

чем-то опыте или слухах. Подавляющее большинство респондентов предпочитали использовать крупную каменную соль для заготовки солений. Часть респондентов в России и Туркменистане считали, что ЙС годится не для приготовления горячих блюд, а только для присаливания салатов, так как, по их мнению, йод при термической обработке "улетучивается".

3. Большинство опрошенных в 3 странах считают необходимым указывать на пачке ЙС, что соль йодирована, а также срок годности и информацию о том, какие болезни она помогает предотвратить.

4. Подавляющее большинство опрошенных в России и Туркменистане выражали крайнее неудовольствие, услышав, что йоддефицит приводит к отставанию умственного развития детей, тревожились, что их дети уже страдают. Реакция респондентов в Беларуси была менее бурной и болезненной, так как часть населения этой страны уже информирована об этом последствии йоддефицита.

Подавляющее большинство опрошенных в 3 странах, узнав об опасных последствиях йоддефицита, соглашались с необходимостью постоянного использования ЙС и собирались посоветовать употреблять ее знакомым и родственникам.

5. Наиболее популярным источником информации в 3 странах были медработники. Наравне с ними назывались телевидение и газеты, значительно уступали им радио, журналы и реклама на транспорте. Подавляющее большинство всех опрошенных пожелали быть информированными о рисках ЙДЗ и пользе потребления ЙС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А. <http://www:WebIODINE.com>, 2003.
2. Джатдоева Ф. А. Качественные исследования знаний, отношений и действий в коммуникационных программах стран СНГ. Монография. — М., 2006.
3. Профилактика и лечение йоддефицитных заболеваний в группах повышенного риска / Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Трошина Е. А. и др. — М., 2004.

Поступила 27.03.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.71-007.152-089:616.432-006.55-089.87-037-078.33

Е. И. Марова, П. В. Юшков, Н. Н. Молитвослова, Е. Г. Люльева

### ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПРОГНОЗ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ: РОЛЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

*Цель работы — исследовать маркеры опухолевой прогрессии в аденомах гипофиза у больных акромегалией и изучить связь этих маркеров с факторами неблагоприятного послеоперационного прогноза. Проанализированы истории болезни 39 больных акромегалией, перенесших трансфеноидальную аденомэктомию в качестве основного метода лечения в ГУ ЭНЦ РАМН. В клетках удаленных аденом с помощью иммуногистохимического метода исследованы Ki-67, CD31 и галектин-3. Неблагоприятными факторами послеоперационного прогноза в нашей работе являлись молодой возраст, высокий предоперационный уровень гормона роста, большой размер аденомы и признаки ее параселлярного распространения. Ki-67 был выявлен у 9 (23%) из 39 больных, CD31 — у 16 (31%), галектин-3 — у 11 (28%), пролактин — у 9 (23%). Выявление маркеров злокачественного потенциала галектина-3 и ангиогенеза CD31 было ассоциировано с более высоким предоперационным уровнем гормона роста. Маркер клеточной пролиферации Ki-67 выявлялся только в клетках аденом со смешанной СТГ- и ПРЛ-секретирующей активностью. Такие аденомы отличались большим размером и параселлярным характером распространения.*

**Ключевые слова:** хирургическое лечение, акромегалия, маркеры опухолевой прогрессии, иммуногистохимия, галектин-3, CD31, Ki-67.

*The aim of the investigation was to examine the markers of tumor progression in pituitary adenomas in acromegalic patients and to study their relationship to the poor postoperative predictive factors. Case histories were analyzed in 39 acromegalic patients undergone transphenoidal adenectomy as the method of choice at the Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences. The immunohistochemical technique was used to explore Ki-67, CD31, and galectin-3 in the cells of removed adenomas. Young age, high postoperative growth hormone (GH) levels, a large adenoma, and signs of its paracellular dissemination were poor postoperative predictors. Ki-67 was present in 9 (23%) of the 39 patients, CD31 in 16 (31%), galectin-3 in 11 (28%), and prolactin in 9 (23%). The preoperative GH levels were significantly higher in patients with positive immunostaining for the potential malignancy marker galectin-3 and the angiogenetic marker CD31. The cell proliferation marker Ki-67 was present only in adenomas positive for prolactin. Positive immunostaining for Ki-67 and prolactin correlated with large adenoma sizes and intracavernous extension.*

**Key words:** surgical treatment, acromegaly, markers of tumor progression, immunohistochemistry, galectin-3, CD31, Ki-67.

В настоящее время трансфеноидальная аденомэктомию — метод выбора при лечении акромегалии. Однако в 40—60% случаев удаление аденомы не приводит к полной ремиссии заболевания, что требует дополнительной медикаментозной и лучевой терапии.

Частота ремиссии после хирургического лечения акромегалии зависит от многих факторов. К ним в первую очередь относят размер и характер

роста опухоли. Макроаденомы, а также опухоли с экстраселлярным (особенно параселлярным) распространением гораздо сложнее удалить полностью, поэтому эффективность трансфеноидальной аденомэктомии у таких больных значительно снижается [7]. Исход хирургического лечения акромегалии определяется также гормональной активностью аденомы и возрастом пациента [5, 7].



Невысокая эффективность аденомэктомии при акромегалии привела к поиску дополнительных прогностических факторов, которые позволили бы отличать опухоли с высоким риском прогрессии и рецидивирования от менее агрессивных аденом и применять более дифференцированный подход к лечению больных. В качестве таких факторов были предложены белки, продуцируемые опухолевыми клетками, — маркеры опухолевой прогрессии [15].

Для оценки биологического поведения аденом гипофиза у больных акромегалией в данной работе были выбраны наиболее характерные для новообразования свойства: прогрессирование роста, ангиогенез и злокачественный потенциал. Цель работы — с помощью иммуногистохимического метода исследовать маркеры опухолевой прогрессии (Ki-67, CD31 и галектин-3) в клетках аденом гипофиза у больных акромегалией, перенесших трансфеноидальную аденомэктомию, и изучить связь этих маркеров с факторами неблагоприятного послеоперационного прогноза.

### Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 39 пациентов с акромегалией (30 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 17 до 65 лет, которые после обследования были оперированы и наблюдались в клинике ГУ ЭНЦ РАМН с 1997 по 2004 г. У всех больных была подтверждена активная стадия акромегалии, визуализирована аденома гипофиза и в качестве основного метода лечения проведена трансфеноидальная аденомэктомия. Визуализацию аденом гипофиза проводили с помощью МРТ (у 37 больных) и КТ (у 2 больных), оценивали размер аденомы и ее склонность к инфра-, супра- или параселлярному росту.

У всех пациентов были изучены предоперационные данные: жалобы, анамнестические сведения, результаты офтальмологического обследования, уровень базального СТГ. Кроме того, у 30 больных оценивали результаты подавления СТГ в ходе орального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ), у 14 больных — уровень ИРФ-1 (результаты выражались в процентном содержании от половой и возрастной нормы) и у 29 больных — уровень пролактина (ПРЛ) крови.

Трансфеноидальную аденомэктомию проводили трансназальным доступом нейрохирурги ЭНЦ РАМН (К. С. Полещук, Ю. К. Трунин, В. Л. Богданов, А. Н. Шкарубо, В. В. Воскобойников). Операционный материал исследовали с помощью иммуногистохимического окрашивания. Иммуногистохимический анализ проводили стрептавидин-биотин-пероксидазным методом по общепринятой схеме на парафиновых срезах, которые были получены из ткани 39 аденом, удаленных во время операции. Реакцию выполняли с помощью тест-системы OmniTaq Universal Streptavidin/Biotin Immunoperoxidase Detection System фирмы "Thermo Shandon". Для иммуногистохимического окрашивания использовали моноклональные мышиные антитела фирмы "NOVO CASTRA Laboratories Ltd" к галектину-3 и моноклональные мышиные анти-

тела фирмы "Dakocytomation" к CD31 и к Ki-67 (MIB-1).

Ki-67 — белок с молекулярной массой 360 кД. Ki-67 экспрессируется делящимися клетками во все активные фазы клеточного цикла (G1, G2 и M), отсутствует в клетках в период покоя (G0) и поэтому считается наиболее специфическим маркером опухолевой пролиферации [17].

CD31, также известный как PECAM-1 (эндотелиальная молекула адгезии тромбоцитов), имеет молекулярную массу 130 кД и относится к классу иммуноглобулинов. CD31 является чувствительным и специфичным антителом к антигенам сосудистой стенки, что позволяет успешно использовать его для определения плотности микрососудов в ткани.

Галектин-3 представляет собой белок с молекулярной массой 31 кД, который связывается с углеводсодержащими компонентами клеток и таким образом обеспечивает их взаимодействие [4]. Галектин-3 способствует опухолевой прогрессии: угнетает апоптоз, усиливает ангиогенез новообразования и вызывает его метастазирование [8]. Галектин-3 предложили использовать в качестве маркера злокачественного потенциала, поскольку он выявлялся почти в 100% случаев рака щитовидной железы [10, 19]. Галектин-3 — необлигатный маркер злокачественного опухолевого роста, он может присутствовать в клетках аденом гипофиза, которые, хотя и крайне редко метастазируют, могут вести себя агрессивно: инфильтрировать окружающие ткани и рецидивировать после хирургического удаления.

Для верификации гормонов, секретируемых аденомами, использовали моноклональные кроличьи антитела фирмы "Dakocytomation" к гормонам СТГ и ПРЛ. Гормон роста выявлялся во всех аденомах. В качестве контроля при проведении иммуногистохимической реакции использовали секционный материал гипофиза людей, не имевших нейроэндокринной патологии. Материал получен в 2000 г. из Судебно-медицинского морга № 2 Москвы<sup>1</sup>.

Анализировали результаты хирургического лечения всех больных. Оценивали уровни базального СТГ и СТГ/ОГТТ, ПРЛ в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, были рассмотрены результаты исследования базального СТГ (у 37 больных), СТГ/ОГТТ (у 31 больного), а также ИРФ-1 (у 11 больных) через год после хирургического лечения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica, версия 5.5. При анализе данных оценивали следующие параметры: среднее и стандартное отклонение, или медиану и процентиля, для описания количественных признаков (в зависимости от вида их распределения); доли — для описания качественных признаков. При анализе данных сравнивали изучаемые признаки в группах больных с положительной и отрицательной иммуногистохимической

<sup>1</sup>Авторы выражают благодарность судебно-медицинскому эксперту Е. В. Воробьевой за помощь в сборе материала.



Таблица 1

## Гормональные показатели до операции

Показатель	Число больных	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль
Базальный СТГ, нг/мл	39	32,9	12,7	50,1
СТГ/ОГГГ, нг/мл	30	24,4	14,4	44
ИФР-1, % от нормы	14	292	176	357
ПРЛ, мЕД/л	29	422	225	1065

реакцией на определяемый маркер. Сравнение групп по количественному признаку проводили с помощью критерия Манна—Уитни, по качественному признаку — с помощью двустороннего критерия Фишера. Различия показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Связь между признаками исследовали с помощью ранговой корреляции Спирмена ( $S$  — коэффициент Спирмена). Корреляцию считали достоверной при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Средний возраст 39 обследованных больных в момент операции составил  $41,9 \pm 11,39$  года ( $M \pm \sigma$ ), соотношение женщин и мужчин — 3,3/1 (30 и 9 соответственно). Гормональные показатели и данные МРТ головного мозга до операции представлены в табл. 1 и 2.

При гистологическом исследовании операционного материала в большинстве случаев опухоли гипофиза представляли собой средне- или мелкоклеточные эозинофильные аденомы, реже встречались хромофобные аденомы. В ряде аденом найдены кровоизлияния, кистозный компонент.

Частота выявления маркера пролиферации Ki-67, маркера ангиогенеза CD31, маркера злокачественного потенциала галектина-3, маркера гормональной активности ПРЛ в клетках удаленных аденом гипофиза представлена в табл. 3. Следует отметить, что Ki-67 был обнаружен только в смешанных СТГ- и ПРЛ-секретирующих опухолях. У 4 из 9 больных со смешанными аденомами отмечалось значительное повышение уровня ПРЛ крови, в то время как у 5 оставшихся пациентов уровень ПРЛ был в пределах нормы.

Длительность наблюдения пациентов после трансфеноидальной аденомэктомии составила 12 мес (медиана) с интерквартильным размахом от 1 до 32 мес. Гормональные показатели больных после операции представлены в табл. 4.

Таблица 2

## Данные МРТ до операции

Показатель	Число больных	Частота	Процент
Макроаденома	39	2	5,9
Микроаденома	39	37	94,1
Супраселлярный рост	39	21	53,8
Инфраселлярный рост	39	16	41,0
Параселлярный рост	39	17	43,6
Медиана 25-й процентиль 75-й процентиль			
Размер аденомы, мм <sup>3</sup>	34	18,2	16 21

Таблица 3

## Частота выявления иммуногистохимических признаков в клетках удаленных соматотропином

Маркеры	Число обследованных больных	Частота выявления	Процент
Ki-67	39	9	23
CD31	39	16	41
Галектин-3	39	11	28
ПРЛ	39	9	23

С помощью корреляционного анализа определяли связь между изучаемыми признаками. По данным нашего исследования, чем моложе пациент, тем выше у него предоперационные уровни базального СТГ ( $S = -0,55$ ;  $p = 0,0003$ ), СТГ/ОГГГ ( $S = -0,38$ ;  $p = 0,04$ ), ИФР-1 ( $S = -0,53$ ;  $p = 0,049$ ) и ПРЛ ( $S = -0,48$ ;  $p = 0,009$ ) и больше размер аденомы ( $S = -0,37$ ;  $p = 0,03$ ). Была выявлена связь между размером аденомы (по данным МРТ) и послеоперационным уровнем СТГ. Большой размер опухоли ассоциировался с более высоким уровнем базального СТГ через 1 год наблюдения ( $S = 0,62$ ;  $p = 0,04$ ). Также установлено, что у больных с параселлярным ростом опухоли достоверно реже отмечалась нормализация СТГ/ОГГГ после операции — менее 1 нг/мл (по двустороннему критерию Фишера  $p < 0,05$ ), чем у пациентов с аденомами непараселлярного характера распространения. Была установлена закономерность: чем выше уровень базального СТГ до операции, тем выше уровень базального СТГ в раннем послеоперационном периоде ( $S = 0,45$ ;  $p = 0,009$ ) и уровень базального СТГ и СТГ/ОГГГ через 1 год наблюдения ( $S = 0,59$ ;  $p = 0,04$  и  $S = 0,81$ ;  $p = 0,048$  соответственно).

При анализе полученных результатов обнаружены различия в группах пациентов с положительной и отрицательной иммуногистохимической реакцией на маркеры опухолевой прогрессии. Так, например, базальный уровень СТГ до операции оказался достоверно выше в группе больных, в клетках аденом которых был выявлен галектин-3 (по критерию Манна—Уитни;  $p = 0,026$ ), чем в группе пациентов, у которых этот маркер обнаружен не был. Такая же закономерность установлена для маркера ангиогенеза CD31 (по критерию Манна—Уитни;  $p = 0,022$ ). Кроме того, в группе больных с положительной иммуногистохимической реакцией на CD31 отмечался достоверно более высокий предоперационный уровень СТГ/ОГГГ (по критерию Манна—Уитни;  $p = 0,028$ ). Выявление Ki-67 и

Таблица 4

## Гормональные показатели после операции

Показатель	Число больных	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль
Сразу после операции:				
базальный СТГ, нг/мл	33	4,2	2	13,7
СТГ/ОГГГ, нг/мл	12	4,1	2,15	24,2
ПРЛ, мЕД/л	23	208	164	335
Через 1 год:				
базальный СТГ, нг/мл	21	5,5	2,6	12,7
СТГ/ОГГГ, нг/мл	19	3,3	0,8	7,5



ПРЛ в клетках удаленных аденом ассоциировалось с большим размером опухоли (по критерию Манна—Уитни;  $p = 0,000038$ ) и наличием параселлярного роста (по двустороннему критерию Фишера;  $p = 0,026$ ). Хотелось бы также отметить, что ни у одного больного с положительной иммуногистохимической реакцией на Ki-67 и ПРЛ не отмечалось нормализации послеоперационного уровня базального СТГ (менее 2,5 нг/мл). Статистически значимой корреляции между выявлением иммуногистохимических маркеров и другими факторами не найдено.

## Обсуждение

Во многих ранее опубликованных исследованиях было показано, что молодой возраст [7], высокий предоперационный уровень СТГ [5], большой размер [1, 12] и параселлярный характер роста аденомы [7, 11] являются факторами неблагоприятного прогноза при хирургическом лечении акромегалии. В нашей работе все вышеперечисленные факторы сопутствовали повышенному уровню СТГ после операции, что подтверждает их отрицательную роль в исходе транссфеноидальной аденомэктомии. Помимо общеизвестных прогностических факторов, мы с помощью иммуногистохимического метода исследовали маркеры биологического поведения опухоли.

Изучение маркера клеточной пролиферации Ki-67 в опухолях различной локализации подтвердило наличие связи между экспрессией Ki-67 в опухолевой ткани и клиническими проявлениями, прогнозом опухоли. Наиболее ярко это показано на примере рака молочной железы и простаты [3, 22]. Данные, полученные в большинстве работ на опухолях гипофиза, подтверждают, что Ki-67 чаще экспрессируется в аденомах, склонных к инвазии в кавернозный синус [16, 21, 31]. Однако другие авторы не находят различий в содержании Ki-67 в инвазивных и неинвазивных аденомах гипофиза [20], в том числе и в соматотропиномах [2]. Т. Mizoue и соавт. [18] установили связь между экспрессией Ki-67 и вероятностью рецидива после удаления аденом гипофиза: доля клеток с положительной иммуногистохимической реакцией на Ki-67 у 3 пациентов с рецидивом аденомы гипофиза после ее удаления оказалась выше, чем у 40 пациентов без рецидива. При оценке описанных в литературе результатов следует учитывать, что в большинстве случаев группа исследованных аденом разнородная и включает как гормонально-активные опухоли (соматотропиномы, кортикотропиномы, пролактиномы), так и гормонально-неактивные новообразования.

В нашей работе Ki-67 достоверно чаще выявлялся в клетках соматотропином с параселлярным характером роста, который свидетельствует об инвазивности опухолевой ткани. Кроме того, Ki-67 определялся чаще в клетках аденом большого размера. В единственном исследовании, посвященном изучению зависимости экспрессии Ki-67 от размера аденом гипофиза, различий между макро- и микроаденомами найдено не было [16]. Это несоответствие полученным результатам может быть

обусловлено тем, что в нашем исследовании микроаденома гипофиза определялась лишь у 2 больных, в то время как макроаденома — у 37 пациентов.

Ни у одного из больных, в клетках аденом которых был выявлен Ki-67, не удалось нормализовать уровень базального СТГ в послеоперационном периоде (менее 2,5 нг/мл).

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что выявление маркера клеточной пролиферации Ki-67 в клетках соматотропином связано с наличием таких неблагоприятных факторов послеоперационного прогноза, как большой размер аденомы гипофиза, параселлярный характер роста, отсутствие нормализации базального СТГ после операции. Следует особо отметить, что в нашем исследовании Ki-67 выявлялся только в клетках аденом со смешанной СТГ- и ПРЛ-секретирующей активностью. Поэтому все закономерности, полученные для Ki-67, распространяются на смешанные аденомы. Сходные данные были получены в исследовании С. Botelho и соавт. [6], которые изучали экспрессию Ki-67 в трех типах аденом: изолированных соматотропиномах, смешанных СТГ- и ПРЛ-секретирующих опухолях и пролактиномах. Согласно полученным ими данным, Ki-67 не выявлялся в аденомах с изолированной секрецией СТГ, а обнаруживаются только в тех опухолях, которые давали положительную реакцию на ПРЛ, из чего авторы сделали вывод, что Ki-67 не может использоваться как прогностический маркер в соматотропиномах [6]. Связь между экспрессией Ki-67 и ПРЛ остается неясной. Возможно, генетически заложенная способность опухолевой ткани к секреции ПРЛ определяет повышенную пролиферативную активность соматотропиномы и высокую экспрессию Ki-67. Хорошо известно, что смешанные СТГ- и ПРЛ-секретирующие аденомы — более инвазивны и агрессивны и ухудшают исход операции [14]. Необходимо провести дополнительные исследования на аденомах с изолированной секрецией СТГ и ПРЛ для уточнения роли Ki-67 как прогностического маркера. Иммуногистохимическое исследование удаленных аденом у больных акромегалией на наличие ПРЛ может быть рекомендовано в связи с возможным отсутствием клинических проявлений смешанной СТГ- и ПРЛ-секретирующей активности опухоли.

Другой маркер опухолевой прогрессии, исследованный в нашей работе, — CD31 — позволяет судить об опухолевом ангиогенезе. Оценка опухолевого ангиогенеза рассматривается как один из самых успешных маркеров прогноза заболевания, наличия метастазов и чувствительности к лечению. Клиническая значимость определения плотности сосудов в опухоли показана для новообразований различной локализации: чем выше плотность сосудов, тем хуже прогноз для пациента [29, 30]. Интересно, что опухоли гипофиза кровоснабжаются слабее, чем ткань нормального аутопсийного гипофиза [25], в отличие от опухолей любой другой локализации. В ряде исследований было показано, что интенсивность ангиогенеза в пролактиномах зависит от размера опухоли, ее инвазивности и предоперационного уровня гормонов. Плотность



сосудов выше в макропролактиномах [27], инвазивных опухолях [26], при высоком предоперационном уровне ПРЛ крови [26]. Однако для соматотропинном не установлена зависимость плотности сосудов от размера, инвазивности и предоперационного уровня СТГ [27]. Интересно, что в аденомах с изолированной секрецией СТГ васкуляризация выше, чем в аденомах со смешанной СТГ- и ПРЛ-секретирующей активностью. Существует предположение, что продуцирование опухолью ПРЛ с молекулярной массой 21 кД влияет на синтез ПРЛ с молекулярной массой 16 кД — известного ингибитора ангиогенеза [9]. Исход лечения макропролактином и кортикотропином оказался лучше при низкой васкуляризации аденомы. Однако в случае соматотропином такой закономерности не отмечено [28].

В нашем исследовании также не найдено связи между выявлением CD31 и размером аденомы, параселлярным ростом. Однако установлено, что уровень СТГ до операции достоверно выше в группе пациентов с положительной иммуногистохимической реакцией на CD31. Поскольку высокий предоперационный уровень СТГ является фактором неблагоприятного прогноза при хирургическом лечении акромегалии, маркер ангиогенеза CD31 предположительно также можно использовать в качестве прогностического признака. Необходимо провести дополнительные исследования, чтобы оценить связь этого маркера с отсутствием ремиссии после удаления соматотропиномы, а также установить, является ли он более значимым прогностическим фактором, чем предоперационный уровень СТГ.

Хотя аденомы гипофиза в большинстве случаев — доброкачественные образования, почти у 30% пациентов отмечается инфильтрация окружающих тканей опухолевыми клетками, а у 2—14% возникает рецидив заболевания даже после полного удаления аденомы [13]. Поэтому перспективным считается изучение маркера злокачественного потенциала — галектина-3. Роль этого маркера, как фактора неблагоприятного прогноза, неоднократно показана для опухолей щитовидной железы [10, 19]. К сожалению, на сегодняшний день очень мало известно о присутствии галектина-3 в нейроэндокринных клетках и возможной его роли в прогрессии опухолей из этих клеток. D. Riss и соавт. [23] с помощью метода иммуногистохимической реакции и иммунного блоттинга исследовали экспрессию галектина-3 в 148 удаленных аденомах гипофиза с различной гормональной активностью. Согласно полученным ими данным, галектин-3 выявлялся только в опухолях, секретирующих адреноректорикотропный гормон или ПРЛ. В опухолях, продуцирующих гормон роста, тиреотропный или гонадотропные гормоны, галектин-3 не обнаружен. Авторы показали, что в карциномах галектин-3 определялся значительно чаще, чем в аденомах. Кроме того, было доказано участие галектина-3 в пролиферации и апоптозе клеток аденогипофиза: подавление экспрессии галектина-3 угнетало пролиферацию и стимулировало апоптоз в культуре клеток HP75 [23].

K. Ruebel и соавт. [24] провели исследование, позволяющее объяснить, почему галектин-3 выявляется в аденомах определенного типа и не выявляется в других. Согласно полученным ими результатам, экспрессия галектина-3 в аденомах гипофиза зависит от метилирования промоторного участка гена LGALS3: он выявляется, если этот участок не метилирован. В неактивных аденомах чаще всего этот участок был метилирован, а в гормонально-активных, таких как пролактиномы и кортикотропиномы, он обычно оказывался неметилированным. Авторы предположили, что выявление галектина-3 в пролактиномах и кортикотропиномах свидетельствует о большей агрессивности и склонности к переходу в карциномы именно этих типов аденом. К сожалению, в соматотропиномах экспрессию галектина-3 авторы не изучали [24]. Несоответствие результатов работы D. Riss нашим данным можно, наверное, объяснить следующим образом: авторы определяли гормональную активность аденом не по клиническим проявлениям, а по результатам окрашивания клеток при взаимодействии с антителами к гипофизарным гормонам. В таком случае к соматотропиномам относились только аденомы с изолированной экспрессией СТГ, в то время как при акромегалии достаточно часто встречаются смешанные аденомы с ПРЛ-секретирующей активностью. Возможно, именно сочетанием ПРЛ/СТГ-продукции в большей доле исследованных нами аденом можно объяснить выявление галектина-3 в 11 случаях, хотя статистически достоверной связи между наличием ПРЛ и галектина-3 в клетках аденом в нашем исследовании найдено не было.

В настоящей работе впервые исследовалась связь между положительной иммуногистохимической реакцией на галектин-3 в соматотропиномах и факторами неблагоприятного послеоперационного прогноза у больных акромегалией. Мы обнаружили, что предоперационный уровень базального СТГ достоверно выше в группе больных с положительной иммуногистохимической реакцией на галектин-3. Поскольку хорошо известно, что высокий уровень СТГ до операции значительно снижает эффективность трансфеноидальной аденомэктомии, возможно, выявление маркера злокачественного потенциала галектина-3 также является неблагоприятным фактором послеоперационного прогноза при хирургическом лечении акромегалии. Однако, как и в случае маркера CD31, для решения вопроса о применении галектина-3 как прогностического признака необходимы более широкие исследования на соматотропиномах.

Исследование иммуногистохимических маркеров (Ki-67, CD31, галектина-3) в удаленных аденомах может дать дополнительную информацию для установления послеоперационного прогноза у больных акромегалией и своевременного назначения им дополнительной терапии.

## Выводы

1. Факторами неблагоприятного прогноза при проведении трансфеноидальной аденомэктомии в нашем исследовании стали молодой возраст, высокий предоперационный уровень базального СТГ,



большой размер аденомы и признаки ее параселлярного роста на МРТ.

2. Маркер клеточной пролиферации Ki-67 выявлялся только в аденомах со смешанной СТГ- и ПРЛ-секретирующей активностью. Эти аденомы отличались от изолированных соматотропином большим размером и параселлярным характером распространения. Ни у одного из больных с такими аденомами после операции не был нормализован уровень базального СТГ (менее 2,5 нг/мл).

3. Выявление маркеров злокачественного потенциала галектина-3 и ангиогенеза CD31 было ассоциировано с более высоким уровнем базального СТГ до операции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed S., Elsheikh M., Stratton I. M. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1999. — Vol. 50. — P. 561–567.
2. Asano K., Kubo O., Tajika Y. et al. // No To Shinkei. — 1996. — Vol. 48, N 6. — P. 543–549.
3. Bantis A., Giannopoulos A., Gonidi M. et al. // Cytopathology. — 2004. — Vol. 15, N 1. — P. 25–31.
4. Barondes S. H., Cooper D. N. W., Gitt M. A., Leffler H. // J. Biol. Chem. — 1994. — Vol. 269, N 33. — P. 20807–20810.
5. Biermasz N. R., Dekker F. W., Pereira A. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 6. — P. 2789–2796.
6. Botelho C. H., Magalhaes A. V., Mello P. A. et al. // Arch. Neuropsychiatr. — 2006. — Vol. 64, N 1. — P. 60–66.
7. Bourdelot A., Coste J., Hazebrucq V. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 763–771.
8. Califice S., Castronovo V., Van Den Brule F. // Int. J. Oncol. — 2004. — Vol. 25, N 4. — P. 983–992.
9. Clapp C., Martial J. A., Guzman R. C. et al. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133. — P. 1292–1299.
10. Coli A., Bigotti G., Zucchetti F. et al. // Histopathology. — 2002. — Vol. 40, N 1. — P. 80–87.
11. Cottier J. P., Destrieux C., Vinikoff-Sonier C. et al. // Ann. Endocrinol. — 2001. — Vol. 61. — P. 269–274.
12. Freda P. U., Wardlaw S. L., Post K. D. // J. Neurosurg. — 1998. — Vol. 89. — P. 353–358.
13. Giovanelli M. A., Motti E. D. F., Paracchi A. et al. // J. Neurosurg. — 1976. — Vol. 44. — P. 677–686.
14. Kreutzer J., Vance M. L., Lopes M. B., Laws E. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4072–4077.
15. Lynch C. C., Matrisian L. M. // Differentiation. — 2002. — Vol. 70. — P. 561–573.
16. Mastronardi L., Guiducci A., Puzzilli F. // BMC Cancer. — 2001. — Vol. 1. — P. 12.
17. McCormick D., Chong H., Hobbs C. // Histopathology. — 1993. — Vol. 22. — P. 355–360.
18. Mizoue T., Kawamoto H., Arita K. et al. // Acta Neurochir. (Wien). — 1997. — Bd 139, N 5. — S. 426–431.
19. Oestreicher-Kedem Y., Halpern M., Roizman P. et al. // Head Neck. — 2004. — Vol. 26, N 11. — P. 960–966.
20. Paek K. I., Kim S. H., Song S. H. et al. // Korean Med. Sci. — 2005. — Vol. 20, N 3. — P. 489–494.
21. Pan L. X., Chen Z. P., Liu Y. S., Zhao J. H. // J. Neurooncol. — 2005. — Vol. 74, N 1. — P. 71–76.
22. Railo M. // Ann. Chir. Gynaecol. — 1998. — Vol. 87, N 3. — P. 243–244.
23. Riss D., Jin L., Qian X. et al. // Cancer Res. — 2003. — Vol. 63. — P. 2251–2255.
24. Ruebel K. H., Jin L., Qian X. et al. // Cancer Res. — 2005. — Vol. 65. — P. 1136–1140.
25. Schechter J. // Am. J. Pathol. — 1972. — Vol. 67. — P. 109–126.
26. Turner H. E., Nagy Z., Gatter K. C. et al. // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 165, N 2. — P. 475–481.
27. Turner H. E., Nagy Z. S., Gatter K. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85.
28. Turner H. E., Harris A. L., Melmed S., Wass J. A. H. // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 600–632.
29. Van Moerselaar R. J., Voest E. E. // Mol. Cell. Endocrinol. — 2002. — Vol. 197. — P. 239–250.
30. Weidner N., Folkman J., Pozza F. et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 1992. — Vol. 84. — P. 1875–1887.
31. Wolfsberger S., Kitz K., Wunderer J. et al. // Acta Neurochir. (Wien). — 2004. — Bd 146, N 12. — S. 1323–1327.

Поступила 15.11.06

© Е. Г. ОРЛОВА, С. В. ШИРШЕВ, 2007

УДК 612.112.95.018.2:612.662].08

Е. Г. Орлова, С. В. Ширшев

## РЕГУЛЯЦИЯ ЛЕПТИНОМ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ И ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОЦИТОВ У ЖЕНЩИН В РАЗНЫЕ ФАЗЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь

Изучено влияние лептина в дозах, сопоставимых с концентрацией гормона в I и II–III триместрах беременности (10 и 35 нг/мл соответственно), на окислительную и фагоцитарную активность моноцитов женщин в разные фазы менструального цикла *in vitro*. Установлено, что лептин в исследуемых дозах угнетает исходный уровень продукции активных форм кислорода моноцитами и в высокой дозе (35 нг/мл) снижает активность секреторной миелопероксидазы (МПО), независимо от фазы менструального цикла. В фолликулярной фазе менструального цикла лептин в низкой дозе (10 нг/мл) угнетает фагоцитарную активность, а в высокой дозе (35 нг/мл) снижает продукцию активных форм кислорода моноцитами в индуцированном варианте люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). В лютеиновой фазе лептин оказывает стимулирующее действие на фагоцитоз моноцитов, но существенно снижает индуцированную экстрацеллюлярную продукцию активных кислородных метаболитов в ЛЗХЛ. Таким образом, лептин в дозах, сопоставимых с концентрацией гормона в I и II–III триместрах беременности, разнонаправленно модулирует окислительную и фагоцитарную активность моноцитов периферической крови у фертильных женщин в зависимости от фазы менструального цикла.

Ключевые слова: лептин, беременность, активность моноцитов, фазы менструального цикла.

Leptin used in the doses comparable with the concentrations of the hormone in the first and second-third trimesters of pregnancy (10 and 35 ng/ml, respectively) was tested for effects on monocytic oxidative and phagocytic activities *in vitro* in women in different phases of a menstrual cycle. The hormone used in the test doses was found to inhibit the baseline monocytic production of active oxygen forms, when given in a high dose (35 ng/ml) it lowered the activity of secretory myeloperoxidase irrespective of the phase of a menstrual cycle. In the follicular phase of a menstrual cycle, leptin suppressed phagocytic activity when used in a low dose (10 ng/ml) and reduced the monocytic production of active oxygen forms when used in the high dose in the induced luminol-dependent chemiluminescence (LDC). In the luteal phase, Leptin (10 and 35 ng/ml) exerted a stimulating effect on monocytic phagocytosis, but substantially decreased the extracellular production of active oxygen metabolites in LDC.