

Полученные данные свидетельствовали не только о регрессии АКТГ-эктопированного синдрома, но и о развившейся надпочечниковой недостаточности. Больной рекомендована солевая диета, заместительная терапия глюкокортикоидами (преднизолон в дозе 10 мг в день).

ЛИТЕРАТУРА

1. Anisweski J. P., Young W. F. Jr., Thompson G. B. et al. // *Wld J. Surg.* — 2001. — Vol. 25, N 7. — P. 934–940.

2. Fujiwara Y., Mori H., Sumimoto T. et al. // *Hepatogastroenterology*. — 1992. — Vol. 39, N 5. — P. 481–483.
3. Imura H. // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — Vol. 9. — P. 235–260.
4. Kasperlik-Zauska A. A., Jeske W., Migdalska B. // *Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 47, N 4. — P. 501.
5. O'Brien T., Young W. F. Jr., Davila D. G. et al. // *Ibid.* — 1992. — Vol. 37, N 3. — P. 460–464.
6. Wigg S. J., Ehrlich A. R., Fuller P. J. // *Ibid.* — 1999. — Vol. 50, N 5. — P. 675–678.

Поступила 21.12.01

◆ ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

УДК 616.432-006.55

И. А. Грачева, П. В. Юшков, Е. И. Марова

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Отделение нейроэндокринологии (зав. — проф. Е. И. Марова) Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов), РАМН, Москва

Большинство опухолей гипофиза являются доброкачественными моноклональными аденомами, возникающими из аденогипофизарных клеток передней доли гипофиза [54].

Аденомы гипофиза составляют 15% всех внутричерепных опухолей, распространенность их составляет 7 на 100 000 населения. Однако частота встречаемости аденом гипофиза по данным аутопсии достигает 25%, так как они не всегда проявляют себя клинически [12]. Одной из особенностей этих опухолей является секреция гормонов гипофиза, сопровождающаяся развитием эндокринных синдромов, таких как гиперпролактинемия, акромегалия, болезнь Иценко—Кушинга. Также опухоли гипофиза могут не выделять каких-либо гормонов и клинически проявляться воздействием опухоли на гипофиз и окружающие структуры с развитием гипопитуитаризма, прежде всего центрального гипогонадизма, дефектов полей зрения и головных болей [38, 54].

Современные представления о патогенезе аденом гипофиза

В последние годы молекулярно-биологические технологии предоставили возможность проникнуть в суть патогенеза гипофизарных аденом. Хотя понимание внутриклеточных механизмов развития этих опухолей остается неполным, имеются новые сведения о внутригипофизарных генетических изменениях, нарушениях транскрипционных и ростовых факторов, сигнальных белков, вовлеченных в патогенез опухолей.

На сегодняшний день большинство исследователей считают, что опухоли гипофиза развиваются вследствие гипофизарного дефекта, ведущего к моноклональной экспансии одной трансформированной клетки [37, 54]. Клональное происхождение аденом гипофиза было подтверждено в опытах по инактивации X-хромосомы [54, 56]. В результате генетических нарушений происходит трансформация одной аденогипофизарной клетки в неопластическую. К факторам, инициирующим опухолевую трансформацию, относятся активирующие мутации или экспрессия специфических гипофизарных протоонкогенов, а также потеря генов, подавляющих рост опухоли [20, 23, 58, 60]. Это утверждение согласуется с гипотезой А. Knudson [8, 54] о том, что опухолевый рост может быть вызван двумя последовательными генетическими изменениями. После трансформации нормальной гипофизарной клетки в опухолевую клетку запускается каскад процессов, которые приводят к опухолевой прогрессии. Последующие разрешающие факторы включают рецепторные сигналы гипоталамических и периферических гормонов, сигналы паракринных ростовых факторов, нарушенную регуляцию клеточного цикла [49, 54, 59]. Этот каскад приводит к неконтролируемой транскрипции и секреции гормонов. В результате последующей опухолевой прогрессии около 20% аде-

ном гипофиза растут инфильтративно в окружающую ткань [49]. Опухолевый рост и его агрессивность зависят от многих факторов, таких как клеточный некроз, апоптоз, митотическая активность, повреждение межклеточного матрикса, ангиогенез [13, 33, 37, 48, 49].

Морфофункциональная классификация аденом гипофиза

В настоящее время для изучения патоморфологических особенностей аденом гипофиза применяют несколько методов: световую микроскопию; гистохимический метод; электронную микроскопию; иммуногистохимический метод, определяющий содержание гормона в клетках с помощью соответствующих антител; метод клеточных культур, позволяющий *in vitro* на изолированных клетках одной популяции моделировать условия для решения поставленных вопросов; *in situ* hybridization — метод, выявляющий мРНК гормонов и дающий представление об активности их синтеза.

По классификации ВОЗ 1993 г. по гистологическим признакам аденомы гипофиза делят на эозинофильные, базофильные и хромофобные варианты. В 1980 г. Р. Альдман предложил классификацию аденом гипофиза по характеру секретируемых гормонов (в сыворотке крови): соматотропинома, пролактинома, кортикотропинома, тиротропинома, гонадотропинома, смешанные аденомы и неактивные опухоли — онкоцитомы и неонкоцитическая аденома (цит. [1]).

В последующие годы изучали клинко-морфологические соответствия (Landolt, Horvath, Trouillas) ультраструктурных и иммуногистохимических характеристик клеток аденомы с уровнем тропных гормонов в крови. В настоящее время наиболее широко распространена классификация опухолей гипофиза, основанная на данных электронной микроскопии и иммуногистохимии, предложенная Е. Horvath и К. Kovach в 1995 г. (см. таблицу).

W. Saeger [50] в 1996 г. предложил следующую классификацию аденом гипофиза, базирующуюся на детальных структурных и иммуногистохимических методах.

1. Моногормональные

Плотно- и редко-гранулированные: ГР-клеточная аденома, ПРЛ-клеточная аденома, АКТГ-клеточная аденома, ФСГ/ЛГ-клеточная аденома, аденома, продуцирующая α -субъединицу гипофизарных гормонов.

Функциональная классификация аденом гипофиза (Е. Horvath, K. Kovacs, 1995)

Клеточный тип	Встречаемость, %
Аденома, продуцирующая пролактин (ПРЛ):	
редко-гранулированная ПРЛ-клеточная аденома	26,6
плотно-гранулированная ПРЛ-клеточная аденома	0,6
Аденома, продуцирующая гормон роста (ГР):	
редко-гранулированная ГР-клеточная аденома	7,3
плотно-гранулированная ГР-клеточная аденома	6,7
Смешанная, продуцирующая ГР и ПРЛ аденома	4,5
Маммосоматотрофная аденома	1,4
Ацидофильная стволовая аденома	2,2
Активная кортикотрофная аденома	8,0
Немая кортикотрофная аденома	6,0
Гонадотрофная аденома	6,4
Тиреотрофная аденома	1,0
0-Клеточная аденома	16,3
Онкоцитомы	8,9
Неклассифицированные пюригормональные аденомы	3,7

2. Бигормональные

Смешанные ГР/ПРЛ-клеточные аденомы, маммосоматотрофная аденома, ацидофильно-клеточная аденома.

3. Полигормональные

ГР/ПРЛ-гликопротеинпозитивные аденомы, другие гликопротеинпозитивные варианты.

4. Гормонально-неактивные аденомы

0-Клеточная аденома, онкоцитомы.

Опухоли гипофиза по характеру роста также могут быть разделены на 3 типа [38]:

1. Экспансивно растущие с низкой пролиферативной активностью.

2. Инвазивные опухоли, которые пролиферируют более быстро и распространяются в окружающие ткани.

3. Аденокарциномы, которые редки, растут быстро и сопровождаются цереброспинальными и(или) экстракраниальными метастазами.

Различие этих типов, особенно первых двух, особенно важно, так как правильная клиническая и морфологическая диагностика влияет на лечение и прогноз.

Характеристика отдельных аденом гипофиза

Аденомы, продуцирующие ГР, — соматотропиномы. Эти опухоли составляют около 14% всех хирургически удаляемых опухолей гипофиза. В результате повышенной секреции ГР развивается характерный симптомокомплекс заболевания, называемого акромегалией: прогрессивное изменение внешности, а также поражение многих органов и систем, включая артропатию, кардиопатию, невропатию. Самыми ранними клиническими проявлениями заболевания являются огрубение черт лица и разрастание мягких тканей ладоней и стоп. Другими симптомами могут быть упорные головные боли, утомляемость, синдром карпального канала, гипергидроз, нарушения зрения, остеоартриты, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение менструального цикла у женщин, снижение потенции у мужчин, нарушение толерантности к глюкозе, зоб [1, 10, 44, 48].

Морфологически эти аденомы состоят из соматотропоцитов, крупных клеток солидного строения. Они делятся на плотные и редко-гранулированные варианты.

Плотно-гранулированные аденомы являются высокодифференцированными. По данным электронной микроскопии (ЭМ) клетки имеют сферическую форму с центрально расположенным ядром. В цитоплазме клеток множество круглых секреторных гранул размером 200—400 нм, обнаруживаемых с помощью кислых красителей. Иммуногистохимическим методом выявляется интенсивная реакция на гормон роста [8, 12].

Редко-гранулированные аденомы встречаются с такой же частотой, что и плотно-гранулированные. Из-за малого количества секреторных гранул они могут называться "хромофобные

аденомы". Ультраструктурно часто имеются полиморфизм клеток и ядер, многоядерные клетки. Секреторные гранулы имеют диаметр 100—250 нм. Иногда наблюдаются набухание митохондрий, онкоцитарная трансформация. Иммуногистохимическая реакция на ГР значительно слабее, чем в плотно-гранулированном варианте аденом. Эти аденомы более агрессивны и инвазивны, чем предыдущий вариант [8, 12].

При сопоставлении клинических и электронно-микроскопических данных не выявлено зависимости между размером опухоли, концентрацией ГР в сыворотке и степенью гранулированности [6, 7]. Это свидетельствует о том, что концентрация ГР в крови определяется способностью клеток синтезировать и накапливать гормон и секретировать его.

Опухоли, состоящие из дифференцированных клеток, более чувствительны к ингибиторам гормональной секреции [5]. В клеточных культурах секреторная реакция соматотрофов на тиротрибин была значительной лишь в 60% исследованных опухолей [3].

Показано, что ГР-рилизинг-гормон (ГР-РГ) усиливает пролиферацию соматотрофов *in vitro* [1]. Ряд исследователей выявили экспрессию мРНК рецептора, ГР-РГ, а также 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (SSTR 1—5) в клетках соматотрофных аденом [19, 27, 45]. Рецептор ГР-РГ связан с G-белком, который активирует фосфолипазу C и повышает уровень внутриклеточного Ca^{2+} . Хотя патофизиологическая роль ГР-РГ при акромегалии неясна, возможно существование взаимодействия между ним и соматостатином (СС), на которое указывает факт снижения ГР-РГ-стимулированной секреции ГР под воздействием окреотида в некоторых соматотропиномах [45].

В настоящее время известно, что в 40% ГР-секретирующих аденом выявляются мутации α -субъединицы G-белка, так называемого gsp-онкогена. Мутация приводит к накоплению в клетках большого количества цАМФ, усилению дифференцировки, пролиферации и повышенной гормональной секреции [14, 46, 56]. Эти опухоли имеют гиперсекреторный статус, происходят из высокодифференцированных клеток, плохо реагируют на агенты, действующие через цАМФ, такие как ГР-РГ, но часто чувствительны к введению тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ). Кроме того, они считаются слабоинвазивными и менее агрессивными аденомами. Однако не найдено различий по полу, возрасту, продолжительности заболевания между пациентами с мутацией в гене, кодирующем $G\alpha$, и без нее [46, 56]. Морфологически опухоли, экспрессирующие gsp-онкоген, обычно плотно гранулированные аденомы [56]. Отмечена их хорошая чувствительность к соматостатину, тогда как отсутствие онкогена ассоциируется с резистентностью к его аналогам [15, 47]. А. Barlier и соавт. в исследованиях *in vivo* и *in vitro* показали не только большую чувствительность gsp-позитивных аденом к аналогам СС (окреотиду и ланреотиду), но и лучший отдаленный прогноз у таких пациентов после аденомэктомии. Сделано предположение о том, что мутация α -субъединицы G-белка ($Gs-\alpha$) может быть прогностическим маркером возможности контроля опухоли с помощью аналогов СС [18, 19, 51]. Обнаружено, что нормальный Gi-белок имеется в ГР-секретирующих аденомах, как gsp-позитивных, так и gsp-негативных. Присутствие рецепторов к СС, связанных с нормальным Gi-белком, в gsp-позитивных опухолях предполагает, что экспрессии мутированного Gs-белка могут противодействовать ингибиторные агенты *in vivo* [56]. Снижение экспрессии Gs- α -гена было обнаружено в gsp-позитивных аденомах, что свидетельствует о наличии негативной обратной связи между опухолевым белком и его мРНК [19]. Положительная взаимосвязь определена между снижением секреции ГР, идицированной окреотидом, и экспрессией мРНК рецептора СС 2-го типа (SSTR-2). Потеря чувствительности к аналогу СС, по мнению автора, частично связана со снижением экспрессии SSTR-2 [19].

Имеются немногочисленные работы, в которых исследовали маркеры возможного рецидива соматотропином. Так, пациенты с соматотропиномами с отсутствием реакции ГР на ТРГ имели более агрессивное течение заболевания, чем пациенты с парадоксальной реакцией на ТРГ (повышение ГР на 50% и более от исходного уровня). Однако, с другой стороны, аденомы, не чувствительные к ТРГ, показали лучший ответ на лечение аналогами СС [47]. Эти данные противоречат результатам, полученным у пациентов с gsp-мутацией, которые чувствительны и к ТРГ, и к терапии аналогами СС [46, 56]. Высокий уровень экспрессии рецептора эпидермального фактора роста — EGF-R и мРНК EGF-R — наблюдали в рецидивирующих соматотропиномах [43].

Аденомы, продуцирующие ПРЛ, — пролактиномы. Пролактиномы составляют около 30% всех хирургически удаляемых аде-

ном гипофиза, они продолжают оставаться самой распространенной опухолью гипофиза. У лиц моложе 20 лет до 86% опухолей гипофиза являются пролактиномами. Основные клинические симптомы связаны с повышенной продукцией ПРЛ опухолью: нарушение менструального цикла, бесплодие, лакторея у женщин, снижение либидо и потенции у мужчин [1, 11]. В случае макропролактиномы имеются симптомы обменно-гормонального характера в области турецкого седла, такие как головная боль, нарушение полей зрения. У мужчин из-за позднего диагностирования размеры пролактиномы больше и чаще имеется инвазивный рост, чем у женщин [12]. При изучении аденом гипофиза больных с гиперпролактинемией с помощью ЭМ и иммуногистохимии не найдено зависимости между концентрацией ПРЛ в крови, степенью гранулированности клеток опухоли и количеством пролактинсодержащих клеток [6]. Авторы предположили, что уровень ПРЛ в крови зависит от секреторной активности лактотрофов. По данным ЭМ ПРЛ-секретирующие аденомы делятся на редко- и плотно-гранулированные типы [7].

Редко-гранулированные аденомы являются самой частой (до 30%) опухолью аденогипофиза. С помощью световой микроскопии установлено, что клетки аденомы чаще являются хромофобными, реже — слабоацидофильными. При электронно-микроскопическом исследовании выявляется 3 диагностических признака: обильный и хорошо организованный грубый эндоплазматический ретикулум (ГЭР), развитый аппарат Гольджи с признаками высокой секреторной активности (расширенные мешочки и плеоморфные секреторные гранулы), выход секреторных гранул в экстраклеточное пространство между соседними опухолевыми клетками при экзоцитозе. Секреторные гранулы имеют сферическую или неправильную форму размером 150–300 нм [7, 12].

Плотно-гранулированные пролактиномы составляют менее 1 % всех аденом гипофиза. Это высокодифференцированные ацидофильные опухоли. Ультраструктурно они состоят из полигональных клеток, сходных с нормальными лактотрофами. Ярким электронно-микроскопическим признаком является обилие крупных секреторных гранул диаметром 600 нм. ГЭР развит несколько в меньшей степени, чем в редко-гранулированном варианте [12]. Пролантиномы дают положительную гистохимическую реакцию с эритрозином. При иммуногистохимическом исследовании иммунореактивны на ПРЛ. Интенсивность свечения клеток в реакции с антисывороткой к ПРЛ коррелирует со степенью гранулированности клетки, выявляемой при ЭМ [7].

В 1993–1994 гг. группой исследователей были разработаны способы культивирования соматотропных и пролактотропных аденом, изучался характер функционирования их клеток *in vitro*. Обнаружено снижение чувствительности клеток пролактином к тиролиберину (ТРГ), лишь в одном случае в максимальной концентрации (10 нг/мл) ТРГ вызывал небольшое увеличение содержания ПРЛ [9]. Отсутствие реакции на ТРГ объясняется тем, что в процессе образования пролактиномы происходит нарушение механизма дофаминергической регуляции и связанное с этим бесконтрольное увеличение синтеза и секреции ПРЛ, которое приводит к блокированию гипоталамического влияния. Также возможно появление клона опухолевых лактотрофов, не чувствительных к ТРГ. Выявлена чувствительность к синтетическому ГР-РГ (GHRP-6) опухолевых лактотрофов, а также соматотрофов, гонадотрофов и тиротрофов. GHRP-6 повышал уровень внутриклеточного кальция, подобно его действию, наблюдаемому в соматотропинах. Таким образом, кроме ТРГ, ГР-РГ также активирует вторичные внутриклеточные мессенджеры во всех типах опухолевых клеток, кроме кортикотропных [41, 42].

При инкубации с СС и его синтетическим аналогом октреотидом имелось подавление освобождения ПРЛ, но октреотид сильнее ингибировал секрецию ПРЛ [9]. С помощью полимеразной цепной реакции в пролактиномах выявлена экспрессия двух подтипов соматостатиновых рецепторов — SSTR5 и SSTR2. Аналоги СС снижали освобождение ПРЛ преимущественно в клеточных культурах, содержащих SSTR5 [27, 53]. При этом аналоги СС давали более сильный ингибиторный эффект, чем агонисты дофамина (ДА), особенно в случае резистентности к ДА. Известно, что в физиологических условиях секреция ПРЛ находится под тоническим ингибиторным контролем ДА, который связывает D2-рецепторы (D2-R) [17, 21, 56]. Бромокриптин, агонист ДА, может нормализовывать уровень ПРЛ в крови, уменьшать размер опухоли у большинства пациентов с пролактиномой, но у 8–15% он неэффективен. Плотность D2-R в резистентных к бромокриптину аденомах была снижена до 50% по сравнению с чувствительными опухолями. Также наблюдалось

снижение экспрессии Gi2- α -белка и специфического транскрипционного фактора Pit-1, которые коррелировали с экспрессией D2-R [17, 27]. У трансгенных мышей с отсутствием D2-R обнаружено прогрессивное увеличение числа лактотрофов, которое привело к развитию опухоли у взрослых животных [21]. Исследователи связывают индуцирование опухоли действием ПРЛ через активацию пролактинных рецепторов. Таким образом, ДА является важным антипролиферативным агентом, и снижение чувствительности опухоли к ДА может означать ее более высокий пролиферативный потенциал. Это подтверждают другие исследователи [24], которые определили более высокий уровень показателей пролиферации (Ki67 и PCNA) в ДА-резистентных пролактиномах с инвазией в кавернозные синусы [16, 28].

По данным японских ученых [26], у пациентов с пролактиномами, которые получали бромокриптин в течение 2 нед перед операцией, определялся более низкий индекс PCNA и Ki-67 по сравнению с группой, не получавшей предоперационного лечения. В группе пациентов с соматотропинами, получавшими бромокриптин, индекс Ki-67 также был более низким по сравнению с контрольной группой. Данные литературы о возможности прогнозирования отдаленного послеоперационного результата с помощью определения PCNA и Ki-67 противоречивы. По мнению S. Webb [64], прогноз у отдельных пациентов по этим показателям может быть ошибочным. M. Buchfelder указывает на то, что имеется очевидное различие в пролиферативном потенциале инвазивных и неинвазивных аденом с помощью иммуногистохимического определения Ki-67 и PCNA [22]. При исследовании рецидивирующих аденом гипофиза после трансфеноидальной аденомэктомии (247 случаев) за 6 лет наблюдения было показано, что пролактинома является наиболее часто рецидивирующей (13,3%). Размеры турецкого седла в этих случаях были значительно увеличены, имелись супраселлярный рост опухоли и зрительные нарушения. При повторной операции гистологические признаки злокачественности (ядерный атипизм, высокий митотический индекс) в пролактиномах встречались наиболее часто, затем следовали соматотропиномы и неактивные аденомы [4]. Другие исследователи приводят данные о еще более высокой частоте рецидивов ПРЛ-секретирующих аденом [28]. Рецидив гиперпролактинемии возник у 47% при среднем периоде наблюдения 9 лет. Авторы отмечают, что уровень ПРЛ < 5 нг/мл в 1-е сутки после операции является прогностическим показателем успешного хирургического лечения. Однако остается невыясненным вопрос о связи морфологических данных удаленных опухолей с дальнейшим рецидивом.

Смешанные аденомы, продуцирующие ГР и ПРЛ. К. Kovacs, K. Thara и другие исследователи выделяют 3 разновидности таких аденом: аденомы из ацидофильных стволовых клеток, маммосоматотропные аденомы и смешанные соматотропно-пролактотропные аденомы.

Аденомы из ацидофильных стволовых клеток. Эти опухоли происходят из полипотентной ацидофильной клетки-предшественницы лактотропных и соматотропных клеток. Составляющие аденому клетки морфологически примитивны и дифференцированы лишь частично. Клинические признаки акромегалии наблюдаются редко. Секреторные способности этих аденом ограничены: гиперпролактинемия умеренная, повышение уровня ГР выражено еще слабее. Характерны симптомы вторичного гипогонадизма и симптомы, связанные с растущей опухолью в области турецкого седла (головные боли, зрительные нарушения). Опухоли характеризуются высокой способностью к инвазии [12]. Аденома обычно хромофобна, но может иметь различную степень ацидофильности. При ЭМ в половине случаев в цитоплазме находят крупные пустые вакуоли. Клетки и ядра имеют неправильную форму. ГЭР и комплекс Гольджи развиты слабо, содержат небольшое количество мелких (менее 200 нм) секреторных гранул. Иммуногистохимическая реакция с меченым золотом позволяет выявить ПРЛ и ГР в одной и той же клетке [12].

Маммосоматотропные аденомы. Эти аденомы составляют менее 2% всех аденом гипофиза. Клинически маммосоматотропиномы проявляются акромегалией в сочетании с гиперпролактинемией. Эти опухоли являются доброкачественными, медленно растущими, четко ограниченными. При ЭМ выявляют высокую степень дифференцировки, ультраструктурную схожесть с плотно-гранулированным типом соматотропной аденомы [8, 12]. Секреторные гранулы округлой формы, достигают в диаметре 2000 нм [12]. Иммуногистохимически определяются гранулы ПРЛ и ГР в одной и той же клетке. Опухолевые клетки могут приобретать способность усиливать секрецию ГР под влиянием ТРГ и уменьшать ее при введении агонистов дофамина [2]. С помощью полимеразной цепной реакции была изучена экспрессия нескольких подтипов соматостатиновых рецепторов

(SSTR) и рецепторов ГР-РГ [30, 45]. SSTR5 экспрессирован преимущественно в маммосоматотрофных аденомах, что предполагает его участие в развитии или поддержании маммосоматотрофной популяции. SSTR3 был высоко экспрессирован в соматотропинах. Экспрессия рецептора мРНК ГР-РГ преимущественно наблюдалась в соматотрофных аденомах, а также пролактиномах и отсутствовала в АКТГ-секретирующих и неактивных аденомах. Это подтверждает гипотезу о том, что мРНК рецептора ГР-РГ является характеристикой маммосоматотрофных аденом [45].

Смешанные соматотропно-пролактотропные аденомы. Эти опухоли составляют примерно 5% всех аденом гипофиза. Клинически проявляются акромегалией и гиперпролактинемией различной степени выраженности. Более 30% этих опухолей имеют инвазивный рост, поэтому они считаются более агрессивными, чем "чистые" соматотропиномы [12]. Большинство аденом является ацидофильными, но могут быть хромофобными в зависимости от характера зернистости клеток. С помощью иммуногистохимии обнаруживаются 2 клеточные популяции: одна продуцирует ГР, другая — ПРЛ. В то же время наличие в аденоме двух клеточных типов не всегда сопровождается одновременным повышением в крови концентраций обоих гормонов [7]. Так, 33% больных с аденомами гипофиза с клиникой акромегалии демонстрировали гиперсекрецию двух гормонов — СТГ и ПРЛ [2, 39]. С. Ю. Касумова и соавт. [7] при гистологическом исследовании аденом с положительной иммуногистохимической реакцией на ГР и ПРЛ выявили, что в тех случаях, когда опухоль преимущественно состояла из соматотрофов и небольшого количества лактотрофов, клинически имелась акромегалия. В крови были повышены концентрации и ГР, и ПРЛ, а в двух случаях — только ГР. У больных с аденомами, которые преимущественно состояли из лактотрофов и соматотрофов в виде небольших скоплений клеток, клинических проявлений акромегалии не было. Уровень ПРЛ в крови колебался в широких пределах (1625—6472 мЕД/мл), ГР — 2,1—19,3 нг/мл.

В нескольких работах описано подавляющее влияние соматостатина на секрецию ГР и ПРЛ в клетках смешанной ПРЛ/ГР-секретирующей аденомы. Чувствительность лактотрофов в смешанных аденомах гипофиза к СС и октреотиду была выше, чем клеток "чистых" пролактином [3]. Часовая инкубация с ТРГ соматотропином, содержащих лактотрофы, вызывали стимуляцию секреции ПРЛ [3]. К. Thapar и соавт. [61] выдвигают концепцию существования ацидофильной линии клеток гипофиза, в которой соматотрофы и лактотрофы имеют единое происхождение. Более того, была обнаружена мРНК ПРЛ во многих соматотрофах и мРНК ГР в лактотрофах. Предполагается, что внутриклеточные механизмы, регулирующие синтез и секрецию ПРЛ и ГР, имеют общие черты [3].

Описана аденома, удаленная у пациента с акромегалией, продуцирующая ГР и АКТГ [37]. С помощью световой микроскопии установлено, что опухоль была смешанной биморфной аденомой, состоящая из двух клеточных типов: одна клеточная популяция синтезировала ГР, другая — АКТГ. Иммуноцитохимический анализ, ЭМ и гибридикация *in situ* выявили АКТГ в секреторных гранулах некоторых соматотрофов. Авторы высказывают предположение о том, что опухоль изначально могла быть соматотропиномой, которая стала продуцировать АКТГ в результате мутаций в процессе онкогенеза. С другой стороны, возможно происхождение аденомы от общей стволовой клетки, которая дифференцировалась в 2 независимых клеточных типа [38]. Данные, полученные при обследовании трансгенных мышей, свидетельствуют о происхождении лактотрофов либо из клеток, которые первоначально транскрибировали ген ГР, либо от общего лактосоматотропного предшественника [62].

Аденомы из клеток, продуцирующих кортикотропин (АКТГ). Кортикотропиномы составляют около 14% всех аденом. 75% больных — женщины. Возраст большинства больных 30—40 лет. 80% этих опухолей представляют собой микроаденомы, что затрудняет их диагностику. В клинической картине характерны изменение внешности — "лунообразное" лицо, увеличение отложения жира на животе, шее, груди с одновременным истончением конечностей, так называемое диспластическое ожирение, багровые стрии на коже. Наиболее частыми симптомами являются артериальная гипертензия, миопатия, системный остеопороз, психоэмоциональные нарушения, расстройства менструального цикла у женщин. Уровень АКТГ в плазме обычно умеренно повышен. Для диагностики гиперкортицизма используют определение экскреции свободного кортизола с мочой и ряд других методов [1, 11, 63].

По данным ЭМ кортикотропиномы делятся на плотно-гранулированные и редко-гранулированные. Плотно-гранулиро-

ванные кортикотропные аденомы по данным световой микроскопии состоят из высокодифференцированных базофильных клеток. При использовании ШИК-реакции в сочетании с тионин-альдегидным методом клетки имеют красно-розовое окрашивание. При ЭМ выявляется хорошо развитый ГЭР и аппарат Гольджи. Секреторные гранулы диаметром 450 нм имеют форму слезинки — уникальный признак АКТГ-продуцирующих клеток. Другим диагностическим признаком является перинуклеарное скопление параллельных пучков микрофиламентов I типа [12]. В клетках аденом иммуногистохимическим методом определяется АКТГ и проопиомеланокортин (ПОМК). Редко-гранулированные кортикотропиномы крупнее по размерам и чаще дают инвазивный рост. При световой микроскопии определяются хромофобные клетки. Иммунореактивность на АКТГ слабая. При ЭМ клетки менее дифференцированные, маленькие, с плохо развитыми органеллами, секреторными гранулами размером 250 нм [12].

Кортикотропные аденомы при синдроме Нельсона крупнее и биологически агрессивнее, чем при болезни Иценко—Кушинга. Однако гистологические и электронно-микроскопические различия незначительны. В клетках большое количество секреторных гранул размером 200—400 нм, единичные, короткие расширенные цистерны ГЭР распределены по всей цитоплазме [6].

Японские исследователи выделяют "большие" аденомы (максимальный диаметр более 30 мм) при болезни Иценко—Кушинга, которые имеют ультраструктурные и клинические признаки, отличающиеся от таковых у "маленьких" аденом [34]. Отечность, миопатия и психические нарушения были наиболее частыми симптомами, артериальная гипертензия — более редким симптомом. Большая дексаметазоновая проба (8 мг) не снижала продукцию кортизола, т. е. была отрицательной. По данным магнитно-резонансной томографии выявлялась инвазия опухоли в окружающие ткани. При световой микроскопии клетки аденом имели скудное ацидофильное окрашивание. Ультраструктурно они были редко-гранулированными. В нескольких аденомах были клетки с аппаратом Гольджи в виде медовых сот с редкими секреторными гранулами. Опухолевые клетки "больших" аденом продуцировали малое количество АКТГ, были видны показатели нарушения экзоцитоза. Авторы указывают на то, что все эти факторы могут привести к разнице клинических особенностей болезни Иценко—Кушинга с "большими" и "маленькими" аденомами.

Иммуноцитохимически определялась экспрессия ростового фактора миграции макрофагов (MIF). MIF был локализован во всех кортикотрофах, некоторых тиротрофах неизмененных гипофизов, большинстве кортикотрофных и тиротрофных аденом, но не был найден ни в лактотрофных, ни в соматотрофных аденомах [59]. Немецкими учеными была установлена экспрессия иммунореактивных эндотелинов (ЕТ-1 и ЕТ-2) в разных аденомах гипофиза [40]. Известно, что эндотелины являются важными регуляторами роста и функции во многих эндокринных тканях. В кортикотропных аденомах наблюдалась 100% экспрессия ЕТ-1 и 50% — ЕТ-3. Также ЕТ-1 и ЕТ-3 с разной частотой определялись в соматотропинах и пролактиномах. В серии нормальных гипофизов ЕТ-1 не был найден, ЕТ-3 присутствовал в 30% случаев.

В кортикотропинах с помощью полимеразной цепной реакции определена утрата гетерозиготности локуса гена глюкокортикоидного рецептора, что является относительно частым феноменом в АКТГ-секретирующих аденомах гипофиза. Это может объяснять нарушение ингибирующего влияния кортизола по механизму отрицательной обратной связи на секрецию АКТГ [32, 35].

В кортикотропных клетках экспрессия гена ПОМК и секреция АКТГ находится под контролем систем цАМФ и фосфолипидов [36]. Эти системы активируются с помощью некоторых трансмембранных рецепторов, среди которых рецептор кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH-R) и рецептор вазопрессина (V3-R) играют главную роль. Известно, что CRH-R позитивно связан с аденилатциклазой, V3-R — с фосфолипидом С. Установлено их совместное действие на освобождение АКТГ, свидетельствующее о наличии перекреста между двумя сигнальными путями. В АКТГ-секретирующих аденомах показана гиперэкспрессия генов рецепторов вазопрессина и кортикотропин-рилизинг-гормона. Это объясняет хорошую чувствительность опухолевых кортикотрофов к вазопрессину и (или) кортиколиберину *in vivo* и *in vitro* [36, 57]. Ген рецептора вазопрессина был экспрессирован во всех АКТГ-секретирующих аденомах, и не определялся в ГР- и ПРЛ-секретирующих аденомах, что предполагает его избирательность, ограниченную кортикотрофными клетками, подобно CRH-R.

По данным разных авторов, исследовавших отдаленные результаты трансфеноидальной аденомэктомии у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга, на терапевтический результат влияли следующие показатели: возраст, тяжесть состояния, предоперационный уровень кортизола суточной мочи и уровни АКТГ крови и кортизола мочи через 1—2 мес после операции [55]. С помощью индекса Ki-67 определили, что АКТГ-секретирующие аденомы, связанные с синдромом Нельсона, и тиротропиномы были наиболее быстро пролиферирующими [22]. Данных литературы о взаимосвязи результатов морфологических исследований и отдаленного прогноза мы не нашли.

Аденомы, продуцирующие гликопротеиновые гормоны. Е. Novath и К. Kovacs выделяют 3 разновидности этих аденом: тиротропные аденомы, секретирующие тиреотропный гормон (ТТГ); гонадотропные аденомы; полигормональные аденомы. Тиреотропные аденомы составляют менее 1% всех аденом гипофиза. Они часто высокоинвазивны [12]. Большинство тиротропином раньше диагностировали на стадии макроаденомы, но с введением чувствительных иммунометрических исследований ТТГ-секретирующие аденомы стали выявляться раньше. Избыточная секреция ТТГ приводит к стимуляции щитовидной железы, повышенному синтезу и высвобождению тиреоидных гормонов в кровь и развитию клинической картины тиреотоксикоза [1]. Характерны высокий уровень ТТГ в сочетании с высоким уровнем тиреоидных гормонов (T_3 и T_4), повышение концентрации α -субъединицы. Кроме того, у большинства больных в ответ на введение тиролиберина отсутствует повышение секреции ТТГ [1, 20].

С помощью световой микроскопии установлено, что клетки тиротропином обычно хромофобные, хотя изредка они могут окрашиваться основными или кислотными красителями. Ультрарактурно обнаруживаются 2 типа клеток. Первый тип — высокодифференцированные клетки, похожие на нормальные тиротрофы. При ЭМ имеют хорошо развитый ГЭР, извитой аппарат Гольджи, заполненный секреторными гранулами (100—350 нм), множественные цитоплазматические микротрубочки [12]. Эта опухоль иммунореактивна на ТТГ. Низкодифференцированная тиротропинома характеризуется присутствием веретенообразных клеток с длинной цитоплазмой, скудным ГЭР, малоразвитым аппаратом Гольджи и редкими, маленькими секреторными гранулами (80—200 нм). Найдены клетки с нарушенной морфологией или митозами, которые могут быть ошибочно приняты за злокачественные или метастазы карциномы. Трансформация тиротропиномы в ТТГ-секретирующую карциному была описана только однажды [20]. Влияние различных стимулирующих и ингибирующих гормонов на секрецию ТТГ исследовано в культурах ТТГ-секретирующих аденом. Была подтверждена экспрессия в тиротропинах большого количества функционирующих рецепторов. Хотя большинство реакций было предсказано данными *in vivo*, нередко имелись различия между результатами *in vivo* и *in vitro*. Рецепторы к ингибирующим нейрогормонам, такие как рецепторы к СС (SRIF) и ДА, были найдены с различной частотой. Почти все ТТГ-секретирующие аденомы экспрессируют SRIF, но в меньшем количестве, чем СТГ-секретирующие. Недавние исследования показали, что активация SRIF индуцирует гиперполяризацию мембраны в ответ на снижение уровня внутриклеточного кальция и ингибирует секрецию ТТГ. Таким образом, аналоги СС могут быть эффективны в снижении секреции ТТГ неопластическими тиротрофами. Наличие нормально функционирующих рецепторов в ТТГ-секретирующих аденомах подтверждается положительной корреляцией между SRIF-связывающей способностью и максимальным биологическим ответом, определяемым по подавлению секреции ТТГ и восстановлению эутиреоидного состояния *in vivo*. Наличие рецепторов к ДА в тиротропинах свидетельствует о возможности терапии аналогами ДА, такими как бромокриптин. Исследования показали различную экспрессию дофаминовых рецепторов. В первичных культурах клеток наблюдалась и позитивная, и негативная реакция ТТГ на ДА [20]. В соответствии с отмеченной нечувствительностью опухолевых тиротрофов к тиреоидным гормонам, введение трийодтиронина в первичные культуры не оказывало влияния на секрецию ТТГ. Предполагая, что дефект механизма отрицательной обратной связи обусловлен нарушением экспрессии рецептора тиреоидных гормонов (TR), был проведен анализ TR и мРНК TR в ТТГ-секретирующих аденомах [29]. Ни в одной опухоли не обнаружили экспрессии белка рецептора TR на фоне присутствия мРНК, кодирующей TR. Эти результаты свидетельствуют о наличии посттранскрипционного дефекта мРНК TR. Снижение экспрессии TR в этих опухолях может объяснить нарушение действия тиреоидных гормонов по меха-

низму отрицательной обратной связи на секрецию ТТГ, а также способствовать неконтролируемому опухолевому росту [29].

Ezzat и соавт. нашли повышение уровня ростового фактора фибробластов (FGF) в крови у 2 пациентов с инвазивными смешанными ПРЛ/ТТГ-секретирующими аденомами.

Ни в одной тиротропиноме не было обнаружено активирующих мутаций в генах, кодирующих G-протейн. Эти данные указывают на то, что повреждение ГТФазной активности вряд ли вовлечено в патогенез ТТГ-секретирующих аденом [20].

Некоторые активирующие мутации, происходящие в ТТГ-рецепторе, активируют системы цАМФ и фосфолипазы С и могут обуславливать развитие тиреотоксикоза [36]. Было описано 4 случая тиреотоксикоза вследствие ТТГ-секретирующих аденом в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий I типа [20].

Гонадотропные аденомы. Гонадотропиномы составляют около 7% аденом гипофиза. Эти аденомы до недавнего времени входили в группу гормонально-неактивных аденом гипофиза. По мере появления новых гормональных тестов, иммуногистохимических методов, ЭМ гонадотропиномы стали выделять в отдельную группу. Средний возраст больных составляет 50—60 лет, преобладают мужчины [31]. Гонадотропные аденомы клинически являются относительно доброкачественными опухолями. Наиболее частыми симптомами являются снижение либидо и потенции у мужчин, аменорея у женщин. Также имеются симптомы, вызванные местной компрессией опухолевой тканью, — неврологические, зрительные нарушения и головная боль [1, 11]. Повышение концентраций гонадотропинов в крови определяется только у 1/3 пациентов [31]. При изучении 118 случаев гонадотропных аденом онкоцитарные изменения различной степени выявлены у 69% больных. Среди всех опухолей гипофиза гонадотропиномы имеют самую низкую частоту инвазии (20%). Эти аденомы чаще всего продуцируют фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), несколько реже α -субъединицу (α -SU) гликопротеиновых гормонов и совсем редко — лютеинизирующий гормон (ЛГ) [12]. Большинство гонадотропных аденом растет медленно. Гистологически это хромофобные опухоли с небольшим количеством ШИК-положительных гранул. При ЭМ выявляется половой диморфизм, выделяются "женский" и "мужской" варианты. Высокодифференцированный "женский" тип аденомы состоит из клеток, напоминающих нормальные: клетки одинаковой формы, с овоидными ядрами, развитым ГЭР и комплексом Гольджи, элементы которого имеют вид пчелиных сот, что считается отличительным морфологическим признаком этих аденом [12]. Менее дифференцированный "мужской" тип лишен отличительных признаков и труден для диагностики [12]. Гонадотропиномы иммунореактивны для ФСГ, ЛГ и α -SU гликопротеиновых гормонов. По содержанию этих гормонов может встречаться 5 клеточных типов гонадотропином: β -ФСГ, β -ЛГ и α -SU; β -ФСГ и β -ЛГ; β -ФСГ и α -SU; β -ФСГ; α -SU [31].

Полигормональные аденомы. Известно, что ГР-секретирующие аденомы могут также секретируют ПРЛ и ТТГ. Полигормональные и ТТГ-секретирующие аденомы, которые могут продуцировать ГР и ПРЛ [65]. Другой класс полигормональных опухолей состоит из клеток, напоминающих гонадотрофные клетки. Иммуногистохимический профиль часто не отражает содержание гормонов в крови вследствие быстрого разложения гормона, невыхода гормона в кровь или продукции биологически неактивных форм гормона. Результаты, полученные при экспериментах на трансгенных мышах, позволяют предположить, что в течение онтогенеза клеток передней доли гипофиза все они могут закладываться как моно-, так и бигормональными. Позднее субпопуляции начинают экспрессировать многие гормоны, возможно, в ответ на особые физиологические потребности [62].

Японские исследователи [65] нашли объяснение мультигормональной продукции аденом гипофиза, предположив, что в функциональной дифференцировке ГР, ПРЛ и ТТГ участвуют общие транскрипционные факторы. Развитие гипофиза, дифференцировка гормонпродуцирующих клеток, экспрессия генов, кодирующих гормоны, контролируется транскрипционными факторами. В гипофизе эмбриона идентифицировали 2 транскрипционных фактора: регулятор транскрипции гипофиза — Ptx-1, который отвечает за дифференцировку обеих долей гипофиза и транскрипцию большинства генов гормонов, и Pgrp-1, необходимый для экспрессии Pit-1. Позже в процессе морфогенеза гипофиза появляются клеточные транскрипционные факторы: Pit-1 в соматотрофной линии, SF-1 в гонадотропной линии, bHLH-семейство в кортикотрофной линии [25, 52]. Установили, что различные рецепторы синергично с Pit-1 участвуют

в функциональной дифференцировке клеток передней доли гипофиза и гипофизарных опухолей. К этим рецепторам относятся следующие: рецептор ГР-РГ (GR-RGR), эстрогеновый рецептор (ER), тироксиновый рецептор (TR), рецептор ретиноидной кислоты (RAR), рецептор ретиноида X (RXR). Экспрессию мРНК GR-RGR обнаружили в ГР- и ТТГ-секретирующих аденомах. Белок ER был найден в ПРЛ-секретирующей аденоме, TR и RAR мРНК — в соматотрофах, RXR — в тиротрофах и ТТГ-секретирующих аденомах [65].

Таким образом, в настоящее время усилия исследователей направлены на изучение гормонально-активных аденом гипофиза на молекулярно-генетическом уровне для определения патогенетических механизмов их развития. Анализ современных данных литературы позволяет сделать заключение о том, что, несмотря на большой прогресс в изучении морфофункциональных особенностей гормонально-активных аденом гипофиза, имеется мало сообщений о клинических и морфологических критериях, по которым можно было бы прогнозировать поведение этих опухолей после хирургического лечения. Поэтому проведение дальнейших исследований является перспективным, так как знание поведения опухоли является крайне важным для своевременного назначения терапевтических мероприятий, направленных на предупреждение развития рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 82—191.
- Бирюкова Л. Н. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарной системы у больных с различными аденомами гипофиза: Дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 1985.
- Булатов А. А., Комолов И. С., Смирнова Н. Б. // Бюл. экспер. биол. — 1992. — № 4. — С. 406—409.
- Георгиев Ч., Бозаджигева Е., Андреева М. Хр. // Пробл. эндокринологии. — 1987. — № 6. — С. 28—32.
- Дедов И. И., Комолов И. С., Тоневский А. Г. // Докл. АН. — 1993. — Т. 333, № 4. — С. 526—528.
- Касумова С. Ю., Барабанов В. М., Снигирева Р. Я. // Пробл. эндокринологии. — 1982. — № 2. — С. 35—37.
- Касумова С. Ю., Снигирева Р. Я., Снигирев В. С. // Современные аспекты диагностики и лечения опухолей головного мозга. — М., 1984. — С. 29—33.
- Касумова С. Ю. Функциональная морфология аденом гипофиза: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1985.
- Комолов И. С., Булатов А. А., Макаровская Е. Е. // Бюл. экспер. биол. — 1994. — № 11. — С. 543—546.
- Молитвословова Н. Н. Акромегалия: патология, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение. — М., 1998. — С. 6—20.
- Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н. Т. Старковой. — СПб, 1996. — С. 45—70.
- Танар К., Ковач К., Хорват Е. // Арх. пат. — 1997. — № 3. — С. 7—17.
- Abbass S. A., Asa S. L., Ezzar S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 4. — P. 1160—1166.
- Adams E. F. // Mol. Endocrinol. — 1996. — Vol. 10, N 4. — P. 432—438.
- Adams E. F., Lej T., Buchfelder M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2997—2999.
- Atkin S. L., Green V. L., Hipkin L. J. // J. Neurosurg. — 1997. — Vol. 87, N 1. — P. 85—88.
- Barlier A., Bouiller I., Caccavelli L. // Hormone Res. — 1997. — Vol. 47, N 4. — P. 227—234.
- Barlier A., Grino M., Zamora A. J. // IV European Congress Endocrinology. — Sevilla, 1998. — P. 2—341.
- Barlier A., Pellegrini-Bouiller I., Gunz G. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 106.
- Beck-Peccoz P., Brucker-Davis F., Persani L. // Endocr. Rev. — 1996. — Vol. 17, N 6. — P. 610—620.
- Borrelli E., Vallone D., Samad T. A. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 33.
- Buchfelder M., Fahlbusch R., Adams E. F. // Acta Neurochir. (Wien). — 1996. — Vol. 65. — Suppl. — P. 18—21.
- Burgess J. R., Shepherd J. J., Parameswaran V. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 7. — P. 2642—2646.
- Delgrange E., Fonlupt P., Sassolas G. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 93.
- Drouin J., Lanclot C., Lamolet B. // Ibid. — P. 23.
- Ekramullah S. M., Saitoh Y., Ohnishi T. // Neurol. Med. Chir. — 1995. — Vol. 35, N 4. — P. 221—226.
- Enjalbert A., Ouafik L. N., Saveanu A. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 59.
- Feigenbaum S. L., Downey D. E., Wilson C. B. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 5. — P. 1711—1718.
- Gittoes N. J., McCabe C. J., Verhaeg J. // Thyroid. — 1998. — Vol. 8, N 1. — P. 9—14.
- Greenman Y., Melmed S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79, N 3. — P. 724—728.
- Ho D. M., Hsu C. Y., Ting L. T. // Hum. Pathol. — 1997. — Vol. 28, N 8. — P. 905—911.
- Huizenga N. A., Lange P., Koper J. W. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 3. — P. 917—921.
- Jones T. N., Justice S. K., Price A. // Ibid. — 1997. — Vol. 82, N 7. — P. 2143—2147.
- Ikeda H., Yoshimoto T., Ogawa Y. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 46, N 6. — P. 669—679.
- Karl M., Lamberts S. V., Koper J. W. // Proc. Assoc. Am. Physicians. — 1996. — Vol. 108, N 4. — P. 296—307.
- Keyzer Y., Rene P., Beldjord C. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 49. — P. 475—482.
- Kovacs K., Horvath E., Stefanescu L. // J. Neurosurg. — 1998. — Vol. 88, N 6. — P. 1111—1115.
- Kovacs K. // 6-th European Federation of Endocrine Societies Postgraduate Clinical Endocrinology Course. — Szeged, 1999. — P. 17.
- Kurosaki M., Watanabe T., Hori T. // Neurol. Med. Chir. — 1998. — Vol. 38. — P. 335—340.
- Lange M., Pagotto U., Hopfner U. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 79, N 6. — P. 1864—1870.
- Lania A., Filopanti M., Persani L. // Eur. J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 139, N 7. — P. 412—416.
- Lania A. C., Ballare E., Curbetta S. // IV European Congress Endocrinology. — Sevilla, 1998. — P. 2—117.
- LeRiche V. K., Asa S. L., Ezzar S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 2. — P. 656—662.
- Melmed S., Jackson I., Kleinberg D. // Ibid. — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2646—2651.
- Nielsen S., Mellekjaer S., Rassmussen L. // Ibid. — P. 2997—2999.
- Persani L. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 39.
- Pico A. M., Boix E., Arnedo L. I. // Ibid. — P. 96.
- Renner U., Pagotto U., Arzi E. // Eur. J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 135. — P. 515—532.
- Renner U., Largen P., Paez Pereda M. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 38.
- Saeger W. // Acta Neurochir. (Wien). — 1996. — Vol. 65. — Suppl. — P. 1—3.
- Saiton Y., Arita N., Ohnishi T. // Acta Neurochir. — 1997. — Vol. 139, N 9. — P. 851—856.
- Sanno N., Teramoto A., Matsano A. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1996. — Vol. 120, N 1. — P. 73—77.
- Saveanu A., Ouafik L. H., Gunz G. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 50.
- Shimon I., Melmed S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 6. — P. 1675—1679.
- Sonino N., Zeilezny M., Fava A. // Ibid. — 1996. — Vol. 81, N 7. — P. 2647—2651.
- Spada A. // Eur. J. Endocrinol. — 1994. — Vol. 130, N 2. — P. 40.
- Stratakis C. A., Karl M., Schulte H. M. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1994. — Vol. 746. — P. 362—376.
- Takino H., Herman V., Weiss M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 5. — P. 1733—1737.
- Tampanaru S., Thapar K., Kovach K. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1997. — Vol. 121, N 4. — P. 404—410.
- Tanaka C., Kimura T., Yang P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 8. — P. 2631—2635.
- Thapar K., Kovacs K. // Ibid. — 1993. — Vol. 76, N 1. — P. 1139—1157.
- Van Bael A., Vankelecom H., Seuntjens E. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 123.
- Watanabe H., Tamura T. // Neuropeptides. — 1997. — Vol. 31, N 1. — P. 35—40.
- Webb S. M. // 9-th Meeting of European Neuroendocrine Association. — Odense, 1999. — P. 55.
- Yoshiyuki O., Sanno N., Tahara S. // Acta Histochem. Cytochem. — 1998. — Vol. 31, N 4. — P. 281—286.