

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ АБЕРРАНТНЫХ/ЭУТОПИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С МАКРОНОДУЛЯРНОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ



© А. Шевз*, Л.С. Селиванова, Л.С. Кузнецов, Д.А. Деркач, М.Ю. Юкина, Д.Г. Бельцевич

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН) является редкой причиной развития синдрома Иценко–Кушинга. Продукция кортизола при данной патологии может регулироваться как генетическими факторами, так и различными молекулярными механизмами. Наличие aberrantных или гиперэкспрессия эутопических рецепторов на мембране клеток кортикального слоя надпочечников может приводить к активации цАМФ/протеинкиназы А сигнального пути, что ведет к патологическому синтезу стероидных гормонов. Диагностика этого феномена с помощью предоперационных клинико-лабораторных тестов была признана нецелесообразной после доказательства эффективности односторонней адреналэктомии при МДГН, приводящей в большинстве случаев к длительной ремиссии гиперкортицизма. Тем не менее при отсутствии нормализации уровня кортизола в крови в послеоперационном периоде или при его рецидиве последующее консервативное лечение может быть предложено только в случае преобладания экспрессии/гиперэкспрессии тех или иных рецепторов. Их обнаружение становится возможным с помощью более надежных, чем клинико-лабораторные тесты, методов диагностики, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммуногистохимическое исследование (ИГХ), на данный момент широкое применение получил метод ПЦР-диагностики. В данной обзорной статье представлены накопленные данные о применении ИГХ при МДГН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников; синдром Иценко–Кушинга; иммуногистохимическое исследование; диагностика мембранных рецепторов; aberrantные рецепторы.

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY ON THE EXPRESSION/HYPEREXPRESSION OF ABERRANT/EUTOPIC RECEPTORS IN PATIENTS WITH BILATERAL MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA

© Anastassia Chevais*, Liliya S. Selivanova, Nikolay S. Kuznetsov, Dmitriy A. Derkatch, Marina Y. Yukina, Dmitriy G. Beltsevich

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Bilateral macronodular adrenal hyperplasia (BMAH) is a rare cause of Cushing's syndrome. In this case cortisol production can be regulated by both genetic factors and various molecular mechanisms. The presence of aberrant or overexpression of eutopic receptors on the membrane of adrenal cortex may lead to activation of cAMP/PKA signaling pathways and consequently, pathological stimulation of steroidogenesis. Since proving the effectiveness of unilateral adrenalectomy in BMAH by achievement of stable remission, preoperative clinical and laboratory tests (ligand-induced tests) are no longer of relevant. Nevertheless, in the absence of normalization of the level of cortisol in the postoperative period or its recurrence, subsequent specific targeted medical options can be offered only if expression/hyperexpression predominance of one or another receptor. Their detection becomes possible using more reliable diagnostic methods such as polymerase chain reaction (PCR) and immunohistochemical studies (IHC) than clinical laboratory tests. At the moment, PCR has gained a wider application. This article summarizes data on the use of immunohistochemical study in BMAH.

KEYWORDS: Bilateral macronodular adrenal hyperplasia; Cushing's Syndrome; immunohistochemical study; diagnostics of membrane's receptors; aberrant receptors.

ВВЕДЕНИЕ

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников (МДГН) является редкой причиной АКТГ-независимого гиперкортицизма. Считается, что МДГН составляет менее 2% всех эндогенных причин синдрома Кушинга (СК) и в большинстве случаев является случайной находкой при проведении ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости или забрюшинного пространства по причинам, не связанным с проблемами гиперкортицизма/автономной продукции кортизола [1]. МДГН характеризуется двусторонними, заметно увеличенными надпочечниками в результате наличия множественных узлов, размер кото-

рых превышает 1 см. Данная патология не всегда сопровождается развитием манифестных форм СК, около половины пациентов имеют субклиническую форму [2].

МДГН наиболее часто встречается у людей среднего или пожилого возраста (40–70 лет) [3], однако были описаны случаи ее обнаружения и у детей, в частности у пациентов в составе синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта [4–6]. В составе других синдромов ее можно встретить в качестве одного из компонентов синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа и у пациентов с семейным аденоматозным полипозом [7, 8].

Как у взрослых, так и у детей с СК наблюдается количественное преобладание женщин над мужчинами, соотношение составляет приблизительно 60:40% [2, 9].

МДГН имеет многофакторную природу. В структуре заболеваемости преобладают спорадические случаи, однако часть пациентов имели отягощенный семейный анамнез, что, соответственно, предполагало наличие мутации в зародышевой линии [6]. В 2013 г. впервые при полногеномном секвенировании у 33 пациентов с МДГН Assie и соавт. выявили мутацию в гене-супрессоре опухолевого роста *ARMCS*, расположенном на длинном плече 16 хромосомы (16p11.2) [3]. Впоследствии, при проведении генетического скрининга при МДГН, данная мутация встречалась, по различным данным литературы, в 10–55% случаев [2, 3, 9, 10].

Изменение синтеза кортизола при МДГН, по всей видимости, может быть следствием как молекулярных изменений, так и генетических мутаций. Молекулярные механизмы секреции кортизола при АКТГ-независимой МДГН были в достаточной мере изучены за последние два десятилетия. Активация сигнального пути циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)/протеинкиназы А (ПКА), вызванная активацией aberrantных рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) в надпочечниках, в значительной степени способствует производству стероидных гормонов (рис. 1). Пrolиферация и функциональная диффе-

ренцировка глюкокортикоидпродуцирующих клеток также происходит через изменение G-белка в результате связывания аденокортикотропного гормона (АКТГ) с рецепторами к меланокортикотропину (MC2R) [12]. Связывание агониста с рецептором приводит к белок-белковому взаимодействию между рецептором и G-белком и катализирует превращение гуанозиндифосфата (GDP) в гуанозинтрифосфат (GTP), переводя Gs в активную форму. Затем происходит связывание активной Gsa с аденилатциклазой (AC), что катализирует синтез цАМФ. В свою очередь, в результате аллостерической регуляции происходит активация ПКА, которая содержит в себе четыре субъединицы: две каталитические субъединицы (C) и две регуляторные (R). Связывание цАМФ с R-субъединицами высвобождает каталитические C-субъединицы ПКА, которые проникают в ядро клетки, где фосфорилируется транскрипционный фактор (TF) CREB (cAMP response element binding protein). CREB связывается с CRE (элемент ответа цАМФ) и стимулирует транскрипцию генов-мишеней, вовлеченных в биосинтез кортизола и роста клетки. цАМФ гидролизуется фосфодиэстеразой, при этом происходит воссоединение 2 каталитических

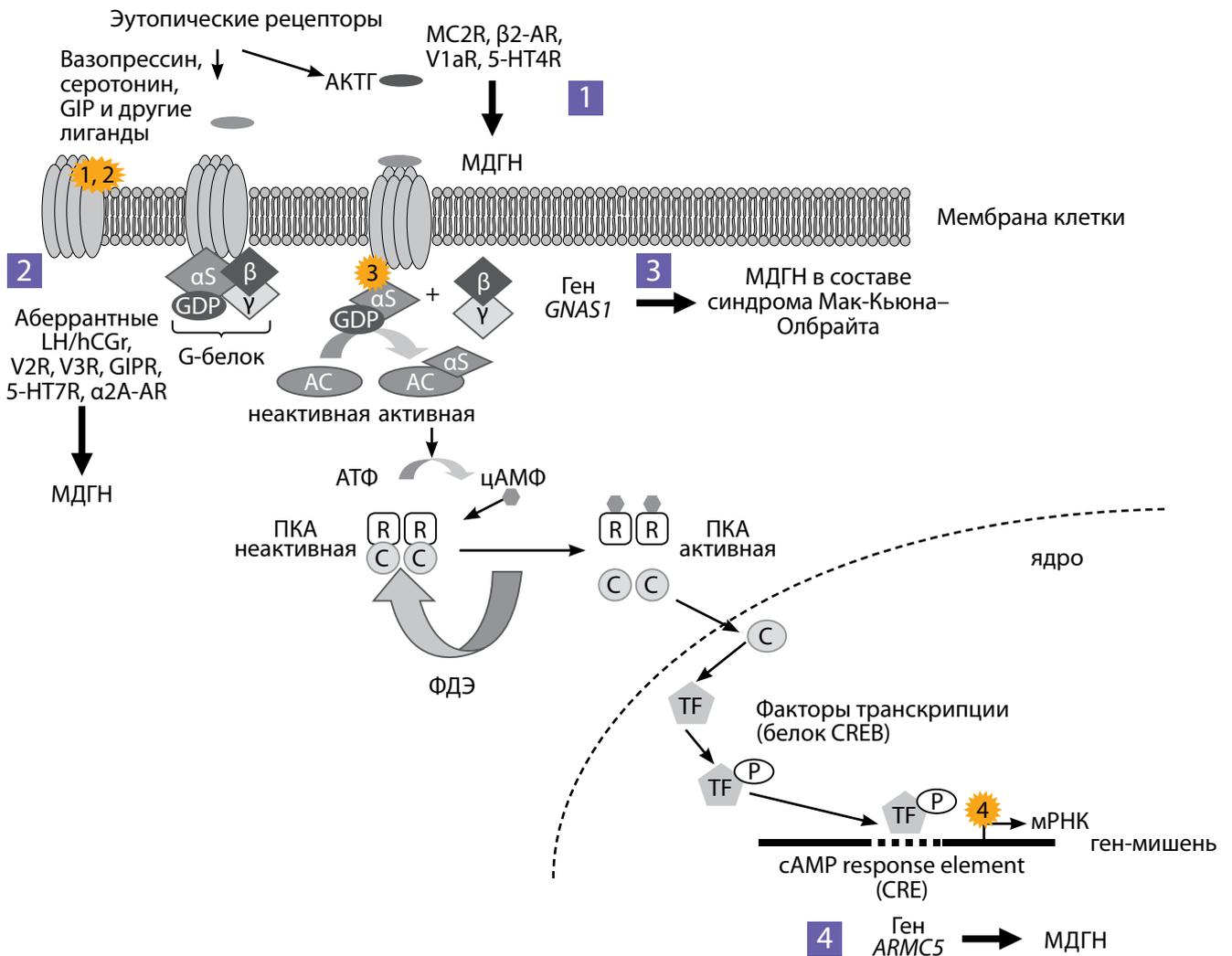


Рисунок 1. цАМФ/ПКА-сигнальный путь и основные изменения, приводящие к макронодулярной двусторонней гиперплазии надпочечников (адаптировано из: Vélayoudom-Céphise FL (2016) [12].

АКТГ — аденокортикотропный гормон; MC2R — меланокортикотропный рецептор; LH/hCGr — ЛГ/ХГЧ-рецепторы; V1aR, V2R, V3R — рецепторы вазопрессина; GIPR — рецептор глюкозозависимого инсулинотропного пептида; 5-HT4R и 5-HT7R — рецепторы серотонина; α2A-AR — α2-адренорецептор; β2-AR — β2-адренорецептор; AC — аденилатциклаза; АТФ — аденозинтрифосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; ПКА — протеинкиназа А; R — регуляторная субъединица протеинкиназы А; C — каталитическая единица протеинкиназы А; FT — факторы транскрипции; CREB — CREB-связывающий белок; CRE — cAMP response element или элемент ответа цАМФ; мРНК — матричная РНК, ФДЭ — фосфодиэстераза.

и 2 регуляторных субъединиц ПКА и, соответственно, ее дезактивация.

Несмотря на супрессированный уровень АКТГ сывотки, избыточная выработка кортизола не всегда является автономной при МДГН; стимуляция стероидогенеза достаточно часто регулируется через связанные с G-белком aberrантные и аутопические рецепторы. К aberrантным относятся рецепторы вазопрессина (V2–V3R), серотонина (5-HT4R), глюкозозависимого инсулиноотропного пептида (GIP), катехоламинов (α 2A-AR), в свою очередь, рецепторы вазопрессина (V1aR), лютеинизирующего гормона (ЛГ)/хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), катехоламинов (β -AR), серотонина (5-HT7R) и лептина в норме экспрессируются в тканях надпочечников, однако при МДГН отмечается их гиперэкспрессия [1, 10].

Есть ли взаимосвязь между мутацией в гене *ARMC5* и экспрессией aberrантных и аутопических рецепторов, связанных с G-белком? В работе Espiard и соавт. [2], при исследовании возможных корреляций генотипа и фенотипа у 98 пациентов с МДГН, выявлено патологическое увеличение кортизола во время ортостатической пробы у 54% пациентов вне зависимости от наличия/отсутствия мутации *ARMC5*. Патологический ответ на стимуляцию ЛГ и метоклопрамидом (что предполагает экспрессию рецепторов ЛГ, V1 и 5-HT4 в узлах надпочечников) был реже зафиксирован и не был связан с данной мутацией [2]. До сих пор ни у одного пациента с GIP-зависимой МДГН не было обнаружено *ARMC5*-мутации.

Кроме того, в своем наблюдении Lefebvre и соавт. впервые зафиксировали ауто-паракринное воздействие АКТГ, продуцируемого непосредственно в ткани надпочечников [13]. В результате ИГХ-исследования ткани надпочечников были выявлены высокие внутритканевые уровни АКТГ. Его низкая концентрация в крови указывает на то, что АКТГ быстро и активно метаболизируется *in situ* после связывания с его рецептором на адренкор-

тикальных клетках. Это исследование также объясняет, почему внутриадrenalовой продукции АКТГ было недостаточно для повышения уровня АКТГ в плазме, в то время как секреция АКТГ гипофизом была подавлена хроническим повышением уровня кортизола в плазме.

На данный момент обнаружение aberrантных рецепторов возможно как при проведении специальных проб на дооперационном этапе, так и при выполнении ИГХ-исследования, количественной ПЦР с обратной транскрипцией послеоперационного материала. Проведение физиологических (ортостатическая проба, проба со смешанной пищей) и фармакологических тестов (пробы с метоклопрамидом, цизапридом, аргинином-вазопрессинном/терлипрессинном, бусерелином, глюкагоном, АКТГ 1-24, тирогеном) могут использоваться для диагностики МДГН на наличие aberrантных GPCR до оперативного лечения [14]. Однако наибольшую клиническую значимость тесты имели вплоть до 2015 г., когда единственным эффективным методом лечения гиперкортицизма при МДГН считалась двусторонняя адреналэктомия. В случае подтверждения экспрессии того или иного рецептора (увеличение уровня кортизола более 50% на пробе), консервативное лечение пациентов было возможно. В 2015 г. Debillion и соавт. опубликовали результаты по выполнению односторонней адреналэктомии у пациентов с манифестным гиперкортицизмом, вызванным МДГН. В ходе 5-летнего периода наблюдения у всех прооперированных пациентов наблюдалась стойкая ремиссия, что свидетельствовало о высокой эффективности односторонней операции [15]. Данный результат был подтвержден в многочисленных других работах [16–19]. В результате этих исследований большинство специалистов отказались от выполнения сложных и трудоемких предоперационных тестов в пользу определения aberrантных/аутопических рецепторов в тканях удаленных надпочечников. В спектре используемых методов — ИГХ, ПЦР и ИФА (табл. 1).

Таблица 1. До- и послеоперационная диагностика aberrантных/аутопических рецепторов при макронодулярной двусторонней гиперплазии надпочечников.

Рецептор	Тип р-ра	Функциональная проба	ИГХ	Источники
β 2-AR	эут.	Проба с изопротеренолом/изадрином	–	[27, 32–39]
α 2A-AR	аб.	Проба с клонидином	В цитоплазме и мембране больших спонгиоцитов	[40]
V1-AVPR	эут.	Проба с терлипрессинном/аргинином-вазопрессинном	В цитоплазме и мембране больших спонгиоцитов	[29, 41–51]
GIPR	аб.	Проба со смешанной пищей/ОГТТ	В мембране адреноркортикальных клеток	[53, 54, 56–63]
MC2R	эут.	Проба с АКТГ 1-24	–	[22, 64–66]
5-HT4R	аб.	Проба с цизапридом/метоклопрамидом	В цитоплазме и мембране больших спонгиоцитов и компактных клетках	[55, 70–74]
5-HT7R	эут.	Проба с цизапридом/метоклопрамидом	В цитоплазме и мембране больших спонгиоцитов и компактных клетках	[74]
LH/hCGR	эут.	Проба с бусерелином	В цитоплазме и мембране больших спонгиоцитов и компактных клетках	[75–81]

β 2-AR — β 2-адренорецепторы; α 2A-AR — α 2-адренорецепторы; V1-AVPR — рецепторы вазопрессина 1 типа; GIPR — рецепторы глюкозозависимого инсулиноотропного пептида; MC2R — АКТГ-рецепторы; LH/hCGR — ЛГ/ХГЧ-рецепторы; аб. — aberrантный рецептор; эут. — аутопический рецептор; ОГТТ — оральная глюкозотолерантная проба; 5-HT4R — серотониновый рецептор 4 типа; 5-HT7R — серотониновый рецептор 7 типа.

Роль иммуногистохимического исследования в диагностике адреналовых рецепторов при МДГН

Для МДГН характерны все признаки доброкачественного образования (отсутствие/редкие атипические митозы, отсутствие некрозов, различных видов инвазии и др.). Исследование пролиферативной активности (Ki-67), изучение степени атипии клеток (мутантный белок p53) широко не применяется ввиду доказанной доброкачественности процесса (по данным различных работ, показатель Ki-67 у всех пациентов составил менее 5%) [20, 21]. Анализ экспрессии различных ферментов с целью оценки «функциональной активности» клеток клинического значения на данный момент не имеет, в отличие от оценки рецепторного статуса образований, которая позволяет при необходимости определить метод последующего лечения.

При гистологическом исследовании МДГН включает в себя два типа клеток: одни содержат прозрачную цитоплазму, богатую липидами, которые могут образовывать тубулярные структуры; другие клетки — компактные, бедные липидами, образуют, в свою очередь, небольшие гнездовые или островковоподобные структуры. Обе популяции клеток при диффузной гиперплазии располагаются беспорядочно и образуют узлы разных размеров с варибельным стероидным профилем [22]. Первоначально наличие атрофии коры надпочечников вне узлов было предложено в качестве критерия для идентификации МДГН в связи с присутствием как узловой, так и внеузловой гиперплазии при АКПТ-зависимой гиперплазии надпочечников. Однако впоследствии были описаны случаи МДГН с гиперплазией коры вне узлов, поэтому на сегодняшний день принято выделять два различных гистологических подтипа: МДГН с атрофией окружающей коры (тип 1) и МДГН с гиперплазией как узловой, так и внеузловой ткани (тип 2) [23]. Образование стероидных гормонов происходит посредством целого ряда ферментов (гидроксистероиддегидрогеназ, цитохром P450-ферментов), определение экспрессии которых позволяет судить о гормональном профиле данных клеток. 3 β -HSD2 экспрессируется только в крупных прозрачных клетках, тогда как CYP17 (P-450C17) обнаруживается преимущественно в маленьких компактных клетках. В частности, значительное преобладание крупных прозрачных клеток может быть причиной относительно неэффективного производства кортизола, однако это нивелируется значительной клеточной массой в гипертрофированной коре надпочечников, которая в конечном счете может привести к гиперсекреции глюкокортикостероидов [20]. Иммунореактивность для CYP11A1 (P-450sc), CYP21A2 (P-450c21) и CYP11B1 (P-450C11) присутствует в обоих типах клеток, но более выражена в компактных клетках [24].

Переходя непосредственно к рецепторному статусу МДГН, необходимо отметить, что данная патология может сопровождаться активацией лишь одного GPCR [25, 26], но в большинстве случаев наблюдается сочетанная экспрессия данных рецепторов в различных комбинациях [10, 26–29]. По данным литературы, до 87% всех пациентов с МДГН имеют один/несколько рецепторов. Наиболее часто в ткани узлов обнаруживаются рецепторы к вазопрессину (V1a) и серотонину (5-HT4) [30, 31].

α - и β -адренорецепторы

Катехоламины (адреналин и норадреналин) секретируются хромаффинными клетками надпочечников. Эти клетки находятся не только в мозговом веществе, где они расположены компактно, мелкие гнезда можно обнаружить во всех слоях коркового вещества. Хромаффинные клетки могут иметь вид лучей, пронизывающих всю толщу коркового слоя, или же быть похожими на островковые структуры, окруженные со всех сторон стероидсекретирующими клетками. Тесное расположение двух данных типов эндокринных клеток надпочечников дает большую возможность для ауто- и/или паракринных взаимодействий [32]. Была выдвинута теория, что катехоламины, выделяемые хромаффинными клетками, могут влиять на стероидогенез, в частности, во время стресса и воспаления.

Адренорецепторы (AR) подразделяются на α (α 1A, α 1B, α 1D, α 2A, α 2B, α 2C) и β (β 1, β 2 и β 3). β 2-AR, кроме сосудов, выявлены во многих органах, таких как бронхи, матка, мочевого пузыря, кишечника. Наличие β 2-AR в корковом слое надпочечников впервые было зафиксировано в работах Schorr и соавт., когда при исследовании адренкортикального рака (АКР) у мышей была обнаружена стимуляция опухолевых ферментов адреналином и норадреналином [27, 33]. В последующих работах было подтверждено наличие данных рецепторов в некоторых адреналовых образованиях (кортикостеромах, альдостеромах, АКР), однако никаких признаков их наличия в здоровой ткани коры надпочечников человека не было получено [34, 35]. В хромаффинных клетках мозгового слоя надпочечников данные рецепторы были обнаружены в работе Cortez и соавт. [36]. Экспрессия β -AR была подтверждена с помощью реакции связывания, ПЦР-РВ, ИФА и проведения функциональных экспериментов *in vitro* с агонистами β 2-рецепторов (сальбутамол и изопротеренол) [34–38].

Sragno и соавт. провели посмертную биопсию и ИГХ-исследование 48 препаратов надпочечников и доказали наличие β 2-AR не только в мозговом, но и в корковом слое, что позволило перекалифицировать данные рецепторы из аберрантных в эутопические. Исследование показало, что иммунореактивность к β 2-AR наблюдалась во всех слоях надпочечников и превалировала в разных зонах в зависимости от причины смерти. В связи с этим было выдвинуто предположение, что в ответ на стресс адренергическая система может в качестве дополнительного пути способствовать стимулированию выработки и высвобождения стероидов [39].

Принимая во внимание незначительное количество исследований, посвященных экспрессии β 2-AR, и ИГХ-исследований, посвященных функциональным изменениям надпочечников при МДГН, можно лишь выдвинуть предположение, что β 2-AR были сверхэкспрессированы в этих тканях.

Аберрантными, в свою очередь, являются α 2A-AR, т.к. в неизменной ткани коры надпочечников иммуноокрашивание на α 2A-AR полностью отсутствует. При ИГХ-исследовании тканей МДГН кластеры α 2A-AR-иммунореактивных больших спонгиозитов были выявлены только в гиперпластических узлах. Иммунометка присутствовала непосредственно в цитоплазме и на периферии плазматической мембраны клеток пучковой зоны коры надпочечников. Иммунореактивность к данным рецепторам в тканях гиперплазии отсутствовала, в случае,

когда первичное антитело было абсорбировано $\alpha 2A$ -AR-пептидом [40].

Рецепторы вазопрессина (V1-, V2-, V3-AVPR)

Секреция кортизола стимулируется вазопрессином, по данным разных источников, примерно у 27–64% пациентов с АКГТ-независимым гиперкортицизмом [41, 42], среди которых описано достаточно большое количество семейных случаев [29, 43–45]. Выделяют три типа данных рецепторов V1 (или V1a), V2 и V3 (или V1b). Наличие V1a-рецепторов (V1-AVPR) в надпочечниках повышает вероятность того, что вазопрессин может напрямую стимулировать стероидогенез в надпочечниках как при физиологических, так и при патологических состояниях [46–48]. В свою очередь, экспрессия V2- и V3-рецепторов в норме не должна наблюдаться.

Активация V1-AVPR приводит к умеренному увеличению стероидогенеза, что подтверждается дозозависимыми реакциями выработки кортизола в ответ на стимуляцию. Наблюдаемый значительный стероидпродуцирующий ответ у пациентов с вазопрессин-чувствительным синдромом Кушинга представляет из себя гиперсекреторный ответ эутопических рецепторов в результате их избыточной экспрессии и/или более эффективного связывания с внутриклеточными путями [49]. Эктопическая экспрессия рецепторов V2 и V3 была задокументирована в исследованиях *in vitro* в тканях надпочечников у пациентов с МДГН [28, 29, 43–47] в основном благодаря ПЦР, но значение этой экспрессии *in vivo* (посредством проведения пробы с десмопрессином) не изучалось.

В работе Hofland и соавт. проанализированы материалы 35 пациентов с МДГН методом ПЦР: V3-AVPR не был обнаружен ни в одном из представленных материалов, в свою очередь, мРНК V2 (AVPR2) была обнаружена в 10 из 29 случаев, однако в очень низких концентрациях. Во всех 35 случаях подтвердился высокий уровень экспрессии мРНК V1-AVPR. В данной работе также была продемонстрирована AVP-индуцированная экспрессия мРНК CYP11B1, которая может указывать на новый молекулярный механизм, лежащий в основе связи между рецептором V1 и стероидогенезом при МДГН [50].

В работе Louiset и соавт. при ИГХ-исследовании в тканях как неизмененных, так и измененных надпочечников с анти-V1-AVPR-антителом окрашивание наблюдалось во всей пучковой зоне. V1-AVPR-позитивные клетки имели морфологическую характеристику спонгиоцитов — крупные вакуолизированные клетки с обильной цитоплазмой. Иммунореактивность присутствовала в самой цитоплазме и по периферии спонгиоцитов. Кластеры эктопированных V2-рецепторов обнаруживались как в мелких компактных клетках, так и в крупных спонгиоцитах, однако в клетках коры неизмененных надпочечников никакого окрашивания не наблюдалось [51].

Однако при попытке проведения функциональных проб с десмопрессином, селективным агонистом V2, ожидаемого эффекта (стимуляции секреции кортизола) зафиксировано не было, что ставит под сомнение роль этих рецепторов в развитии гиперкортицизма у пациентов с МДГН.

В настоящее время, с учетом данных литературы о преобладании случаев сверхэкспрессии V1-AVPR и в отсутствие четких доказательств участия аберрант-

ных AVPR в аномальной выработке кортизола, ставится вопрос о необходимости проведения ИГХ-исследования с антителами к V2- и V3-AVPR.

Рецепторы глюкозозависимого инсулинотропного пептида (GIPR)

Аберрантные GIP-рецепторы были первыми и наиболее детально изученными GPCR, активация которых лежит в основе пищевой зависимости производства кортизола. На данный момент зафиксировано около 30 случаев GIP-зависимого СК [26, 52]. В 1992 г. независимо друг от друга Lacroix и соавт. и Reznik и соавт. связали повышение уровня кортизола после приема пищи и присутствие GIP-рецепторов в надпочечниках, подтвержденные впоследствии пробой — введением инъекции GIP [53, 54]. Прием пищи и, в частности, содержащиеся в ней липиды и глюкоза стимулируют высвобождение GIP — пептидного гормона, продуцируемого в К-клетках кишечника. В норме часто наблюдается небольшое повышение уровня кортизола после приема пищи в середине дня, после которого следует стимуляция АКГТ содержащимся в пище белком [55]. У пациентов с GIP-зависимым СК уровень АКГТ подавлен, а уровень кортизола в плазме в утренние часы может быть сниженным, при этом он может значительно увеличиваться после физиологического повышения GIP после еды [52]. Весьма вероятно, что активация эктопического GIPR не только запускает избыточную выработку гормонов, но и способствует пролиферации клеток надпочечников и, соответственно, росту узлов [56, 57]. Аберрантные GIPR гораздо чаще встречаются в кортизолпродуцирующих образованиях, происходящих из пучкового слоя надпочечников, но стоит отметить, что также эти рецепторы могут быть экспрессированы и в клубочковом слое у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом [57, 58].

В абсолютном большинстве случаев, по данным литературы, для обнаружения GIP-рецепторов использовали метод ПЦР [22, 59–63]. Единственное представленное ИГХ-исследование материала пациента с МДГН и миелолипомой описали в своей работе Larose и соавт. [25].

АКГТ-рецепторы (MC2R) и внутриадrenalовая продукция АКГТ

Несмотря на то что большинство пациентов с МДГН имеют неопределяемый или очень низкий уровень АКГТ, было зафиксировано чрезмерное увеличение кортизола после стимуляции 5 мг АКГТ 1–24 [64]. Была выдвинута теория о том, что механизм выработки кортизола может включать аномальную экспрессию MC2R. В работе Antonini и соавт. действительно наблюдалась повышенная экспрессия мРНК MC2R во всех GIP-зависимых МДГН. Ранее была выявлена экспрессия мРНК MC2R в кортизолпродуцирующих аденомах надпочечников, которая отсутствовала в окружающей атрофичной ткани [65, 66]. Фактически у пациентов с МДГН также в окружающей атрофической ткани экспрессия MC2R практически отсутствовала [22]. Однако на данный момент исследование сочетанной экспрессии MC2R и других аберрантных/эутопических рецепторов не проводилось.

Как было упомянуто ранее, в 2003 г. впервые зафиксировали ауто-/паракринное воздействие АКГТ, продуцируемого непосредственно в ткани надпочечни-

ков. В данном случае при ИГХ-исследовании выявляется диффузное клеточное окрашивание в гиперпластической коре надпочечников, а также его полное отсутствие в мозговом веществе и неизменной коре надпочечников [37, 67]. В работе Louiset и соавт. проведено ИГХ-исследование 25 гистологических препаратов пациентов с МДГН, при котором обнаружили иммунореактивные клетки к АКТГ-антителам в субкапсулярной области и в гиперпластических узлах. Изолированные кортикотропин-позитивные клетки наблюдались только в 4 из 25 доступных образцов (16%); в остальных 21 образце (84%) они были расположены в кластерах. Иммунореактивность к АКТГ зафиксирована в двух субпопуляциях клеток — спонгиозитах и в маленьких компактных клетках. Полуколичественное определение иммунной реакции спонгиозитов и компактных клеток показало умеренное иммуноокрашивание в 9 (36%) и 8 (32%) образцах и интенсивное иммуноокрашивание в 11 (44%) и 14 (56%) образцах соответственно. Изолированное иммуноокрашивание спонгиозитов наблюдалось в 18 (72%), а компактных клеток — в 17 (68%) образцах [68].

Рецепторы серотонина (5-НТ4 и 5-НТ7)

Целое семейство серотониновых рецепторов (5-НТ1-7) представляет собой различные ионотропные и метаболитные рецепторы, обнаруживающиеся в различных органах и тканях. В частности, 5-НТ4 и 5-НТ7 относятся к метаболитным рецепторам, которые, связываясь с G-белком, отвечают за повышение клеточных уровней цАМФ.

В нормальном надпочечнике агонисты 5-НТ4 рецепторов являются мощными стимуляторами секреции альдостерона, слабо влияют на секрецию кортизола и обычно не увеличивают его уровень в плазме. Тем не менее первый случай аномального ответа кортизола плазмы на введение цизаприда был описан в 1999 г. Lacroix и соавт. у пациента с МДГН [69]. Аналогичные наблюдения были впоследствии описаны у пациентов с МДГН или кортикостеромами с субклиническим или манифестным гиперкортицизмом [55, 70–72]. Выработка кортизола на введение агонистов 5-НТ4-рецепторов (метоклопрамид и цизаприд) была обнаружена вне зависимости от секреции АКТГ, который оставался подавленным в ходе пробы, что предполагает прямое действие серотонинергических веществ на гиперплазированную ткань надпочечников. В соответствии с полученными данными было доказано, что 5-НТ4 в зависимости от количества рецепторов стимулирует секрецию кортизола *in vitro*, что не наблюдается в тканях неизменных надпочечников [38, 73]. В свою очередь, Louiset и соавт. в своем исследовании у 3 пациентов с МДГН выявили наличие aberrантных серотониновых рецепторов 7 типа [74].

В норме в надпочечнике серотониновые рецепторы экспрессируются периваскулярными тучными клетками в субкапсулярном слое. При ИГХ-исследовании тканей МДГН иммуноокрашивание 5-НТ4 и 5-НТ7 наблюдалось как в компактных клетках, так и в спонгиозитах, расположенных в гиперпластических узлах. При большом увеличении меченый антителом рецептор визуализируется как на мембране, так и в цитоплазме адренкортикальных клеток [73, 74].

ЛГ/ХГЧ-рецепторы

Несколько исследований показали наличие рецепторов ЛГ/ХГЧ не только в кортизолпродуцирующих образованиях [75–78], но и в неизменных тканях надпочечников [55, 79, 80], свидетельствующее об их не aberrантной, а эутопической природе.

Причиной гиперкортицизма в данном случае может быть увеличение экспрессии данных рецепторов и/или нарушение одного из промежуточных звеньев внутриклеточного сигнального каскада, регулирующего процесс стероидогенеза, от этапа связи лиганда с ЛГ/ХГЧ-рецептором до непосредственного биосинтеза стероидных гормонов [55, 81]. Механизмы, лежащие в основе повышенной экспрессии гена рецептора ЛГ, включают генную перестройку, приводящую к слиянию этого гена с адренкортикальным промотором и/или аномалии транскрипционных факторов, их ко-активаторов или компрессоров, вызванные мутацией.

При выполнении ИГХ-исследования все зоны коры надпочечников показали положительную реакцию с анти-ЛГ/ХГЧ-антителом при выявлении ЛГ/ХГЧ-рецепторов. При микроскопии видно, что именно мембрана клетки, а не внутриклеточная жидкость содержит меченый рецептор [79]. В клубочковой и пучковой зоне наиболее яркая иммунореакция видна на мембране клеток, с другой стороны, в клеточном матриксе адренкортикальных клеток окрашивание отсутствует. Только в сетчатой зоне происходит иммуноокрашивание цитозоля части клеток [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование экспрессии aberrантных и эутопических рецепторов в образованиях надпочечников актуально ввиду их существенной роли в патогенезе АКТГ-независимого гиперкортицизма при МДГН.

Приоритетным и пока открытым остается вопрос о диагностической и клинической значимости, времени и способе определения рецепторов в коре надпочечников. С одной стороны, после проведения трудоемких стимуляционных тестов у небольшой когорты пациентов возможен подбор медикаментозной терапии, минуя оперативное вмешательство; с другой стороны, односторонняя адреналэктомия и достижение длительной ремиссии гиперкортицизма являются адекватной альтернативой пожизненному и дорогостоящему консервативному лечению. В настоящий момент требуется накопление дальнейших данных о клинической эффективности и финансовой целесообразности предлагаемых альтернативных методов диагностики и лечения МДГН.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Fragoso MCBV, Pontes Cavalcante I, Meneses Ferreira A, et al. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. *Press Medicae*. 2018;47(7-8P2):139-149. doi: 10.1016/j.lpm.2018.07.002
- Espiard S, Drougat L, Libé R, et al. ARMC5 mutations in a large cohort of primary macronodular adrenal hyperplasia: clinical and functional consequences. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):926-935. doi: 10.1210/jc.2014-4204
- Assié G, Libé R, Espiard S, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2105-2114. doi: 10.1056/NEJMoa1304603
- Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(4):793-803. doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.002
- Carney JA, Young WF, Stratakis CA. Primary bimorphic adrenocortical disease: Cause of hypercortisolism in McCune-Albright syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(9):1311-1326. doi: 10.1097/PAS.0b013e31821ec4ce
- Lerario AM, Moraitis A, Hammer GD. Genetics and epigenetics of adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386(1-2):67-84. doi: 10.1016/j.mce.2013.10.028
- Yoshida M, Hiroi M, Imai T, et al. A case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J*. 2011;58(4):269-277. doi: 10.1507/endocrj.K10E-218
- Gaujoux S, Pinson S, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Inactivation of the APC gene is constant in adrenocortical tumors from patients with familial adenomatous polyposis but not frequent in sporadic adrenocortical cancers. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5133-5141. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1497
- Lacroix A. Heredity and cortisol regulation in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2013;369(2):2147-2149. doi: 10.1056/NEJMe1312792
- Bourdeau I, Oble S, Magne F, et al. ARMC5 mutations in a large French-Canadian family with cortisol-secreting β -adrenergic/vasopressin responsive bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(1):85-96. doi: 10.1530/EJE-15-0642
- Faucz FR, Zilbermint M, Lodish MB, et al. Macronodular adrenal hyperplasia due to mutations in an armadillo repeat containing 5 (ARMC5) Gene: A clinical and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1113-1119. doi: 10.1210/jc.2013-4280
- Vélayoudom-Céphise FL, Haissaguerre M, Tabarin A. Etiopathogeny of primary adrenal hypercortisolism. *Front Horm Res*. 2016;46:39-53. doi: 10.1159/000443863
- Lefebvre H, Duparc C, Chartrel N, et al. Intraadrenal adrenocorticotropin production in a case of bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3035-3042. doi: 10.1210/jc.2002-030014
- Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Бельцевич Д.Г., и др. Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников: диагностика aberrантных рецепторов и современные аспекты лечения // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 10. — С. 29-33. [Yukina MYu, Nuralieva NF, Beltsevich DG, et al. Macronodular bilateral adrenal hyperplasia: diagnose the aberrant receptors and current aspects of treatment. *Consilium Medicum*. 2016;18(10):29-33. (in Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_2016.10.29-33
- Debillon E, Velayoudom-Céphise FL, Salenave S, et al. Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of Cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4417-4424. doi: 10.1210/jc.2015-2662
- Osswald A, Quinkler M, Di Dalmazi G, et al. Long-Term Outcome of Primary Bilateral Macronodular Adrenocortical Hyperplasia after Unilateral Adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2985-2993. doi: 10.1210/jc.2018-02204
- Sheikh-Ahmad M, Dickstein G, Matter I, et al. Unilateral Adrenalectomy for Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia: Analysis of 71 Cases. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(12):827-834. doi: https://doi.org/10.1055/a-0998-7884
- Albiger NM, Ceccato F, Zilio M, et al. An analysis of different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia: A single-centre experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(6):808-815. doi: 10.1111/cen.12763
- Xu Y, Rui W, Qi Y, et al. The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias. *World J Surg*. 2013;37(7):1626-1632. doi: 10.1007/s00268-013-2059-9
- Terzolo M, Boccuzzi A, Ali A, et al. Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(5):270-275. doi: 10.1007/BF03350299
- Gu YL, Gu WJ, Dou JT, et al. Bilateral adrenocortical adenomas causing adrenocorticotrophic hormone-independent Cushing's syndrome: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2019;7(8):961-971. doi: 10.12998/wjcc.v7.i8.961
- Antonini SR, Baldacchino V, Tremblay J, Hamet P, Lacroix A. Expression of ACTH receptor pathway genes in glucose-dependent insulinotrophic peptide (GIP)-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(1):29-36. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02411.x
- Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Diagnosis and management of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(10):567-581. doi: 10.1530/ERC-19-0240
- Wada N, Kubo M, Kijima H, et al. Adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia: Immunohistochemical studies of steroidogenic enzymes and post-operative course in two men. *Eur J Endocrinol*. 1996;134(5):583-587. doi: 10.1530/eje.0.1340583
- Larose S, Bondaz L, Mermejo LM, et al. Coexistence of Myelolipoma and Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia With GIP-Dependent Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(September):1-9. doi: 10.3389/fendo.2019.00618
- St-Jean M, Ghorayeb N El, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant G-protein coupled hormone receptor in adrenal diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(2):165-187. doi: 10.1016/j.beem.2018.01.003
- Schorr I, Ney RL. Abnormal hormone responses of an adrenocortical cancer adenyl cyclase. *J Clin Invest*. 1971;50(6):1295-1300. doi: 10.1172/JCI106608
- De Groot JWB, Links TP, Themmen APN, et al. Aberrant expression of multiple hormone receptors in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(2):293-299. doi: 10.1530/EJE-10-0058
- Miyamura N, Taguchi T, Murata Y, et al. Inherited adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with abnormal cortisol secretion by vasopressin and catecholamines: Detection of the aberrant hormone receptors on adrenal gland. *Endocrine*. 2002;19(3):319-325. doi: 10.1385/ENDO:19:3:319
- Lacroix A, Bourdeau I, Lampron A, et al. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(1):1-15. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03689.x
- Libé R, Coste J, Guignat L, et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: A frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(1):129-138. doi: 10.1530/EJE-10-0195
- Bornstein SR, Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: Recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann Intern Med*. 1999;130(9):759-771. doi: 10.7326/0003-4819-130-9-199905040-00017
- Schorr I, Rathnam P, Saxena BB, Ney RL. Multiple specific hormone receptors in the adenylate cyclase of an adrenocortical carcinoma. *J Biol Chem*. 1971;246(18):5806-5811.
- Hirata Y, Uchihashi M, Sueoka S, et al. Presence of ectopic β -adrenergic receptors on human adrenocortical cortisol-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53(5):953-957. doi: 10.1210/jcem-53-5-953
- Katz MS, Kelly TM, Dax EM, et al. Ectopic β -adrenergic receptors coupled to adenylate cyclase in human adrenocortical carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(5):900-909. doi: 10.1210/jcem-60-5-900
- Cortez V, Santana M, Marques AP, et al. Regulation of catecholamine release in human adrenal chromaffin cells by β -adrenoceptors. *Neurochem Int*. 2012;60(4):387-393. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.018
- Mazzucco TL, Thomas M, Martinie M, et al. Cellular and molecular abnormalities of a macronodular adrenal hyperplasia causing beta-blocker-sensitive Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(9):1452-1462. doi: 10.1590/s0004-27302007000900007

38. Bertherat J, Contesse V, Louiset E, et al. In Vivo and in Vitro screening for illegitimate receptors in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: Identification of two cases of gonadotropin/gastric inhibitory polypeptide-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1302-1310. doi: 10.1210/jc.2004-1256
39. Spagnolo EV, Mondello C, Cardia L, et al. Post-mortem immunohistochemical evidence of β 2-adrenergic receptor expression in the adrenal gland. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):1-12. doi: 10.3390/ijms20123065
40. Assie G, Louiset E, Sturm N, et al. Systematic analysis of G protein-coupled receptor gene expression in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia identifies novel targets for pharmacological control of adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):253-262. doi: 10.1210/jc.2009-2281
41. Arnaldi G, de Keyser Y, Gasc JM, et al. Vasopressin receptors modulate the pharmacological phenotypes of Cushing's syndrome. *Endocr Res.* 1998;24(3-4):807-816. doi: 10.3109/07435809809032691
42. Suzuki S, Uchida D, Koide H, et al. Hyper-responsiveness of adrenal gland to vasopressin resulting in enhanced plasma cortisol in patients with adrenal nodule(s). *Peptides.* 2008;29(10):1767-1772. doi: 10.1016/j.peptides.2008.06.011
43. Lee S, Hwang R, Lee J, et al. Ectopic expression of vasopressin V1b and V2 receptors in the adrenal glands of familial ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(6):625-630. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02387.x
44. Gagliardi L, Hotu C, Casey G, et al. Familial vasopressin-sensitive ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (VPs-AIMAH): clinical studies of three kindreds. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(6):883-891. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03471.x
45. Vezzosi D, Carter D, Régnier C, et al. Familial adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with aberrant serotonin and vasopressin adrenal receptors. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(1):21-31. doi: 10.1530/eje.1.02324
46. Arnaldi G, Gasc JM, De Keyser Y, et al. Variable expression of the V1 vasopressin receptor modulates the phenotypic response of steroid-secreting adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):2029-2035. doi: 10.1210/jc.83.6.2029
47. Mune T, Murase H, Yamakita N, et al. Eutopic overexpression of vasopressin V1a receptor in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5706-5713. doi: 10.1210/jc.2002-020067
48. Lacroix A, Tremblay J, Touyz RM, et al. Abnormal adrenal and vascular responses to vasopressin mediated by a V1-vasopressin receptor in a patient with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, and orthostatic hypotension. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2414-2422. doi: 10.1210/jc.82.8.2414
49. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant expression of hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2004;7(4):225-235. doi: 10.1007/s11102-005-1083-7
50. Hofland J, Hofland LJ, Van Koetsveld PM, et al. ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia reveals prevalent aberrant in vivo and in vitro responses to hormonal stimuli and coupling of arginine-vasopressin type 1a receptor to 11 β -hydroxylase. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):1-12. doi: 10.1186/1750-1172-8-142
51. Louiset E, Contesse V, Groussin L, et al. Expression of vasopressin receptors in ACTH-independent macronodular bilateral adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: Molecular, immunohistochemical and pharmacological correlates. *J Endocrinol.* 2008;196(1):1-9. doi: 10.1677/JOE-07-0413
52. El Ghorayeb N, Bourdeau I, Lacroix A. Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M45-M60. doi: 10.1530/EJE-15-0200
53. Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, et al. Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Engl J Med.* 1992;327(14):981-986. doi: 10.1056/NEJM199210013271403
54. Lacroix A, Bolté E, Tremblay J, et al. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion—a new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327(14):974-980. doi: 10.1056/NEJM199210013271402
55. Lacroix A. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome: Clinical consequences. *Endocr Rev.* 2001;22(1):75-110. doi: 10.1016/S1575-0922(03)74541-0
56. Lecoq A, Bouligand J, Kamenický P, et al. Adrenal GIPR expression and chromosome 19q13 microduplications in GIP-dependent Cushing's syndrome: Find the latest version: Adrenal GIPR expression and chromosome 19q13 microduplications in GIP-dependent Cushing's syndrome. 2017;2(18):e92184. doi: 10.1172/jci.insight.92184
57. Regazzo D, Barbot M, Scaroni C, et al. The pathogenic role of the GIP/GIPR axis in human endocrine tumors: emerging clinical mechanisms beyond diabetes. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):165-183. doi:10.1007/s1154-019-09536-6
58. Lampron A, Bourdeau I, Oble S, et al. Regulation of aldosterone secretion by several aberrant receptors including for glucose-dependent insulinotropic peptide in a patient with an aldosteronoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):750-756. doi: 10.1210/jc.2008-1340
59. Albiger NM, Occhi G, Mariniello B, et al. Food-dependent Cushing's syndrome: From molecular characterization to therapeutic results. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(6):771-778. doi:10.1530/EJE-07-0253
60. Messidoro C, Elte JWF, Castro Cabezas M, et al. Food-dependent Cushing's syndrome. *Neth J Med.* 2009;67(5):187-190.
61. Chabre O, Liakos P, Vivier J, et al. Cushing's syndrome due to a gastric inhibitory polypeptide-dependent adrenal adenoma: Insights into hormonal control of adrenocortical tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3134-3143. doi: 10.1210/jc.83.9.3134
62. N'Diaye N, Hamet P, Tremblay J, et al. Asynchronous development of bilateral nodular adrenal hyperplasia in gastric inhibitory polypeptide-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2616-2622. doi: 10.1210/jc.84.8.2616
63. Groussin L, Perlemoine K, Contesse V, et al. The ectopic expression of the gastric inhibitory polypeptide receptor is frequent in adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia, but rare in unilateral tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):1980-1985. doi: 10.1210/jcem.87.5.8458
64. Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, et al. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;85(10):3531-3536. doi: 10.1210/jcem.85.10.6865
65. Imai T, Sarkar D, Shibata A, et al. Expression of adrenocorticotropin receptor gene in adrenocortical adenomas from patients with Cushing syndrome: Possible contribution for the autonomous production of cortisol. *Ann Surg.* 2001;234(1):85-91. doi: 10.1097/00000658-200107000-00013
66. Beuschlein F, Fassnacht M, Klink A, et al. ACTH-receptor expression, regulation and role in adrenocortical tumor formation. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(3):199-206. doi: 10.1530/eje.0.1440199
67. Lefebvre H, Duparc C, Prévost G, et al. Cell-to-cell communication in bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing hypercortisolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:11-13. doi: 10.3389/fendo.2015.00034
68. Louiset E, Duparc C, Young J, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2115-2125. doi: 10.1056/NEJMoa1215245
69. Lacroix A, Hamet P, BJ. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1999;341(21):1577-1581. doi: 10.1056/NEJM199911183412104
70. Bourdeau I, Amour PD, Hamet P, Boutin J. Discovered Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia with Subclinical Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5534-5540. doi: 10.1210/jcem.86.11.8062
71. Cartier D, Lihmann I, Parmentier F, et al. Overexpression of serotonin4 receptors in cisapride-responsive adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):248-254. doi:10.1210/jc.2002-021107
72. Mannelli M, Ferruzzi P, Luciani P, et al. Cushing's syndrome in a patient with bilateral macronodular adrenal hyperplasia responding to Cisapride: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4616-4622. doi: 10.1210/jc.2002-021949
73. Lefebvre H, Duparc C, Prévost G, et al. Paracrine control of steroidogenesis by serotonin in adrenocortical neoplasms. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408:198-204. doi: 10.1016/j.mce.2014.11.013
74. Louiset E, Contesse V, Groussin L, et al. Expression of serotonin 7 receptor and coupling of ectopic receptors to protein kinase A and ionic currents in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4578-4586. doi: 10.1210/jc.2006-0538

75. Roels H. The effect and adrenal of some cortex pituitary in hormones nuclei on of volume content of cell hypophysectomized- castrated. *Exp Cell Res.* 1963;31:407-415. doi: 10.1016/0014-4827(63)90017-x
76. Mikolajczyk H, Pawlikowski T. Histologic changes in the adrenal cortex of hypophysectomized-gonadectomized rats treated with gonadotrophins or adrenocorticotrophin. *Endokrynol Pol.* 1965;16(4):359-69.
77. Rilianawati, Paukku T, Kero J, et al. Direct luteinizing hormone action triggers adrenocortical tumorigenesis in castrated mice transgenic for the murine inhibin α -subunit promoter/simian virus 40 t-antigen fusion gene. *Mol Endocrinol.* 1998;12(6):801-809. doi: 10.1210/mend.12.6.0117
78. Bertagna X, Groussin L, Luton JP, Bertherat J. Aberrant receptor-mediated Cushing's syndrome. *Horm Res.* 2003;59(1):99-103. doi: 10.1159/000067832
79. Pabon JE, Li X, Lei ZM, Sanfilippo JS, et al. Novel presence of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors in human adrenal glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2397-2400. doi: 10.1210/jc.81.6.2397
80. Korol P, Jaranowska M, Pawlikowski M. Immunohistochemical demonstration of LH/CG receptors in non-neoplastic human adrenal cortex and adrenocortical tumors. *Folia Histochem Cytobiol.* 2019;57(1):23-27. doi: 10.5603/FHC.a2019.0003
81. Feelders RA, Lamberts SWJ, Hofland LJ, et al. Luteinizing hormone (LH)-responsive cushing's syndrome: The demonstration of LH receptor messenger ribonucleic acid in hyperplastic adrenal cells, which respond to chorionic gonadotropin and serotonin agonists in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):230-237. doi: 10.1210/jc.2002-020621

Рукопись получена: 03.07.2020. Одобрена к публикации: 27.11.2020. Опубликовано online: 30.12.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шевэ Анастасия [Anastassia Chevais, MD]**, адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4794>; eLibrary SPIN:2459-0540; e-mail: anastassia93@gmail.com

Селиванова Лилия Сергеевна, к.м.н. [Liliya S. Selivanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-0009>; eLibrary SPIN: 5151-3675; e-mail: lise-livanova89@yandex.ru

Кузнецов Николай Сергеевич, д.м.н., проф. [Nikolay S. Kuznetsov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9419-7013>; eLibrary SPIN: 8412-1098; e-mail: kuznetsovnikolays@yandex.ru

Деркач Дмитрий Анатольевич [Dmitriy A. Derkach, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2622-8858>; eLibrary SPIN: 9549-1557; e-mail: dmitriy_derkatch@mail.ru

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Y. Yukina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN-код: 4963-8340; email: kuronova@yandex.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., проф. [Dmitriy G. Beltsevich, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Шевэ А., Селиванова Л.С., Кузнецов Н.С., Деркач Д.А., Юкина М.Ю., Бельцевич Д.Г. Иммуногистохимическое исследование экспрессии aberrантных/эутопических рецепторов у пациентов с макронодулярной гиперплазией надпочечников // *Проблемы эндокринологии*. — 2020. — Т. 66. — №6. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12516>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chevais A, Selivanova LS, Kuznetsov NS, Derkach DA, Yukina MY, Beltsevich DG. Immunohistochemical study on the expression/hyperexpression of aberrant/eutopic receptors in patients with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(6):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12516>