

Исследование частоты встречаемости генетических нарушений в регионах 9p21(p16), 17p13 (TP53) и 11q13 (CCND1) в тканях аденом гипофиза методом флуоресцентной гибридизации *insitu*

Е. В. Резников¹, И. В. Kleina¹, С. П. Казаков^{1,2,7}, Ш. Х. Гизатуллин^{1,5,6}, А. Ю. Григорьев^{3,4}

- ¹ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва, Россия
- ² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), Москва, Россия
- ³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия
- ⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет Медицины» Минздрава России, Москва, Россия
- ⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
- ⁶ ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» Минобрнауки России, Москва, Россия
- ⁷ Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Проведено исследование с участием 14 (контрольная группа) и 38 (опытная группа) пациентов. В опытной группе исследовались различные по морфологии и гормонпродукции аденомы гипофиза методом флуоресцентной гибридизации *insitu* (FISH). Исследованию подвергалась ДНК гена p16 в регионе 9p21, ген TP53 в регионе 17p13 и ген CCND1 на хромосоме 11q13 на предмет частоты встречаемости таких нарушений как делеция/инактивация, дупликация или полисомия. Нами обнаружены делеции/инактивации в регионе 9p21. Это исследование подтверждает, что в опытной группе существует связь продуцирующего соматотропный гормон аденом гипофиза с выключением или делецией в регионе 9p21. Также мы обнаружили дупликации 9p21 и полисомии по 9 хромосоме. Предполагаем, что дупликации связаны с эпигенетическими нарушениями. Гиперметилирование промотора CDKN2A – частый механизм инактивации этого гена. Наибольшая частота делеции в 17P13 (TP53) выявлена в группе нефункционирующих аденом гипофиза. Наше исследование подтверждает, что делеция 17P13 приводит к снижению экспрессии TP53. Соматотропиномы демонстрируют высокий процент делеций и дупликаций, что, вероятно, отражает наличие как потерь, так и компенсаторных генетических перестроек, например, накопление мутантных форм p53. Делеция/инактивация умеренно встречались в соматотропиномах и тиреотропиномах, хотя CCND1 – онкоген, и его утрата не является типичной для опухолевых процессов, но при комплексных перестройках может наблюдаться утрата 11q13.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденома гипофиза, мутации, делеция, дупликация, полисомия, регионы хромосом, 9p21, 17p13, 11q13, цитогенетика, флуоресцентная гибридизация *insitu*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Investigation of the frequency of genetic disorders in the regions 9p21, 17p13 (TP53), and 11q13 (CCND1) in the tissues of pituitary adenomas by fluorescent hybridization *insitu*

E. V. Reznikov¹, I. V. Kleina¹, S. P. Kazakov^{1,2,7}, Sh. Kh. Gizatullin^{1,5,6}, A. Yu. Grigoriev^{3,4}

- ¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia
- ² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow, Russia
- ³ National Medical Research Center of Endocrinology named after academician I. I. Dedov, Moscow, Russia
- ⁴ Russian University of Medicine, Moscow, Russia
- ⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia
- ⁶ Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia
- ⁷ Russian Association of Medical Laboratory Diagnostics, Moscow, Russia

SUMMARY

A study was conducted involving 14 patients in the control group and 38 patients in the experimental group. In the experimental group, pituitary adenomas of various morphologies and hormone profiles were examined using fluorescence *in situ* hybridization (FISH). The analysis targeted DNA regions of the CDKN2A gene at 9p21, the TP53 gene at 17p13, and the CCND1 gene on chromosome 11q13. The objective was to assess the frequency of genetic alterations such as deletions/inactivations, duplications, or polysomy. The results revealed deletions/inactivations at

9p21, supporting the hypothesis that prolactin-secreting pituitary adenomas are associated with inactivation or deletion in this region. Additionally, duplications of 9p21 and polysomy of chromosome 9 were observed. It is hypothesized that duplications may be related to epigenetic dysregulation, such as hypermethylation of the CDKN2A promoter, which is a common mechanism of gene inactivation. The highest frequency of deletions was detected at 17p13 (the TP53 gene), particularly in non-functioning pituitary adenomas. These findings confirm that deletion of 17p13 leads to reduced TP53 expression, potentially contributing to tumor development. In somatotropinomas, a high percentage of deletions and duplications was observed, likely reflecting both gene losses and compensatory genetic rearrangements, such as accumulation of mutant p53 forms. Deletions or inactivations of the 11q13 region (CCND1) were moderate and not characteristic of tumor processes, as loss of the CCND1 oncogene is generally not associated with tumorigenesis. However, complex genetic rearrangements may include the loss of the 11q13 region.

KEYWORDS: pituitary adenoma, mutations, deletion, duplication, polysomy, chromosome regions, 9p21, 17p13, 11q13, cytogenetics, fluorescence in situ hybridization.

CONFLICT OF INTEREST: All authors declare no conflict of interest.

Введение

Онкологические заболевания остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире. Исследование молекулярных и генетических механизмов, лежащих в основе опухолевого роста, представляет собой один из ключевых подходов к пониманию патогенеза опухолей и разработке эффективных стратегий диагностики и лечения [1–3]. Представляет определенный научный интерес исследование молекулярных и генетических нарушений в нейроэндокринных опухолях, основанных на анализе рецепторного аппарата тканей клеток и генетических нарушений, характеризующих апоптоз и пролиферацию опухолевого клона [4–10].

Аденомы гипофиза, являясь доброкачественными нейроэндокринными новообразованиями, служат ценным объектом для изучения механизмов опухолеобразования. Несмотря на доброкачественный характер, данные опухоли могут вызывать значительные клинические проявления, включая гормональные дисфункции и компрессию окружающих структур [11, 12].

Ряд генетических изменений, включая делеции, дупликацию и полисомии, может способствовать нарушению регуляции клеточного цикла и пролиферации клеток. Особый интерес представляют регионы хромосом 9p21 (p16/CCND2A), 17p13 (TP53) и 11q13 (CCND1), которые играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла и апоптоза [13].

Регион 9p21 (p16/CCND2A)

Регион 9p21 содержит онкосупрессорные гены p16INK4A и p15INK4B, играющие важную роль в регуляции клеточного цикла через ингибирование комплекса циклин D–CDK4/6. Утрата функции этих генов приводит к бесконтрольному прохождению клеток через фазу G1/S. Нарушения в 9p21 широко изучены при злокачественных новообразованиях, и существует основание предполагать их участие в патогенезе аденом гипофиза [14].

Регион 17p13 (TP53)

Ген TP53, расположенный на 17p13, кодирует белок p53–«страж генома», отвечающий за остановку клеточного цикла при повреждении ДНК, запуск апоптоза и других механизмов контроля [15]. Делеция или инактивация TP53 ведет к геномной нестабильности и высокому опухолевому потенциалу. Метод FISH с использованием зондов к TP53 и центромере 17 хромосомы позволяет выявлять утрату гена или изменения числа его копий.

Регион 11q13 (CCND1)

Ген CCND1 (циклин D1) на хромосоме 11q13 регулирует переход клетки из фазы G1 в S-фазу клеточного цикла.

Его гиперэкспрессия или дупликация часто выявляется при опухолях различных локализаций. Нарушения в CCND1 способствуют ускоренной пролиферации клеток, снижая контроль над делением [16–19].

В настоящем исследовании использован метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) для анализа нарушений в вышеуказанных хромосомных регионах в образцах тканей аденом гипофиза с различными морфофункциональными характеристиками.

Цель исследования

Изучить частоту встречаемости нарушений в хромосомных регионах 9p21, 17p13 и 11q13 в тканях аденом гипофиза с различной гормональной продукцией и морфологией.

Материалы и методы

Проведены исследования на 14 (контрольная группа) практически здоровых людей (аутопсия) и 38-ми (опытная группа) пациентах.

В контрольную группу входили люди возрастом от 51 до 79 лет с морфологически здоровой тканью гипофиза. Материал забирался после аутопсии и подвергался морфологическим исследованиям. В опытную группу – пациенты от 21 до 61 года, которые были распределены в зависимости от морфологии и гормонопродукции аденомы гипофиза:

- монопродуцирующие (21 пациента, продуцирующие соматотропный гормон (СТГ), 4 пациента – тиреотропный гормон (ТТГ), 4 пациента – адренокортикотропный гормон (АКТГ), 6 пациентов – гормон непродуцирующие (ГНП);
- полипродуцирующие (2 пациента, продуцирующие СТГ и пролактин (ПЛ) (СТГ-ПЛ), 1 человек – СТГ и ТТГ (СТГ-ТТГ).

Подгруппы по морфологии представлены в *таблице 1*. Для исследования забирались участки тканей аденом размером 3 мм. Исследованию подвергалась ДНК гена p16 в регионе 9p21, ген TP53 в регионе 17p13 и ген CCND1 на хромосоме 11q13.

Ткани щитовидной железы в опытной группе выделяли после оперативного вмешательства и замораживали в холодильнике при –80°C. Преаналитическая подготовка образцов ткани гипофиза для цитогенетического исследования проводилась стандартизированным методом, согласно инструкции по преаналитическому этапу в центре клинической лабораторной диагностики «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» МО РФ [20]. Микроскопическое исследование проводили методом флуоресцентной гибридизации

in situ (FISH). Методика включала стандартный протокол FISH с применением коммерческих флуоресцентных ДНК-зондов Kreatech (США). Оценка результатов проводилась на микроскопе Carl Zeiss с подсчетом 200 ядер, результат записывался в процентном выражении. Учитывались сигнальные комбинации от исследуемого и контрольного зондов для определения полисомий, дупликаций и делеции.

Результаты

Изучалась частота встречаемости нарушений в трех регионах 9p21 (p16/CCND2A), 17p13 (TP53) и 11q13 (CCND1).

Нарушения в регионе 9p21: хромосомный регион 9p21 содержит ключевые гены-супрессоры опухолей –CCND2A (кодирующий белкир16-INK4a ир14-ARF) и CCND2B (p15-INK4b). Эти белки ингибируют циклинзависимые киназы CDK4/6, тем самым регулируя фосфорилирование белка ретинобластомы (pRb) и обеспечивают контроль за прохождением клетки через фазу G1 клеточного цикла.

Наше исследование подтверждает, что в опытной группе существует связь продуцирующих аденом гипофиза с включением или делецией в регионе 9p21. Предполагается следующий механизм нарушения контроля над клеточным делением: белок p16 ингибирует CDK4/6 и предотвращает фосфорилирование pRb. Неактивный (нефосфорилированный) pRb связывает транскрипционный фактор E2F, блокируя переход клетки в S-фазу. При утрате функции p16, происходящей в результате делеции или гиперметилирования промотора CCND2A, блокировка CDK4/6 снимается, активируется каскад G1/S, и клетка продолжает деление.

Также мы обнаружили дупликации 9p21 и полисомии по 9 хромосоме. Предполагаем, что дупликации связаны с эпигенетическими нарушениями. Гиперметилирование промотора CCND2A – частый механизм инактивации этого гена при опухолях гипофиза. Внепродуцирующих аденомах гипофиза нередко выявляется гиперметилирование без явной хромосомной делеции, что свидетельствует о наличии альтернативных путей инактивации опухолевого супрессора.

Таблица 1
Распределение опытной группы по морфологии

Подгруппа	Количество образцов
СТГ	21
ТПГ	4
АКТГ	4
ГНП	6
СТГ+ПЛА	2
СТГ+ТПГ	1

Согласно данным FISH, у части пациентов с соматотропиномой и тиреотропиномой обнаруживаются полисомии 9-й хромосомы и дупликации локуса 9p21. Однако клиническая значимость этих изменений требует дальнейшего изучения, поскольку дупликация может не коррелировать с экспрессией белка при наличии сопутствующего метилирования промотора (табл. 2).

Проведенные исследования на наличие генетических повреждений в контрольной группе не выявили исследуемых нарушений. В основной группе (n=38) детектируются – полисомия 9-й хромосомы – в 13 (34,2%) случаев, дупликации 9p21 – в 5 (13,16%), делеция – в 2 (5,26%) случаях.

Нарушений в регионе 17p13 (TP53) в контрольной группе не выявлено; в опытной группе (n=38) выявлено: полисомия 9-й хромосомы – 4 (10,5%) случая, дупликации 9p21 – 5 (13,16%), делеция/инактивация – 13 (34,2%) случаев. Согласно полученным нами данным FISH, наибольшая частота делеции TP53 выявлена в группе нефункционирующих аденом гипофиза (66,7%), что согласуется с гипотезой о роли TP53 в пролиферации опухолей, не имеющих выраженной гормональной активности. Соматотропиномы демонстрируют делеции в 38,1% случаев и дупликации – в 23,8%, что, вероятно, отражает наличие как потерь, так и компенсаторных генетических перестроек, например, накопление мутантных форм p53. Современные данные подтверждают эти наблюдения. Согласно новой классификации опухолей гипофиза ВОЗ (2022) [11], статус TP53 включен в критерии оценки агрессивного поведения аденом и инвазией в кавернозный синус. Результаты частоты нарушений в регионе 17p13 представлены в таблице 3.

Таблица 2
Частота нарушений в регионе 9p21 по подгруппам

Гормонопродукция	Σ	Делеция / инактивация	Дупликация	Полисомия	Делеция / инактивация (%)	Дупликация (%)	Полисомия (%)
Соматотропинома	21	2	4	9	9,5	18,2	42,86
Тиреотропинома	4	0	0	2	0,0	0,0	50,0
ГНП	6	0	1	0	0,0	16,7	0,0
СТГ+ПЛА	2	0	0	1	0,0	0,0	50,0
СТГ + тиреотропинома	1	0	0	1	0,0	0,0	100,0
АКТГ	4	0	0	0	0,0	0,0	0,0

Таблица 3
Частота нарушений в регионе 17p13 (TP53) по подгруппам

Гормонопродукция	Σ	Делеция / инактивация	Дупликация	Полисомия	Делеция / Инактивация (%)	Дупликация (%)	Полисомия (%)
Соматотропинома	21	8	5	3	38,1	23,8	14,3
Тиреотропинома	4	0	0	1	0,0	0,0	25,0
ГНП	6	4	0	0	66,7	0,0	0,0
СТГ+ПЛА	2	0	0	0	0,0	0,0	0,0
СТГ + тиреотропинома	1	1	0	0	100,0	0,0	0,0
АКТГ	4	0	0	0	0,0	0,0	0,0

Таблица 4

Частота нарушений регионе 11q13 (CCND1) по подгруппам

Вид аденомы по гормонопродукции	Σ	Делеция / инактивация	Дупликация	Полисомия	Делеция / инактивация (%)	Дупликация (%)	Полисомия (%)
Соматотропинома	21	3	4	3	14,3	19,0	14,3
Тиреотропинома	4	1	1	0	25,0	25,0	0,0
ГНП	6	0	3	0	0,0	50,0	0,0
СТГ+ПРЛ	2	0	0	1	0,0	0,0	50,0
СТГ + тиреотропинома	1	0	0	0	0,0	0,0	0,0
АКТГ	4	0	1	0	0,0	25,0	0,0

Хромосомный регион 17p13 содержит ген опухолевой супрессии, ответственный за продукцию внутриклеточного белка TP53. Он кодирует транскрипционный фактор p53, который регулирует: остановку клеточного цикла в фазе G1/S, апоптоз, репарацию ДНК, клеточное старение и поддержание геномной стабильности.

На стадии G1/S p53 регулирует экспрессию CDKN 1A (p21), блокирующего комплекс CDK2/CyclinE, при его активации клетка входит в фазу G0 или апоптоз.

Нарушения в гене P53 делятся на генетические (мутации, делеции) и эпигенетические (метилование промотора, регуляция микроРНК). В ткани аденом гипофиза такие ошибки вызывают нарушение контроля за делением клеток и апоптозом. В 17p13 чаще всего встречаются missense-мутации в ДНК-связывающем домене, особенно в 5–8 экзонах. Эти мутации преобразуют, продуцируемый белок p53 из супрессора опухоли в онкогенподобный белок (gain-of-function). В аденомах гипофиза эти белки встречаются реже, чем в злокачественных опухолях, но все чаще регистрируются в агрессивных и инвазивных формах, особенно при трансформации в карциномы. Наше исследование подтверждает, что повышенная частота встречаемости делеции 17p13 при некоторых аденомах, согласно литературным данным, приводит к снижению экспрессии гена, регулирующего продукцию белка TP53. Данные делеции выявляются методом FISH, как утрата одного сигнала, аналогично тому, что наблюдается в исследовании при генетических нарушениях 9p21. В аденомах гипофиза делеции гена, ответственного за продукцию белка TP53 выявлены чаще в соматотропиномах, особенно в рекуррентных опухолях. Модификации микро-РНК: miR-125b, miR-504, miR-380–5p подавляют экспрессию TP53, а их гиперэкспрессия связана с агрессивными фенотипами опухолей гипофиза.

Нарушения региона 17p13 могут также вызывать модификация дикого типа белка p53. Он может быть инактивирован при гиперактивации MDM2– белка, вызывающего деградацию p53. Активация MDM2 наблюдается в ряде опухолей гипофиза, особенно пролактиномах.

Исследовались генетические нарушения в регионе 11q13 (CCND1), где ген CCND1 (CyclinD1) расположен на хромосомном участке 11q13 и кодирует белок циклин D1, который является ключевым регулятором перехода из фазы G1 в фазу S-клеточного цикла. Он образует активный комплекс с CDK4/CDK6, фосфорилирует

ретинобластомный белок (pRb), что ведет к активации транскрипционного фактора E2F и последующему запуску синтеза ДНК. В норме ген CCND1 контролирует пролиферацию клеток, регуляцию клеточного роста и дифференцировки. Патологическая активация CCND1 (дупликация, полисомия, транслокации) приводит к неконтролируемому клеточному делению и опухолевому росту. В нашем исследовании у ГНП опухолей (согласно данным FISH) большая частота дупликации CCND1 (50%) может приводить к ускоренному прохождению G1/S и устойчивости к сигналам торможения роста. Также у ГНП опухолей отмечается значительное влияние этого гена на опухолевую пролиферацию вне зависимости от гормональной дифференцировки опухоли. Соматотропиномы и тиреотропиномы демонстрируют умеренную частоту дупликации, что коррелирует с литературными данными о возможной роли CCND1 в резистентности к терапии. В данном случае это актуально, так как дупликация CCND1 связана с повышенной агрессивностью опухолей, быстрым ростом и сниженной чувствительностью к химиотерапевтическим препаратам. Полисомия – увеличение числа копий целой хромосомы или ее длинного плеча, ведет к одновременному увеличению экспрессии нескольких онкогенов, включая CCND1, в некоторых случаях ассоциируется с геномной нестабильностью, способствуя прогрессии опухоли.

В нашем исследовании полисомия, наблюдаемая у смешанных форм (СТГ+ПРЛ) аденом гипофиза, может быть маркером геномной нестабильности, соответствуя современным данным о многофокусном онкогенезе.

Делеция/инактивация умеренно встречались в соматотропиномах и тиреотропиномах, хотя CCND1 – онкоген, и его утрата не является типичной для опухолевых процессов, но при комплексных перестройках может наблюдаться утрата 11q13 в результате несбалансированных транслокаций, которые ассоциируются с геномной нестабильностью, способствуя прогрессии опухоли (табл. 4).

Обсуждение

Наши результаты свидетельствуют о высокой частоте генетических нарушений в исследуемых регионах при аденомах гипофиза в сравнении с пациентами контрольной группы.

Полисомии 9-й хромосомы и дупликации p16 могут участвовать в патогенезе гормонально активных опухолей, особенно соматотропином.

Характеристики	Регион 9p21 (CCND2A/B)	Регион 17p13 (TP53)
Тип нарушений	Полисомия, дупликация делеция / инактивация	Делеция / инактивация, дупликация, полисомия
Связь с клеточным циклом	Ингибиторы CDK → G1/S	p53 → активация p21 → G1/S
Роль в опухолях гипофиза	Пролиферация, инвазия	Агрессия, трансформация
Клиническое значение, прогноз	Рецидивы, инвазия	Трансформация в карциному

Усиленная экспрессия CyclinD1 может быть связана с ростом опухоли и резистентностью к терапии соматостатином [8]. Выявленная нами повышенная экспрессия CyclinD1 ассоциируется с гормональной активностью, возможной агрессивностью опухоли, что согласуется с некоторыми литературными источниками [8].

Высокая частота дупликаций при отсутствии продукции гормонов может указывать на важную роль этих нарушений CCND1 в пролиферации, но не в дифференцировке [7].

Генетические нарушения в виде полисомий позволяют связать их наличие с системным увеличением онкогенной нагрузки, что является явным признаком смешанных форм аденом с высокой активностью их роста.

Клинические проявления утраты гена, ответственного за продукцию белка TP53 (делеции или инактивации) связаны по данным литературы, с высокой клеточной пролиферацией. При этом выявляется высокая частота маркера пролиферации – Ki-67 > 3%, сниженная апоптотическая активность, наличие инвазивного роста, в том числе с прорывом через sellardaphragm или синус кавернозус, рецидивами, после нейрохирургической операции по удалению пораженного участка ткани гипофиза [15]. Связь клинических проявлений с генетическими нарушениями локусов TP53 и CCND2A отражены в адаптированной таблице 5.

Таким образом, каждый из анализируемых локусов вносит вклад в молекулярный профиль опухоли и может использоваться в качестве маркера пролиферативной активности и потенциальной агрессивности аденомы.

Заключение

Метод FISH позволяет эффективно выявлять структурные изменения в ключевых онкогенетических локусах и рассматривать эти изменения в качестве механизмов развития онкогенеза в аденомах гипофиза.

В регионе 9p21 (p16) обнаружены частые генетические нарушения. В исследовании подтверждается, что в опытной группе существует связь продуцирующего соматотропный гормон аденом гипофиза с более частой встречаемостью таких нарушений как полисомия 9-й хромосомы (13 (34,2%) случаев) и дупликации локуса 9p21 (в 5 случаях (13,16%)), что может быть связано с высокой клеточной активностью опухоли. У части пациентов с соматотропиномой обнаруживается инактивация или делеция.

В регионе 17P13 (TP53) нами была выявлена высокая частота делеции/инактивации при гормонально активных опухолях: всего в 9 случаях – 8 соматотропинома (38,1%) и 1 – в опухоли смешанной секреции СТГ+ТТГ (100%). Наиболее выраженная частота делеции/инактивации была в непродуцирующих аденомах гипофиза – 4-х случаях (66,7%). Полученные нами результаты показывают, что высокая частота делеции/инактивации 17p13 приводит к снижению экспрессии TP53, что в фазе G1/S, снижает экспрессию CDKN1A (p21), блокирующего

комплекс CDK2/CyclinE. Следовательно, без его блокировки клетка не входит в фазу G0 или апоптоз, что приводит к неконтролируемому делению клеток опухоли, при этом это не связано с морфологией опухоли.

В регионе 11q13 (CCND1) умеренно частыми генетическими нарушениями являлись делеция/инактивация и встречались в соматотропиномах и тиреотропиномах, хотя изменения в CCND1 по литературным данным могут служить маркерами агрессии. Согласно нашим данным FISH выявлена большая частота дупликации CCND1 (50%) в ГНП опухолях. Эти генетические изменения могут приводить к ускоренному прохождению G1/S и устойчивости к сигналам торможения роста. При таком механизме опухоль использует генетические пути уклонения от контроля клеточного цикла, а не эндокринную активность для прогрессии.

Выявленные нарушения могут использоваться для прогнозирования течения заболевания, разработки индивидуализированных подходов к терапии и мониторинга риска прогрессирования доброкачественных опухолей гипофиза.

Список литературы / References

- Скворцов С. В., Казаков С. П. Полимеразная цепная реакция в клинико-диагностической практике многопрофильных лечебных учреждений: методические указания. / Под общей редакцией заместителя главного специалиста по лабораторному делу МО РФ полковника медицинской службы А. С. Суслова. – Москва: ВГК им. Н. Н. Бурденко, 2000. – 50 с. – EDN: YXBTHN
- Skvortsov S. V., Kazakov S. P. Polymerase chain reaction in the clinical and diagnostic practice of multidisciplinary medical institutions: guidelines. / Edited by Deputy Chief Laboratory Specialist of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Colonel of the medical service L. S. Suslov. – Moscow: Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko Russian Defense Ministry, 2000. – 50 p. (In Russ.). – EDN: YXBTHN
- Казаков С. П. Молекулярно-биологические маркеры в диагностике, патогенезе и прогнозе заболеваний щитовидной железы: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика. – Москва: ГОУДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», 2010. – 310 с. – EDN: QFKWZB
- Kazakov S. P. Molecular biological markers in the diagnosis, pathogenesis and prognosis of thyroid diseases: dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences: 14.03.10 – Clinical laboratory diagnostics. – Moscow: GOUDPO "Russian Medical Academy of Postgraduate Education", 2010. – 310 p. (In Russ.). – EDN: QFKWZB
- Kostyushok N., Gornov S., Sizov A. et al. Molecular-genetic and biochemical markers of severe diabetic nephropathy. // Clinica Chimica Acta. – 2024. – Vol. 558. – P. 119035. – DOI: 10.1016/j.ccca.2024.119035. – EDN: EXCVUX
- Федосюк А. М., Казаков С. П., Анфилов С. В. и др. Изучение экспрессии маркеров CD95, p53, bcl-2 и Ki-67 у больных аутоиммунной патологией и новообразованиями щитовидной железы. // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3–5. – С. 296–297. Fedosyuk A. M., Kazakov S. P., Anfilov S. V. et al. To study the expression of CD95, p53, bcl-2 and Ki-67 markers in patients with autoimmune pathology and thyroid neoplasms. // Medical immunology. – 2004. – Vol. 6, No. 3–5. – P. 296–297. (In Russ.).
- Цыган В. Н., Казаков С. П., Заботина Т. Н. и др. Маркеры апоптоза и пролиферации у больных с онкологическими и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2010. – № 4(32). – С. 197–204. – EDN: NCFQDF
- Tsygan V. N., Kazakov S. P., Zabolina T. N. et al. Apoptosis and proliferation markers from patients with thyroid oncology and autoimmune diseases. // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2010. – No. 4(32). – P. 197–204. (In Russ.). – EDN: NCFQDF
- Казаков С. П., Заботина Т. Н., Кушлинский Н. Е. Роль тканевых маркеров апоптоза и пролиферации в дополнительной дифференциальной диагностике папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы. // Военно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 331, № 7. – С. 48–50. – EDN: JSQSTS

- Kazakov S.P., Zabolina T.N., Kushlinsky N.E. The role of tissue markers of apoptosis and proliferation in the additional differential diagnosis of papillary and follicular thyroid cancer. // *Military Medical Journal*. – 2010. – Vol. 331, No. 7. – P. 48–50. [In Russ.]. – EDN: JSQSTS
7. Казаков С.П., Заботина Т.Н., Кушлинский Н.Е. Сравнительный анализ клеток с тканевыми общими маркерами, участвующими в регуляции апоптоза и пролиферации, их диагностическая эффективность у больных фолликулярными аденомами щитовидной железы. // *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 111–116. – EDN: NDNFNR
- Kazakov S.P., Zabolina T.N., Kushlinsky N.E. Comparative cells analysis with common and combined tissue markers, participating in apoptosis and proliferation regulations, their diagnostics efficacy in patients with thyroid adenoma. // *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. – 2010. – Vol. 5, No. 4. – P. 111–116. [In Russ.]. – EDN: NDNFNR
8. Казаков С.П. Исследование основных тканевых маркеров апоптоза и пролиферации, их диагностической эффективности при заболеваниях щитовидной железы. // *Военно-медицинский журнал*. – 2010. – Т. 331, № 9. – С. 73–77. – EDN: NYWAPU
- Kazakov S.P. Investigation of the main tissue markers of apoptosis and proliferation, their diagnostic effectiveness in thyroid diseases. // *Military Medical Journal*. – 2010. – Vol. 331, No. 9. – P. 73–77. [In Russ.]. – EDN: NYWAPU
9. Казаков С.П. Молекулярно-биологические маркеры в диагностике, патогенезе и прогнозе заболеваний щитовидной железы: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика. – Москва: ГОУДПО «Российская медицинская академия последилового образования», 2010. – 48 с. – EDN: QHDYJP
- Kazakov S.P. Molecular biological markers in the diagnosis, pathogenesis and prognosis of thyroid diseases: abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences: 14.03.10 – Clinical laboratory diagnostics. – Moscow: GOUDPO "Russian Medical Academy of Postgraduate Education", 2010. – 48 p. [In Russ.]. – EDN: QHDYJP
10. Казаков С.П., Заботина Т.Н., Короткова О.В. et al. Comparative analysis of cells with combined apoptosis and proliferation markers in thyroid tissue specimens from patients with cancer, adenoma, and autoimmune diseases. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2011. – Vol. 150, No. 4. – P. 453–458. – DOI: 10.1007/s10517-011-1167-5. – EDN: OHXXOD
11. WHO Classification of Tumours Editorial Board // *Endocrine and Neuroendocrine Tumours, 5th edition*. – International Agency for Research on Cancer (IARC), 2022. <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>
12. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2011. – Vol. 7, No. 5. – P. 257–266. – DOI: 10.1038/nrendo.2011.40
13. Vandeve S., Jaffrain-Rea M.L., Daly A.F. et al. Genomic landscape of pituitary adenomas // *Endocrine-Related Cancer*. – 2023. – Vol. 30. – P. 1–15. – DOI: 10.1530/ERC-22-0450
14. Резников Е.В., Клейна И.В., Казаков С.П. и др. Исследование частоты встречаемости полисомии 9 хромосомы в нейроэндокринных аденомах гипофиза // *Фундаментальные и прикладные аспекты современной эпидемиологии и инфекционных болезней: Сборник тезисов Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 125-летию создания ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора (Казань, 5–6 июня 2025 года)* / Под редакцией академика РАН, профессора, д.м.н.
- В.Г. Акимкина и к.м.н. И.Д. Решетниковой. – Казань: ФБУН НИИЭМ Роспотребнадзора, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2025. – С. 118–119. – DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6052191-8-7>. – ISBN: 978-5-6052191-8-7. – EDN: MFGPVT
- Reznikov E.V., Kleina I.V., Kazakov S.P. et al. Study of the frequency of occurrence of polyomy 9 chromosomes in neuroendocrine adenomas of the pituitary gland // *Fundamental and applied aspects of modern epidemiology and infectious diseases: Conference Abstracts of the Interregional Scientific and Practical Conference dedicated to the 125th anniversary of the foundation of the Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор (Kazan, June 5–6, 2025)* / Edited by Vasily G. Akimkin, Full Member of the Russian Academy of Sciences and Irina D. Reshetnikova, Candidate of Medical Sciences. – Kazan: Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology Central Research Institute of Epidemiology, 2025. – P. 118–119. [In Russ.]. – DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6052191-8-7>. – ISBN: 978-5-6052191-8-7. – EDN: MFGPVT
15. Burman P., Casar-Borota O., Perez-Rivas L.G. et al. Aggressive pituitary tumors and pituitary carcinomas // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2023. – Vol. 108, No. 7. – P. 1585–1597. – DOI: 10.1210/je.2023-01660
16. De Sousa S.M.C., Lenders N.F., Lamb L.S. et al. Pituitary tumours: molecular and genetic aspects in 2023 // *Journal of Endocrinology*. – 2023. – Vol. 257, No. 3. – P. R69–R84 (e220291). – DOI: 10.1530/JOE-22-0291
17. Metzger A.K., Mohapatra G., Minn Y.A. Multiple genetic aberrations including evidence of chromosome 11q13 rearrangement detected in pituitary adenomas by comparative genomic hybridization // *Journal of Neurosurgery*. – 1999. – Vol. 90, No. 2. – P. 306–314. – DOI: 10.3171/jns.1999.90.2.0306
18. Zhu H., Yang F., Li X. et al. FISH analysis of 11q13 and CCND1 gene in pituitary adenomas // *Clinical Endocrinology*. – 2022. – Vol. 97. – P. 123–130. – DOI: 10.1111/cen.14789
19. Raverot G., Ilie M.D., Lasolle H. et al. Aggressive pituitary tumors and carcinomas: WHO classification and management recommendations // *Endocrine-Related Cancer*. – 2022. – Vol. 29, No. 10. – P. R195–R216. – DOI: 10.1530/ERC-22-0034
20. Кудряшов С.К., Канишев Ю.Н., Путьков С.Б. и др. Инструкция по проведению преаналитического этапа (порядок взятия, хранения и транспортировки) с биоматериалом для лабораторных исследований в центре клинической лабораторной диагностики ГВК им. Н.Н. Бурденко / Под редакцией С.П. Казакова. – Москва: Эко-Пресс, 2016. – Т. 51. – 220 с. – ISBN: 978-5-906519-38-2. – EDN: YLFVZV
- Kudryashov S.K., Kanishchev Yu.N., Putkov S.B. et al. Instructions for conducting the preanalytical stage (procedure for taking, storing and transporting) with biomaterial for laboratory research at the Center for Clinical Laboratory Diagnostics of the Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry / Edited by S.P. Kazakov. – Moscow: Eco-Press Publishing House, 2016. – Vol. 51. – 220 p. – ISBN: 978-5-906519-38-2. – EDN: YLFVZV
21. Raverot G., Vasiljevic A., Jouanneau E. et al. A prognostic clinicopathologic classification of pituitary endocrine tumors // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 44, No. 1. – P. 11–18. – DOI: 10.1016/j.ec.2014.10.001

Статья поступила / Received 09.09.2025

Получена после рецензирования / Revised 10.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Сведения об авторах

Резников Евгений Владимирович, врач клинической лабораторной диагностики медицинского отряда специального назначения¹. E-mail: storm0petrel@gmail.com. SPIN-код: 5522-2980. ORCID:0009-0001-3416-0657

Клейна Ирина Викторовна, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории, заведующий лабораторией цитохимических и цитогенетических исследований отделения клинико-гематологических исследований центра клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: kleinaiv@yandex.ru. SPIN-код: 3324-4186. ORCID:0009-0003-9643-6270

Казаков Сергей Петрович, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, медицинской микробиологии и патологической анатомии Академии последилового образования², начальник центра клинической лабораторной диагностики – главный лаборант¹, президент⁷. E-mail: rmapo.kafimm@mail.ru. Scopus ID: 57211351588. WoS Researcher ID: C-6644-2018. SPIN-код: 5560-3931. ORCID: 0000-0001-6528-1059

Гизатуллин Шамиль Хамбалович, д.м.н., профессор кафедры нейрохирургии⁵, профессор кафедры хирургии повреждений (с курсом военно-полевой хирургии)⁶, начальник нейрохирургического центра, главный нейрохирург¹. E-mail: gizat_sha@mail.ru. Scopus ID: 6603402209. Web of Science Researcher ID ABC-9899-2022. SPIN-код: 2722-3355. ORCID: 0000-0002-2953-9902

Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н., заведующий отделением нейрохирургии³, профессор кафедры нейрохирургии⁴. E-mail: Medway@list.ru. Scopus ID: 57190411198. SPIN-код: 8910-8130. ORCID: 0000-0002-9575-4520

¹ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва, Россия

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» России (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет Медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» Минобрнауки России, Москва, Россия

⁷ Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики, Москва, Россия

Автор для переписки: Резников Евгений Владимирович. E-mail: storm0petrel@gmail.com

About authors

Reznikov Evgeny V., physician of clinical laboratory diagnostics of Special Purpose Medical Detachment¹. E-mail: storm0petrel@gmail.com. SPIN-code: 5522-2980. ORCID:0009-0001-3416-0657

Kleina Irina V., physician of clinical laboratory diagnostics of the highest category, head of Laboratory of Cytochemical and Cytogenetic Research of Dept of Clinical and Hematological Research of the Center for Clinical Laboratory Diagnostics¹. E-mail: kleinaiv@yandex.ru. SPIN-code: 3324-4186. ORCID:0009-0003-9643-6270

Kazakov Sergey P., DM Sci (habil.), professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Microbiology and Pathological Anatomy of the Academy of Postgraduate Education², head of the Clinical Laboratory Diagnostics Center – chief laboratory assistant¹, president⁷. E-mail: rmapo.kafimm@mail.ru. Scopus ID: 57211351588. WoS Researcher ID: C-6644-2018. SPIN-code: 5560-3931. ORCID: 0000-0001-6528-1059

Gizatullin Shamil Kh., DM Sci (habil.), professor at Dept of Neurosurgery⁵, professor at Dept of Damage Surgery (with a Course in Military Field Surgery)⁶, head of the Neurosurgical Center, chief neurosurgeon¹. E-mail: gizat_sha@mail.ru. Scopus ID: 6603402209. Web of Science Researcher ID ABC-9899-2022. SPIN-code: 2722-3355. ORCID: 0000-0002-2953-9902

Grigoriev Andrey Yu., DM Sci (habil.), head of the Dept of Neurosurgery³, professor at Dept of Neurosurgery⁴. E-mail: Medway@list.ru. Scopus ID: 57190411198. SPIN-code: 8910-8130. ORCID: 0000-0002-9575-4520

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko Russian Defense Ministry, Moscow, Russia

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow, Russia

³ National Medical Research Center of Endocrinology named after academician I.I. Dedov, Moscow, Russia

⁴ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁶ Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

⁷ Russian Association of Medical Laboratory Diagnostics, Moscow, Russia

Corresponding author: Reznikov Evgeny V. E-mail: storm0petrel@gmail.com

Для цитирования: Резников Е.В., Клейна И.В., Казаков С.П., Гизатуллин Ш.Х., Григорьев А.Ю. Исследование частоты встречаемости генетических нарушений в регионах 9p21 (p16), 17p13 (P53) и 11q13 (CCND1) в тканях аденом гипофиза методом флуоресцентной гибридизации in situ. *Медицинский алфавит*. 2025; (22): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-15-20>

For citation: Reznikov E.V., Kleina I.V., Kazakov S.P., Gizatullin Sh. Kh., Grigoriev A. Yu. Investigation of the frequency of genetic disorders in the regions 9p21, 17p13 (P53), and 11q13 (CCND1) in the tissues of pituitary adenomas by fluorescent hybridization in situ. *Medical alphabef*. 2025; (22): 15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-22-15-20>

