

Гранины в качестве биохимических, иммуногистохимических и метаболических маркеров гормонально-неактивных аденом гипофиза

Липатенкова А.К.*, Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Семейство гранинов представляет собой группу гликопротеинов, влияющих на синтез, укомплектовку и секрецию пептидных гормонов и их предшественников, нейротрансмиттеров и факторов роста, а также участвующих в организации гранулярного матрикса и механизмах регуляции после секреции гормонов. Повышение уровня гранинов отмечается в случае нейроэндокринных заболеваний с различной секреторной активностью. Использование гранинов в качестве маркеров гормонально-неактивных аденом, позволило бы диагностировать заболевание на более ранних стадиях, оценить секреторный потенциал, а также с большей точностью выделять аутоиммунные формы поражения гипофиза. Кроме того, гранины могут использоваться в качестве маркеров сопутствующих метаболических нарушений, особенно в отношении кардиоваскулярных заболеваний. *Ключевые слова:* гормонально-неактивные аденомы гипофиза, семейство гранинов, хромогранин А, секретогранин II, секретоневрин, кардиоваскулярные заболевания.

Granins as biochemical, immunohistochemical and metabolic markers of nonfunctioning pituitary adenomas.

Lipatenkova A.K.*, Dzeranova L.K., Pigarova E.A.

Endocrinology Research Centre; 11 Dmitry Ulyanov st., Moscow, Russia, 117036

Resume. Granins are glycoproteins presented in granules of neuroendocrine cells, they regulate secretory pathway that is responsible for controlled delivery of peptides, hormones and neurotransmitters, and growth factors, organization of the granular matrix, and the mechanisms of administration after hormone secretion. The highest accuracy has been observed in neuroendocrine tumors characterized by an intense secretory activity, but its specificity and sensitivity remain very high also in nonfunctioning tumors. The granins application as the markers of nonfunctioning pituitary adenomas would allow the early disease detection, assessment the secretory capacity of tumor, and differential diagnosis with autoimmune forms of pituitary lesions. Furthermore, granins can be used as markers of related metabolic disorders, especially of cardiovascular diseases. *Keywords:* nonfunctioning pituitary adenomas Granins family, chromogranin A, secretogranin II, secretoneurin, cardiovascular diseases.

*Автор для переписки/Correspondence author – a.lipatenkova@gmail.com

Семейство гранинов представляет собой группу гликопротеинов, включающую в себя хромогранины (хромогранин А и В), секретогранины (секретогранин II и III) с молекулярной массой 48, 76 и 67 кДа соответственно и ассоциированные с ними регуляторные белки (7B2, NESP55, proSAAS и VGF), оказывает влияние на синтез, укомплектовку и секрецию пептидных гормонов и их предшественников, нейротрансмиттеров и факторов роста, а также участвуют в организации гранулярного матрикса и механизмах регуляции после секреции гормонов [1].

Хромогранины (ХрА и ХрВ) в крови используют в основном для диагностики, лечения и мониторинга нейроэндокринных образований – опухолей надпочечников, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта. Чувствительность и специфичность определе-

ния плазматических уровней хромогранина А при различных нейроэндокринных заболеваниях варьирует от 70 до 95% [2]. Наиболее высокие уровни гранинов наблюдаются в случае опухолей с выраженной секреторной активностью. Однако хромогранины обнаруживаются и при несекретирующих нейроэндокринных образованиях, что особенно важно для ранней диагностики их скрытой функциональной активности. Определение хромогранinov может быть использовано для скрининговых исследований как неспецифического маркера опухолей нейроэндокринного происхождения.

Проблема диагностики гормонально-неактивных аденом гипофиза (НАГ) остается крайне актуальной, что напрямую связано с тем, что в настоящее время отсутствуют чувствительные и надежные лабораторные

методики, позволяющие на дооперационном этапе определить наличие патологической гормональной секреции среди НАГ. При этом существует несколько теорий возникновения «молчащих» аденом гипофиза, объясняющих отсутствие клинических и лабораторных проявлений имеющейся повышенной секреции гормонов опухолью: нарушенное высвобождение гормонов из клеток опухоли, потеря способности к правильной упаковке в аппарате Гольджи, секреция биологически неактивных молекул, трансляционные и посттрансляционные дефекты синтеза гормонов в аденоме. Другой важной проблемой в диагностике НАГ является возможность приобретения «гормональной активности» образования, особенно что касается синтеза и секреции АКТГ, приводящих к развитию болезни Иценко-Кушинга. Разработка маркера «субклинической» гормональной секреции НАГ, позволила бы оценить секреторный потенциал образования, а также с большей точностью выделять аутоиммунные формы поражения гипофиза — лимфоцитарный гипопизит, имеющие иные подходы к лечению.

Проводятся исследования, оценивающие экспрессию, субклеточное распределение и молекулярные формы хромогранина в ткани НАГ, соотношение результатов иммуногистохимического анализа с уровнем хромогранина А в сыворотке крови. В исследованиях Pawlikowski M. на удаленной ткани иммунопозитивность для хромогранина А отмечалась в 70,7 % НАГ (в 100% в гонадотропиномах и ноль-клеточных аденомах) и повышение уровня ХрА в плазме крови наблюдалось у 50% пациентов, в большей степени в случае гонадотропином и ноль-клеточных аденом [3]. Nobels F. и соавт. продемонстрировали значительное увеличение концентрации хромогранина А после введения ТРГ у пациентов с НАГ и ни у одного в контрольной группе [4], хотя позже Gussi IL с соавт. не смогли полностью подтвердить эти данные, что может быть связано с особенностями дизайна исследования, предрасположенного к влиянию вмешивающихся факторов — например повышение уровня хромогранина А может наблюдаться при различных состояниях, таких как заболевания печени, воспалительные процессы в кишечнике, почечная недостаточность, стресс, прием ингибиторов протонной помпы [5].

Учитывая повышение уровня хромогранина А у пациентов с НАГ, был сделан вывод о возможности использования хромогранина А в качестве биохимического онкомаркера для данных типов опухолей, но ограничением его применения в диагностике является не достаточно высокая чувствительность и специфичность метода. Одним из подходов повышения чувствительности и специфичности ХрА может быть одновременное определение секретогранина II и продукта его протеолиза — секретоневрина, относящихся к семейству гранинов и являющихся составляющей секреторных гранул в различных клетках гипофиза. В экспериментальных работах на гипофизах золотых рыбок и Zhao E. и соавт. продемонстрировано влияние секретогранина II и секретоневрина на синтез лютеинизирующего гормона. Учитывая, что в 60–78% случаев НАГ имеют позитивное окрашивание в отно-

шении ЛГ, ФСГ и альфа-субъединицы, определение уровня секретогранина II и секретоневрина может особенно повысить значимость определения гранинов в качестве биологических маркеров в отношении немых гонадотрофных аденом [6].

Средний возраст постановки диагноза гормонально-неактивных аденом гипофиза составляет 54 ± 9 лет [7], когда симптомы, обусловленные «масс-эффектом» опухоли, часто сочетаются с различными сопутствующими метаболическими нарушениями, в том числе избыточной массой тела, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью и нарушениями углеводного обмена. В данном контексте интересными представляются исследовательские работы, посвященные взаимосвязи между синтезом и секрецией гранинов и различными метаболическими нарушениями.

В работах исследовательских групп Takiyuddin M. и Dimsdale J. было продемонстрировано, что базальные плазматические уровни хромогранина А коррелируют с эффектами симпатического тонуса, непосредственно регулирующего работу сердечно-сосудистой системы [8, 9]. По сравнению с группой контроля (с нормальными показателями АД), у пациентов с артериальной гипертензией отмечаются более высокие уровни хромогранина А и больший выброс хромогранина А в ответ на адренергическую стимуляцию при инсулин-индуцированной гипогликемии [10]. Данные наблюдения согласуются с результатами других исследований, в результате которых выявлена повышенная экспрессия гена хромогранина А в надпочечниках крыс и мышей с наследственной гипертензией, а также фенотипическая ассоциация между повышением уровня хромогранина А и эссенциальной гипертензией [11].

Негликозилированный фрагмент хромогранина А PST повышен у пациентов с эссенциальной гипертензией без и при наличии ожирения, предполагается, что его эффекты вносят вклад в развитие инсулинорезистентности, которая часто сочетается с повышением уровня АД. И наоборот, уровни катепсина CST (фрагмент хромогранина А с антигипертензивным эффектом, ингибитора высвобождения катехоламина), ниже у пациентов с эссенциальной гипертензией, а также у пациентов с нормальными показателями АД, но отягощенной наследственностью по гипертонической болезни [12].

В нескольких исследовательских работах был оценен потенциал хромогранина А в качестве биологического маркера инфаркта миокарда и хронической сердечно-сосудистой недостаточности. Отмечается положительная корреляция между повышением уровней хромогранина А и риском смертности после перенесенного инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома, а также на фоне хронической сердечно-сосудистой недостаточности [13, 14].

В исследовании Zhang A. и соавт. показано, что конкретные генетические вариации хромогранина В (например изменения проксимального промоутера SNP) сопровождаются повышением АД и / или чрезмерным повышением АД в ответ на стрессовый фактор,

что связано с уменьшенным уровнем циркулирующего хромогранина В и гиперсекрецией катехоламинов [15]. Кроме того, у женщин, повышение в плазме хромогранина В связано со снижением секреции катехоламинов и нормальной реакцией АД в ответ на стресс. Учитывая данную обратную связь между хромогранином В и повышением АД или секрецией катехоламинов, было предположено, что экспериментальное нарушение экспрессии хромогранина В приведет к развитию гипертензии. После целевой абляции локуса гена хромогранина В у мышей фиксировалось существенное повышение САД (до 20 мм рт.ст.) и ДАД (до 18 мм рт.ст.), что подтверждает роль хромогранина В в регуляции АД [15].

Секретогранин II также может использоваться в качестве биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний, так как секретогранин II и его фрагменты стимулируют миграцию и пролиферацию миоцитов сосудистой стенки [16] и способны оказывать цитокиноподобные эффекты, стимулируя ангиогенез [17].

Изучение гранинов в качестве маркеров «секреторного потенциала» гормонально-неактивных аденом гипофиза и сопутствующих метаболических нарушений требует дальнейшего исследования. При этом необходимо комплексное определение гранинов в плазме крови и тканях аденом гипофиза с тщательной оценкой клинической симптоматики и сопутствующих метаболических нарушений.

Литература

1. Hendy GN, Bevan S, Mattei M-G and Moulard AJ. Chromogranin A. Clin. Invest Med, 1995;18: 47–65
2. Prestifilippo A., Giusi P., Vitale MP et.al. "Neuroendocrine Tumor", book edited by Anthony Lowell, ISBN 978-953-51-0653-1, Published: June 5, 2012 under CC BY 3.0 license, chapter 2
3. Pawlikowski M., Gruszka A., Radek M., Kunert-Radek J. Chromogranin A in pituitary adenomas: immunohistochemical detection and plasma concentrations. Folia Histochem Cytobiol. 2004;42(4):245–7
4. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Bouillon R., Lamberts SW. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. Eur J Clin Invest. 1998 Jun; 28(6):431–40
5. Gussi IL, Young J., Baudin E., Bidart JM, Chanson P. Chromogranin A as serum marker of pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf). 2003 Nov; 59(5):644–8.
6. Zhao E., Basak A., Wong A., Ko W. et.al. The Secretogranin II-Derived Peptide Secretoneurin Stimulates Luteinizing Hormone Secretion from Gonadotrophs. Neuroendocrinology May 1, 2009 vol. 150 no. 5 2273–2282
7. Schaller B. Gender-related differences in non-functioning pituitary adenomas. Neuro Endocrinol Lett. 2003 Dec;24(6):425–30.
8. Takiyuddin MA, Baron AD, Cervenka JH et.al. Suppression of chromogranin-A release from neuroendocrine sources in man: pharmacological studies., J Clin Endocrinol Metab 1991(72):616–622
9. Dimsdale JE, O'Connor DT, Ziegler M., Mills P., Chromogranin A correlates with norepinephrine release rate. Life Sci, 1992(51):519–525
10. Takiyuddin MA, Parmer RJ, Kailasam MT et.al. Chromogranin A in human hypertension. Influence of heredity. Hypertension, 1995(26):213–220
11. Fries RS, Mahboubi P, Mahapatra NR et.al. Neuroendocrine transcriptome in genetic hypertension: multiple changes in diverse adrenal physiological systems. Hypertension 2004(43):1301–1311
12. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP et.al. Early decline in the catecholamine release-inhibitory peptide catestatin in humans at genetic risk of hypertension. J Hypertens 2002(20):1335–1345
13. Estensen ME, Hognestad A., Syversen U. et.al. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction. Am Heart J 2006 (152) :927.e1–927.e6
14. Jansson AM, Rosjo H., Omland T. et.al. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2009 January; 30(1): 25–32
15. Zhang K., Rao F., Rana BK, Gayen JR et.al. Autonomic function in hypertension; role of genetic variation at the catecholamine storage vesicle protein chromogranin B. Circ Cardiovasc Genet, 2009(2):46–56
16. Wiedermann CJ, Secretoneurin: a functional neuropeptide in health and disease. Peptides, 2000(21):1289–1298
17. Schober M., Howe PR, Sperk G. et.al. An increased pool of secretory hormones and peptides in adrenal medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1989(13):469–474

Липатенкова А.К.	аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: a.lipatenkova@gmail.com
Дзеранова Л.К.	гл.науч.сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: dzeranovalk@yandex.ru
Пигарова Е.А.	ст.науч.сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: kpigarova@gmail.com