3. Долгов В. В., Шабалова И. П., Гитель Е. П., Шилин Д. Е. Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы. — М., 2002.
4. Климова И. И., Зорина Р. М., Борисова К. З. и др. // Эффективные технологии организации медицинской помощи населению. Российские стандарты здравоохранения // Материалы Всероссийской конференции. — Новокузнецк, 2004. — Т. 1. — С. 438—440.
5. Клинический диагноз — лабораторные основы / Под ред. В. В. Меньшикова. — М., 1997.
6. Медико-биологические последствия техногенного загрязнения Республики Алтай / Под ред. Н. Н. Ильинских. — Томск, 2003.
7. Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева. — М., 1985. — Т. 1.
8. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз. — М., 2004.
9. Tsuda H., Sekine K., Fujita K., Ligo M. // Biochem. Cell. Biol. — 2002. — Vol. 80, N 1. — P. 131—136.
10. Vanderpump M. P. J., Tunbridge W. M. G., French J. M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1995. — Vol. 43. — P. 55—68.

Поступила 26.01.07

◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.453-008.61-092:612.451.014.467

Е. И. Марова, А. В. Беляева, И. А. Иловайская

РОЛЬ ЭКТОПИРОВАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ
В ПАТОГЕНЕЗЕ АКТГ-НЕЗАВИСИМОГО СИНДРОМА КУШИНГА

ГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

АКТГ-независимый синдром Кушинга может выявляться при односторонней доброкачественной или злокачественной опухоли коры надпочечника, при двусторонней крупноузловой либо двусторонней мелкоузловой гиперплазии надпочечников. Механизмы гиперпродукции кортизола корой надпочечников в отсутствие стимулирующего действия АКТГ до конца неясны. Ранее предполагалось, что причиной гиперкортизолеми в этих случаях является приобретение корой надпочечников автономности от АКТГ, однако этот механизм доказан только для мелкоузловой гиперплазии надпочечников, при которой вследствие мутации клетки коры надпочечников постоянно находятся в активном состоянии вне зависимости от регулирующего действия АКТГ.

Оказалось, что причиной гиперкортизолеми может быть появление на поверхности клеток коры надпочечника одного или нескольких рецепторов, нехарактерных для данного вида ткани (так называемых эктопированных, например, β -адренорецепторов, рецепторов к ЛГ и т. п.) или аномальных рецепторов (присущих для данной ткани, но обычно мало участвующих в ее функции). Связывание эндогенного лиганда с соответствующим эктопированным рецептором приводит к запуску внутриклеточных каскадов стероидогенеза и чрезмерной, независимой от АКТГ, функциональной активности клеток коры надпочечников. Повышенная функция клеток коры надпочечников чаще всего проявляется гиперкортизолемией и/или гиперандрогенемией с развитием явного или латентного/субклинического синдрома Кушинга. Имеются данные о том, что эктопированные рецепторы запускают и пролиферативные процессы, приводящие к формированию двусторонней крупноузловой гиперплазии надпочечников, аденомы и редко карциномы надпочечника [26].

В большинстве случаев клинические проявления синдрома Кушинга, вызванного патологией рецепторов, не имеют каких-либо характерных особенностей, по которым его можно заподозрить. При этом заболевание может протекать как в тяжелой [2, 10, 29], так и в субклинической/латентной форме [7, 14, 27, 46]. Выявить причину гиперкортицизма можно при проведении специальных проб и/или при изучении ткани удаленного надпочечника культуральными, иммуногистохимическими, молекулярно-генетическими методами. Открытие нового патогенетического механизма гиперкортицизма представляет несомненный научный интерес.

В настоящее время известно, что один или несколько эктопированных или аномальных рецепторов коры надпочечников обнаружены в подавляющем большинстве случаев крупноузловой двусторонней гиперплазии надпочечников и примерно в 1/3 случаев односторонней кортикостеромы.

Физиологические рецепторы коры надпочечников и их роль
в регуляции стероидогенеза в надпочечниках

В физиологических условиях в клетках коры надпочечников АКТГ связывается с G-протеинсопряженным мембранным рецептором меланокортина 2-го типа и вызывает короткий (быстрый) и пролонгированный (хронический) специфические ответы. Активация внутриклеточного каскада аденилатциклаза/цАМФ/цАМФ-зависимая протеинкиназа приводит к фосфорилированию протеинов, которые регулируют ранние и поздние этапы стероидогенеза. Короткий ответ на связывание АКТГ со своим рецептором развивается в течение нескольких минут и заключается в запуске синтеза кортизола из свободного холестерина. Пролонгированный ответ формируется в течение нескольких часов и включает в себя регуляцию транскрипции большинства генов, кодирующих стероидогенные ферменты.

В настоящее время известно, что выработка кортикостероидов модулируется не только АКТГ, но и многими системными гормонами, локальными пептидными гормонами, нейротрансмиттерами, ионами и цитокинами. Например, *in vitro* антидиуретический гормон (АДГ) значимо стимулирует выработку альдостерона (250%) и кортизола (60—260%) через V1-АДГ-рецепторы, которые обнаружены у человека преимущественно в сетчатой и в меньшей степени в клубочковой и пучковой зонах коры надпочечников [3]. V2-АДГ-рецепторы также обнаружены в коре надпочечников человека, однако их стимуляция десмопрессином не приводит к повышению синтеза кортизола [3]. V3-АДГ-рецепторы обнаружены в хромаффинных (но не адреналокортикальных) клетках, и АДГ может вызывать выброс катехоламинов из мозгового слоя надпочечников. Таким образом, АДГ способен напрямую участвовать в регуляции выработки кортикостероидов (хотя и не существует клинических данных о снижении уровня кортикостероидов при несахарном диабете) [31].

Описан целый ряд клинических случаев АКТГ-независимого синдрома Кушинга, связанного с двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников или односторонней аденомой надпочечника, при котором выявлено повышение уровня кортизола после введения пациенту препаратов лизин- или аргинин-вазопрессина [36, 45]. Следует отметить, что у пациентов с отчетливой реакцией на экзогенно введенный АДГ не у всех повышался уровень кортизола после водной нагрузки, что в таких случаях ставит под сомнение роль физиологических колебаний вазопрессина в качестве основной причины синдрома Кушинга [26].

Катехоламины регулируют секрецию кортизола и альдостерона у многих животных через β_1 -адренергические рецепторы, од-

нако эти рецепторы не были обнаружены в коре надпочечников человека [26].

Нейротрансмиттер серотонин также может принимать участие в контроле над надпочечниковым стероидогенезом. Было показано *in vitro*, что серотонин оказывает влияние на секрецию кортизола и альдостерона: прямое стимулирующее действие на кору надпочечников через присутствующие там 5-НТ₄-рецепторы, а также косвенное за счет усиления надпочечникового кровотока [28]. У здоровых людей *in vivo* в ответ на прием агонистов 5-НТ₄-серотониновых рецепторов цисаприда и закоприда отмечается некоторое повышение секреции альдостерона (не кортизола). Нельзя исключить и паракринный механизм действия серотонина, так как секретирующие его тучные клетки обнаружены в ткани коры надпочечника.

Например, описано несколько пациентов с гиперкортицизмом, у которых отмечено повышение концентрации кортизола в ответ на прием агонистов 5-НТ₄-серотониновых рецепторов цисаприда и закоприда [10, 29]. По всей видимости, у этих пациентов имелась гиперэкспрессия зупонных 5-НТ₄-рецепторов с нарушением (повышением) их функции, однако полного анализа рецепторов на биохимическом и генетическом уровнях не проводилось [6].

Подтверждено наличие на клетках коры надпочечников рецепторов к вазоинтестинальному пептиду (ВИП), ангиотензину II, лептину, также описан ряд эффектов этих субстанций, которые могут иметь место в регуляции функционирования коры надпочечников у здорового человека [26, 37].

Таким образом, на плазматической мембране клеток коры надпочечников в норме присутствуют рецепторы, отличные от рецепторов АКТГ, активация которых так или иначе связана со стероидогенезом. Вклад функционирования этих рецепторов в общее количество стероидов, синтезируемых в коре надпочечников здорового человека, невелик, но патологические изменения в этой системе могут приводить к постоянной или интермиттирующей гиперсекреции гормонов.

Эктопированные рецепторы клеток коры надпочечников и их роль в стероидогенезе

В 1971 г. впервые Р. Ней и соавт. предположили, что в стимуляции секреции кортизола в определенных ситуациях могут участвовать эктопированные мембранные рецепторы, т. е. рецепторы, присутствие которых нехарактерно для нормальных клеток коры надпочечника. Исследователи в экспериментах с клеточными культурами обнаружили, что продукция аденилатциклазы (основного медиатора эффектов АКТГ) клетками нормальной коры надпочечника крысы стимулировалась только АКТГ, в то время как в культуре клеток кортикобластомы крысы секреция аденилатциклазы повышалась в ответ на введение не АКТГ, а других гормонов: адреналина, норадреналина, тиреотропного гормона (ТТГ) [42]. Концепция эктопированных гормональных рецепторов подтверждалась дальнейшими экспериментами, проводимыми *in vitro*. Стимулирующее влияние катехоламинов на секрецию кортизола было обусловлено наличием на мембранах клеток кортикобластомы высокоаффинных функционально-активных β-адренергических рецепторов, не обнаруженных на мембранах клеток нормальной коры надпочечника [47]. Стимулирующий эффект отмечался также при введении β-адренергических агонистов. В ходе последующих исследований было показано, что продукция аденилатциклазы может повышаться также в ответ на стимуляцию гонадотропинами, простагландином E₁ и не зависит от инсулина, глюкогона, вазопрессина, паратормона и кальцитонина.

В 1987 г. впервые описан клинический случай АКТГ-независимого синдрома Кушинга, когда при обследовании *in vivo* было заподозрено наличие эктопированных рецепторов [20]. У 41-летнего мужчины имелась односторонняя опухоль коры надпочечника и клинические проявления гиперкортицизма. Содержание кортизола в крови утром натощак было постоянно низким, но значительно повышалось после еды, при этом уровень АКТГ все время был подавлен [20]. После адреналэктомии в клетках этой опухоли были обнаружены эктопированные рецепторы к желудочному ингибиторному пептиду (ЖИП), активирующие синтез аденилатциклазы и таким образом запускающие надпочечниковый стероидогенез.

У пациентов с клиническими проявлениями гиперкортицизма и повышением уровня кортизола в крови и моче на фоне подавленного уровня АКТГ наличие патологической стимуляции надпочечников подтверждалось:

1) положительной корреляцией уровня кортизола и соответствующего лиганда, активирующего эктопированный рецептор;

2) повышением уровня кортизола при проведении фармакологических проб;

3) накоплением меченого лиганда (например, ¹²⁵I-ЖИП) в проекции надпочечников

В дальнейшем при проведении прицельных исследований различных случаев АКТГ-независимого гиперкортицизма, вызванного опухолью или двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечника, на мембранах функционально-активных клеток коры надпочечника были обнаружены *in vivo* и/или *in vitro*, помимо рецепторов к ЖИП, эктопированные рецепторы к ЛГ/ХГ, ТТГ, эстрогенам, интерлейкину-1; β-адренорецепторы, рецепторы 1-го типа к ангиотензину II (рАТ₁) [5, 10, 12, 16, 27, 33, 36, 39, 44, 46].

Большинство описанных эктопированных или избыточно экспрессированных рецепторов, определяющихся в ткани коры надпочечника, относятся к суперсемейству рецепторов, сопряженных с G-белком. Исследование вторичных мессенджеров показало [9, 41], что связывание рецептора АКТГ или другого, эктопированного, сопряженного с G-белком, с лигандом активирует аденилатциклазу, приводит к повышению внутриклеточного цАМФ и в дальнейшем запускается каскад стероидогенеза, не зависимо от происхождения первичного стимула. Было обнаружено, что несколько различных эктопированных рецепторов могут присутствовать на одной и той же клетке [19, 34, 35], но одновременная активация рецепторов не приводит к синергическому увеличению продукции кортизола [9]. Это тоже косвенно подтверждает, что активация различных рецепторов реализуется через один и тот же внутриклеточный — аденилатциклазный — механизм.

Неясным остается внутриклеточный механизм запуска синтеза кортикостероидов при наличии эктопированных рецепторов других классов, например рецептора к интерлейкину-1, сопряженного с тирозинкиназой, или ядерных рецепторов эстрогенов.

Наиболее часто обнаруживаемым эктопированным рецептором в клетках коры надпочечников является рецептор к ЖИП. Этот рецептор обнаружен в большинстве случаев двусторонней крупноузловой гиперплазии надпочечников, но достаточно редко встречается при односторонней аденоме [1, 2, 4, 5, 19, 21, 26, 39, 40, 46]. ЖИП вырабатывается К-клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишок. Его физиологической функцией является подавление сократительной и секреторной функции желудка, а также усиление стимулирующего эффекта глюкозы на β-клетки островков Лангерганса. Рецепторы к ЖИП у здорового человека присутствуют во многих тканях организма, но не в надпочечниках [19, 26]. Физиологический выброс ЖИП происходит после перорального приема пищи, но независим от повышения уровня глюкозы в крови, например при внутривенном введении глюкозы. Если неизменный рецептор к ЖИП присутствует в клетках надпочечника, прием пищи через выброс ЖИП и активацию его рецептора стимулирует надпочечниковый стероидогенез.

Отличительными гормональными особенностями ЖИП-зависимого синдрома гиперкортицизма в таком случае будут: 1) низкий уровень АКТГ в течение суток; 2) повышенная суточная экскреция свободного кортизола с мочой; 3) нормальная или низкая концентрация кортизола натощак; 4) стремительное повышение содержания кортизола после перорального приема пищи, но не после внутривенного введения глюкозы; 5) прямая корреляция уровней кортизола плазмы и ЖИП; 6) предотвращение повышения содержания кортизола введением ингибитора ЖИП — аналога соматостатина октреотида. На этих особенностях основана методика *in vivo* диагностики эктопированных рецепторов ЖИП, включающая различные фармакодинамические тесты. Экзогенное введение препаратов ЖИП данным больным повышает у них уровень кортизола, чего не наблюдается у здоровых людей и при других формах АКТГ-независимого синдрома Кушинга [19]. Уменьшение уровня ЖИП в организме, например при длительном голодании, может привести к развитию симптомов надпочечниковой недостаточности из-за подавления секреции АКТГ гипофизом предшествующей гиперкортизолиемией [2, 19, 40]. Интересно, что в имеющихся публикациях, описывающих ЖИП-зависимый гиперкортицизм, не отмечено связи выраженности клинических проявлений синдрома Кушинга (уровня АД, изменений самочувствия) со временем приема пищи при обычном режиме питания [39].

Несмотря на то что в подавляющем большинстве описанных случаев кортизол является основным стероидом, секретируемым в ответ на стимуляцию эктопированного рецептора, иногда

присутствие эктопированного рецептора приводит к неадекватной секреции не одного, а нескольких стероидных гормонов. Например, описан случай двусторонней крупноузловой гиперплазии надпочечников сочетающейся с гиперандрогенией и субклиническим гиперкортицизмом. О гиперкортицизме свидетельствовали только повышенный уровень суточной экскреции свободного кортизола с мочой и нарушение ритма секреции кортизола, в то же время уровень АКГГ был в пределах нормы, проба с дексаметазоном и тест с десмопрессинном были также положительными [46]. При дальнейшем обследовании выявлено повышение уровня кортизола и надпочечниковых андрогенов после приема пищи, блокируемое приемом октреотида, а при гистологическом и генетическом исследовании удаленных надпочечников подтверждена экспрессия рецепторов ЖИП в коре надпочечников, стимулирующая в большей степени выработку ДГЭА и в меньшей степени — кортизола.

Высокий уровень кортизола натощак не исключает наличия эктопированных рецепторов ЖИП, так как в клетках надпочечников может одновременно экспрессироваться несколько типов патологических рецепторов [19, 26, 34, 35, 37], поэтому всем больным проводятся тесты для исключения влияния всех возможных эктопированных рецепторов.

Другим обнаруживаемым *in vivo* и *in vitro* эктопированным рецептором является рецептор к ЛГ (преимущественно у женщин). Экспрессия этих рецепторов в коре надпочечников сопровождается развитием гиперкортицизма и/или гиперандрогенией во время беременности (когда существенно повышено содержание хорионического гонадотропина) и в постменопаузе (когда существенно повышено содержание ЛГ) [32, 48]. Для таких случаев гиперкортицизма характерны следующие клинико-гормональные особенности: 1) развитие полной или частичной клинической картины гиперкортицизма (повышение массы тела с характерным распределением, артериальная гипертония, багровые стрии и т. д.) во время каждой беременности; 2) нормализация состояния после родоразрешения сразу или (в редких случаях) в течение нескольких месяцев послеродового периода; 3) развитие синдрома гиперкортицизма у пациентки в постменопаузальном периоде. Нормальное содержание кортизола у женщины в течение обычного менструального цикла не повреждает фертильность, хотя наступление и вынашивание беременности на фоне гиперкортицизма встречаются нечасто, вероятно, только при субклинических или легких формах.

β -Адренорецепторы также могут принимать участие в патогенезе АКГГ-независимого синдрома Кушинга. Описано достаточное количество случаев, когда при исследованиях *in vitro* были обнаружены β -адренорецепторы в ткани опухоли надпочечника [22, 23, 30, 33], и известно всего лишь несколько клинических случаев, когда эти рецепторы были выявлены *in vivo* [27, 33]. У этих пациентов повышение продукции и секреции кортизола и альдостерона на фоне подавленного уровня АКГГ отмечалось после повышения уровня эндогенных катехоламинов — изменения положения тела, при инсулиновой гипогликемии, индуцированном стрессе и др. В таких случаях в коре надпочечников были обнаружены эктопированные β -адренорецепторы как 1-го, так и 2-го типа.

Кроме этого, описаны несколько случаев так называемого стероидзависимого гиперкортицизма. Например, у 33-летней женщины были выявлены транзиторные и обратимые клинико-гормональные признаки АКГГ-независимого гиперкортицизма в течение 3 беременностей и приема пероральных контрацептивов [11]. Помимо этого, у нее отмечалась парадоксальная реакция на пероральный прием дексаметазона. Гистологическое исследование после двусторонней адреналэктомии показало, что у женщины была узловая гиперплазия надпочечников (без признаков комплекса Карней) с признаками атрофии коры надпочечника между узловыми образованиями, и эстрадиол в дозозависимой манере стимулировал продукцию кортизола адренокортикальными клетками. У ряда пациентов с гиперкортицизмом (в том числе и синдромом Кушинга во время беременности) зафиксировано парадоксальное повышение секреции кортизола в ходе малого и большого дексаметазонового теста. Иммуногистохимическое исследование ткани надпочечника у некоторых пациентов продемонстрировало высокую экспрессию глюкокортикоидных рецепторов — гораздо более значимую по сравнению с тканью коры надпочечника здоровых людей [13].

Определение вида рецептора с помощью функциональных тестов

Клиническое обследование для точного определения типа эктопированных и гиперфункционирующих аутопных рецепто-

ров целесообразно проводить у всех пациентов с объемными образованиями одного или двух надпочечников более 3 см и низким содержанием АКГГ [12, 25, 26].

Группой исследователей из Центрального госпиталя Монреальского университета предложен следующий алгоритм обследования таких пациентов [26]: на I этапе в течение 3 дней проводится ряд тестов, каждый из которых ориентирован на выявление взаимосвязи определенной группа рецепторов — изменение секреторной активности коры надпочечников. В случае, если тест оказывается положительным, он повторяется вновь для подтверждения ответа, после чего проводится II этап исследования, направленный на выявление конкретного рецептора из данной группы.

Этот алгоритм используется в большинстве зарубежных исследований и позволяет выявить *in vivo* наличие уже известных эктопированных рецепторов, определенных *in vitro* при предшествующих исследованиях.

Протокол включает многократные исследования уровней гормонов (АКГГ, кортизола, других стероидов) с интервалом 30–60 мин в течение 2–3 ч до и после каждой пробы. Тесты выполняются в течение нескольких дней, когда необходимо соблюдение таких условий, как отсутствие приемов пищи в ночные часы и горизонтальное положение тела не менее 1 ч после пробуждения.

I этап

1–2-й день:

1. Тест с изменением положения тела (ортостатическая проба). 2 ч пациент лежит в горизонтальном положении, а затем 2 ч ходит. В ходе этого теста стимулируется синтез ангиотензина II, вазопрессина, катехоламинов и предсердного натрийуретического пептида, повышение стероидогенеза свидетельствует о возможном наличии этих рецепторов.

2. Обычный прием пищи (тест со смешанным приемом пищи) — для исследования эктопированных рецепторов, реагирующих на гастроинтестинальные пептиды.

3. Тест с коротким АКГГ 1–24 (внутривенным введением 250 мкг АКГГ 1–24), подтверждающий активность стероидогенеза в надпочечниках.

2-й день:

1. Тест с гонадотропин-рилизинг-гормоном — ГнРГ (внутривенное введение 100 мкг). Тест для исследования модулирующего влияния на секрецию кортизола и других стероидов ГнРГ, ЛГ/ХГ и ФСГ.

2. Тест с тиротропин-рилизинг-гормоном — ТРГ (внутривенное болюсное введение 200 мкг через 3 ч после предыдущего теста) для определения присутствия эктопированных рецепторов к ТРГ, ТТГ, пролактину (ПРЛ).

3-й день:

1. Тест с глюкагоном (внутривенное введение 1 мг).

2. Тест с аргинин-вазопрессинном (внутримышечное введение 10 МЕ через 3 ч после предыдущего теста).

3. Тест с агонистом серотониновых 5-HT-рецепторов (пероральный прием цисаприда 10 мг или метоклопрамида 10 мг) через 3 ч после предыдущего теста.

Трактовка результатов происходит следующим образом [26]: изменение концентрации кортизола или других исследуемых стероидов не более чем на 25% от исходного уровня — нет ответа; на 25–49% от исходного уровня — частичный ответ; на 50% и более — адекватный положительный ответ. Если есть подозрения, что пролонгированный ответ, полученный в ходе одного из тестов, оказывает влияние на результат другой пробы, то оба теста необходимо повторить по отдельности.

II этап

Ортостатическая проба может быть положительной при наличии рецепторов к вазопрессину, β -адренорецепторов, рецепторов к предсердному натрийуретическому пептиду и рАТ₁. Если стимуляция секреции кортизола отмечалась после перемены положения тела из горизонтального в вертикальное, то должен быть также и обратный эффект, т. е. снижение секреции кортизола после перехода тела из активного вертикального в горизонтальное положение, что подтверждает положительный результат ортостатической пробы.

Активация рецепторов вазопрессина подтверждается снижением содержания кортизола после водной нагрузки (пациент должен выпить воды из расчета 20 мл на 1 кг массы тела за 30 мин) и повышением — после последующего введения экзо-

генного вазопрессина или солевого раствора, повышающего выработку эндогенного вазопрессина (3% раствор NaCl внутривенно из расчета 0,1 мл/кг/мин в течение 120 мин). Если результаты проб свидетельствуют об участии вазопрессина, то для дифференцировки подтипа рецептора возможно проведение теста с подкожным введением десмопрессина, который избирательно активирует V2-АДГ-рецепторы. Однако положительный ответ на эти пробы, ориентированные на выявление атипичных рецепторов вазопрессина, не всегда является прямым доказательством того, что вазопрессин является непосредственным регулятором стероидогенеза [18]. У одного из пациентов с положительной ортостатической пробой и адекватной реакцией на экзогенное введение АДГ не наблюдалось реакции на водную нагрузку, и впоследствии у него были выявлены эктопированные β -адренорецепторы [26]. Фармакологические дозы АДГ вызвали выброс катехоламинов [16], чем и объяснялась реакция на экзогенный вазопрессин.

Присутствие эктопированных β -адренорецепторов будет подтверждаться повышением содержания кортизола после инсулиновой гипогликемии и введения агониста β -адренергических рецепторов изопроterenолола, а также снижением содержания кортизола после приема β -блокаторов.

При наличии АТ₁-рецепторов ответ на изменение положения тела будет ингибироваться предварительным приемом блокаторов АТ₁ (лозартан, валсартан), и концентрация кортизола будет повышаться после непосредственного введения ангиотензина II.

Если был положительным тест со смешанной пищей, отдельно оценивают эффект приема белков, жиров и углеводов на уровень кортизола. Пациент последовательно с 3-часовым интервалом принимает перорально 75 г глюкозы, изокалорийную белковую пищу и пищу, обогащенную жирами. Кроме того, проводят тест с пероральным приемом глюкозы после предварительного подкожного введения октреотида и оценивают изменения секреции кортизола после внутривенного введения глюкозы. О вовлечении ЖИП в регуляцию секреции кортизола будут свидетельствовать: повышение продукции кортизола после перорального приема глюкозы, ингибируемое предшествующим подкожным введением октреотида 100 мкг, и отсутствие реакции на внутривенное введение глюкозы. Подтвердит *in vivo* присутствие эктопированных рецепторов к ЖИП может накопление меченного ¹²⁵I-ЖИП в проекции надпочечников при проведении сцинтиграфии. Кроме того, можно провести исследование концентрации кортизола на фоне внутривенного введения ЖИП.

Если положительной была проба с введением ГнРГ, необходимо проводить последовательные тесты для определения в ткани надпочечников рецепторов к гонадотропинам или непосредственно к ГнРГ. В разные дни проводятся отдельные тесты с ХГ (10 000 Ед внутримышечно), рекомбинантными ЛГ (300 Ед внутривенно) и ФСГ (150—300 Ед внутримышечно). Наличие в ткани коры надпочечника эктопированных рецепторов к какому-либо из гонадотропинов будет проявляться повышением уровня кортизола после введения соответствующего препарата. Введение агониста ГнРГ длительного действия приведет в первые несколько дней к стимуляции секреции гонадотропинов с повышением секреции кортизола, однако через 7—10 дней произойдет подавление секреции гонадотропинов. В случае наличия эктопированных рецепторов к гонадотропинам будет наблюдаться и нормализация продукции кортизола. Если синтез кортизола на фоне подавленной агонистами ГнРГ секреции гонадотропинов не снижается, наиболее вероятно наличие эктопированных рецепторов ГнРГ.

Если была положительной проба с введением ТРГ, проводят тест с приемом тиреоидных гормонов. Прием левотироксина и/или трийодтиронина приведет к подавлению синтеза ТТГ и ТРГ в гипофизе/гипоталамусе и к соответствующему снижению содержания кортизола, если именно эти рецепторы запускают стероидогенез в клетках коры надпочечников. Для дифференциальной диагностики рецепторов ТРГ и ТТГ используется тест с введением ТТГ. Поскольку ТРГ стимулирует выработку ПРЛ гипофизом, то теоретически при наличии эктопированных рецепторов к ПРЛ уровень кортизола также будет повышаться после введения ТРГ, хотя еще нет ни одного соответствующего клинического описания. Для подтверждения или исключения наличия эктопированных рецепторов к ПРЛ проводятся тесты с агонистами и антагонистами дофаминовых рецепторов (например, с бромокриптином и хлорпромазином).

В настоящее время имеются только *in vitro* исследования, подтверждающие изменение активности аденилатциклазы в ответ

на глюкагон в клетках кортизолсекретирующей аденомы. Несмотря на отсутствие таких клинических случаев, целесообразно проводить тест с 1 мг глюкагона и в случае положительного ответа повторно проводить тесты с инсулининдуцированной гипогликемией, голоданием, пероральным приемом глюкозы для оценки корреляции уровня кортизола и эндогенного глюкагона.

Описанный протокол не включает в себя исследование многих других рецепторов, сопряженных с G-белком, таких как рецепторы к ПТГ, кальцитонину, ацетилхолину, дофамину, опиатам, простагландинам и др. Роль этих и других рецепторов, являющихся потенциальными кандидатами в эктопированные рецепторы коры надпочечников, возможно, будет оценена в будущем.

Независимо от результатов *in vivo* тестирования, при выборе хирургической тактики лечения АКТГ-независимого синдрома гиперкортицизма необходимо изучать культуры клеток удаленной ткани (например, с помощью культивирования на жидких средах) [26]. Это поможет подтвердить наличие уже известных или обнаружить новые эктопированные или аномальные рецепторы, участвующие в патогенезе гиперпродукции того или иного гормона. Для этого определяют содержание соответствующих гормонов — кортизола, андрогенов во время различных тестов с добавлением агониста и/или антагонистов исследуемых рецепторов; используют иммуногистохимические методы, количественный ПЦР-анализ.

Механизмы возникновения эктопированных и аномальных рецепторов

Существует несколько теорий патогенеза рецепторзависимого синдрома гиперкортицизма, суть которых сводится к возникновению генетических мутаций и нарушению регуляции экспрессии генов [26]. Причиной возникновения гиперэкспрессии аутопных рецепторов может быть точечная мутация, активирующая промотерный регион [1, 4, 17]. Активный промотер повышает транскрипцию гена, обычно молчащего или слабо экспрессирующегося в коре надпочечника [10, 12]. Реализация такого механизма приводит к появлению на мембране аденоцитов рецепторов, свойственных для других тканей, или избыточному количеству "редких" рецепторов, например серотонина. У ряда пациентов с двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников и цисапридчувствительным стероидогенезом было выявлено повышение (в 3—16 раз) экспрессии нативных серотониновых рецепторов [10]. В то же время у двух пациентов в том же исследовании количество рецепторов оказалось таким же, как и у здоровых людей, в связи с чем было выдвинуто предположение о наличии неизученных изоформ 5-НТ₄ или соматических активирующих мутаций данного рецептора [10]. Таким образом, мутации гена рецептора, приводящие к его конституциональной активации, также являются возможным механизмом рецепторзависимого гиперкортицизма.

Другой механизм появления эктопированных рецепторов может быть связан с повреждением трансфакторов, их коактиваторов и корепрессоров, влияющих на активность генов соответствующих рецепторов [17]. Повреждением общего для нескольких G-белоксопосредованных рецепторов трансфактора может быть объяснено наличие более чем одного подтипа эктопированных рецепторов у одного пациента. Например, в функции промотерного региона ЖИП-рецептора участвуют факторы транскрипции Sp1 и Sp3. У больных с ЖИП-зависимым гиперкортицизмом анализ последовательности ДНК и проведение полуквантитативного ПЦР выявили повышенную экспрессию и его регулятора [4].

Интересно отметить, что нарушения транскрипционного фактора группы Sp были выявлены также у нескольких больных с не ЖИП-зависимым синдромом Кушинга и АКТГ-зависимым гиперкортицизмом [4].

Специфическую гиперэкспрессию и других белков — белка 7B2 и белка 2WNT1-индуцируемого сигнального пути, вызванную соответствующей мутацией, доказали в другом исследовании [9]. Было выявлено повреждение генов у 75% больных с двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников: 82 гена, среди которых регуляторы транскрипции, ремоделирования хроматина, клеточного цикла и адгезии, подверглись активирующей мутации и 31 — супрессирующей (гены, отвечающие за иммунный ответ и сигнальные молекулы инсулина).

В рамках данных предположений поражение обоих надпочечников объясняется возникновением мутации на очень ранних этапах эмбриогенеза. Остается не до конца ясным, почему дебют заболевания — синдрома Иценко—Кушинга редко быва-

ет в молодом возрасте, даже при двусторонней крупноузловой гиперплазии надпочечков. Например, у двух родственников (мать и сын) с двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников и ЖИП-зависимым синдромом Кушинга (аномалия транскрипционного фактора группы Sp) дебют заболевания был выявлен в зрелом возрасте и пубертате соответственно, несмотря на очевидное существование генетического дефекта с рождения [4]. Почему мутация, возникшая столь рано и присутствующая в большинстве клеток коры надпочечников, долго не проявляет себя, и какие факторы способствуют развитию заболевания? У изученных пациентов с ЖИП-зависимым синдромом Кушинга (как с двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников, так и с односторонней аденомой) была выявлена низкая экспрессия мРНК-белков стероидогенеза, что может объяснить относительно доброкачественное, субклиническое течение заболевания. При этом степень экспрессии белков стероидогенеза не коррелировала с экспрессией рецептора ЖИП. Возможно, активация ЖИП-рецепторов в большей степени сопряжена с пролиферативной стимуляцией, чем со стероидогенезом [1], так как есть данные о том, что даже на ранних стадиях гиперплазии надпочечников регистрируется повышение экспрессии рецепторов к ЖИП [39].

Существует также предположение, что извращенная экспрессия рецепторов возникает не в связи с мутациями, а от чрезмерной патологической стимуляции молчащего в норме гена. Например, было показано, что повышенные концентрации АКТГ при центральной форме гиперкортицизма могут стимулировать эктопированную экспрессию рецепторов к ЖИП в клетках коры надпочечников [44]. Однако при прицельном исследовании ткани коры надпочечников 7 других пациентов с болезнью Кушинга центрального генеза, гиперэкспрессии рецепторов ЖИП в ткани надпочечников не выявлено [2].

Таким образом, вопрос о патогенезе гиперэкспрессии аутопных рецепторов и появлении эктопированных в ткани надпочечника в настоящее время остается открытым. Возможно, что у этого заболевания имеется несколько причин возникновения.

Лечение

Выявление нового этиологического фактора синдрома АКТГ-независимого гиперкортицизма дало возможность предпринять попытки поиска новых видов медикаментозного лечения этих пациентов. Возможны 2 принципиальные стратегии в выборе препарата: 1) подавление продукции самого эндогенного лиганда; 2) инактивация патологических рецепторов [43]. В таблице представлены описанные в литературе лекарственные средства, которые использовались для снижения уровня кортизола в рецепторзависимых случаях синдрома Кушинга.

Наибольшее количество данных накоплено по лечению ЖИП-зависимого синдрома Кушинга, как наиболее частой формы гиперкортицизма, контролируемого эктопированными рецепторами [5, 7, 17, 39, 40, 43, 44, 46]. Большинство исследователей использовали аналоги соматостатина (октреотид), учитывая, что соматостатиновые рецепторы находятся на К-клетках и их активация подавляет выработку ЖИП. Прием октреотида в дозе до 100 мкг 3 раза в день сопровождался выраженным клинико-гормональным улучшением в виде регресса клинической симптоматики и снижения уровня кортизола в крови и моче, который, однако, не достиг нормальных значений. Более того, положительный эффект наблюдался только в течение первых нескольких месяцев лечения, а в дальнейшем развивался

эффект ускользания выработки ЖИП из-под контроля аналогов соматостатина. Возможной причиной является подавление соматостатиновых рецепторов в ЖИП-продуцирующих клетках [43].

У пациента с катехоламинзависимым синдромом Кушинга и двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников описан положительный опыт лечения β-блокаторами [23]. На протяжении месячного лечения пропранололом в дозе до 320 мг/сут уровень суточной экскреции свободного кортизола снизился с 983—2736 до 612—1173 нмоль/л, что тем не менее превышало нормальные значения. После оперативного удаления одного из надпочечников и возобновления приема пропранолола в значительно меньших дозах (20 мг/сут) уровень кортизолемии полностью нормализовался, а повышение дозы пропранолола приводило к развитию надпочечниковой недостаточности. Длительность наблюдения за этим пациентом составила 3 года, в течение всего времени его состояние оставалось стабильным, рецидива синдрома Кушинга не было. Интересно, что размер второго надпочечника за это время не уменьшился, авторы предположили, что для этого необходимо более полное подавление β-адренорецепторов.

Синдром Кушинга, связанный с эктопическими рецепторами ЛГ/ХГ, достаточно эффективно поддается медикаментозному лечению аналогами ГнРГ, приводящими к истощению гипофиза и снижению уровня ЛГ. У пациентки с ЛГ/ХГ-зависимым синдромом Иценко—Кушинга и двусторонней крупноузловой гиперплазией надпочечников длительное введение пролонгированного агониста ГнРГ (лепролида ацетата в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 4 нед) позволило нормализовать и адекватно контролировать уровень кортизола в течение 2 лет [24]. Это лечение позволило пациентке избежать удаления надпочечников. Пролонгированные агонисты ГнРГ (в данном случае — леполида ацетат) в первую неделю приема стимулируют выброс гонадотропинов, а затем наступает подавление эндогенной продукции ЛГ, что и привело к снижению уровня кортизола у данной больной. Отсутствие развития надпочечниковой недостаточности авторы объясняют поддержанием базальной продукции кортизола серотонином, поскольку у больной наличие эктопированных рецепторов к ГнРГ сочеталось с аномальной экспрессией 5-НТ₄-рецепторов. За время наблюдения размеры узлов надпочечников не уменьшились, авторы предполагают, что либо пролиферативные стимулы запускались с серотониновых рецепторов, либо злообразование не было связано с активацией эктопированных или аномальных рецепторов [24].

У пациента с вазопрессинзависимым синдромом Кушинга и двусторонними крупными узлами надпочечников уровень свободного кортизола мочи снижался после приема антагониста V₁-рецепторов вазопрессина OPC-21268 в течение 8 дней. После оперативного удаления надпочечников и исследования культуры клеток узлов было подтверждено, что аргинин-вазопрессин стимулирует выработку кортизола и его действие ингибируется OPC-21268 [15]. У пациента с эктопированной экспрессией рецепторов ТТГ и ТТГ-зависимым гиперкортицизмом кратковременное улучшение отмечалось после приема трийодтиронина [21]. У больного с патологической экспрессией рецепторов АТ₁ прием антагониста рецепторов АТ₁ кандесартана силексита приводил к снижению уровня кортизола на несколько дней [43]. Однако эти формы синдрома Кушинга редки и клинических данных крайне мало.

Таким образом, несмотря на то что описан некоторый положительный опыт медикаментозного воздействия на эктопи-

Возможные варианты патогенетической медикаментозной терапии синдрома Кушинга, ассоциированного с функционированием эктопированных (анормальных) рецепторов клеток коры надпочечников

Эктопированные рецепторы	Вид лечения	Механизм действия	Авторы
Рецепторы ЖИП	Аналоги соматостатина (октреотид) GIPR-антагонисты (GIP-(7-30)-NH ₂)	Подавление продукции лиганда Инактивация патологических рецепторов	44
β-Адренорецепторы	β-Адреноблокаторы (пропранолол и др.)	Инактивация патологических рецепторов	27
Рецепторы ТТГ	Тиреоидные гормоны (L-тироксин, эутирокс, трийодтиронин и др.)	Подавление продукции лиганда	
Рецепторы вазопрессина V ₁	V ₁ -AVPR-антагонисты (OPC-21268)	Инактивация патологических рецепторов	34
АТ ₁ -рецепторы ангиотензина II	Блокаторы АТ ₁ -рецепторов (лозартан, валсартан, кандесартан)	Инактивация патологических рецепторов	37
Рецепторы ЛГ/ХГ	Аналоги ГнРГ (золадекс, диферелин, леполид)	Подавление продукции лиганда	25
5-НТ ₄ -рецепторы серотонина	5-НТ ₄ -антагонисты (ципрогептадин, кетансерин, ритансерин)	Инактивация патологических рецепторов	10,29

ческие рецепторы при АКТГ-независимом синдроме гиперкортицизма, в большинстве случаев достигался временный положительный эффект в виде частичного снижения уровня кортизола и регресса клинической симптоматики, примеры полного контроля над заболеванием единичны.

Несмотря на присутствие эктопированных рецепторов и их доминантную роль в гиперпродукции кортизола, у всех подробно изученных пациентов ткань надпочечника сохраняла чувствительность к АКТГ [16, 26]. При достижении нормокортизолемии и восстановлении прежде подавленного уровня АКТГ возможно сохранение регуляторных механизмов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Заключение

Взаимодействие эндогенных субстанций с эктопированными рецепторами клеток коры надпочечников и последующая нефизиологическая стимуляция секреции кортизола являются новыми, ранее не учитывавшимся патогенетическим механизмом АКТГ-независимого гиперкортицизма, сопряженного с двусторонней крупноузелковой гиперплазией надпочечников или односторонней аденомой надпочечника. В настоящее время молекулярные механизмы возникновения эктопированных рецепторов и гиперактивации сигнальных каскадов стероидогенеза во многом остаются неясными. Обнаруженные в ткани коры надпочечников эктопические рецепторы преимущественно относятся к классу рецепторов, ассоциированных с G-белком и влияющих на стероидогенез, как и АКТГ, через запуск синтеза аденيلاتциклазы, хотя в ряде случаев встречаются рецепторы других классов. Разработан определенный протокол обследования, позволяющий диагностировать *in vivo* наличие эктопированных рецепторов, выявленных *in vitro* при изучении надпочечниковой ткани. На основании выявления патологических рецепторов коры надпочечников возможна разработка новых патогенетических подходов к медикаментозному лечению синдрома гиперкортицизма, дополняющих оперативное лечение или составляющих ему альтернативу.

Наличие эктопированных или аномальных рецепторов наблюдается не только в клетках коры надпочечников. Описаны случаи выявления активно функционирующих рецепторов в не-присущих для них тканях мозгового слоя надпочечников, щитовидной и парашитовидных железах, гипофизе, яичниках. Стимуляция таких рецепторов и в других тканях способствует повышению секреции гормонов соответствующих желез. Обследование пациентов с АКТГ-независимым гиперкортицизмом на наличие эктопированных рецепторов пока не вошло в широкую клиническую практику, однако выявление и изучение состояний, связанных с экспрессией эктопированных рецепторов или патологическим функционированием собственных для данной ткани рецепторов, в будущем, возможно, приведут к расширению понимания патогенеза и разработке новых терапевтических подходов к лечению ряда эндокринных синдромов.

ЛИТЕРАТУРА

- Antonini S. R., N'Diaye N., Baldacchino V. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2004. — Vol. 91, N 3. — P. 171–177.
- Antonini S. R., Baldacchino V., Tremblay J. et al. // Clin. Endocrinol. — 2006. — Vol. 64. — P. 29–36.
- Arnaldi G., Gasc J. M., de Keyzer Y. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 82. — P. 2029–2035.
- Baldacchino V., Oble S., Decarie P. O. et al. // J. Mol. Endocrinol. — 2005. — Vol. 35, N 1. — P. 61–71.
- Beauregard C., Dickstein G., Lacroix A. // Treat. Endocrinol. — 2002. — Vol. 1, N 2. — P. 79–94.
- Bonnin C., Monsaingeon M., Bex V. et al. // 82-nd Annual Meeting of the Endocrine Society, Canada, 2000. — P. 467. — Abstr. 1936.
- Bourdeau I., D'Amour P., Hamet P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 11. — P. 5534–5540.
- Bourdeau I., Stratakis C. A. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 968. — P. 240–255.
- Bourdeau I., Antonini S. R., Lacroix A. et al. // Oncogene. — 2004. — Vol. 23, N 8. — P. 1575–1585.
- Cartier D., Lihmann I., Parmentier F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 1. — P. 248–254.
- Caticha O., Odell W. D., Wilson D. E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 77. — P. 494–497.
- Christopoulos S., Bourdeau I., Lacroix A. // Pituitary. — 2004. — Vol. 3 (7). — P. 225–235.
- Close C. F., Mann M. C., Watts J. F. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1993. — Vol. 39. — P. 375–379.
- Contesse V., Reznik Y., Duparc C. et al. // Endocr. Res. — 2002. — Vol. 28, N 4. — P. 787–791.
- Daidoh Y., Morita H., Hanafusa J. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1998. — Vol. 49. — P. 403–409.
- Feelders R. A., Lamberts S. W., Hofland L. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 1. — P. 230–237.
- Fragoso M. C., Domenice S., Latronico A. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 5. — P. 2147–2151.
- Gallo-Payet N., Gullion G. // Horm. Metab. Res. — 1998. — Vol. 30. — P. 360–367.
- Groussin L., Perlemoine K., Contesse V. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 5. — P. 1980–1985.
- Hamet P., Larochelle P., Franks D. J. et al. // Clin. Invest. Med. — 1987. — Vol. 10. — P. 530–533.
- Hingshaw H. T., Ney R. L. // Hormones and Cancer / Ed. K. W. Kerns. — New York, 1974. — P. 309–327.
- Katz M. S., Kelly T. M., Dax E. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 60. — P. 900–909.
- Lacroix A., Tremblay J., Rousseau G. et al. // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 1429–1434.
- Lacroix A., Hamet P., Boutin J. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 1577–1581.
- Lacroix A., Mircescu H., Hamet P. // Endocrinologist. — 1999. — Vol. 9, N 1. — P. 9–15.
- Lacroix A., N'Diaye N., Tremblay J., Hamet P. // Endocr. Rev. — 2001. — Vol. 22, N 1. — P. 75–110.
- Lacroix A., Baldacchino V., Bourdeau I. et al. // Trends Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 15, N 8. — P. 375–382.
- Lefebvre H., Contesse V., Delarue C. et al. // Horm. Metab. Res. — 1998. — Vol. 30. — P. 398–403.
- Mannelli M., Ferruzzi P., Luciani P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 10. — P. 4616–4622.
- Matsukura S., Kakita N., Sueoka S. et al. // Cancer Res. — 1980. — Vol. 40. — P. 3768–3771.
- Mazza E., Goffi S., Barchi P. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130. — P. 121–124.
- Mijnhout G. S., Danner S. A., van de Goot F. R., van Dam E. W. // Neth. J. Med. — 2004. — Vol. 62, N 11. — P. 454–455.
- Mircescu H., Jilwan J., N'Diaye N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 10. — P. 3531–3536.
- Miyamura N., Taguchi T., Murata Y. et al. // Endocrine. — 2002. — Vol. 19, N 3. — P. 319–326.
- Miyamura N., Tsutsumi A., Senokuchi H. et al. // Endocr. J. — 2003. — Vol. 50, N 3. — P. 333–340.
- Mune T., Murase H., Yamakita N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 12. — P. 5706–5713.
- Nakamura Y., Son Y., Kohno Y. et al. // Endocrine. — 2001. — Vol. 15, N 1. — P. 57–61.
- N'Diaye N., Tremblay J., Hamet P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2781–2785.
- N'Diaye N., Hamet P., Tremblay J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 8. — P. 2616–2622.
- Noordam C., Hermus A. R., Pesman G. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 15, N 6. — P. 853–860.
- Rosenberg D., Groussin L., Bertagna X., Bertherat J. // Endocr. Res. — 2002. — Vol. 28, N 4. — P. 765–775.
- Schorr I., Ney R. L. // J. Clin. Invest. — 1971. — Vol. 50. — P. 1295–1300.
- Sonino N., Boscaro M., Fallo F. // Treat. Endocrinol. — 2005. — Vol. 4, N 2. — P. 87–94.
- Swords F. M., Aylwin S., Perry L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, N 5. — P. 3009–3016.
- Tatsuno I., Uchida D., Tanaka T. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 60, N 2. — P. 192–200.
- Tsagarakis S., Tsigos C., Vassiliou V. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 2. — P. 583–589.
- Williams L. T., Gore T. B., Lefkowitz R. J. // J. Clin. Invest. — 1977. — Vol. 59. — P. 319–324.
- Wy L. A., Carlson H. E., Kane P. et al. // Gynecol. Endocrinol. — 2002. — Vol. 16, N 5. — P. 413–417.

Поступила 02.02.07