

3. Быстрое (в течение 1 мес и менее) повторное накопление жидкости в кистозно-измененном узле после ТАБ может являться фактором риска его злокачественности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — СПб., 2002.
2. Abbas G., Heller K. S., Khoynzhad A. et al. // *Surgery*. — 2001. — Vol. 130, N 6. — P. 1035–1038.
3. Alexander E. K., Harwitz S., Heering J. P. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 138, N 4. — P. 315–318.
4. Baloch Z. W., LiVolsi V. A., Jain P., et al. // *Diagn. Cytopathol.* — 2003. — Vol. 29, N 4. — P. 203–206.
5. Bellantone R., Lombardi C. P., Raffaelli M. et al. // *Thyroid*. — 2004. — Vol. 14, N 1. — P. 43–47.
6. Belfiore A., La Rosa G. L., La Porta et al. // *Am. J. Med.* — 1992. — Vol. 93, N 4. — P. 363–369.
7. Belfiore A., La Rosa G. L. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2001. — Vol. 30, N 2. — P. 361–400.
8. Caraway N. P., Sneige N., Samaan N. A. // *Diagn. Cytopathol.* — 1993. — Vol. 9, N 3. — P. 345–349.
9. Clark O. H., Okerlund M. D., Cavalieri R. R., Greenspan F. S. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — Vol. 48, N 6. — P. 983–988.
10. Cusick E. L., McIntosh C. A., Krukowski Z. H., Metheson N. A. // *Br. J. Surg.* — 1988. — Vol. 75, N 10. — P. 982–983.
11. De Los Santos E. T., Keyhani-Rofagha S., Cunningham J. J., Mazzaferri E. L. // *Arch. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 150, N 7. — P. 1422–1427.
12. Gharib H. // *Mayo Clin. Proc.* — 1994. — Vol. 69, N 1. — P. 44–49.
13. Gharib H., Papini E., Roberto V. // *Endocr. Pract.* — 2006. — Vol. 12, N 1. — P. 63–102.
14. Hammer M., Worsam J., Folse R. // *Arch. Surg.* — 1982. — Vol. 117, N 8. — P. 1020–1023.
15. Kim J. H., Lee H. K., Lee J. H. et al. // *Am. J. Roentgenol.* — 2003. — Vol. 180, N 6. — P. 1723–1726.
16. LaRosa G. L., Belfiore A., Giuffrida D. et al. // *Cancer*. — 1991. — Vol. 67, N 8. — P. 2137–2141.
17. Ma M. K., Ong G. B. // *Br. J. Surg.* — 1975. — Vol. 65, N 3. — P. 205–211.
18. Mac Donald L., Yazdi H. M. // *Acta Cytol.* — 1996. — Vol. 40, N 3. — P. 423–428.
19. McHenry C. R., Slusarczyk S. J., Khiyami A. // *Surgery*. — 1999. — Vol. 126, N 6. — P. 1167–1171.
20. Massol N., Soubhi N. M., Mazzaferri E. L. // *Endocrinologist*. — 2002. — Vol. 12, N 3. — P. 185–198.
21. Meko J. B., Norton J. A. // *Surgery*. — 1995. — Vol. 118, N 6. — P. 996–1004.
22. Oertel Y. C. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 1996. — Vol. 25. — P. 61–91.
23. Orell S. R., Philips J. // *Monographs in Clinical Cytology*. — Basel, 1997. — Vol. 14.
24. Rosen I. B., Provias J. P., Walfish P. G. // *Surgery*. — 1986. — Vol. 100, N 6. — P. 606–612.
25. Sarda A. K., Bal S., Dutta Gupta S., Kapur M. M. // *Surgery*. — 1988. — Vol. 103, N 5. — P. 593–596.

Поступила 28.11.07

© ГОНЧАРОВ Н. П., КОЛЕСНИКОВА Г. С., 2008

УДК 616-056.52-07:616.154:577.175.53]-055.2

ПАРАМЕТРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВОГО СТЕРОИДОГЕНЕЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ОЖИРЕНИЕМ

Н. П. Гончаров, Г. С. Колесникова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Цель настоящей работы — характеристика и оценка количественных параметров основного спектра стероидных гормонов и их предшественников, циркулирующих в периферической крови женщин, страдающих ожирением, и выявление различия в соотношении глюкокортикоидов, минералкортикоидов и надпочечниковых андрогенов при ожирении, осложненном стойкой гипертензией и без нее.

Обследованы 30 женщин с ожирением, которые были подразделены на 2 группы: 1-я группа имела ожирение и артериальную гипертензию (АГ), 2-я — ожирение без АГ. Контрольную группу составили 14 практически здоровых женщин с нормальными индексом массы тела и артериальным давлением (АД).

Концентрации кортизола, дегидроэпиандростерона и его сульфата, 17 α -гидроксипрогестерона, 17 α -гидроксипрегненолона, 11-дезоксикортизола, кортикостерона и альдостерона в сыворотке были определены стандартизированным радиоиммунологическим методом.

Показано стойкое достоверное повышение концентрации циркулирующего альдостерона и кортикостерона, снижение надпочечниковых андрогенов и предшественников (11-дезоксикортизола и 17-гидроксипроизводных). Изменения секреции стероидов были более выражены у больных с гипертензией.

По соотношению концентрации определяемых стероидов мы попытались оценить активность ферментных систем у больных ожирением. Обнаружили, что активности 11 β - и 18-гидроксилазы, 3 β -олстероиддегидрогеназы и сульфатазы повышена, активность 21-гидроксилазы снижена, активность 17,20-десмолазы (P_{450c17}) находилась в пределах нормы.

Ключевые слова: ожирение, гипертензия, кортизол, альдостерон, кортикостерон, дегидроэпиандростерон.

The aim of the present study was to characterize and assess the quantitative parameters of the basic spectrum of steroid hormones and their precursors circulating in the peripheral blood of obese women and to reveal differences in the ratio of glucocorticoids, mineralocorticoids, and adrenal androgens in obesity complicated and uncomplicated by sustained hypertension.

Thirty women with obesity were examined and divided into 2 groups: 1) those with obesity and arterial hypertension (AH); 2) those with obesity without AH. A control group comprised 14 apparently healthy normotensive individuals with normal body mass index.

The serum concentrations of cortisol, dehydroepiandrosterone and its sulfate, 17 α -hydroxyprogesterone, 17 α -hydroxypregnenolone, 11-deoxycortisol, corticosterone, and aldosterone were measured by the standardized radioimmunoassay. There was a steady significant increase in the concentrations of circulating aldosterone and corticosterone and a reduction in adrenal androgens and precursors (11-deoxycortisol and 17-hydroxy derivatives). The changes in steroid secretion were more marked in hypertensive patients. The authors attempted to assess the activity of enzymatic systems of the concentrations of the study steroids. They found that the activities of 11 β - and 18-hydroxylase, 3 β -olsteroid dehydrogenase and sulfatase were increased whereas the activity of 21-hydroxylase was decreased and that of 17,20-desmolase (P_{450c17}) was in the normal range.

Key words: obesity, hypertension, cortisol, aldosterone, corticosterone, dehydroepiandrosterone.

Традиционно жировая ткань рассматривалась как пассивный резервуар для поддержания энергетического баланса. Интерес к жировой ткани стремительно возрос после выделения лептина в 1994 г., когда стало ясно: жировая ткань — не только место метаболизма стероидов, но и специфический эндокринный орган, где вырабатывается целый ряд биологически активных пептидов, которые действуют как местно (аутокринно, паракринно), так и на системном уровне (эндокринно) [11]. Эти пептиды обеспечивают дистанционную связь с другими органами, включая центральную нервную систему и прежде всего с гипоталамическими структурами. Были описаны, в частности, повышение секреции β -эндорфинов и/или снижение активности серотонинергической системы [5, 14]. Таким образом, жировая ткань интегрально вовлечена в координацию различных биологических процессов, включая энергетический метаболизм, нейроэндокринную и иммунную функции.

Избыток жировой ткани у человека ассоциирован с инсулинрезистентностью, гипергликемией, дислипидемией, гипертензией и предрасположенностью к тромбозу и воспалительному процессу [3, 10]. Ожирение и тесно связанное с ним состояние, известное как метаболический синдром, достигли эпидемиологических масштабов. В статье акад. И. И. Дедова "Проблемы ожирения — от синдрома к заболеванию" [4] ожирение обозначено как глобальная проблема для всего человечества.

Несмотря на то что стероидпродуцирующие железы являются главным источником синтеза и секреции стероидных гормонов, жировая ткань, в свою очередь, содержит целый набор ферментов, обеспечивающих как инактивацию стероидов, так и их взаимопревращение, включая ароматазу, 11β -стероиддегидрогеназу 1-го типа (СДГ1), 17α -гидроксидегидрогеназу, 7α -гидроксилазу, 17α -гидроксилазу, 5α -редуктазу [15]. Учитывая массу жировой ткани, относительный вклад ее в метаболизм стероидных гормонов весьма значительный. Например, практически 100% циркулирующих эстрогенов у постменопаузальных женщин и 50% тестостерона у пременопаузальных женщин образуются в жировой ткани.

Жировая ткань содержит также ферменты, участвующие в поддержании водно-солевого баланса, — ренин, ангиотензинпревращающий фермент, и продуцирует ангиотензиноген [8]. Ряд данных свидетельствует о возможной роли альдостерона и минералкортикоидных рецепторов в регуляции деятельности адипоцитов. Это особенно важно в контексте высокой аффинности минералкортикоидных рецепторов как к минералкортикоидам, так и глюкокортикоидам. *In vitro* альдостерон активирует, а антагонист альдостерона — спиронолактон блокирует функцию клеток-адипоцитов [7].

На клеточном уровне был установлен прямой эффект некоторых продуктов синтеза адипоцитов на экспрессию стероидогенного острого регуляторного протеина (StarR), который принимает участие как в синтезе, так и секреции кортизола и альдостерона [18].

Задачи настоящей работы состояли в том, чтобы:

- охарактеризовать и оценить количественные параметры основного спектра стероидных гормонов и их предшественников, циркулирующих в периферической крови женщин, страдающих ожирением;
- выявить различия в соотношении глюкокортикоидов, минералкортикоидов и надпочечниковых андрогенов при ожирении, осложненном стойкой АГ и без нее;
- оценить связь АГ с уровнем альдостерона.

Материалы и методы

Обследованы 30 женщин с ожирением, которые были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 16 женщин (средний возраст $28,0 \pm 2,1$ года) с АД $150/90$ — $180/110$, индексом массы тела (ИМТ) $37,7 \pm 1,2$ кг/м² (эта группа имела ожирение и АГ); во 2-ю группу включены 14 женщин (средний возраст $28,3 \pm 1,9$ года) с АД $120/80$ — $130/90$, ИМТ $35,6 \pm 1,3$ кг/м² (ожирение без АГ).

Контрольную группу составили 14 практически здоровых женщин (средний возраст $23,5 \pm 1,5$ года) с АД $110/60$ — $125/75$, ИМТ $21,0 \pm 0,3$ кг/м².

Забор крови для последующего определения уровня стероидов проводили из локтевой вены. При исследовании суточного ритма кровь забирали с помощью катетера, установленного с целью снизить до минимума возможный стресс-индуцированный выброс гормонов на процедуру взятия крови. Образцы крови получали в 8, 12, 16, 20, 24 ч и в 4 ч.

Сыворотку и плазму крови получали общепринятым стандартным методом и для определения уровня гормонов. Образцы хранили при -20°C .

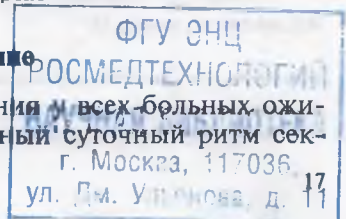
Концентрации кортизола, дегидроэпиандростерона и его сульфата (соответственно ДГЭА и ДГЭАС), 17α -гидроксипрогестерона (17П), 17α -гидроксипрегненолона (17ПР), 11-дезоксикортизола (SR), кортикостерона (КС) и альдостерона в сыворотке определяли радиоиммунологическим методом, разработанным в лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ЭНЦ РАМН с использованием высокоспецифичных антисывороток [9]. Для каждого гормона были вычислены среднесуточные концентрации как арифметическое среднее значение.

Названный спектр стероидов был выбран для того, чтобы оценить функциональную активность всех зон коры надпочечников и оценить характер и биохимическую направленность стероидогенеза при ожирении.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы "Statistica (Statsoft Inc. 1999)". Различия в показателях считались достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего $\pm$ SD (стандартное отклонение). Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна—Уитни.

Результаты и их обсуждение

В процессе исследования всех больных ожирением отмечен нормальный суточный ритм сек-



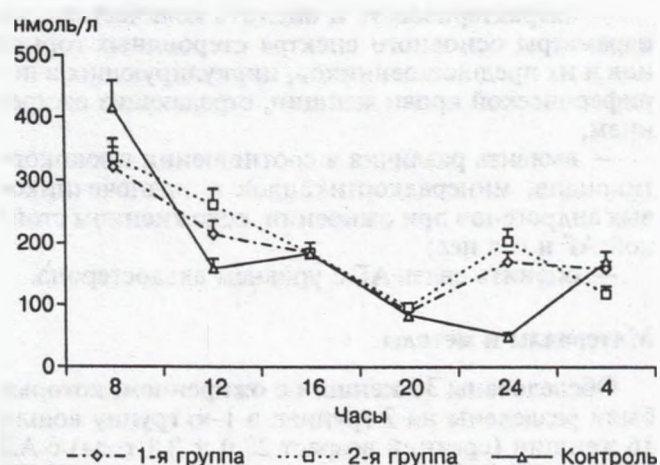


Рис. 1. Суточная динамика концентрации кортизола (ось ординат) у больных ожирением с АГ (1-я группа) и без АГ (2-я группа).

реции кортизола (рис. 1). Его абсолютное среднесуточное содержание в крови (табл. 1) также соответствовало показателям здоровых доноров ($227,0 \pm 52,5$ нмоль/л в 1-й группе, $232,8 \pm 55,1$ нмоль/л во 2-й группе и $228,0 \pm 48,0$ нмоль/л в контрольной). Единственным отличием суточной динамики содержания кортизола от таковой у здоровых людей является небольшое повышение концентрации этого гормона ночью, что может быть связано с изменением обмена стероидов, удлинением их периода полужизни и изменением чувствительности гипофиза к кортикостероидам у больных ожирением [1]. До некоторой степени такая сглаженность суточной динамики напоминает динамику кортизола у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга [2].

Полученные результаты хорошо согласуются с данными других авторов, которые также показали, что изменения в секреции кортизола происходят в

основном вследствие повышения его содержания в крови ночью, что может указывать на нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса. Авторы пришли к выводу, что у больных ожирением имеет место относительное снижение чувствительности данной системы на уровне гипоталамус—гипофиз к глюкокортикоидам, причем более заметное в ночное время [12].

При сохранении суточного ритма выброса в кровь SR, хотя и менее выраженного, чем в норме, у всех больных ожирением обнаружено снижение абсолютной концентрации данного стероида соответственно (рис. 2 и табл. 1): $2,9 \pm 1,0$ нмоль/л в 1-й группе, $2,2 \pm 0,8$ нмоль/л во 2-й группе, $4,6 \pm 1,5$ нмоль/л в контрольной.

Не обнаружено различий в суточной динамике секреции или среднесуточном содержании 17П (см. табл. 1): 1-я группа — $4,6 \pm 2,0$ нмоль/л, 2-я группа — $3,8 \pm 0,7$ нмоль/л, контрольная — $3,6 \pm 1,5$ нмоль/л.

Как известно, основными андрогенами, секретируемыми корой надпочечников, являются свободный ДГЭА и его сульфатная форма ДГЭАС. По количественному параметру их суточный синтез и секреция значительно превышают продукцию кортизола. В табл. 1 и на рис. 3, 4 представлены среднесуточные концентрации и суточная динамика ДГЭА и ДГЭАС. Их содержание снижается в группе пациентов с ожирением и более значительно — у больных ожирением и АГ: среднесуточный уровень ДГЭА — с $41,6 \pm 11,1$ нмоль/л у здоровых женщин до $18,8 \pm 5,2$ нмоль/л у больных 1-й группы, уровень ДГЭАС — с $2409,0 \pm 909,2$ нмоль/л у здоровых до $1337,0 \pm 423,8$ нмоль/л у больных 1-й группы.

Параллельно с падением уровня надпочечниковых андрогенов снижается более чем в 2 раза и среднесуточная концентрация их непосредственного предшественника — 17ПР (см. табл. 1): с $10,2 \pm 3,2$ нмоль/л у здоровых до $4,2 \pm 3,5$ нмоль/л

Таблица 1

Среднесуточная концентрация (среднее $\pm$ SD; 95% ДИ) стероидов в периферической крови

Показатель	Больные ожирением				Контрольная группа
	1-я группа (с гипертонией)		2-я группа (без гипертонии)		
Кортизол, нмоль/л	227,0 ± 52,5	p = 0,550	232,8 ± 55,1	p = 0,989	228,0 ± 48,0
	180,3—261,0		p* = 0,586	200,4—269,0	
11-дезоксикортизол (SR), нмоль/л	2,9 ± 1,0	p = 0,02	2,2 ± 0,8	p = 0,0001	4,6 ± 1,5
	2,2—4,0		p* = 0,053	3,7—5,8	
Кортикостерон (RC), нмоль/л	48,1 ± 13,9	p = 0,001	34,9 ± 17,6	p = 0,056	24,0 ± 4,7
	30,3—53,6		p* = 0,385	20,1—26,8	
17α-гидроксипрогестерон (17 П), нмоль/л	4,6 ± 2,0	p = 0,342	3,8 ± 0,7	p = 0,812	3,6 ± 1,5
	2,4—6,6		p* = 0,534	2,4—4,7	
17α-гидроксипрегненолон (17 ПР), нмоль/л	4,2 ± 3,5	p = 0,009	8,3 ± 5,4	p = 0,456	10,2 ± 3,2
	1,9—9,4		p* = 0,137	8,6—13,4	
Дегидроэпиандростерон (ДГЭА), нмоль/л	18,8 ± 5,2	p = 0,0001	23,2 ± 7,3	p = 0,0003	41,6 ± 11,1
	15,8—24,5		p* = 0,447	33,3—50,4	
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС), нмоль/л	1375,0 ± 423,8	p = 0,009	1800,0 ± 746,1	p = 0,314	2409,0 ± 909,2
	1051,9—1760,6		p* = 0,05	1686,4—3084,0	
Альдостерон, нмоль/л	716,0 ± 402,7	p = 0,004	499,0 ± 832,9	p = 0,002	233,0 ± 80,0
	386,5—1059,9		p* = 0,148	200,7—323,7	

Примечание. p — достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы; p^* — достоверность различий между показателями групп больных; ДИ — доверительный интервал.

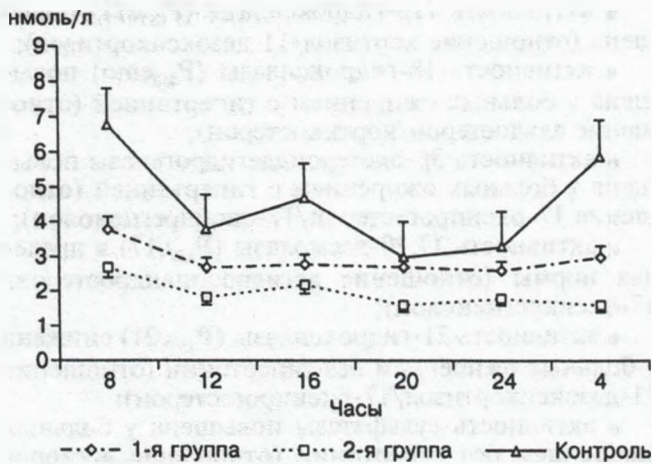


Рис. 2. Суточная динамика концентрации SR (ось ординат) у больных ожирением с АГ (1-я группа) и без АГ (2-я группа).

у пациентов 1-й группы. У больных без АГ уровень 17ПР незначительно отличался от такового у здоровых женщин ($8,3 \pm 5,4$ нмоль/л).

В клубочковой зоне у больных ожирением было активировано образование альдостерона одновременно с его ранним предшественником в системе биосинтеза — КС, что нашло отражение в повышении их концентрации в периферической крови (см. табл. 1).

Уровень альдостерона в контрольной группе составлял $233,0 \pm 80,0$ пмоль/л, у больных ожирением без АГ — $499,0 \pm 832,9$ пмоль/л, а у больных ожирением с АГ — $716,0 \pm 402,7$ пмоль/л. Параллельно с изменением уровня альдостерона повышается и концентрация КС с $24,0 \pm 4,7$ нмоль/л в контрольной группе до $48,1 \pm 13,9$ нмоль/л у больных ожирением с АГ.

Необходимо отметить отсутствие у всех больных суточного ритма альдостерона в отличие от такового у здоровых женщин (рис. 5). Суточный ритм содержания КС сохранялся у больных ожирением без гипертонии, тогда как разница между утренним и вечерним уровнем КС у больных ожирением с АГ была менее заметна (рис. 6).

Хроническое повышение концентрации циркулирующего альдостерона является, очевидно, од-

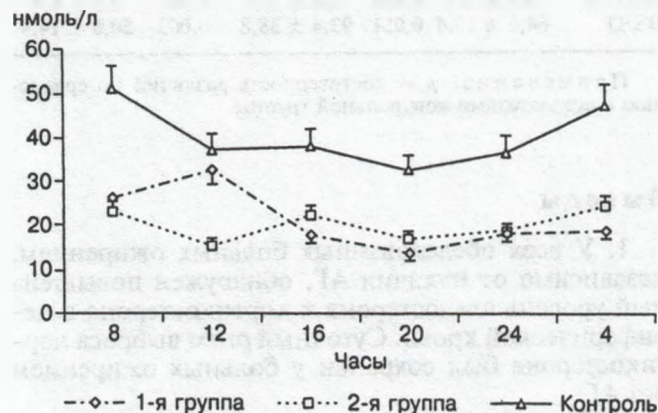


Рис. 3. Суточная динамика концентрации ДГЭА (ось ординат) у больных ожирением с АГ (1-я группа) и без АГ (2-я группа).

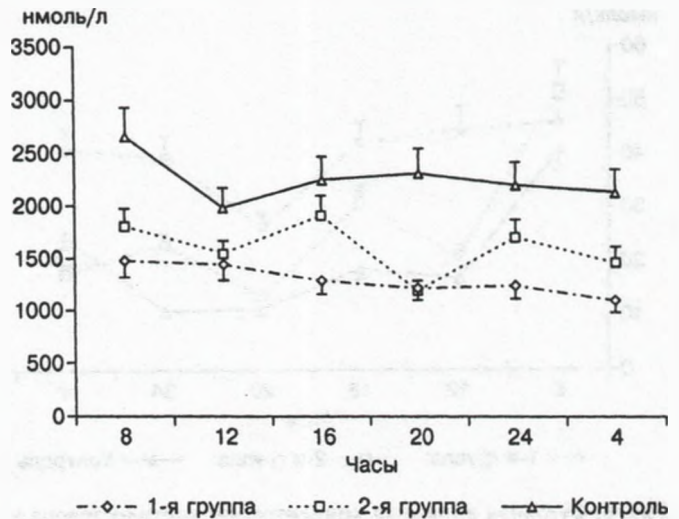


Рис. 4. Суточная динамика концентрации ДГЭАС (ось ординат) у больных ожирением с АГ (1-я группа) и без АГ (2-я группа).

ним из факторов, формирующих у больных ожирением стойкую АГ. В группе пациентов с ожирением, где уровень АД находится в пределах нормы, содержание альдостерона также несколько повышено, но в значительно меньшей степени.

Таким образом, подтверждаются данные некоторых авторов [16, 17] о взаимозависимости ожирения, АГ и повышенного уровня альдостерона. Уровень плазменного альдостерона при ожирении достоверно коррелирует с объемом жировой ткани, уровнем общего холестерина, триглицеридов, инсулина и степенью инсулинорезистентности [13].

Интересно сравнить обе группы больных ожирением с больными АКТГ-зависимой БИК. Результаты изучения аналогичных гормональных параметров были опубликованы нами ранее [2], где сравнивались 2 группы больных БИК — с АГ и без нее.

Характер суточной динамики и среднесуточные концентрации альдостерона у обеих групп больных БИК значительно отличались между собой. У больных БИК с АГ среднесуточная концентрация альдостерона возрастала по сравнению с таковой у

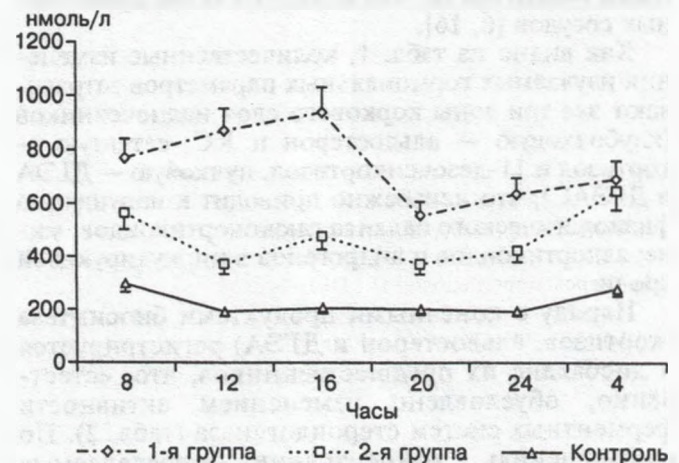


Рис. 5. Суточная динамика концентрации альдостерона (ось ординат) у больных ожирением с АГ (1-я группа) и без АГ (2-я группа).

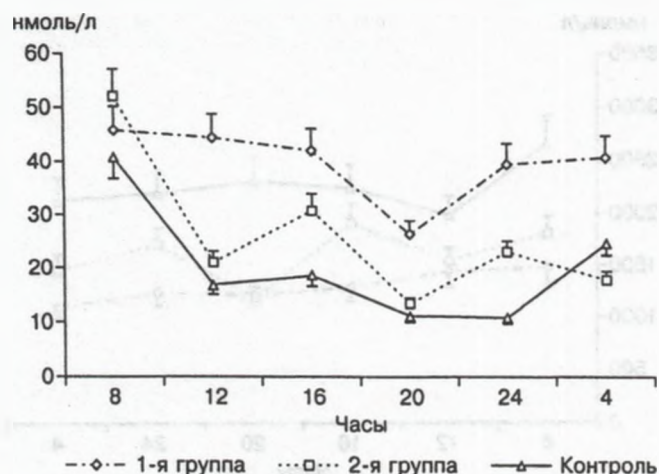


Рис. 6. Суточная динамика концентрации кортикостерона у больных ожирением с АГ (1-я группа) и без АГ (2-я группа).

здоровых людей почти в 3 раза ($798,0 \pm 395,4$ пмоль/л против $228,0 \pm 48,0$ пмоль/л), тогда как у больных без АГ повышение его уровня было значительно меньше ($538,0 \pm 260,9$ пмоль/л против $228,0 \pm 48,0$ пмоль/л). Кроме того, для больных БИК с АГ была характерная "парадоксальная" суточная динамика уровня альдостерона в периферической крови: в утренние часы его уровень был повышен по сравнению с таковым в контрольной группе ($513,0 \pm 354,9$ пмоль/л против $296,0 \pm 132,2$ пмоль/л), тогда как в вечернее время его концентрация не снижалась, а резко возрастала (до $914,0 \pm 558,3$ пмоль/л).

Таким образом, суточная динамика концентрации альдостерона имеет принципиальные отличия у больных ожирением с АГ и у больных БИК с АГ. Однако стойкое повышение продукции альдостерона наблюдается при этих двух патологиях. Возможно, альдостерон принимает участие в формировании АГ как за счет повышения его секреции, так и благодаря изменению чувствительности к нему в тканях-мишенях. Его гипертензивное действие может быть обусловлено и негеномными механизмами — связывание альдостерона с мембранными рецепторами, что влияет на тонус кровеносных сосудов [6, 16].

Как видно из табл. 1, количественные изменения изучаемых гормональных параметров затрагивают все три зоны коркового слоя надпочечников (клубочковую — альдостерон и КС, сетчатую — кортизол и 11-дезоксикортизол, пучковую — ДГЭА и ДГЭАС), что неизбежно приводит к нарушению физиологического баланса глюкокортикоидов, минералкортикоидов и андрогенов в циркулирующей крови.

Наряду с конечными продуктами биосинтеза (кортизол, альдостерон и ДГЭА) регистрируется и дисбаланс их предшественников, что, естественно, обусловлено изменением активности ферментных систем стероидогенеза (табл. 2). По соотношению концентрации определяемых стероидов мы попытались оценить активность следующих ферментных систем у больных ожирением:

- активность 11 β -гидроксилазы (P_{450c11}) повышена (отношение кортизол/11-дезоксикортизол);
- активность 18-гидроксилазы (P_{450c17}) повышена у больных ожирением с гипертензией (отношение альдостерон/кортикостерон);
- активность 3 β -о-стероиддегидрогеназы повышена у больных ожирением с гипертензией (отношение 17-оксипрогестерон/17-оксипрегненолон);
- активность 17,20-десмолазы (P_{450c17}) в пределах нормы (отношение дегидроэпиандростерон/17-оксипрегненолон);
- активность 21-гидроксилазы (P_{450c21}) снижена у больных ожирением без гипертензии (отношение 11-дезоксикортизол/17-оксипрогестерон);
- активность сульфатазы повышена у больных ожирением без гипертензии (отношение дегидроэпиандростерон-сульфат/дегидроэпиандростерон).

Тот факт, что при ожирении не возрастает уровень кортизола, можно объяснить данными, полученными J. Tomlinson и соавт. [19]. Две изоформы 11 β -стероиддегидрогеназы (11 β -СДГ) катализируют взаимопревращения биологически активного кортизола в кортизон и обратно. 11 β -СДГ 1-го типа экспрессируется у человека в печени, гипофизе, половых железах и, что нам особенно важно, жировой ткани. В жировой ткани этот фермент, генерируя кортизол из кортизона, стимулирует дифференцировку и развитие адипоцитов.

11 β -СДГ 2-го типа экспрессируется в почках и кишечнике и конвертирует кортизол в неактивный кортизон. Повышение активности 11 β -СДГ 1-го типа, обнаруженное при ожирении в жировой ткани, способствует мобилизации кортизола непосредственно в ткани и снижает концентрацию кортизола в общей циркуляции крови.

Таблица 2

Отношения среднесуточных концентраций стероидов в периферической крови

Показатель	Ожирение с АГ		Ожирение без АГ		Контрольная группа
	$M \pm m$	p	$M \pm m$	p	
F/Sr	$77,1 \pm 37,5$	0,036	$115,2 \pm 56,5$	0,0003	$47,3 \pm 18,6$
Ald/B	$0,17 \pm 0,007$	0,038	$0,015 \pm 0,019$	0,057	$0,01 \pm 0,002$
17P/17PR	$0,78 \pm 0,45$	0,002	$0,49 \pm 1,59$	0,168	$0,37 \pm 0,18$
Sr/17P	$0,61 \pm 0,62$	0,007	$0,60 \pm 0,15$	0,003	$1,62 \pm 0,68$
D/17PR	$5,4 \pm 2,4$	0,618	$2,2 \pm 3,2$	0,76	$3,3 \pm 1,2$
DS/D	$64,6 \pm 13,4$	0,051	$93,4 \pm 38,8$	0,003	$50,6 \pm 14,9$

Примечание. p — достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы.

Выводы

1. У всех обследованных больных ожирением, независимо от наличия АГ, обнаружен повышенный уровень альдостерона и кортикостерона в периферической крови. Суточный ритм выброса кортикостерона был сохранен у больных ожирением без АГ.

2. У всех больных ожирением выявлен нормальный уровень кортизола в периферической крови и сниженный уровень 11-дезоксикортизола, 17-гид-

рокси-прегненолона и надпочечниковых андрогенов (дегидроэпиандростерона и его сульфата).

3. Соотношение среднесуточных концентраций стероидов позволило предположить повышение активности 11 β -гидроксилазы у больных ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутрова С. А., Колесникова Г. С. // Пробл. эндокринол. — 1987. — № 3. — С. 32–34.
2. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Тодуа Т. Н. и др. // Пробл. эндокринол. — 2001. — № 5. — С. 24–28.
3. Гончаров Н. П., Кацця Г. В., Чагина Н. А. // Андрол. и генитальная хир. — 2007. — № 3. — С. 6–13.
4. Дедов И. И. // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 1 (6).
5. Ahlberg A. C., Ljung T., Rosmond R. et al. // Psychiatry Res. — 2002. — Vol. 10, N 112 (2). — P. 101–110.
6. Andrew R., Phillips D. I. W., Walker B. R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1806–1809.
7. Caprio M., Fève B., Claës A. et al. // FASEB J. — 2007. — Vol. 21, N 9. — P. 2185–2194.
8. Francischert E. A., Genelhu V. A. // Int. J. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 61, N 2. — P. 269–280.
9. Goncharov N., Kolesnikova G., Vorontsov V. et al. // Proceedings of the 5-th Symposium on the Analysis of Steroids. — Smombathely, Hungary, 1993. — P. 407–425.
10. Grundy S. M., Brewer B., Smith S. C. et al. // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 433–438.
11. Jackson M. B., Ahima R. S. // Clin. Sci. — 2006. — Vol. 110, N 2. — P. 143–152.
12. Jessop D. S., Mary F., Fleming D. D. et al. // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2001. — Vol. 86, N 9. — P. 4109–4114.
13. Kidambi S., Kotchen J. M., Grim C. E. et al. // Hypertension. — 2007. — Vol. 49, N 3. — P. 704–711.
14. Krzyzanowska-Swinarska B., Kempa A., Miargowski T., Pilarska K. // Horm. Metab. Res. — 2007. — Vol. 39, N 11. — P. 835–839.
15. Meseguer A., Puche C., Cabero A. et al. // Horm. Metab. Res. — 2002. — Vol. 34. — P. 731–736.
16. Pimenta E., Calhoun D. A. // Curr. Hypertens. Rep. — 2007. — Vol. 9, N 5. — P. 353–359.
17. Sazzani R., Salvi F., Dessi-Fulgheri P., Rappelli A. // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26, N 5. — P. 831–843.
18. Schinner S., Willenberg H. S., Krause D. et al. // Int. J. Obesity. — 2007. — Vol. 31, N 5. — P. 864–870.
19. Tomlinson J. W., Stewart P. // Horm. Metab. Res. — 2002. — Vol. 34, N 11–12. — P. 746–751.

Поступила 06.06.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616-006.38-036.1-091.8

А. М. Лапина¹, Е. И. Марова², А. Ю. Абросимов¹, Ю. А. Аблицов⁴, С. Д. Арапова², Л. Я. Рожинская², Н. С. Кузнецов³

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АКТГ-ЭКТОПИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Отделение патоморфологии, ²отделение нейроэндокринологии, ³отделение эндокринной хирургии Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий;

⁴Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова (дир. — член-корр. РАМН К. В. Лядов)

Целью данной работы было изучение клинической и морфофункциональной характеристики опухолей различной локализации у пациентов с АКТГ-эктопическим синдромом (АКТГ-ЭС) для оценки результатов хирургического лечения, определения гормональной активности опухолевых клеток, установления возможной связи между степенью пролиферации, экспрессии факторов неоангиогенеза, адгезии клеток и размером первичной опухоли с потенциалом ее злокачественности, оцененным на основании признаков инвазивного роста и метастазирования, а также для изучения экспрессии рецепторов соматостатина опухолей, ассоциированных с АКТГ-ЭС. В исследование включены 11 пациентов с АКТГ-ЭС, находившихся в Эндокринологическом научном центре Росмедтехнологий и Национальном медико-хирургическом центре им. Н. И. Пирогова на хирургическом лечении по поводу карциноидных опухолей легких и бронхов, почек, вилочковой железы, мелкоклеточного рака легкого. Развитие вторичной недостаточности коры надпочечников рассматривалось как критерий адекватного удаления АКТГ-эктопической опухоли. Выявлена экспрессия АКТГ и/или кортикотропин-рилизинг гормона в клетках опухолей различной локализации, ассоциированных с АКТГ-ЭС. Не обнаружено связи между пролиферативной активностью (Ki-67), экспрессией маркера ангиогенеза (CD31), проангиогенного фактора роста (VEGF), адгезией клеток (галектин-3) и размером опухолей, морфологическими признаками опухолевой прогрессии. Наличие экспрессии различных субтипов рецепторов соматостатина предполагает использование аналогов соматостатина при рецидивах или продолженном росте АКТГ-эктопических опухолей.

Ключевые слова: АКТГ-эктопический синдром, карциноидные опухоли, мелкоклеточный рак легкого, морфологическая и иммуногистохимическая характеристики.

The aim of this investigation was to study the clinical and morphological characteristics of tumors at various sites in patients with ACTH-ectopic syndrome (ACTH-ES) in order to assess surgical results, to determine the hormonal activity of tumor cells, to establish a possible association between the level of proliferation, the expression of neoangiogenesis factors, cell adhesion, the size of tumor size, with its malignancy potential on the basis of the signs of invasive tumor growth and dissemination, and to explore the receptor expression of somatostatin tumors associated with ACTH-ES. Eleven patients with ACTH-ES surgically treated at the Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, and the N. I. Pirogov National Medical Surgical Center for carcinoid tumors of the lung and bronchus, kidney, and thymus, and small-cell carcinoma of the lung. The development of secondary adrenal insufficiency was considered to be a criterion for adequate ACTH-ectopic tumor removal. The expression of ACTH and/or corticotrophin-releasing hormone was revealed in the cells of ACTH-ES-associated tumors at various sites. No association was found between the proliferative activity (Ki-67), the expression of a marker of angiogenesis (CD31), proangiogenic growth factor (VEGF), cell adhesion (galectin-3), the size of tumors, and the morphological signs of tumor progression. The expression of different subtypes of somatostatin receptors suggests that somatostatin analogues should be used in recurrence or continued growth of ACTH-ectopic tumors.

Key words: ACTH-ectopic syndrome, carcinoid tumors, small-cell carcinoma of the lung, morphological and immunohistochemical characteristics.