

Фермент сукцинатдегидрогеназа (SDH) и его роль при наследственных аденомах гипофиза

Ю.В. Панкратова*, Е.Г. Пржиялковская, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова

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

Резюме. Несмотря на активные исследования в области семейных аденом гипофиза и характеристику пяти наследственных синдромов, более чем у 80–95% пациентов с изолированными семейными аденомами гипофиза (FIPA) генетические дефекты не найдены. Кроме того, в литературе описано более 25 случаев сосуществования феохромоцитом и гипофизарных аденом, что на сегодняшний день не объединено ни в один синдром, генетические дефекты такого сосуществования также не определены. Однако предполагается, что в гипофизарном туморогенезе, при исключении других возможных генетических причин, могут принимать участие варианты зародышевые мутации SDH, что представляется важным аспектом изучения в ближайшей перспективе. Так, зародышевые мутации SDH были обнаружены у пациентов с неактивной аденомой гипофиза и гигантской соматотропиновой гипофиза с агрессивным характером роста. Продолжение генетических исследований, изучение мутаций в генах SDHD, SDHB, SDHC, SDHA и их распространенности у пациентов с семейными аденомами гипофиза или с фенотипами множественных эндокринных неоплазий без мутаций в генах *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *AIP*, а также гистологические исследования удаленных тканей могут обеспечить большую ясность о роли мутаций в SDH в эндокринном, и, в частности, гипофизарном туморогенезе. *Ключевые слова:* опухоли гипофиза, зародышевые мутации SDH, *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *AIP*.

The enzyme succinate dehydrogenase (SDH) and its role in hereditary pituitary adenomas

Pankratova Iu.V.*, Przhialkovskaya E.G., Pigarova E.A., Dzeranova L.K.

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitry Ulyanova dom 11, Moscow, Russia, 117036

Abstract. Despite active research involving familial pituitary adenomas and characterization of five hereditary syndromes, the genetic defects in more than 80–95% of patients remain not found. Besides, there is more than 25 cases of coexistence of pheochromocytomas and pituitary adenomas described in literature that up to date is not integrated in any syndrome; genetic defects of such coexistence also aren't defined. However it is supposed that in pituitary tumorigenesis, germline mutations of SDH can take part that is obviously important aspect of further investigation. Germline mutations of SDH were found in patients with different phenotypes of pituitary adenomas. Studying of mutations in genes SDHD, SDHB, SDHC, SDHA and their prevalence in patients with familial pituitary adenomas or with phenotypes of multiple endocrine neoplasia without mutations in *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *AIP* genes can provide clarity in a role of mutations in SDH in endocrine and in particular pituitary tumorigenesis. *Keywords:* pituitary adenomas, germline mutations SDH, *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *AIP*.

*Автор для переписки/Correspondence author – pankratov.po@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET2013410-15

Генетика семейных аденом гипофиза

Аденомы гипофиза – это группа функционально разнообразных новообразований с относительно высокой распространенностью среди населения: по данным аутопсий – 14,4–27%, по данным МРТ/КТ – 15–22,5% [14]. Подавляющее большинство аденом гипофиза возникает спорадически и хорошо поддается медикаментозной терапии, достаточно редко рецидивирует после оперативного лечения. К настоящему времени известен ряд генетических синдромов, в рамках которых, наряду с опухолевым процессом в различных эндокринных и неэндокринных железах, возможно развитие опухолей гипофиза – это множественная эндокринная неоплазия типа 1 (МЭН 1), множественная эндокринная неоплазия типа 4 (МЭН 4), комплекс Карни, синдром Мак-Кьюн-Олбрайта.

Кроме того, среди семейных аденом выделены также изолированные семейные аденомы гипофиза (FIPA).

Мутации в гене *MEN1* – гене-супрессоре опухолевого роста, локализованном на хромосоме 11q13, содержащем 10 экзонов и кодирующем белок менин, ответственны за развитие МЭН 1, в рамках которой развивается опухолевая трансформация сразу нескольких эндокринных желез, в том числе аденогипофиза. Наиболее часто поражаются околощитовидные железы, поджелудочная железа, нейроэндокринные клетки кишечника [42].

Мутациями в гене *CDKN1B* обусловлена МЭН 4. Этот ген кодирует ингибитор клеточного цикла p27Kip1, также предполагаемый супрессор опухолевого роста. Пациенты с МЭН 4 несут различные гетерозиготные

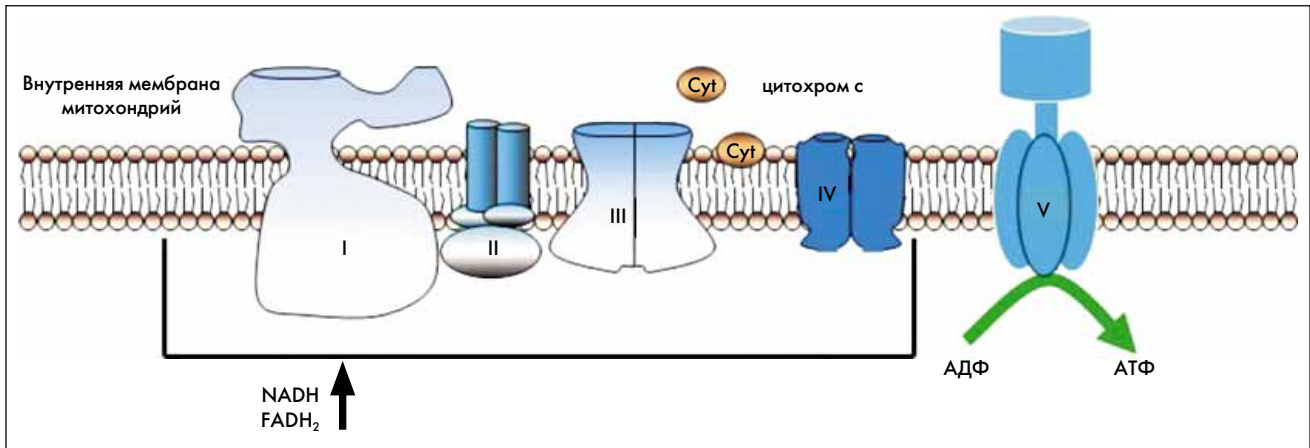


Рис. 1. Комплексы дыхательной цепи. Адаптировано [16].

мутации в *p27Kip1* [36]. Хотя количество пациентов с МЭН 4 достаточно небольшое, открытие этого синдрома продемонстрировало новую роль гена *CDKN1B* в развитии эндокринных неоплазий, в том числе аденом гипофиза.

Мутации в гене регуляторной α -субъединицы протеинкиназы А (*PRKARIA*) обнаруживаются у 75% пациентов с Карни-комплексом, с аутосомно-доминантным наследованием и множественными эндокринными неоплазиями, которые могут сопровождаться различными миксомами или фибромами внутренних органов и/или кожи [30].

Мутации *GNAS1* гена приводят к гиперактивности $G\alpha$ -белка, который вызывает костную дисплазию в рамках синдрома Мак-Кьюн-Олбрайта, но опухоли гипофиза встречаются достаточно редко [10].

FIPA — это опухоли, которые, в сравнении со спорадическими случаями аденом гипофиза, обладают более агрессивным течением и быстрым ростом, чаще развиваются в молодом или даже детском возрасте, характеризуются инвазивным характером роста, резистентностью к имеющейся медикаментозной терапии, высокой частотой рецидивирования после хирургического лечения [43]. Важный шаг в исследовании патогенеза семей FIPA сделан с предложением кандидата локуса на хромосоме 11q13. Впоследствии выявлены мутации в гене, в регионе кодирования арил-углеводородного рецептора (AHR) — взаимодействующего белка (*AIP*) в семьях с соматотропинами. В настоящее время описано множество мутаций *AIP*, ответственных за развитие аденом гипофиза [25]. Пенетрантность аденом гипофиза в *AIP*-положительных семьях FIPA неполная и колеблется в широких пределах от 10 до 90%. Восемьдесят пять процентов *AIP*-позитивных пациентов имеют соматотропинили соматотропин+пролактин-продуцирующие опухоли, в 10% случаев развиваются пролактиномы, в 5% случаев — неактивные аденомы гипофиза. При этом в одной семье могут развиваться различные по гормональной секреции типы опухолей гипофиза [1]. Мутации в гене *AIP*, по данным европейских авторов, выявляются у порядка 15–25% семей [11], тогда как в российской популяции роль данного гена представляется минимальной.

При этом, несмотря на активные исследования в области семейных аденом гипофиза и характеристику пяти наследственных синдромов, более чем у 80–95% пациентов с изолированными семейными аденомами гипофиза (FIPA) генетические дефекты не найдены. Выявление новых генов-кандидатов, кодирующих субъединицы SDH — сукцинатдегидрогеназы, и их дефекты, связанные с развитием аденом гипофиза, представляет большой интерес для дальнейшего поиска. Для полного понимания роли этого фермента в туморогенезе необходимо иметь представление о его функциях, местоположении, структуре и ключевых моментах в биохимических процессах, которые он опосредует.

SDH — комплекс II дыхательной электронтранспортной цепи митохондрий

Универсальным источником энергии для всех биохимических процессов, протекающих в живых системах, является аденозинтрифосфат — АТФ. АТФ формируется путем присоединения остатка ортофосфорной кислоты к АДФ в ходе 2 основных процессов — субстратного фосфорилирования и окислительного фосфорилирования.

Субстратное фосфорилирование осуществляется в результате гликолиза — процесса, не требующего участия мембранных ферментов, с помощью которого глюкоза превращается в пируват. Далее, при наличии аэробных условий, пируват поступает в митохондрии для окисления с помощью пируватдегидрогеназы и других ферментов цикла трикарбоновых кислот. В процессе гликолиза и в цикле трикарбоновых кислот образуется небольшое количество АТФ, но продуцируется два основных биоэнергетических продукта, NADH и FADH₂, для обеспечения последующего синтеза АТФ путем окислительного фосфорилирования.

Окисление NADH и FADH₂ и само окислительное фосфорилирование АДФ до АТФ происходит во внутренних митохондриальных комплексах I–IV электронтранспортной дыхательной цепи с помощью АТФ-синтазы (комплекс V). Таким образом, при нормальных кислородных условиях кислорода основная часть АТФ образуется путем окислительного фосфорилирования в электронтранспортной дыхательной цепи [22].

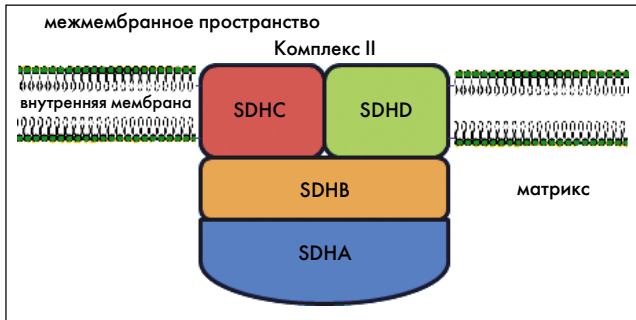


Рис. 2. Субъединицы SDH, схематическое изображение.
SDH – супрессор опухолевого роста.

Дыхательная электронтранспортная цепь митохондрий – система структурно и функционально связанных трансмембранных белков и переносчиков электронов, с помощью которой формируется запас энергии в виде АТФ в ходе окисления NADH и FADH₂ в процессе аэробного дыхания [46].

Дыхательная цепь состоит из 4 белковых комплексов, встроенных во внутреннюю мембрану митохондрий. 5-й комплекс рассматривается отдельно, представляя собой АТФ-синтетазу, непосредственно при помощи которой образуется энергия АТФ [40].

I комплекс цепи – это NADH – дегидрогеназа. Функция этого комплекса заключается в окислении NADH, принятии от нее электронов и передаче их на убихинон.

Сукцинатдегидрогеназа представляет собой II комплекс дыхательной электронтранспортной цепи. Основными функциями являются восстановление FAD, обеспечение передачи электронов от FADH₂ к железо-серным белкам внутренней мембраны митохондрий, в конечном счете, электроны переносятся на коэнзим Q.

III комплекс – коэнзим Q-цитохром с-оксидоредуктаза, переносит электроны с убихинона на цитохром С, расположенный на внутренней мембране митохондрий.

IV комплекс дыхательной электронтранспортной цепи передает электроны от цитохрома на кислород с образованием воды.

SDH – II комплекс – это гетеротетрамерный интегрированный мембрано-протеиновый комплекс, участвующий как в процессе окислительного фосфорилирования, перенося электроны по дыхательной цепи, так и в критических реакциях цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), катализируя окисление сукцината до фумарата [35].

Комплекс SDH связан с внутренней мембраной митохондрий, имеет сложную структуру и состоит из 4 субъединиц, включая 2 гидрофильные субъединицы – SDHA и SDHB, которые вместе образуют каталитический центр энзима, и 2 гидрофобные субъединицы – SDHC и SDHD [45].

Субъединица SDHA-флавопротеин – белок, кодируемый у человека *SDHA* геном. Ген располагается на 5 хромосоме, (сегмент p15), состоит из 15 экзонов [24]. SDHA-протеин содержит ковалентно присоединенный кофактор FAD (флавинадениндинуклеотид) через остаток гистидина и участок

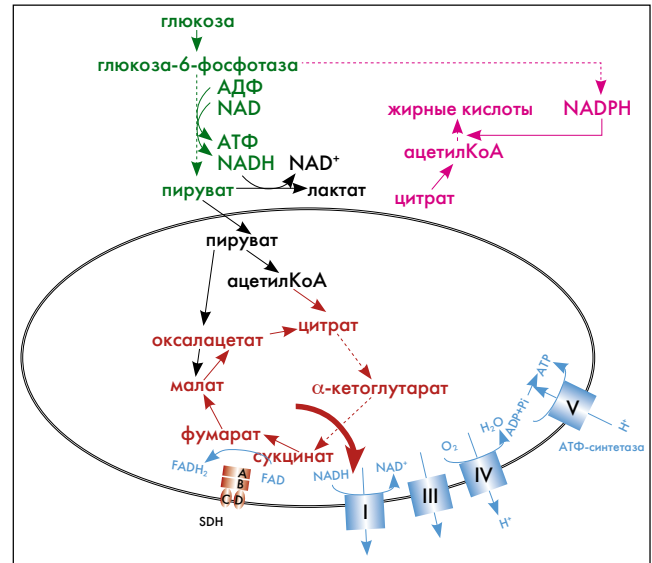


Рис. 3. Субстратное и окислительное фосфорилирование.
Адаптировано [27].

связывания для окисления сукцината. Основная функция SDHA заключается в превращении сукцината в фумарат, что преобразует FAD в FADH₂. Электроны FADH₂ передаются субъединице SDHB.

SDHB кодируется у человека *SDHB* геном, располагающимся на 1 хромосоме в локусе p36.1-p35, состоящем из 8 экзонов [26]. Данный белок содержит 3 железо-серных (Fe/S) кофактора, через которые опосредуется транспорт электронов от SDHA к SDHC и SDHD и, в конечном счете, к убихинону [45].

Субъединицы SDHC и SDHD представляют собой гидрофобный димер, окруженный фосфолипидным слоем внутренней мембраны митохондрий. Они образуют и стабилизируют участки связывания для убихинона, кроме того, с этими субъединицами ассоциирован также фрагмент гема.

SDHC кодируется геном *SDHC*. Ген состоит из 6 экзонов, расположен на 1 хромосоме q21 [23]. Субъединица SDHD – одна из трансмембранных субъединиц, кодируемая геном *SDHD*. Ген располагается на 11 хромосоме, локус 11q23 [23].

Сукцинат-связывающий участок SDHA и убихинон-связывающий участок, сформированный His207 субъединицы B, Ser27 и Arg31 субъединицы C и Tyr83 субъединицы D, взаимодействуют между собой с помощью железо-серных участков SDHB [40].

Опухолевые клетки, поглощая глюкозу в условиях высоких темпов роста и скорости пролиферации, обладают высокой степенью митохондриальной активности. Причем АТФ преимущественно образуется в ходе менее эффективного способа образования АТФ – в ходе гликолиза, феномен, хорошо известный для опухолевых клеток как метаболический гликолитический сдвиг [18]. Существуют свидетельства, что такой сдвиг обеспечивает опухолевым клеткам устойчивость к апоптозу [39].

Кроме того, усиленный гликолиз сопровождается избыточным накоплением лактата, создавая кислую среду, токсичную для нормальных клеток и способствующую опухолевой инвазии. Усиление активности

Таблица 1

Нуклеотид ДНК	Зародышевые мутации SDHB	
	Аминокислотные изменения	Экзон
c.17_35del19	p.Ala6fs	1 [2]
c.127G>C	p.Ala43Pro	2 [20]
c.137G>A	p.Arg46Gln	2 [21]
c.166_170delCCTCA	p.Pro56fs	2 [33]
c.268C>T	p.Arg90X	3 [9]
c.423+1G>C	Splice defect	Intron4 [34]
c.587G>A	p.Cys196Tyr	6 [3]
c.620_621delTTG	p.L207fs	6 [20]
c.688C>T	p.Arg230Cys	7 [20]
c.689G>A	p.Arg230His	7 [4]
c.725G>A	p.Arg242His	7 [3]
c.785G>A	p.Cys253Tyr	7 [4]
c.1-?_72+?del	DEL EXON 1	[13]
c.73-?_843+?del	DEL EXON 3-8	[2]

гликолиза опухолевыми клетками в аэробных условиях связано с потерей или дефектами митохондриальных комплексов, ответственных за процесс окислительного фосфорилирования, что сопровождается развитием гипоксического состояния в клетках опухолей и активацией фактора HIF-1 α (гипоксия-индуцибельный фактор) и VEGF (васкулоэндотелиальный фактор роста), запускающих процессы роста и ангиогенеза [15].

При нормоксии уровень белка HIF-1 α очень низок из-за постоянной его деградации специфическим ферментом. В условия опухолевой гипоксии HIF-1 α избегает этой деградации [27].

После ряда преобразований HIF-1 α способствует экспрессии генов, вовлеченных в процесс усиления метаболизма глюкозы путем гликолиза, активируя ряд гликолитических ферментов, а также в процесс ангиогенеза. Таким образом, высокая активность фактора HIF-1 α или низкая степень его деградации в опухоли говорит о высокой степени «выживаемости» опухоли. Предполагается, что нарушению деградации HIF-1 α , его накоплению и активации способствуют дефекты SDH, которые приводят к накоплению сукцината, что как раз и ингибирует фермент, разрушающий HIF-1 α [27].

На основе изученного механизма гликолитического сдвига в опухолевых клетках в настоящее время проводятся клинические испытания новых терапевтических стратегий в отношении лечения опухолей путем ингибирования гликолиза для сдвига в сторону окислительного фосфорилирования, переводя клетки в режим нормального метаболизма [31].

Таким образом, изменения митохондрий вследствие мутаций метаболических ферментов, а в частности, в SDH, могут быть одним из ключевых аспектов канцерогенеза.

Мутации в генах SDHA, SDHB, SDHC, SDHD и их роль в нейроэндокринных заболеваниях

SDHA

До совсем недавнего времени генетически установленной связи между мутациями SDHA и нейроэндо-

кринными заболеваниями не было установлено. Четко лишь было известно, что биаллельные мутации SDHA приводят к редкому, тяжелому неврологическому заболеванию – синдрому Ли – подострой некротической энцефаломиелопатии, поражающей центральную нервную систему и не имеющей в настоящее время эффективного лечения [37].

Первой выявленной мутацией SDHA была гетерозиготная зародышевая мутация p.Arg589Trp, ассоциированная с катехоламинпродуцирующей абдоминальной параганглиомой [5]. Авторами *in vivo* и *in vitro* четко продемонстрировано, что мутации SDHA приводят к потере SDH-ферментативной активности в опухолевых тканях [5].

В крупном исследовании 316 феохромоцитом и параганглиом на экспрессию SDHA был выполнен сиквенс анализ SDHA в 6 опухолях, которые иммуногистохимически оказались негативны к SDHA.

В 4 из них была выявлена зародышевая мутация SDHA c.91C->T (p.Arg31X). В одном случае выявлена зародышевая миссенс-мутация SDHA c.1753C->T (p.Arg585Trp) [28].

В недавнем исследовании описана зародышевая мутация SDHA (c.1873C>T, p.His625Tyr). Мутация выявлена у пациентки 46 лет с каротидной параганглиомой, а также, что важно для понимания механизмов гипофизарного туморогенеза, у ее сына с гормонально-неактивной макроаденомой гипофиза [12]. Иммуногистохимический анализ резецированных параганглиомы и аденомы показал потерю экспрессии SDHA и SDHB в обеих опухолях, с сохранением окрашивания в неопухолевых тканях, что заставляет предположить наличие непосредственной взаимосвязи между зародышевыми SDH-мутациями и возникновением опухолей гипофиза в случаях, когда исключены другие известные генетические причины.

SDHB

Большинство феохромоцитом и параганглиом являются спорадическими или встречаются в рамках известных наследственных синдромов. Мутации SDHB – совсем недавно выявленная генетическая причина возникновения параганглиом [17].

Более того, зародышевые мутации SDHB признаются фактором, определяющим злокачественность феохромоцитом/параганглиом и предиктором плохого прогноза, в то время как основная часть спорадических феохромоцитом являются доброкачественными [29].

На сегодняшний день описано большое количество мутаций SDHB, ассоциированных с нейроэндокринными неоплазиями (табл. 1).

Так, в одном из исследований в 23 случаях из 54 со злокачественными феохромоцитомами/параганглиомами (злокачественность оценивалась по наличию метастазов и гистологически подтвержденной инвазии в лимфатические узлы) были обнаружены зародышевые мутации SDHB [2].

Brouwers F. с соавт. продемонстрировали наличие мутации SDHB в 13 случаях из 44 со злокачественными параганглиомами [6].

Среднее время появления метастазов для пациентов с наличием *SDHB* мутаций — всего 4 месяца, в сравнении с 20 месяцами для пациентов без мутаций [2].

Таким образом, достаточно большая когорта пациентов с феохромоцитомами/параганглиомами нуждается в оценке наличия *SDHB*-мутаций, обнаружение которых будет своеобразным предиктором для последующего метастазирования и фактором, определяющим выбор более агрессивной терапии на ранних этапах.

SDHC и SDHD

Зародышевые мутации *SDHC* и *SDHD* широко описаны для наследственных параганглиом, носящих своеобразное название «синдром параганглиомы-феохромоцитомы». Впервые мутация *SDHD* описана в 2000 г. [7]. Мутантные аллели *SDHD* приводят к потере функциональной активности комплекса II электронтранспортной цепи [19].

По имеющимся в иностранной литературе данным, более 95 наблюдений описывают варианты зародышевые мутации *SDH* у пациентов с наследственным «синдромом параганглиомы-феохромоцитомы» [38].

Кроме того, варианты мутации *SDH* описаны для опухолей желудочно-кишечного тракта [32], почек, в том числе семейной почечно-клеточной карциномы, в частности для мутации *p.Arg11His*, *p.Arg46X*, *p.Arg46Gln* *SDHB* [44, 41], что подтверждает факт ассоциации вариантов зародышевых мутаций *SDH* с различными нейроэндокринными опухолями.

Особый интерес для исследования еще неуточненных механизмов патогенеза гипофизарного опухоленеза имеет наблюдение Paraskevi Хеккуки с соавт., которые описали пациента с соматотропин-продуцирующей опухолью гипофиза в сочетании с множественными активными параганглиомами.

Генетическое исследование доказало наличие инактивирующей мутации *SDHD c.298_301delACTC* при отсутствии мутаций в генах *MEN1*, *AIP* и *CDKN1B* [47].

В литературе описано более 25 случаев сосуществования феохромоцитомы и гипофизарных аденом, что на сегодняшний день не объединено ни в один синдром [8].

Однако в большинстве случаев генетический анализ не был проведен в силу различных причин, и остается только предполагать возможную роль мутаций *SDH*, что представляется важным аспектом изучения в ближайшей перспективе, так как все современные случаи возникновения наследственных аденом гипофиза при исключении известных генетических причин кажутся весьма убедительными для исследования мутаций *SDH*.

При этом, принимая во внимание уже имеющиеся результаты исследования Dwight Т. с соавт. [12], Хеккуки Р. с соавт. [47], можно предположить, что варианты мутации *SDH* могут приводить к различным фенотипам гипофизарных опухолей с типичными признаками агрессивного характера роста. Так, у Dwight Т. с соавт. [12] — это неактивная аденома гипофиза, у Хеккуки Р. с соавт. [47] — гигантская соматотропинома с инвазивным характером роста и плохим ответом на терапию аналогами соматостатина. Продолжение генетических исследований, изучение мутаций в генах *SDHD*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHA* и их распространенности у пациентов с семейными аденомами гипофиза или с фенотипами множественных эндокринных неоплазий без мутаций в генах *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA*, *AIP*, а также гистологические исследования удаленных тканей могут обеспечить большую ясность о роли мутаций в *SDH* в эндокринном, и, в частности, гипофизарном опухоленезе.

Литература

1. Далантаева Н.С., Дедов И.И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза. Ожирение и метаболизм. 2013; 2(35): 3–10.
2. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, Bertagna X, Schlumberger M, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP, Pierre-François Plouin. Succinate Dehydrogenase B Gene Mutations Predict Survival in Patients with Malignant Pheochromocytomas or Paragangliomas. JCEM. 2007; 92: 3822–3828.
3. Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, Skoldberg F, Husebye ES, Eng C, Maher ER. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. Am J Hum Genet. 2001; 69: 49–54.
4. Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Stropf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. J Clin Oncol. 2005; 23: 8812–8818.
5. Burnichon N, Briere JJ, Libe R, Vescovo L, Riviere J, Tissier F, Jouanno E, Jeunemaitre X, Benit P, Tzagoloff A, Rustin P, Bertherat J, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. Hum Mol Genet. 2010 August 1; 19(15): 3011–3020.
6. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, Kant JA, Adams KT, Linehan WM, Pacak K. High Frequency of SDHB Germline Mutations in Patients with Malignant Catecholamine-Producing Paragangliomas: Implications for Genetic Testing. JCEM. 2006; 91: 4505–4509.
7. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, van der May A, Taschner PEM, Rubinstein WS, Myers EN, Richard 3rd CW, Cornelisse CJ, Devilee P, Devlin B. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. Science. 2000; 287: 848–851.
8. Breckenridge SM, Hamrahian AH, Faiman C, Suh J, Prayson R, Mayberg M. Coexistence of a pituitary macroadenoma and pheochromocytoma: a case report and review of the literature. Pituitary. 2003; 6: 221–225.
9. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, Crosson M, Dahia PL, Elston M, Gimm O et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. JCEM 2006; 91: 827–836.
10. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskletal manifestations of fibrous dysplasia Orphanet. J Rare Dis. 2012; 7(Suppl 1): S4.
11. Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA, Grossman AB, Korbonits M. Trends Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). Endocrinol Metab. 2010 Jul; 21(7): 419–27.
12. Dwight T., Mann K., Benn DE., Robinson B G., McKelvie P, Gill AJ., Winship I, and CliftonBligh RJ. Familial SDHA Mutation Associated With Pituitary Adenoma and Pheochromocytoma/Paraganglioma. JCEM. 2013; 98: E1103–E1108.
13. Douwes Dekker PB, Hogendoorn PC, Kuipers-Dijkshoorn N, Prins FA, van Duinen SG, Taschner PE, van der Mey AG, Cornelisse CJ. SDHD mutations in head and neck paragangliomas result in destabilization of complex II in the mitochondrial respiratory chain with loss of enzymatic activity and abnormal mitochondrial morphology. J Pathol. 2003; 201: 480–486.
14. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. Cancer. 2004; 101: 613–619.
15. Eng C, Kiuru M, Fernandez MJ, Aaltonen LA. A role for mitochondrial enzymes in inherited neoplasia and beyond. Nat Rev Cancer. 2003 Mar; 3(3): 193–202.
16. Fogg VC., Lanning NJ, MacKeigan JP. Mitochondria in cancer: at the crossroads of life and death. Chin. J Cancer. 2011 August; 30(8): 526–539.

17. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ., Kant JA, Adams KT, Linehan WM, Pacak K. High Frequency of SDHB Germline Mutations in Patients with Malignant Catecholamine-Producing Paragangliomas: Implications for Genetic Testing. *JCEM*. 2006; 91: 4505–4509.
18. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer*. 2004. Nov; 4(11): 891–9.
19. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Mourad JJ, Plouin PF, Corvol P, Rotig A, Jeunemaitre X. The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of the complex II in the mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet*. 2001; 69: 1186–1197.
20. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, Khau Van Kien P, Corvol P, Plouin PF, Jeunemaitre X. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res*. 2003; 63: 5615–5621.
21. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Kerlan V, Plouin PF, Rotig A, Jeunemaitre X. Functional consequences of a SDHB gene mutation in an apparently sporadic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 4771–4774.
22. Granchi C, Minutolo F. Anti-cancer agents counteracting tumor glycolysis. *ChemMedChem*. 2012 August; 7(8): 1318–1350.
23. Hirawake H, Taniwaki M, Tamura A, Kojima S, Kita K. Cytochrome b in human complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase): cDNA cloning of the components in liver mitochondria and chromosome assignment of the genes for the large (SDHC) and small (SDHD) subunits to 1q21 and 11q23. *Cytogenet. Cell Genet*. 1997; 79 (1–2): 132–8.
24. Hirawake H, Wang H, Kuramochi T, Kojima S, Kita K. Human complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase): cDNA cloning of the flavoprotein (Fp) subunit of liver mitochondria. *J. Biochem*. July 1994; 116 (1): 221–7.
25. Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Guasti L, J Chapple P, Trivellini G, Gueorguiev M, Guegan K, Stals K, Khoo B, Kumar AV, Ellard S, Grossman AB, Korbonits M. Characterization of Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein (AIP) Mutations in Familial Isolated Pituitary Adenoma Families Human Mutation. 2010 August; 31(8): 950–960.
26. Kita K, Oya H, Gennis RB, Ackrell BA, Kasahara M. Human complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase): cDNA cloning of iron sulfur (Ip) subunit of liver mitochondria. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. January 1990; 166 (1): 101–8.
27. King A, Selak M A and Gottlieb E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene*. 2006; 25: 4675–4682.
28. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, Burnichon N, Bram van Gessel, Oudijk L, Badoual C, Gadessaud N, Venisse A, Bayley Jean-Pierre, Marieke F. van Dooren, Wouter W. de Herder, Tissier F, Pierre-François Plouin, Francien H. van Nederveen, Winand NM Dinjens, Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Ronald R. de Krijger. SDHA Immunohistochemistry Detects Germline SDHA Gene Mutations in Apparently Sporadic. Paragangliomas and Pheochromocytomas. *JCEM*. 2011; 96: E1472–E1476.
29. Lorient C, Burnichon N, Gadessaud N, Vescovo L, Amar L, Libé R, Bertherat J, Plouin PF, Xavier J, Gimenez-Roqueplo AP, Favier J. Epithelial to Mesenchymal Transition Is Activated in Metastatic Pheochromocytomas and Paragangliomas Caused by SDHB Gene Mutations. *JCEM*. 2012; 97: E954–E962.
30. Kirschner LS. *Mol Cell Endocrinol*. PRKAR1A and the evolution of pituitary tumors. 2010 September 15; 326(1–2): 3–7.
31. Madhok BM, Yeluri S, Perry SL, Hughes TA, Jayne DG. Review Targeting glucose metabolism: an emerging concept for anticancer therapy. *Am J Clin Oncol*. 2011 Dec; 34(6): 628–35.
32. McWhinney SR, Pasini B, Stratakis CA, International Carney Triad and Carney-Stratakis Syndrome Consortium Familial gastrointestinal stromal tumors and germline mutations. *N Engl J Med*. 2007 Sep 6; 357(10): 1054–6.
33. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, Buchta M, Franke G, Klisch J, Bley TA, Hoegerle S, Boedeker CC, Opocher G, Schipper J, Januszewicz A, Eng C, European-American Paraganglioma Study Group. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 2004; 292: 943–951.
34. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J et al. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma *N Engl J Med* 2002; 346: 1459–1466.
35. Oyedotun KS, Lemire BD The quaternary structure of the *Saccharomyces cerevisiae* succinate dehydrogenase. Homology modeling, cofactor docking, and molecular dynamics simulation studies. *J Biol Chem*. 2004 Mar 5; 279(10): 9424–31.
36. Pellegata NS. *MEN X and MEN 4 Clinics* (Sao Paulo). 2012 April; 67(Suppl 1): 13–18.
37. Parfait B, Chretien D, Rotig A, Marsac C, Munnich A, Rustin P. Compound heterozygous mutations in the flavoprotein gene of the respiratory chain complex II in a patient with Leigh syndrome. *HumGenet*. 2000; 106: 236–243.
38. Pasini B, Constantine A. Stratakis SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours. *J Intern Med*. 2009 July; 266(1): 19–42.
39. Robey RB, Hay N. Mitochondrial hexokinases: guardians of the mitochondria. *Cell Cycle*. 2005 May; 4(5): 654–8.
40. Rutter J, Winge DR, Schiffman JD. Succinate Dehydrogenase—Assembly, Regulation and Role in Human Disease. *Mitochondrion*. 2010 June; 10(4): 393–401.
41. Ricketts C, Woodward ER, Killick P, Morris MR, Astuti D, Latif F, Maher ER Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Sep 3; 100(17): 1260–2.
42. Thakker R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24(3): 355–70.
43. Vandeva S, Jaffrain-Rea ML, Daly AF, Tichomirowa M, Zacharieva S, Beckers A. The genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun; 24(3): 461–76.
44. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, Virta SK, Peczkowska M, Morrison CD, Lehtonen R, Januszewicz A, Järvinen H, Juhola M, Mecklin JP, Pukkala E, Herva R, Kiuru M, Nupponen NN, Aaltonen LA, Neumann HP, Eng C. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet*. 2004 Jan; 74(1): 153–9.
45. Yankovskaya V, Horsefield R, et al. Architecture of succinate dehydrogenase and reactive oxygen species generation. *Science*. 2003; 299(5607): 700–704.
46. Zhang J, Fremman FE, et al. Structure of electron transfer flavoprotein-ubiquinone oxidoreductase and electron transfer to the mitochondrial ubiquinone pool. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(44): 16212–16217.
47. Xekouki P, Pacak K, Almeida M, Christopher A, Wassif, Rustin P, Nesterova M, de la Luz Sierra M, Matro J, Ball E, Azevedo M, Horvath A, Lyssikatos Ch, Quezado M, Patronas N, Ferrando B, Pasini B, Lytras A, Tolis G, and Stratakis CA Succinate Dehydrogenase (SDH) D Subunit (SDHD) Inactivation in a Growth-Hormone-Producing Pituitary Tumor: A New Association for SDH? *JCEM*. 2012; 97: E357–E366.

Панкратова Ю.В.	аспирант отделения нейроэндокринологий и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: pankratov.po@yandex.ru
Пржиялковская Е.Г.	научный сотрудник отделения нейроэндокринологий и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
Пигарова Е.А.	старший научный сотрудник отделения нейроэндокринологий и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: kpigarova@gmail.com
Дзеранова Л.К.	главный научный сотрудник, д.м.н. отделения нейроэндокринологий и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: dzeranovalk@yandex.ru