



Роль β -аррестинов и E-кадгерина в патогенезе гормон роста- и пролактин-секретирующих аденом гипофиза: обзор литературы

Ашимова Р.Р.^{1, 3}, Вагапова Г.Р.^{1, 3}, Насыбуллина Ф.А.⁴,
Пашаев Б.Ю.^{2, 3}, Хафизов А.Р.³

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

³ГИАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань

⁴ГИАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова», г. Казань

Гормон роста- и пролактин-секретирующие аденомы гипофиза отличаются высокой вариабельностью клинического течения и ответа на проводимую терапию. В последние годы активно изучаются молекулярные биомаркеры, ассоциированные с характером роста и гормональной секреции аденом гипофиза для их возможного применения в качестве прогностических факторов, определяющих тактику ведения пациентов. Одними из перспективных молекул в этом плане являются β -аррестины и E-кадгерин. β -Аррестины представляют собой многофункциональные адаптерные белки, модулирующие пролиферацию, миграцию ряда опухолевых клеток и их чувствительность к антипролиферативной терапии. E-кадгерин – ключевой трансмембранный белок клеточной адгезии, который, помимо структурной роли, также регулирует пролиферацию, дифференцировку и защиту клеток от апоптоза. В представленном обзоре приводятся результаты исследований из базы PubMed, касающихся роли β -аррестинов и E-кадгерина в патофизиологии гормон роста- или пролактин-секретирующих аденом гипофиза с акцентом на потенциальные возможности определения этих белков как биомаркеров прогноза эффективности медикаментозной терапии аналогами соматостатина при акромегалии и агонистами дофаминовых рецепторов при пролактиномах.

Ключевые слова: аденомы гипофиза, акромегалия, пролактинома, β -аррестины, E-кадгерин, биомаркеры, ответ на лечение.

Для цитирования: Ашимова Р.Р., Вагапова Г.Р., Насыбуллина Ф.А., Пашаев Б.Ю., Хафизов А.Р. Роль β -аррестинов и E-кадгерина в патогенезе гормон роста- и пролактин-секретирующих аденом гипофиза: обзор литературы. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 36–42. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-05



The role of β -arrestins and E-cadherin in the pathogenesis of growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas: A literature review

Ashimova R.R.^{1, 2}, Vagapova G.R.^{1, 2}, Nasybullina F.A.³,
Pashaev B.Yu.^{2, 4}, Khafizov A.R.²

¹Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

²Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia

³City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, Kazan, Russia

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas are characterized by high variability of clinical course and response to therapy. In recent years, molecular biomarkers associated with the growth pattern and hormonal secretion of pituitary adenomas have been actively studied for their possible use as prognostic factors determining patient management tactics. Some of the promising molecules are β -arrestins and E-cadherin. β -Arrestins are multifunctional adapter proteins that modulate proliferation, migration of a number of tumor cells and their sensitivity to antiproliferative therapy. E-cadherin is a key transmembrane protein of cell adhesion, which in addition to its structural role, is also regulates proliferation, differentiation and protection of cells from apoptosis. This review presents the results of studies included in the PubMed database concerning the role of β -arrestins and E-cadherin in the pathophysiology of growth hormone- or prolactin-secreting pituitary adenomas, with an emphasis on the potential to identify these proteins as biomarkers for predicting the effectiveness of drug therapy with somatostatin analogues in acromegaly and dopamine receptor agonists in prolactinomas.

Key words: pituitary adenomas, acromegaly, prolactinoma, β -arrestins, E-cadherin, biomarkers, response to therapy.

For citation: Ashimova R.R., Vagapova G.R., Nasybullina F.A., Pashaev B.Yu., Khafizov A.R. The role of β -arrestins and E-cadherin in the pathogenesis of growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas: A literature review. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 36–42. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-05

Введение

Аденомы гипофиза — распространенные доброкачественные опухоли, выявляемые в 16,7% случаев аутопсий и составляющие до 15% от всех первичных новообразований полости черепа. Чаше других встречаются пролактин-секретирующие опухоли (ПРЛ-секретирующие опухоли, или пролактиномы), на долю которых приходится до 53% всех аденом гипофиза; общая их распространенность — около 50 случаев на 100 000 взрослого населения [1]. Доля гормон роста-секретирующих опухолей (ГР-секретирующих опухолей, или соматотропином) среди всех клинически значимых опухолей гипофиза варьирует в пределах 10–15% с распространенностью от 2,8 до 13,7 случая на 100 000 взрослого населения [2, 3].

В терапии пролактин-секретирующих аденом гипофиза препаратами первой линии служат агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), которые эффективны у большинства пациентов. В то же время у 5% больных с микро- и у 20% с макропролактиномами отмечается резистентность к АДР, а частота рецидивов после отмены препаратов этой группы достигает 46% [4, 5]. При лечении акромегалии методом первого выбора является трансназальная аденомэктомия, однако частота послеоперационной ремиссии существенно варьирует — от 20 до 70% в разных странах и регистрах [3, 6]. В связи с этим значительная часть пациентов нуждается в длительной медикаментозной терапии, преимущественно аналогами соматостатина 1 поколения (АСС1), но их применение позволяет добиться биохимического контроля заболевания только в 30–50% случаев [6].

Одной из основных причин, снижающих эффективность различных лечебных опций при акромегалии и пролактиномах, считается гетерогенность, заложенная в природе ПРЛ- или ГР-секретирующих опухолей. Пролактиномы и соматотропиномы включают обширные группы опухолей, которые объединены по гиперсекреции основного гормона, но отличаются между собой по своей генетической природе, клиническому течению, биохимическим маркерам и ответу на проводимое лечение [7]. Этот факт не позволяет с одинаковым успехом во всех случаях использовать современные лечебные тактики. С этой точки зрения важное клиническое значение имеет поиск и валидизация биологических и генетических маркеров чувствительности к лекарственным препаратам, которые позволили бы реализовать персонализированный подход к выбору медикаментозной терапии в зависимости от особенностей опухоли. Это, в свою очередь, могло бы существенно сократить время нахождения пациента вне ремиссии или биохимического контроля и сэкономить материальные средства, затрачиваемые на неэффективную терапию. В качестве таких перспективных биомаркеров заслуживают внимания β -аррестины и Е-кадгерин.

β -Аррестины

Общие сведения

β -Аррестины (β -arrestins, β -A) — многофункциональные цитозольные адаптерные белки, которые регулируют работу рецепторов, связанных с G-белками (G-Protein-Coupled Receptors, GPCR), включая соматостатиновые (SSTR) и дофаминовые D2-рецепторы (DRD2). Они выступают ключевыми регуляторами снижения активности GPCR. Связываясь с фосфорилированными рецепторами, β -A препятствуют их взаимодействию с G-белками и способствуют их перемещению с поверхности внутрь клетки [8]. Кроме этого, β -A могут служить платформами и для ряда сигнальных белков, например, таких как протеинкиназа c-SRC, что позволяет им активировать альтернативные, не связанные с GPCR сигнальные пути [9].

Через взаимодействие с GPCR β -A участвуют в регуляции сигнальных путей, влияющих на пролиферацию, инвазию и метастазирование раковых клеток. Также β -A могут перемещаться в ядро клетки; там они взаимодействуют с факторами транскрипции, например, с гистон-ацетилтрансферазой p300, что позволяет им регулировать клеточный цикл и апоптоз [9]. Установлено, что β -A способны выполнять функцию каркасных белков с формированием сигнальных комплексов, влияющих на микроокружение опухоли, в связи с чем их рассматривают как перспективные мишени для создания таргетной терапии [8, 9].

Выделяют два типа β -A: β -A 1 типа (β -A1), кодируемый геном *ARRB1* на хромосоме 11q13.5, и β -A 2 типа (β -A2), кодируемый геном *ARRB2* на хромосоме 17q12. Исследования продемонстрировали, что именно β -A2 посредством взаимодействия с такими сигнальными путями, как путь митоген-активируемой протеинкиназы (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK), Wnt/ β -катенин и PI3K/Akt, которые играют ключевую роль в передаче сигналов, способствующих прогрессированию рака, в большей степени вовлечен в процессы регуляции роста опухолей, их инвазии и метастазирования [10].

β -Аррестины и ПРЛ- и ГР-секретирующие аденомы гипофиза

К настоящему времени опубликовано значительное количество работ, изучавших роль β -A в общей патофизиологии опухолевого процесса. Вместе с тем число исследований, посвященных участию β -A в процессе прогрессирования и клинического течения ГР- или ПРЛ-секретирующих аденом гипофиза, крайне ограничено.

При пролактиномах основной вектор исследований был направлен на определение роли сигнальных путей DRD2 в характере ответа на терапию АДР [11, 12]. Изучение механизмов передачи сигналов, связанных с DRD2, показало, что, помимо основного действия на цАМФ-опосредованную передачу сигналов через связь с G-белками, DRD2 могут реализовывать свое

действие и через альтернативные сигнальные системы, независимые от G-белков, например, через взаимодействие с β -A [13]. Так, в исследовании Mangili F. et al. (2021), которое проводилось на первичных культурах клеток гипофиза человека и лактотрофных опухолевых клетках крыс, было выявлено, что снижение экспрессии β -A2 нарушало ингибирующее действие агониста DRD2 — BIM53097 — на пролиферацию клеток. При снижении экспрессии β -A2 клетки становились устойчивыми к медикаментозному лечению [11].

Genesio D.M. et al. (2023) в культурах ПРЛ-секретирующих клеток крыс сравнивали функциональные эффекты селективных лигандов DRD2, избирательно активирующих путь G-белка (MLS1547) или путь β -A2 (UNC9994), с эффектами агониста DRD2 — каберголина. Авторы пришли к выводу, что преимущественная активация сигнального пути β -A2 с помощью специфического лиганда DRD2 — UNC9994 — оказывает более выраженный антипролиферативный эффект по сравнению с каберголином, при этом обеспечивая сопоставимое с данным препаратом влияние на секрецию ПРЛ. Это предполагает возможность получения нового альтернативного фармакологического подхода к лечению резистентных к каберголину ПРЛ-секретирующих опухолей [12].

К настоящему времени известно, что при акромегалии β -A-сигнальные пути задействованы в патофизиологии опухолевой прогрессии и в механизмах ответа на ACC1 путем регуляции процессов эндоцитоза и десенсибилизации SSTR. Было обнаружено, что SSTR различаются между собой по степени сродства и длительности связывания с β -A. По этому признаку SSTR подразделяются на два класса. Класс А включает SSTR с высоким сродством к β -A2 и нестабильным взаимодействием с β -A2, подразумевающим быструю диссоциацию комплекса рецептора - β -A2 при его интернализации в клетку. К классу А относятся SSTR5 и SSTR3. Класс В объединяет SSTR с одинаковым сродством к β -A1 и β -A2 и образованием стабильных комплексов с рецептором, которые не разрушаются при интернализации в клетку. К классу В относят SSTR2. В свою очередь, SSTR1 и SSTR4 транспортируются в клетку независимо от β -A [14]. Trepiedi D. et al. в своей работе (2020) продемонстрировали, что для нормальной интернализации и рециркуляции SSTR2 необходимо образование его комплекса с β -A2 и белком цитоскелета филлаином А [15]. Spada A. et al. (2022) показали, что β -A2 необходим для интернализации SSTR5 в клетки гипофиза, а мутация SSTR5 R240W, обнаруженная у пациентов с акромегалией, приводит к нарушению связывания SSTR5 с β -A2, интернализации рецептора в клетку и передачи сигнала [14].

Исследования экспрессии β -A в ГР-секретирующих аденомах гипофиза и ее влияния на клиническое течение акромегалии немногочисленны и демонстрируют противоречивые результаты [16–19]. Так, в одной из публикаций Gatto F. et al. (2013) указыва-

лось на то, что низкая экспрессия транскриптов β -A1, но не β -A2, коррелирует с лучшим ответом опухоли на ACC1 в плане подавления гиперсекреции ГР [16]. Однако уже в следующей своей публикации авторы продемонстрировали, что низкая экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), как β -A1, так и β -A2, была ассоциирована с хорошей чувствительностью к длительной терапии ACC1 [17]. В исследовании Coelho M.C. et al. (2018) не было установлено связи между экспрессией мРНК β -A2 в опухолевой ткани с ответом на ACC1 и инвазивностью опухоли [18]. Akdemir A.S. et al. (2025) не обнаружили взаимосвязи между полиморфизмом гена β -A2-rs34230287CC + TT и ответом на терапию ACC1, но выявили ассоциацию генотипа β -A2-rs34230287 CT+TT с меньшими размерами аденом (менее 10 мм) по сравнению с генотипом β -A2-rs34230287CC (P=0,017) в группе пациентов, ответивших на лечение ACC1 [19]. Основные результаты исследований участия β -A в патогенезе ПРЛ- или ГР-секретирующих аденом гипофиза представлены в *таблице 1*.

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что β -A2 принимает участие в функционировании SSTR и DRD2, в регуляции опухолевого роста и гормональной секреции и способен влиять на эффективность медикаментозной терапии. Следовательно, дальнейшее изучение экспрессии β -A2 может оказаться полезным для прогнозирования клинического течения и выбора тактики послеоперационного ведения пациентов с ПРЛ- или ГР-секретирующими аденомами гипофиза.

Е-кадгерин

Общие сведения

Е-кадгерин (E-cadherin) — ключевой трансмембранный белок, отвечающий за клеточную адгезию. Он состоит из 728 аминокислот, включает внеклеточный, трансмембранный и цитоплазматический домены, кодируется геном *CDH1*, расположенным на хромосоме 16q22.1. В тканях Е-кадгерин обеспечивает целостность эпителиального слоя, поддерживая межклеточную адгезию посредством Ca^{2+} -зависимых контактов его внеклеточных доменов [20]. Помимо своей структурной функции, он активно вовлечен в регуляцию пролиферации, дифференцировки и защиту клеток от апоптоза. Связанные с ним β - и α -катенины выполняют двойную функцию: формируют межклеточные контакты и регулируют сигнальные пути. Е-кадгерин принимает участие в эмбриональном развитии, в частности в процессах гаструляции, нейруляции и органогенеза [21]. Одним из ключевых событий эмбриогенеза, которое регулирует Е-кадгерин, является эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), в процессе которого происходит потеря эпителиальной адгезии и полярности клеток, что в итоге завершается формированием мезодермы и приобретением клетками мезенхимальных свойств. Инициация ЭМП осуществляется вследствие

Таблица 1. Обзор исследований, посвященных участию β -аррестинов в патогенезе пролактино- или гормон роста-секретирующих аденом гипофиза

Авторы, источники	Год	Исследуемый материал	Тип гормональной секреции	Краткий вывод
Gatto F. et al. [16]	2013	31 образец удаленных опухолей	ГР	Низкая экспрессия транскриптов β -A1, но не β -A2, коррелирует с лучшим ответом опухоли на ACC1
Gatto F. et al. [17]	2016	32 образца удаленных опухолей	ГР	Низкая экспрессия мРНК β -A1 и β -A2 связана с хорошей чувствительностью к длительной терапии ACC1
Coelho MC. et al. [18]	2018	40 образцов удаленных опухолей	ГР	Не выявлено связи между экспрессией мРНК β -A2 с ответом на ACC1
Mangili F. et al. [11]	2021	Культура опухолевых лактотрофных клеток крысы	ПРЛ	Снижение экспрессии β -A2 нарушало ингибирующее действие агониста DRD2 (BIM53097) на пролиферацию клеток; при снижении экспрессии β -A2 клетки становились устойчивыми к медикаментозному лечению
Genesio et al. [12]	2023	Культура опухолевых лактотрофных клеток крысы	ПРЛ	Преимущественная активация сигнального пути β -A2 с помощью специфического лиганда DRD2 – UNC9994 – оказывает более выраженный антипролиферативный эффект по сравнению с каберголином, обеспечивая при этом аналогичную антисекреторную активность
Akdemir et al. [19]	2025	Сыворотка крови 110 пациентов с акромегалией	ГР	Не обнаружено связи между полиморфизмом гена β -A2 –rs34230287CC + TT – и ответом на ACC1; выявлена ассоциация генотипа β -A2 –rs34230287 CT + TT – с меньшими размерами аденом (<10 мм) по сравнению с генотипом β -A2-rs34230287CC ($p = 0,017$) в группе пациентов, ответивших на лечение ACC1

Примечание: ГР – гормон роста; ПРЛ – пролактин; β -A1 – β -аррестин 1 типа; β -A2 – β -аррестин 2 типа; ACC1 – аналоги соматостатина 1 поколения; DRD2 – дофаминовые D2 рецепторы.

снижения экспрессии эпителиальных маркеров, таких как Е-кадгерин, и увеличения продукции мезенхимальных маркеров [22].

В зрелых тканях Е-кадгерин играет существенную роль в поддержании структуры эпителиального слоя. Снижение экспрессии этого белка приводит к утрате эпителиальной адгезии и приобретению клетками мезенхимальных свойств, что определяет их способность к инвазии. В онкологии ЭМП тесно связан с механизмом метастазирования, а снижение уровня Е-кадгерина, в свою очередь, рассматривается как маркер этих двух процессов [21, 23].

Е-кадгерин и ПРЛ- и ГР-секретирующие аденомы гипофиза

Клетки аденогипофиза экспрессируют Е-кадгерин, где он обеспечивает как физическую связь между соседними клетками, так и стабильность внутриклеточного цитоскелета [24]. В настоящее время исследования, касающиеся роли Е-кадгерина в патогенезе ПРЛ- или ГР- секретирующих аденом гипофиза, сосредоточены на изучении его связи с инвазивностью этих опухолей [25–29].

В одном из первых исследований экспрессии Е-кадгерина в ткани инвазивных и неинвазивных пролактином с помощью иммуногистохимического анализа Qian Z.R. et al. (2002) обнаружили более низкую экспрессию этого белка в инвазивных аденомах и в макро-

аденомах по сравнению с неинвазивными опухолями, особенно у мужчин по сравнению с женщинами [25]. В другом исследовании, выполненном Qian Z.R. et al. (2007), была установлена взаимосвязь между метилированием участка ДНК гена *CDH1* (Е-кадгерина) с последующим снижением степени экспрессии Е-кадгерина в клетках ПРЛ- или ГР- секретирующих аденом гипофиза, с одной стороны, и повышением степени инвазивности этих опухолей – с другой [26]. Chauvet N. et al. (2016) также пришли к выводу, что экспрессия Е-кадгерина снижена в инвазивных пролактиномах и соматотропиномах, что подчеркивает его патогенетическую роль в определении характера опухолевого роста [27]. В то же время Mendes G.A. et al. (2017) при иммуногистохимическом анализе удаленных ГР-секретирующих аденом гипофиза выявили наличие Е-кадгерина только в 96,7% образцов, но без статистически значимой связи между уровнем его экспрессии и степенью инвазивности опухоли. Проведенный этими же авторами анализ гена *CDH1* (Е-кадгерина) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) показал его экспрессию только в 50% случаев, из которых 65,7% были представлены инвазивными опухолями. Корреляции между экспрессией гена *CDH1* (Е-кадгерина) и инвазивностью опухоли также не было обнаружено [28]. Несмотря на то что большинство исследователей находит связь между уровнем экспрессии Е-кадгерина в ткани ПРЛ- или ГР-секретирующих аденом гипофиза

и инвазивностью их роста, этот аспект требует проведения дополнительных исследований.

Исследуя пациентов с акромегалией, Fougner S.L. et al. (2010) нашли, что низкие уровни Е-кадгерина были ассоциированы с высокой инвазивностью опухоли, а повышение уровня этого белка, напротив, было связано с лучшим ответом на терапию ACC1 [29].

Далее целый ряд исследований был посвящен изучению влияния экспрессии Е-кадгерина на эффективность терапии ACC1 при акромегалии [30–34]. Venegas-Moreno E. et al. (2019) пришли к выводу, что потеря мембранного Е-кадгерина коррелирует с резистентностью к терапии ACC1, особенно в редко-гранулированных соматотропиномах [30]. В работе Puig-Domingo M. et al. (2020) при оценке экспрессии этого белка в 100 образцах опухолевой ткани у пациентов с акромегалией была показана высокая чувствительность (83,7%) и специфичность (72,6%) определе-

ния Е-кадгерина как предиктора ответа на ACC1 [31]. Однако Soukup J. et al. (2021), исследовав экспрессию Е-кадгерина в ткани удаленных соматотропином, не обнаружили различий в уровнях этого белка между группами пациентов, ответивших и не ответивших на применение ACC1 [32]. Gliga S. et al. (2024) продемонстрировали 100% чувствительность и 100% специфичность Е-кадгерина в прогнозировании характера терапевтического ответа на ACC1 [33]. Аналогичные результаты были получены в исследовании ACROFAST (2024), где было показано улучшение биохимического контроля акромегалии при использовании персонализированного подхода, базировавшегося на определении экспрессии Е-кадгерина в соматотропиномах (78 против 53% в группе контроля) [34].

Основные результаты исследований участия Е-кадгерина в патогенезе ПРЛ- или ГР-секретирующих аденом гипофиза отражены в *таблице 2*.

Таблица 2. Обзор исследований, посвященных участию Е-кадгерина в патогенезе пролактин- или гормон роста-секретирующих аденом гипофиза

Авторы, источники	Год	Исследуемый материал	Тип гормональной секреции	Краткий вывод
Qian Z.R. et al. [25]	2002	47 образцов удаленных опухолей	ПРЛ	Снижение экспрессии Е-кадгерина связано с инвазивностью опухоли
Qian Z.R. et al. [26]	2007	69 образцов удаленных опухолей	ПРЛ ГР	Метилирование участка ДНК гена <i>CDH1</i> (Е-кадгерин) и снижение уровня экспрессии Е-кадгерина связано с инвазивностью опухоли
Fougner S.L. et al. [29]	2010	83 образца удаленных опухолей	ГР	Снижение экспрессии Е-кадгерина связано с инвазивностью опухоли; повышение экспрессии Е-кадгерина ассоциировано с положительным ответом на ACC1
Chauvet N. et al. [27]	2016	45 образцов удаленных опухолей	ПРЛ ГР	Снижение экспрессии Е-кадгерина связано с инвазивностью опухоли
Mendes G.A. et al. [28]	2017	35 образцов удаленных опухолей	ГР	Не обнаружено связи между уровнем экспрессии Е-кадгерина с инвазивностью опухоли; не обнаружено корреляции между экспрессией гена <i>CDH1</i> и инвазивностью опухоли
Venegas-Moreno E. et al. [30]	2019	55 образцов удаленных опухолей	ГР	Потеря мембранного Е-кадгерина коррелирует с резистентностью к ACC1, особенно в редко-гранулированных опухолях
Puig-Domingo M. et al. [31]	2020	100 образцов удаленных опухолей	ГР	Высокая чувствительность (83,7%) и специфичность (72,6%) определения Е-кадгерина как предиктора ответа на ACC1
Soukup J. et al. [32]	2021	31 образец удаленных опухолей	ГР	Не обнаружено различий в уровнях экспрессии Е-кадгерина между группами пациентов, отвечающих или не отвечающих на ACC1
Gluga S. et al. [33]	2024	21 образец удаленных опухолей	ГР	Высокая чувствительность (100%) и специфичность (100%) Е-кадгерина как предиктора ответа на ACC1
Marques-Pamies M. et al. [34]	2024	85 образцов удаленных опухолей	ГР	Улучшение биохимического контроля акромегалии, базировавшегося на определении экспрессии Е-кадгерина (78 против 53% в группе контроля)

Примечание: ГР – гормон роста; ПРЛ – пролактин; ACC1 – аналоги соматостатина 1 поколения.

Результаты большинства научных работ демонстрируют участие Е-кадгерина в механизмах, определяющих степень инвазивности ПРЛ- или ГР-секретирующих аденом гипофиза, а также его роль в качестве возможного предиктора терапевтического ответа на применение АСС1. Таким образом, Е-кадгерин может стать перспективным биомаркером инвазивности соматотропином и пролактином, а также перспективным предиктором, определяющим характер ответа на терапию АСС1 у пациентов с акромегалией, позволяющим персонализировать алгоритм медикаментозного лечения. Например, больные акромегалией с низкой экспрессией Е-кадгерина могут рассматриваться в качестве кандидатов для перевода с АСС1 на альтернативные препараты, обладающие иным механизмом действия, такие как пэгвисомант.

Заключение

Результаты поиска научных публикаций, посвященных изучению β -А и Е-кадгерина, свидетельствуют о том, что, с одной стороны, выполнено большое количество исследований общепатологической роли этих молекул, но с другой — число работ об их влия-

нии на клиническое течение и ответ на терапию при ПРЛ- или ГР-секретирующих аденомах гипофиза крайне ограничено. Экспрессия β -А обнаруживается свою связь с характером терапевтического ответа на АСС1 при акромегалии, а также имеет определенный потенциал в прогнозировании эффективности лечения АДР при пролактиномах. Снижение уровня Е-кадгерина ассоциируется с более агрессивными фенотипами соматотропином и пролактином, равно как и с ухудшением ответа на терапию АСС1 при акромегалии. Е-кадгерин представляется более перспективным прогностическим биомаркером ответа на лечение АСС1 у пациентов с акромегалией по сравнению с β -аррестином. Внедрение оценки этих биомаркеров в клиническую практику могло бы способствовать оптимизации выбора лечебных стратегий и улучшению исходов у пациентов с ПРЛ- или ГР-секретирующими аденомами гипофиза. Однако для окончательной оценки клинической значимости и валидации β -аррестинов и Е-кадгерина в качестве прогностических биомаркеров при пролактиномах и акромегалии необходимы дополнительные исследования.

Литература/References

- Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):347–55. doi: 10.1016/j.ecl.2020.04.002.
- Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol*. 2017;28(3):228–43. doi: 10.1007/s12022-017-9498-z.
- Пржиалковская Е.Г., Мокрышева Н.Г., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Андиферов М.Б. с соавт. Клинические рекомендации «Акромегалия» (проект). Ожирение и метаболизм. 2024;21(2):215–249. doi: 10.14341/omet13153.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Андреева Е.Н., Гринев Е.Н., Марова Е.И. с соавт. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). Ожирение и метаболизм. 2023;20(2):170–188. doi: 10.14341/omet13002.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273–88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
- Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7.
- Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6–26. doi: 10.1007/s12022-022-09703-7.
- Song Q, Ji Q, Li Q. The role and mechanism of β -arrestins in cancer invasion and metastasis (Review). *Int J Mol Med*. 2018;41(2):631–39. doi: 10.3892/ijmm.2017.3288.
- Smith JS, Rajagopal S. The β -arrestins: Multifunctional regulators of G protein-coupled receptors. *J Biol Chem*. 2016;291(17):8969–77. doi: 10.1074/jbc.R115.713313.
- Aamna B, Kumar Dan A, Sahu R, Behera SK, Parida S. Deciphering the signaling mechanisms of β -arrestin1 and β -arrestin2 in regulation of cancer cell cycle and metastasis. *J Cell Physiol*. 2022;237(10):3717–33. doi: 10.1002/jcp.30849.
- Mangili F, Giardino E, Treppiedi D, Barbieri AM, Catalano R, Locatelli M et al. Beta-arrestin 2 is required for dopamine receptor type 2 inhibitory effects on AKT phosphorylation and cell proliferation in pituitary tumors. *Neuroendocrinology*. 2021;111(6):568–79. doi: 10.1159/000509219.
- Di Muro G, Mangili F, Esposito E, Barbieri AM, Catalano R, Treppiedi D et al. β -arrestin 2-biased dopamine receptor type 2 (DRD2) agonist is more efficacious than cabergoline in reducing cell proliferation in PRL-secreting but not in non-functioning pituitary tumor cells. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3218. doi: 10.3390/cancers15123218.
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):182–217. doi: 10.1124/pr.110.002642.
- Spada A, Mantovani G, Lania AG, Treppiedi D, Mangili F, Catalano R et al. Pituitary tumors: Genetic and molecular factors underlying pathogenesis and clinical behavior. *Neuroendocrinology*. 2022;112(1):15–33. doi: 10.1159/000514862.
- Treppiedi D, Mangili F, Giardino E, Catalano R, Locatelli M, Lania AG et al. Cytoskeleton protein filamin A is required for efficient somatostatin receptor type 2 internalization and recycling through Rab5 and Rab4 sorting endosomes in tumor somatotroph cells. *Neuroendocrinology*. 2020;110(7–8):642–52. doi: 10.1159/000503791.
- Gatto F, Feelders R, van der Pas R, Kros JM, Dogan F, van Koetsveld PM et al. β -Arrestin 1 and 2 and G protein-coupled receptor kinase 2 expression in pituitary adenomas: Role in the regulation of response to somatostatin analogue treatment in patients with acromegaly. *Endocrinology*. 2013;154(12):4715–25. doi: 10.1210/en.2013-1672.
- Gatto F, Biermasz NR, Feelders RA, Kros JM, Dogan F, van der Lely AJ et al. Low beta-arrestin expression correlates with the responsiveness to long-term somatostatin analog treatment in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):651–62. doi: 10.1530/EJE-15-0391.
- Coelho MCA, Vasquez ML, Wildemberg LE, Vazquez-Borrego MC, Bitana L, Camacho AHDS et al. Molecular evidence and clinical importance of β -arrestins expression in patients with acromegaly. *J Cell Mol Med*. 2018;22(4):2110–16. doi: 10.1111/jcmm.13427.
- Akdemir AS, Metin Armagan D, Polat Korkmaz O, Ozkaya HM, Kadioglu P, Gazioğlu N et al. Association between β -arrestin-2 and filamin-A gene variations with medical treatment response in acromegaly patients. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2025;50(1):32–41. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03611-3.
- Засадевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Роль кадгерина в норме и при развитии рака молочной железы. *Архив патологии*. 2015;77(3):57–64. doi: 10.17116/patol201577357-64.
- Niessen CM, Leckband D, Yap AS. Tissue organization by cadherin adhesion molecules: dynamic molecular and cellular mechanisms of morphogenetic regulation. *Physiol Rev*. 2011;91(2):691–731. doi: 10.1152/physrev.00004.2010.
- Mendonsa AM, Na TY, Gumbiner BM. E-cadherin in contact inhibition and cancer. *Oncogene*. 2018;37(35):4769–80. doi: 10.1038/s41388-018-0304-2.
- Burandt E, Lübbersmeyer F, Gorbokov N, Buscheck F, Luecke AM, Menz A et al. E-Cadherin expression in human tumors: a tissue microarray study on 10,851 tumors. *Biomark Res*. 9 2021;9(1):44. doi: 10.1186/s40364-021-00299-4.
- Kikuchi M, Yatabe M, Kouki T, Fujiwara K, Takigami S, Sakamoto A, Yashiro T. Changes in E- and N-cadherin expression in developing rat adenohypophysis. *Anat Rec (Hoboken)*. 2007;290(5):486–90. doi: 10.1002/ar.20516.
- Qian ZR, Li CC, Yamasaki H, Mizusawa N, Yoshimoto K, Yamada S et al. Role of E-cadherin, alpha-, beta-, and gamma-catenins, and p120 (cell adhesion molecules) in prolactinoma behavior. *Mod Pathol*. 2002;15(12):1357–65. doi: 10.1097/01.MP.0000039572.75188.1A.
- Qian ZR, Sano T, Yoshimoto K, Asa SL, Yamada S, Mizusawa N, Kudo E. Tumor-specific downregulation and methylation of the CDH13 (H-cadherin) and CDH1 (E-cadherin) genes correlate with aggressiveness of human pituitary adenomas. *Mod Pathol*. 2007;20(12):1269–77. doi: 10.1038/modpathol.3800965.
- Chauvet N, Romanò N, Meunier AC, Galibert E, Fontanaud P, Mathieu MN et al. Combining cadherin expression with molecular markers discriminates invasiveness in growth hormone and prolactin pituitary adenomas. *J Neuroendocrinol*. 2016;28(2):12352. doi: 10.1111/jne.12352.
- Mendes GA, Haag T, Trott G, Rech CGSL, Ferreira NP, Oliveira MC et al. Expression of E-cadherin, Slug and NCAM and its relationship to tumor invasiveness in patients with acromegaly. *Braz J Med Biol Res*. 2017;51(2):e6808. doi: 10.1590/1414-431X20176808.
- Fougner SL, Lekva T, Borota OC, Hald JK, Bollerslev J, Berg JP. The expression of E-cadherin in somatotroph pituitary adenomas is related to tumor size, invasiveness, and somatostatin analog response. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2334–42. doi: 10.1210/jc.2009-2197.

30. Venegas-Moreno E, Flores-Martinez A, Dios E, Vazquez-Borrego MC, Ibanez-Costa A, Madrazo-Atutxa A et al. E-cadherin expression is associated with somatostatin analogue response in acromegaly. *J Cell Mol Med.* 2019;23(5):3088–96. doi: 10.1111/jcmm.13851.
31. Puig-Domingo M, Gil J, Sampedro-Nunez M, Jorda M, Webb SM, Serra Get al. Molecular profiling for acromegaly treatment: A validation study. *Endocr Relat Cancer* 2020;27(6):375–89. doi: 10.1530/ERC-18-0565.
32. Soukup J, Hornychova H, Manethova M, Michalova K, Michnova L, Popovska L et al. Predictive and prognostic significance of tumour subtype, SSTR1-5 and e-cadherin expression in a well-defined cohort of patients with acromegaly. *J Cell Mol Med.* 2021;25(5):2484–92. doi: 10.1111/jcmm.16173.
33. Gliga MC, Chinezu L, Pascanu IM. Predicting response to medical treatment in acromegaly via granulation pattern, expression of somatostatin receptors type 2 and 5 and E-cadherin. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):8663. doi: 10.3390/ijms25168663.
34. Marques-Pamies M, Gil J, Sampedro-Nunez M, Valassi E, Biagetti B, Gimenez-Palop O et al. Personalized medicine in acromegaly: The ACROFAST Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;110(1):30–40. doi: 10.1210/clinem/dgae444.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

***Ашимова Регина Рафиковна** — ассистент кафедры эндокринологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-эндокринолог ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр». ORCID: 0000 0003-3342-9412; e-mail: regina_ashimova@mail.ru

Вагапова Гульнар Рифатовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-эндокринолог ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр». ORCID: 0000 0001-8493-7893; e-mail: g.r.vagapova@gmail.com

Насыбуллина Фарида Алимбековна — врач-эндокринолог ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 им. М.Н. Садыхова». ORCID: 0000-0003-2180-4414; e-mail: nasybullinaf@mail.ru

Пашаев Бахтияр Юсуфович — врач-нейрохирург ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр», ассистент кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. ORCID: 0000 0003-3702-7488; e-mail: bpashaev@yandex.ru

Хафизов Артур Рафаэлевич — врач-эндокринолог, заместитель генерального директора по клинко-экспертной работе ГАУЗ «Межрегиональный клинко-диагностический центр». ORCID: 0000 0002-1448-4945; e-mail: Hafartur@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку: regina_ashimova@mail.ru

Рукопись получена 22.09.2025. Рецензия получена 22.09.2025. Принята к публикации 10.10.2025.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

***Regina R. Ashimova** — assistant at the Department of endocrinology, Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, endocrinologist at Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia. ORCID: 0000 0003-3342-9412; e-mail: regina_ashimova@mail.ru

Gulnar R. Vagapova — D. Sci (Med.), Professor, Head of the Department of endocrinology, Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, endocrinologist at Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia. ORCID: 0000 0001-8493-7893; e-mail: g.r.vagapova@gmail.com

Farida A. Nasybullina — endocrinologist at City Clinical Hospital No. 7 named after. M.N. Sadykov, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0003-2180-4414; e-mail: nasybullinaf@mail.ru

Bakhtiyar Yu. Pashayev — neurosurgeon at Interregional Clinical and Diagnostic Center, assistant at the Department of neurosurgery, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0000 0003-3702-7488; e-mail: bpashaev@yandex.ru

Artur R. Khafizov — endocrinologist, Deputy Director General for clinical expertise work, Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia. ORCID: 0000 0002-1448-4945; e-mail: Hafartur@gmail.com

*Corresponding author: regina_ashimova@mail.ru

Received: 22.09.2025. Revision Received: 22.09.2025. Accepted: 10.10.2025.