

Распространенность и возможные механизмы развития новообразований при акромегалии

О.В. ОЛЕЙНИК, д.м.н. Н.Н. МОЛИТВОСЛОВОВА*

The prevalence and possible mechanisms of the development of neoplasms in the patients with acromegalia

O.V. OLEINIK, N.N. MOLITVOSLOVOVA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) Минздрава РФ, Москва

Представлены данные о распространенности при акромегалии злокачественных опухолей щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, молочной железы, предстательной железы и яичек. Обсуждаются возможные механизмы развития новообразований, а также иммуногистохимические особенности опухолей у пациентов с акромегалией.

Ключевые слова: акромегалия, злокачественные новообразования, колоректальный рак, механизмы развития.

The authors present the data on the prevalence of malignant tumours of the thyroid glands, gastrointestinal tract, mammary glands, prostate, and testicles in the patients presenting with acromegalia. The possible mechanisms of the development of neoplasms in the patients with acromegalia and immunological characteristics of the tumours in the patients with acromegalia are discussed.

Key words: acromegalia, malignant tumours, colorectal cancer, mechanisms of development.

Акромегалия — тяжелое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся развитием множественных соматических осложнений. Многие годы не утихает полемика по поводу ассоциации акромегалии с риском неоплазий, в том числе рака, занимающего третье место среди причин смертности у пациентов с этим заболеванием [1].

Данные о распространенности онкологических заболеваний среди пациентов с акромегалией крайне противоречивы. Так, ряд авторов [2, 3] не выявили повышенного риска злокачественных заболеваний у данной категории больных. В то же время другие исследователи [4] указывают на увеличение в 1,5—4 раза риска развития опухолевых заболеваний желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, предстательной железы, головного мозга и легких у пациентов с акромегалией по сравнению с общей популяцией. Кроме того, эпидемиологические исследования [5] причин смертности у больных акромегалией дают основания предположить повышенный у них риск смерти от рака: смертельные исходы в результате развития онкологических заболеваний отмечались в 15% случаев.

Среди всех новообразований у больных акромегалией первое место по частоте занимают полипы, а также рак толстой и прямой кишки. J. Brunner и соавт. [6] нашли четырехкратное увеличение частоты недиагностированной карциномы толстой кишки у больных с акромегалией и 29-кратное повышение у

пациентов, имеющих положительный семейный анамнез в отношении карциномы толстой кишки.

Самое крупное ретроспективное исследование [7] смертности и распространенности злокачественных заболеваний при акромегалии (1362 больных) было выполнено S. Orme и соавт. [7] в Англии. Смертность от рака толстой кишки оказалась в 2,5 раза выше, чем в общей популяции. Однако не было выявлено повышения частоты органспецифичных злокачественных опухолей и уровня общей смертности от рака. E. Ron и соавт. [8] проводили наблюдение за более чем 1000 мужчинами с акромегалией в среднем в течение 8 лет от установления диагноза и выявили увеличение заболеваемости раком пищевода, желудка и толстой кишки. P. Jenkins и M. Besser [9] сообщили, что при проведении колоноскопического обследования аденокарцинома была обнаружена у 10 (6,5%) из 155 бессимптомных пациентов с акромегалией в возрасте старше 50 лет. Полагают, что возраст играет большую роль в повышении риска новообразований, и риск особенно высок у больных акромегалией мужчин старше 50 лет. A. Solao и соавт. [10] сравнили распространенность рака и смертность от него у больных акромегалией и в общей популяции США. Общая распространенность рака составила 10,9% со значительным превышением частоты злокачественных новообразований толстой и прямой кишки, а также щитовидной железы. Общая смертность от рака среди пациентов с

акромегалией составила 16,3% со значительным преобладанием смертности от колоректального рака, рака щитовидной, молочной железы, мягких тканей и кожи по сравнению с общей популяцией. Авторами также установлено, что при акромегалии увеличивается длина толстой и сигмовидной кишки по сравнению с контролем.

С целью определения частоты развития различных злокачественных новообразований при акромегалии было проведено исследование, в котором приняли участие 105 пациентов (65 женщин и 40 мужчин). В качестве скрининга были проведены следующие исследования: колоноскопия, маммография, УЗИ щитовидной и предстательной желез. Злокачественные образования были выявлены у 16 (15%) пациентов. Преобладал рак щитовидной железы. Последний был выявлен у 5 (4,7%) пациентов. Кроме того, был диагностирован рак молочной железы у 3 (2,8%) больных, рак толстой кишки — у 2 (1,9%), рак легких — у 2 (1,9%), у 1 (0,9%) — рак шейки матки, у 1 (0,9%) был выявлен миелодиспластический синдром, в 1 (0,9%) случае имела место холангиокарцинома и в 1 (0,9%) случае — синдром МЭН-1. Чаще раковые заболевания выявлялись у пациентов мужского пола ($p=0,046$), а высокий уровень гормона роста достоверно повышал риск развития рака ($p=0,046$). Следует отметить, что по результатам цитируемого исследования не было подтверждено наличие взаимосвязи между возрастом на момент постановки диагноза, длительностью заболевания, уровнем ИФР-1 и развитием злокачественных заболеваний у пациентов с акромегалией [11].

В исследовании А. Wałdys-Waligórska и соавт. [12] у 63% больных был выявлен узловой зоб, полипоз толстой кишки — у 13%, полип эндометрия — у 4%. Среди злокачественных новообразований рак щитовидной железы, рак эндометрия и рак шейки матки встречались наиболее часто (в 3% случаев каждый). Распространенность рака толстой кишки в исследуемой группе больных составила 2%. По данным Р. Tita и соавт. [13], при ретроспективном исследовании встречаемость рака щитовидной железы составила 5,6%, что значительно больше, чем в общей популяции — 0,093%.

В 2010 г. М. Carvalho и соавт. [14] было проведено исследование, в которое были включены 124 пациента с акромегалией (76 женщин и 48 мужчин) в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст 44,8 года). Контрольная группа состояла из 186 человек (114 женщин и 7 мужчин) в возрасте от 19 лет до 81 года (средний возраст 43,3 года). У 32 (26%) человек патологических изменений выявлено не было, у 29 (23%) — диагностирован диффузный зоб, у 62 (50%) — выявлены узловые образования, у 9 (7,25%) — папиллярный рак, подтвержденный гистологически. В контрольной группе узловые образования были

выявлены у 59 человек, из них папиллярный рак — у 1 (0,53%). Таким образом, риск развития папиллярного рака щитовидной железы у пациентов с акромегалией в данном исследовании оказался в 14,47 выше ($p=0,003$), чем в общей популяции.

Известно, что пациенты с акромегалией чаще страдают заболеваниями предстательной железы, чем сопоставимые по возрасту лица из общей популяции. У больных с акромегалией часто выявляют гиперплазию предстательной железы и различные структурные изменения в ней, такие как узловые образования, кальцинаты и аденомы. Считается, что гиперплазия предстательной железы у пациентов с акромегалией молодого возраста со сниженным уровнем тестостерона вследствие центрального гипогонадизма возникает под влиянием длительного избытка СТГ и ИФР-1 [15]. Гипогонадизм в данном случае рассматривается как дополнительный провоцирующий фактор у пациентов молодого возраста.

По данным исследования Р.В. Роживанова и соавт. [16], из 23 пациентов с активной стадией акромегалии (СТГ=117,9±17,7 мЕ/л; ИФР-1=920,1±60,8 нг/мл) в возрасте 29–70 лет (50,0±2,8) у 11 была выявлена гиперплазия ПЖ. В течение последующего 2-летнего мониторинга не было зарегистрировано ни одного клинически, эхографически и цитологически доказанного случая рака ПЖ. На основании полученных данных авторы делают заключение, что гиперплазия ПЖ, но не рак, часто встречается при акромегалии, а также что ось СТГ—ИФР-1 и возраст независимо ассоциированы с развитием данного процесса.

S. Webb и соавт. [17] не отметили повышенной заболеваемости раком предстательной железы среди больных с акромегалией. Однако С. Zavos и соавт. [18] выявили повышенную частоту рака яичка у таких пациентов. До настоящего времени нет доказательств прямой взаимосвязи между развитием карциномы предстательной железы и акромегалией. Однако, учитывая результаты эпидемиологических исследований, показавших, что в общей популяции рак предстательной железы ассоциирован с высоким уровнем ИФР-1, необходимо осуществлять длительное наблюдение за пациентами с акромегалией [15]. С целью раннего выявления рака предстательной железы пациентам с акромегалией мужского пола старшей возрастной группы, особенно при наличии высокого уровня ИФР-1, показано регулярное определение уровня PSA в сыворотке и УЗИ предстательной железы.

Причина развития новообразований при акромегалии неизвестна, но это может быть связано с повышенным уровнем СТГ и ИФР-1 в крови. Гормон роста, ИФР-1 и инсулин обладают сильным ростовым и анаболическим эффектом. Уже несколько десятилетий обсуждается их возможное влияние на развитие и прогрессирование опухолевых образова-

ний. Доказательством участия этих гормонов в развитии и прогрессировании рака являются результаты различных исследований, в том числе на трансгенных и модифицированных мышинных моделях, а также на серии опухолевых клеток человека и животных [19]. При оценке роли СТГ и ИФР-1 в развитии опухолевых заболеваний в общей популяции был сделан вывод, что повышенный уровень ИФР-1 в сыворотке ассоциирован с незначительным увеличением риска развития ряда злокачественных новообразований. В то же время не выявлено увеличения числа случаев рака *de novo* у детей, получающих терапию гормоном роста, хотя следует отметить, что период наблюдения в большинстве случаев пока нельзя считать достаточным [19].

До настоящего времени нет убедительных данных о развитии рака *de novo* при акромегалии и о связи между акромегалией и раковой болезнью. Тем не менее показано, что смертность в результате онкологических заболеваний среди пациентов с акромегалией ассоциирована с отсутствием достижения «безопасного» уровня СТГ. При наличии адекватного контроля над уровнем СТГ показатель общей смертности и смертности от онкологических заболеваний у пациентов с акромегалией не отличался от показателей в общей популяции [20].

До настоящего времени нет доказательств того, что повышенный уровень ИФР-1 способствует туморогенезу при акромегалии. В отличие от результатов Р. Clayton и соавт. [19], иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани после тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы у пациентов с акромегалией выявило значительно большую экспрессию ИФР-1 по сравнению с таковой при папиллярном раке щитовидной железы в отсутствие акромегалии. Таким образом, высокий уровень ИФР-1 в сыворотке при акромегалии может способствовать развитию рака щитовидной железы.

D. Dworakowska и соавт. [21] при анализе результатов повторных колоноскопий у 254 больных акромегалией в течение 1992—2008 гг. обнаружили разницу в уровнях ИФР-1 у пациентов с вновь выявленными гиперпластическими полипами и нормальным кишечником: соответственно 303 ± 121 и 212 ± 119 нг/мл ($p < 0,05$). Более того, выявление гиперпластического полипа при первом исследовании достоверно определяло выявление новых полипов при втором и третьем исследовании (OR 3,4, $p < 0,0001$ и 2,2, $p < 0,01$ соответственно). Первичное выявление полипа при второй колоноскопии значительно повышало риск выявления полипов при следующем обследовании (OR 2,9, $p < 0,005$). Эпителиальные клетки сигмовидных крипт у больных акромегалией имели признаки повышенной пролиферации, степень которой положительно коррелировала с уровнем ИФР-1 [22]. Возможно и аутокринно/паракринное влияние местно продуцируемого

ИФР-1 [13]. Учитывая полученные результаты, авторы [10, 21] рекомендуют всем пациентам с установленным диагнозом акромегалии и первично выявленными аденоматозными изменениями кишечника или высокими уровнями ИФР-1 проведение колоноскопии 1 раз в 5 лет. Всем остальным пациентам — не чаще 1 раза в 10 лет. При наличии противопоказаний к колоноскопии рекомендуется заменить ее КТ-колонографией. Сопоставимая информативность данного метода исследования показана в работе E. Resmini и соавт. [23]: 95% выявленных изменений были подтверждены последующей колоноскопией.

Длительное течение акромегалии в отсутствие адекватного контроля ассоциировано с высоким риском развития неоплазий, часто являющихся злокачественными. Ретроспективное исследование A. Bałdys-Waligórska и соавт. [12] показало, что с большей частотой злокачественные новообразования встречались в группе пациентов, в течение длительного времени (> 5 лет) не получающих адекватного лечения. При этом не было выявлено статистически значимой зависимости между частотой злокачественных новообразований в группах с длительностью заболевания более и менее 10 лет.

Многие исследователи [24] считают, что стимулирующий эффект ИФР-1 при акромегалии компенсируется сопутствующим повышением уровня ИФР-1-связывающего белка-3, так как последний обладает антипролиферативным эффектом, доказанным *in vitro*. Его уровни в сыворотке отрицательно коррелируют с риском развития рака.

K. Carthy и соавт. [25] исследовали уровень ИФР-1-связывающего белка-3 опухоли молочной железы и в здоровых тканях. В опухоли была найдена повышенная экспрессия ИФР-1-связывающего белка-3, однако его самостоятельное влияние на апоптоз опухолевых клеток слабо выражено. Тем не менее уровень данного показателя может быть использован в качестве оценки степени риска развития рака.

A.B. Пронин [26] при изучении особенностей репродуктивной системы пациенток с акромегалией (комплексное обследование 192 больных) пришел к выводу, что длительное состояние гиперактивности оси СТГ—ИФР-1 способствует развитию гипертрофических и гиперпластических процессов в органах и тканях-мишенях репродуктивной системы, что проявляется увеличением размеров наружных половых органов (71%), объема яичников (24%), гиперпластическими процессами эндометрия (11%), миомой матки (42%), фиброзно-кистозной мастопатией (58%) и раком молочной железы (3,2%) вследствие подавления апоптоза и возрастания пролиферативной активности клеток.

B. Ogunkolade и соавт. [27] показали, что витамин D способствует дифференцировке и апоптозу клеток толстой кишки, а снижение уровня витамина

в организме связано с повышенным риском развития колоректального рака. Установлено, что D-1- α -гидроксилаза преобразует 25-гидроксивитамин D в его активный метаболит, который может участвовать в развитии карциномы толстой кишки. В режиме реального времени определяли уровень мРНК D-1- α -гидроксилазы в слизистой оболочке толстой кишки у 44 пациентов без рака (контрольная группа), и у 27 с раком толстой кишки и диагнозом акромегалии. Концентрация мРНК D-1- α -гидроксилазы в образцах опухолей толстой кишки была значительно ниже, чем в контрольной группе.

A. Colao и соавт. [1] было проведено открытое проспективное исследование 189 больных акромегалией, подвергшихся панколоноскопии, и установлено, что уровень ИРИ натошак является, самым надежным предиктором новообразований кишечника. Оптимальным явился уровень до 20,6 мЕд/л (чувствительность — 73,8% (61,5—84%); специфичность — 81,8% (72,5—87,9%). Больные с уровнем ИРИ натошак более 20,6 мЕд/л к моменту постановки диагноза акромегалии имели риск развития новообразований в 5,2 раза выше, чем пациенты с уровнем ИРИ \leq 20,6 мЕд/л (95% ДИ 3,1—8,5).

У больных акромегалией выявлено также снижение количества В-лимфоцитов и числа натуральных киллеров в слизистой кишечника, что коррелировало с активностью заболевания. Это может означать нарушение выработки локальных иммуноглобулинов и нарушение иммунного контроля.

Другим потенциальным механизмом туморогенеза, возможно, является изменение секреции желчных кислот. Неконъюгированные дезоксихолевые кислоты способны стимулировать трансформацию и пролиферацию колоректальных клеток *in vitro*. Показано, что в общей популяции лица с высоким уровнем сывороточных и внутрикишечных неконъюгированных дезоксихолевых кислот имеют повышенный риск развития колоректального рака [28].

В 2012 г. P. Dutta и соавт. [29] изучили экспрессию маркеров пролиферации (Ki-67) и маркеров

апоптоза (каспаза-3, TUNEL). В исследование были включены 32 пациента с акромегалией (4 женщины), 10 здоровых людей (с синдромом раздраженного кишечника) и 10 пациентов с аденокарциномой толстой кишки без акромегалии. Пациенты с акромегалией были разделены на две группы: с активной стадией заболевания (АСЗ) и стадией ремиссии (СР). В ходе каждой колоноскопии брали по два образца слизистой восходящей, поперечной ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Все полипы были подвергнуты гистопатологическому исследованию. Средний уровень экспрессии Ki-67 составлял $45,1 \pm 17,7\%$ у больных акромегалией с АСЗ и $45,6 \pm 23,1\%$ у пациентов с СР по сравнению с $10 \pm 5\%$ в контрольной группе. Экспрессия Ki-67 в группе контроля наблюдалась только на уровне нижней трети крипты, тогда как у 12 (37,5%) из 32 пациентов с акромегалией экспрессия достигала средней трети и у 15 (46,8%) из 32 пациентов отмечалась на всем протяжении крипты. Иммуноокрашивание каспазы-3 было отрицательным у пациентов с акромегалией и здоровых людей. TUNEL был резко положительным у пациентов с аденокарциномой толстой кишки, но не у пациентов с акромегалией и здоровых лиц. Уровень ИФР-1 положительно коррелировал с экспрессией Ki-67 на поверхности слизистой оболочки.

Предполагается также наличие при акромегалии ряда генетических и эпигенетических изменений, предрасполагающих к повышенному риску онкологических заболеваний [30].

Таким образом, акромегалия ассоциируется с повышенным риском развития опухолей различных органов, таких как щитовидная, молочная железы, желудочно-кишечный тракт, предстательная железа. Отсутствие достоверных сведений о механизмах развития опухолей и их связи с гиперпродукцией СТГ и ИФР-1 затрудняет прогноз и профилактику туморогенеза. Эта проблема требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrinol Rev* 2004; 25: 1: 102—152.
2. Baldvinsdottir T., Jonasson J.G., Thorsson A.V. Epidemiology of pituitary tumorous in Iceland 1955—2007: a Nationwide study. 10th European Congress of Endocrinology, 3—7 May, Berlin, Germany. *Endocrine Abstracts* 2008; 16: 315.
3. Bates A.S., Vant Hoff W., Jones J.M. Does treatment of acromegaly affect life expectancy? *Metabolism* 1995; 44: Suppl 1: 1—5.
4. Ayuk J., Clayton R.N., Holder G., Sheppard M.C., Stewart P.M., Bates A.S. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89: 4: 1613—1617.
5. Melmed S.M. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 2929—2934; Mestrón A., Webb S.M. In: *Endocrine Society*. San Francisco 2002; abstract.
6. Brunner J.E., Johnson C.C., Zafar S., Peterson E.L., Mellinger R.C. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32: 1: 65—71.
7. Orme S.M., McNally R.J., Cartwright R.A., Belchetz P.E. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study.

- United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83: 8: 2730—2734.
8. Ron E., Gridley Z., Hrubec Z., Page W., Arora S., Fraumeni J.F. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 1991; 68: 1673—1677.
 9. Jenkins P.J., Besser M. Acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 2935—2941.
 10. Colao A., Pivonello R., Galdiero M., Auriemma R.S., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G. Fasting insulin levels are predictors of colonic lesions in patients with acromegaly: an observational, open, prospective study in 189 patients. In: 9th European Congress of Endocrinology, 2007, 28 April — 2 May, Budapest (Hungary). *Endocrine* 2007; 14: OC3.7: Abstracts.
 11. Gullu B.E., Celik O., Gazioglu N., Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary* 2010; 13: 3: 242—248.
 12. Bałdys-Waligórska A., Krzutowaska A., Gołkowski F., Sokołowski G., Hubalewska-Dydejczyk A. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Pol J Endocrinol* 2010; 61: 1: 29—34.
 13. Tita P., Ambrosio M.R., Scollo C., Carta A., Gangemi P., Bondanelli M., Vigneri R., degli Uberti E.C., Pezzino V. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 2: 161—167.
 14. Maira Cristina Carvalho dos Santos, Gilvan Cortes Nascimento, Ana Giselia Cortes Nascimento, Tiviane Carvalho, Maria Honorina Lopes, Priscilla Amorim, Alice Alves, Conceicao Parente, Renan Montenegro, Monica Alban, Lucio Vilar, Manuel dos Santos Faria. Prevalence of Thyroid Cancer in Patients with Acromegaly: a Case-Control Study. *Lieq* 2010. *Eur NeuroEndocrin Ass Congress* 2010.
 15. Corrêa L.L., Lima G.A., Paiva H.B., Silva C.M., Cavallieri S.A., Miranda L.C., Gadelha M.R. Arq Bras Prostate cancer and acromegaly. *Endocrinol Metabol* 2009; 53: 8: 963—968.
 16. Роживанов Р.В., Фабричнова А.А., Лепетухин А.Е., Дубский С.А., Курбатов Д.Г. Риск развития гиперплазии и рака предстательной железы при акромегалии. *Пробл эндокринологии* 2010; 5: 30—32.
 17. Webb S.M., Casanueva F., Wass J.A. . Oncological complications of excess GH in acromegaly. Department of Endocrinology, Hospital Sant Pau, Autonomous University of Barcelona (Spain). *Pituitary* 2002; 5: 1: 21—25.
 18. Zavos C., Andreadis C., Diamantopoulos N., Mouratidou D. A hypothesis on the role of insulin-like growth factor I in testicular germ cell tumours. *Med Hypotheses* 2004; 63: 3: 511—514.
 19. Clayton P.E., Banerjee I., Murray P.G., Renehan A.G. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 1: 11—24.
 20. Orme S.M. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730—2734; Navarro J.D. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 481—512.
 21. Dworakowska D., Gueorguiev M., Kelly P., Monson J.P., Besser G.M., Chew S.L., Akker S.A., Drake W.M., Fairclough P.D., Grossman A.B., Jenkins P.J. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 1: 21—28.
 22. Renehan A.G., Bhaskar P., Painter J.E., O' Dwyer S.T., Haboubi N., Ball S.G., Shalet S.M. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85: 3417—3424.
 23. Resmini E., Tagliafico A., Bacigalupo L., Giordano G., Melani E., Rebori A., Minuto F., Rollandi G.A., Ferone D. CT-colonography in acromegaly. 90th Annual Meeting. San Francisco 2008; 2—728.
 24. Ma J., Giovannucci E., Pollak M., June M., Chan J., Gaziano M., Willett W., Stampfer M.J. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding protein-3. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91: 620—625.
 25. McCarthy K., Laban C., McVittie C.J., Ogunkolade W., Khalaf S., Bustin S., Carpenter R., Jenkins P.J. Source. The expression and function of IGFBP-3 in normal and malignant breast tissue. *Anti-cancer Res* 2009; 29: 10: 3785—3790.
 26. Пронин А.В. Состояние органов репродуктивной системы у пациенток с акромегалией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2010.
 27. Ogunkolade B.W., Boucher B.J., Fairclough P.D., Hitman G.A., Dorudi S., Jenkins P.J., Bustin S.A. Source Expression of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase mRNA in individuals with colorectal cancer. *Lancet* 2002; 359: 9320: 1831—1832.
 28. Bayerdörffer E., Mannes G.A., Ochsenkühn T., Dirschedl P., Wiebecke B., Paumgartner G. Unconjugated secondary bile acids in the serum of patients with colorectal adenomas. *Gut* 1995; 36: 2: 268—273.
 29. Dutta P., Bhansali A., Vaiphei K., Dutta U., Ravi Kumar P., Masoodi S., Mukherjee K.K., Varma A., Kochhar R. Colonic neoplasia in acromegaly: increased proliferation or decreased apoptosis? Pituitary. Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, Departments of Endocrinology 2012; 15:2:166—173: 160012: Abstracts.
 30. Sekizawa N., Hayakawa E., Tsuchiya K., Yoshimoto T., Akashi T., Fujii T., Yamada S., Hirata Y. Source. Acromegaly associated with multiple tumors. *Intern Med* 2009; 48: 15: 1273—1278.