

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616-006.88-036.1-091.8

А. М. Лапшина¹, А. Ю. Абросимов¹, Е. И. Марова²**КЛИНИЧЕСКАЯ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ОПУХОЛЕЙ, ПРОДУЦИРУЮЩИХ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН**Отделение патоморфологии¹, отделение нейроэндокринологии; ²ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (дир. — член-корр. РАМН Г. А. Мельниченко)

Эндокринные заболевания, характеризующиеся избыточной продукцией аденокортикотропного гормона (АКТГ), связаны с гетерогенной группой патологических процессов: болезнь Иценко—Кушинга (БИК), морфологическим субстратом которой являются кортикотропинома или гиперплазия кортикотрофов, и АКТГ-эктопический синдром (АКТГ-ЭС), представленный в большинстве случаев бронхолегочными карциноидами и, реже, мелкоклеточным раком легких (МКРЛ). Клиническая картина этих заболеваний, несмотря на многообразие лежащих в их основе патологических процессов, сходная. Методом выбора лечения для больных с БИК является трансазальная трансфеноидальная аденомэктомия гипофиза. Однако после оперативного лечения в 17—20% случаев развивается рецидив или продолжается рост опухоли [7]. Для АКТГ-ЭС методом выбора лечения является хирургическое удаление опухоли. Прогноз лечения зависит от степени злокачественности опухоли [14].

Для уточнения прогноза дальнейшего течения заболевания используют некоторые клинико-лабораторные и инструментальные методы [16]. Кроме рутинного гистологического исследования с окраской гематоксилином-эозином, широко применяют иммуногистохимический метод и электронную микроскопию биоптатов, а также молекулярно-генетические исследования. Морфологические методы исследования позволяют определить морфо- и гистогенез, уточнить степень злокачественности опухолей, изучить эффективность применения фармакологических препаратов.

Происхождение АКТГ-продуцирующих опухолей. АКТГ-продуцирующие опухоли различной локализации происходят из группы клеток диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС) или АПУД-системы (от англ. APUD: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), которые развиваются из нейроэктодермы и располагаются в центральной нервной системе и во многих других органах. Однако вопрос о нейроэндокринном происхождении МКРЛ является дискуссионным. Считается, что нейроэндокринные черты МКРЛ — не исходные признаки, они появляются в ходе опухолевой прогрессии [2, 5].

В норме клетки ДНЭС обладают способностью синтезировать широкий спектр пептидных гормонов, биогенных аминов, накапливать их в секреторных гранулах и в ответ на какие-либо сигналы высвобождать. Полагают [6], что ДНЭС является связующим звеном между нервной и эндокринной системами, иными словами, ее роль заключается в регуляции многих биологических процессов в ор-

ганизме человека на всех уровнях — от субклеточного до системного. Этот факт подтверждается многообразием клиничко-лабораторных изменений при патологии ДНЭС, в которой выделяют 2 преобладающих синдрома: синдром эктопической продукции пептидных гормонов и биогенных аминов и синдром множественной эндокринной неоплазии [4—6].

Изучение структуры АКТГ-зависимого гиперкортицизма показывает, что главной его составляющей является БИК — до 85% случаев, АКТГ-эктопический синдром диагностируется в 15% случаев. Большинство (80%) АКТГ-эктопических опухолей представлены доброкачественными новообразованиями (бронхолегочные карциноиды, карциноиды тимуса и желудочно-кишечного тракта) и реже — злокачественными опухолями (МКРЛ, медуллярный рак щитовидной железы, злокачественные тимомы, рак шейки матки, яичников и предстательной железы) [23, 40]. В связи с тем, что АКТГ-эктопические опухоли в большинстве случаев представлены карциноидами органов грудной полости, в статье будут описаны основные характеристики именно этих новообразований.

Патогенез кортикотропином. Развитие любых опухолей — это стадийный процесс, включающий в себя инициацию, промоцию и прогрессию новообразований. Молекулярно-биологические исследования показали, что первично возникает активирующая мутация кортикотрофа, ведущая к моноклональной экспансии единственной трансформированной клетки. Это подтверждается наличием генных мутаций в исходных клетках — аллельная потеря в 11q13 (в 28% кортикотропином), мутации типа *gsp* (в 6%) [7, 19, 24]. Смешанные полигормональные кортикотропиномы, секретирующие, кроме АКТГ, гормон роста (ГР), пролактин и др., возникают из мультипотентных клеток-предшественников *de novo*. Полагают [33], что поведение таких опухолей более агрессивное. Для уточнения деталей патогенеза полигормональных кортикотропином требуются дальнейшие исследования [7]. Роль промоторов в активизации уже трансформированных питуицитов (кортикотрофов) в процессах гиперплазии и роста опухоли играют гипоталамические гормоны в совокупности с местными ростовыми факторами [31]. Избыточная секреция кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ), проопиомеланокортина (ПОМК), связанная с развитием гипертрофических изменений в паравентрикулярном и аркуатном ядрах гипоталамуса, дефект ингибирующих гормонов являются стимулами для чрезмерной клеточной пролиферации и способствуют опухолевой прогрессии [9].

Важную роль в развитии АКТГ-продуцирующих опухолей гипофиза играют такие местные ростовые факторы, как сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (СЭРФ), эпидермальный фактор роста, цитокины — интерлейкин-1, интерлейкин-6; фактор, подавляющий лейкемию, грелин [33, 35]. Полагают [18, 21], что влияние ростовых факторов на клетки осуществляется через трансмембранные рецепторы. Факторы роста контролируют генную экспрессию, детерминацию и пролиферацию клеток гипофиза. Очевидно, что гиперэкспрессия ростовых факторов может приводить к неконтролируемому размножению кортикотрофов, в то время как продукция и активность факторов с антипролиферативной функцией снижаются (кортикотропин-ингибирующий фактор, соматостатин и дофамин).

В процессе онкогенеза на фоне постоянной избыточной стимуляции КРГ, ПОМК ГР кортикотрофы приобретают аномальную чувствительность к неспецифическим стимулам [1] за счет избыточной экспрессии на мембранах этих клеток рецепторов к КРГ (R1) [30, 33], к вазопрессину (V3) [8], к ГР [31] и др. После связывания с этими рецепторами соответствующих лигандов происходят активный синтез предшественников ПОМК и избыточного количества АКТГ, а также дифференцировка и повышенная пролиферация клеток.

Важнейшую роль в регуляции функции гипофиза играют соматостатин и дофамин, вызывая снижение гиперсекреции гормонов и уменьшение пролиферации клеток за счет воздействия на G-белки и снижения концентрации цАМФ в норме. В опухоли эти процессы нарушаются за счет изменения состава G-белков (*gsr*-мутации) и функциональной связи между молекулами рецепторов и эффекторами [38]. Роль рецепторов к соматостатину и допамину в кортикотропиномах и других АКТГ-продуцирующих опухолях до сих пор мало изучена. В кортикотропиномах ослаблено воздействие факторов, ингибирующих рост опухоли.

Рецепторы соматостатина обнаружены практически во всех органах и в большинстве опухолей различного происхождения. По данным количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и иммуногистохимического исследования (ИГХИ), выявлена экспрессия рецепторов соматостатина 3-го и 5-го субтипов в 50—83% кортикотропином, а 1-го субтипа — в 33% [15, 17, 25]. Изучение рецепторов соматостатина в кортикотропиномах необходимо для определения целесообразности назначения пациентам с БИК различных аналогов соматостатина.

Патогенез АКТГ-эктопических опухолей. Механизмы развития АКТГ-эктопических опухолей легких связаны с накоплением соматических мутаций в протоонкогенах и антионкогенах. Характерными являются делеции участков хромосом, метилирование регуляторных областей генома, аномалии экспрессии генов. В доступной литературе не найдено данных, свидетельствующих о специфичности геномных дефектов, играющих роль в развитии АКТГ-ЭС. Однако известно, что зародышевые мутации в генах выявляются как в случае семейных новообразований, так и в случае спорадических

опухолей без наследственной передачи. Соматические мутации в гене *MEN I* описаны в 25% легочных карциноидов [5, 6].

В развитии АКТГ-эктопических опухолей легких важную роль играет гиперэкспрессия таких ростовых факторов, как эндотелиальный ростовой фактор, нервный ростовой фактор, СЭРФ, которые способствуют пролиферации эндокринных и эндотелиальных клеток [23, 40].

В некоторых АКТГ-продуцирующих карциноидах легких описана активация онкогена *BCL-2*, что приводит к угнетению процесса апоптоза в опухоли [5].

Для МКРЛ характерны мутации в генах семейства *RAS*, что сопровождается утратой механизма негативной ауторегуляции клеточного роста. В большинстве случаев МКРЛ нарушается работа сигнальных путей, ассоциированных с белками *RB1* и *p53*, что приводит к потере контроля над клеточным циклом и безостановочному делению клетки. В МКРЛ часто наблюдается активация онкогенов *BCL-2*, с которыми связано угнетение процесса апоптоза в опухолевых клетках [10].

При использовании методов гибридизации *in situ*, ИГХИ ткани АКТГ-продуцирующих опухолей показано присутствие большого количества пептидов, образующихся из ПОМК, — предшественников ПОМК, АКТГ, β -эндорфина, липотропина и др. В процессе опухолевой прогрессии, с одной стороны, усиливается транскрипция гена ПОМК, а с другой — происходит поломка механизма, предотвращающего его продолжительную экспрессию. В результате происходят неконтролируемый синтез и накопление избыточного количества дериватов ПОМК, обладающих АКТГ- или КРГ-подобной активностью, что является достаточным для развития гиперкортицизма [40].

Таким образом, формирование АКТГ-секретирующих опухолей является сложным многоступенчатым процессом с активацией протоонкогенов, местных факторов роста, гипоталамических релизинг-факторов в кортикотропиномах и подавлением активности ингибиторов роста. В результате этих процессов развивается синдром гиперкортицизма, что определяет сходство клинической картины при БИК и АКТГ-ЭС.

Морфофункциональные особенности и классификация кортикотропином. Распространенность кортикотропином среди других аденом гипофиза составляет около 14%. Макроскопически кортикотропиномы буровато-сероватого цвета, мягкой консистенции, располагаются в центральном секторе аденогипофиза, а также в промежуточной доле гипофиза. Большинство (80—90%) кортикотропином являются микроаденомами — до 1 см, меньшая часть (10—20%) — более 1 см — макроаденомами. Топографически кортикотропиномы подразделяются на эндоселлярные и экстраселлярные. Последние характеризуются экспансивным ростом (ограничены капсулой), редко — инфильтрирующим ростом. Быстрый экспансивный рост аденомы может привести к сдавлению самой опухоли и ткани гипофиза с развитием "апоплексии" аденомы или гипофиза. Супра- и ретроселлярный рост аденомы приводит к компрессии зрительного пере-

креста, при более крупных размерах — гипоталамуса, III, IV и VI пар черепно-мозговых нервов, сосудов виллизиева круга. Параселлярное распространение аденомы приводит к поражению ветвей внутренней сонной артерии и кавернозных синусов. При анте- и инфраселлярном росте развивается инвазия в пазуху основной кости и носоглотку [9, 13].

Морфологическая классификация кортикотропином. При гистологическом исследовании аденомы гипофиза по тинкториальным признакам подразделяются на эозинофильные, базофильные, хромофобные и смешанные (ВОЗ, 1993) [3].

В настоящее время широко используется классификация аденом гипофиза, основанная на данных ИГХИ. Кортикотропиномы так же, как и другие аденомы гипофиза, подразделяются на моногормональные, бигормональные и полигормональные [3].

По данным электронной микроскопии, кортикотропиномы делят на плотногранулированные, редкогогранулированные, аденомы из Круксовских клеток [11, 37].

Гистологическая характеристика. Наиболее часто встречаются базофильные кортикотропиномы. Нередко в их клеточный состав, помимо базофильных клеток, входят эозинофильные или хромофобные. Различия в окраске клеток могут возникнуть в связи с различной техникой окраски, а также зависят от количества и плотности секреторных гранул в клетке. Однако четкая зависимость окраски клеток от указанных факторов не прослеживается. Такая характеристика опухоли применима на начальном этапе морфологической диагностики аденом и не отражает их функционального состояния [3, 32].

На светооптическом уровне степень морфологического атипизма или злокачественности определяют по наличию и количеству клеток с признаками клеточного и ядерного полиморфизма, митозов, в том числе и патологических. По прорастанию опухоли в окружающие ее структуры аденогипофиза судят о степени инвазии. Однако АКТГ-продуцирующие аденокарциномы гипофиза и распространение их метастазов встречаются довольно редко — менее чем в 1% случаев [30].

В результате сдавления ткани аденом в турецком седле или сосудистых нарушений при быстром росте опухолей нередко развиваются некроз и кровоизлияния. Кистозные изменения чаще обнаруживают в крупных опухолях (до 30% случаев), что, вероятно, является следствием дистрофических и атрофических процессов с трансформацией выходящего из клеток секрета в кистозную жидкость. Петрификация, как результат дистрофического обызвествления, нередко сопутствует кистозным изменениям. В кортикотропинах встречаются пикноз ядер и апоптозные тельца, которые являются морфологическим признаком апоптоза.

Иммунморфологическая характеристика. С помощью ИГХИ показано, что бигормональные и полигормональные кортикотропиномы встречаются чаще моногормональных. Это связано с происхождением аденом из клеток ДНЭС. Полигормональные аденомы характеризуются тем, что в их состав входят клетки с разным типом секреторной актив-

ности, или в одних клетках и даже в одних и тех же гранулах содержатся 2 гормона и более [27, 29]. Морфологические особенности и клиническая картина определяются избыточной секрецией доминирующего гормона. Повышение в крови уровня других гормонов обычно не регистрируется по разным причинам: малое количество клеток опухоли, способных секретировать их; синтез неполноценных молекул гормонов; нарушение проникновения в кровотоки и быстрый распад [3]. При ИГХИ кортикотропином обычно выявляется такое сочетание гормонов: АКТГ-ГР, АКТГ-ГР-ПРЛ или АКТГ-ГР-ЛГ-ФСГ [11, 32].

Иммуногистохимическое исследование маркеров опухолевой прогрессии. При помощи ИГХИ возможно определение маркеров биологического поведения опухолей, которые, вероятно, позволят установить прогноз дальнейшего течения заболевания.

Экспрессия галектина-3 выявлена в опухолях гипофиза, секретирующих АКТГ или пролактин. Галектин-3 способствует росту опухоли, угнетает апоптоз, влияет на ангиогенез новообразования и обеспечивает его метастазирование [20, 26].

Ki-67 — это белок, который экспрессируется делящимися клетками во все активные фазы клеточного цикла и отсутствует в покоящихся клетках. Ki-67 считается специфическим маркером пролиферации, с помощью которого определяют ростовую фракцию опухоли. В исследовании L. Mastropardi и соавт. [34] показано, что Ki-67 значительно чаще определяется в инвазивных аденомах гипофиза, чем в неинвазивных, и чаще выявляется в рецидивных опухолях по сравнению с первичными очагами.

СЭРФ — гепаринсвязывающий гликопротеин — один из наиболее значимых факторов сосудистого роста. Он повышает проницаемость сосудов за счет их расширения (активируя NO-синтазу в эндотелии), способствует миграции клеток и угнетает апоптоз эндотелия [18, 21, 22].

Эндотелиальный фактор адгезии тромбоцитов (CD31) представляет собой белок, который располагается на поверхности эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и некоторых лимфоцитов, относится к семейству иммуноглобулинов. CD31 отвечает за межклеточное взаимодействие и играет важную роль во множестве биологических процессов, включая воспаление и ангиогенез. CD31 влияет на подвижность эндотелиальных клеток и способствует их ассоциации в сосудистые сети, таким образом принимая активное участие в ангиогенезе [36].

Ряд исследований показал связь между наличием этих маркеров с размером опухоли, степенью инвазии и в некоторых случаях — с развитием кровоизлияния в аденому. Комплексного исследования кортикотропином при помощи иммуногистохимических маркеров опухолевой прогрессии, вероятно, не проводили. Уровень экспрессии этих маркеров в кортикотропинах пока еще не был оценен в соотношении с гормональной активностью и послеоперационным прогнозом БИК.

Ультроструктурная характеристика. По данным электронной микроскопии, плотногранулированные кортикотропиномы — наиболее часто

Таблица 1

Морфофункциональная характеристика кортикотропином на клеточном и ультраструктурном уровнях

Уровень исследования	Метод исследования	Морфофункциональные свойства клеток
Клеточный	Светооптический	Базофильные, оксифильные, хромофобные, Круксовские клетки
	ИГХИ	Моно-, би-, полигормональные
Ультраструктурный	Электронная микроскопия	Плотнотгранулированные, редкотгранулированные; перинуклеарное скопление микрофиламентов

встречающийся вид, соответствующий базофильно-клеточной аденоме при светооптическом исследовании. Изучение ультраструктуры кортикотрофов показало наличие крупных и полигональных клеток с ядром овоидной и неправильной формы. Цитоплазма содержит грубую эндоплазматическую сеть с обилием рибосом, сферические комплексы Гольджи и перинуклеарные промежуточные филаменты, состоящие из цитокератинов. Размер секреторных гранул составляет от 150 до 450 нм в диаметре, с характерной вариабельностью формы и электронной плотности.

Редкотгранулированные кортикотропиномы — это менее распространенный вариант аденомы, соответствующий хромофобной, в некоторых случаях ацидофильной аденоме при светооптическом исследовании. Изучение ультраструктуры установило, что клетки меньше плотнотгранулированных содержат менее дифференцированные органеллы, меньшие по размерам (до 250 нм) и количеству секреторные гранулы. Эти аденомы крупнее по размеру, чаще выявляется их инвазивный рост.

Аденома из Круксовских клеток — редкая опухоль, в клетках которой определяется перинуклеарное скопление микрофиламентов диаметром 7 нм, секреторные гранулы располагаются по периферии клетки. Эти признаки соответствуют гиалиновым изменениям при светооптическом исследовании. Накопление микрофиламентов связывают с гиперкортизолием, однако более точно механизм не изучен (табл. 1).

Таким образом, большинство кортикотропином являются микроаденомами, по клеточному составу базофильными. В результате сосудистых нарушений развиваются кровоизлияния и некрозы. При ИГХИ большинство аденом являются полигормо-

нальными, а при электронной микроскопии — плотнотгранулированными опухолями. Подавляющее большинство кортикотропином — доброкачественные, однако вопрос о том, какие факторы способствуют развитию рецидива или продолжению роста после оперативного лечения, до конца не изучен.

Морфофункциональные особенности и классификация АКТГ-эктопических опухолей. АКТГ-ЭС — редкое заболевание, как правило, представлено опухолями органов грудной полости: бронхолегочными карциноидами (36—46% от всех АКТГ-эктопических доброкачественных опухолей), реже — МКРЛ (8—20%) и карциноидами тимуса (8—10%) [40].

Карциноид легкого составляет около 2% случаев от всех первичных опухолей легких, из них АКТГ-продуцирующими являются только 1—2%. АКТГ-продуцирующие карциноиды легкого происходят из нейроэндокринных клеток Кульчицкого, локализованных в слизистой оболочке бронхиального дерева [14].

Макроскопически карциноиды беловато-сероватого цвета с четкими границами, диаметром 1—3 см. От размера опухоли степень секреторной активности не зависит.

Морфологическая классификация. АКТГ-продуцирующие карциноиды легких, тимуса (так же, как и карциноиды других органов) принято классифицировать по степени злокачественности: I степень — типичный карциноид (высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль), II степень — атипичный карциноид (дифференцированный нейроэндокринный рак), III степень — МКРЛ (или мелкоклеточный рак нелегочной локализации) — низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома. Такое разделение опухолей помогает определить прогноз течения заболеваний (классификация опухолей ДНЭС по системе TNM непригодна, за исключением МКРЛ) [4, 10, 14].

Гистологическая характеристика. АКТГ-продуцирующие карциноиды легких чаще являются типичными карциноидами с медленным ростом и благоприятным прогнозом. Для карциноидов тимуса более характерно атипичное строение [14] (табл. 2).

МКРЛ, обладающий способностью секретировать АКТГ, является одной из наиболее злокачественных опухолей не только легких, но и других органов. МКРЛ приобретает способность продуцировать АКТГ в 3—6% случаев. Особенностью МКРЛ

Таблица 2

Клинико-морфологическая характеристика АКТГ-продуцирующих карциноидов

Тип карциноида	Локализация	Гистологическая характеристика	Частота выявления метастазов в лимфатических узлах средостения, %	Выживаемость после оперативного лечения, %	
				5-летняя	10-летняя
Типичный	Центральная (корень легкого, крупные бронхи) — 60—70%	Минимальная атипия клеток, редкие митозы (менее 1—2 в поле зрения)	10—15	90—100	85—100
Атипичный	Периферические отделы легочного поля — около 30%	Выраженная атипия клеток, частые митозы, очаги некроза, инфильтративный рост	30—50	40—76	18—60

являются быстрый рост и ранняя генерализация процесса. Гормональная активность этой опухоли способствует более ранней диагностике по сравнению с МКРЛ без АКТГ-секреторной активности [2].

По степени дифференцировки МКРЛ является низкодифференцированным анапластическим раком. При гистологическом исследовании в опухоли определяются лимфоцитоподобные клетки с гиперхромными ядрами, растущие в виде пластов или тяжей с инфильтрирующим ростом в окружающую ткань.

Иммуноморфологическая характеристика. Важно отметить, что клеточная и ядерная атипия, определяемая при гистологическом исследовании в АКТГ-секретирующих карциноидах (в отличие от мелкоклеточной нейроэндокринной карциномы), не всегда пригодна для установления степени злокачественности опухоли и ее прогноза. С целью более четкого определения биологического поведения этих новообразований можно использовать иммуногистохимический метод, электронную микроскопию [4, 5].

Для АКТГ-продуцирующих опухолей характерна иммуногистохимическая экспрессия таких нейроэндокринных маркеров, как хромогранин А (маркер специфических эндокринных гранул), синаптофизин (маркер везикул нейротрансмиттеров), нейронспецифическая энолаза (маркер специфических цитоплазматических белков), которые в сложных случаях помогают определить гистогенез опухоли. Как и другие нейроэндокринные опухоли, АКТГ-секретирующие карциноиды содержат в клетках, кроме доминирующего гормона, и другие пептиды (гастрин, серотонин, кальцитонин и др.). При помощи иммуногистохимической реакции с антителами к гормонам возможно определить содержание гормона, соответствующего клинической картине, и выявить секретирующие этот гормон клетки опухоли, что служит дополнительным подтверждением диагноза [4].

АКТГ-эктопические опухоли могут секретировать либо АКТГ, либо КРГ, что определяется при помощи ИГХИ с соответствующими антителами. Некоторые авторы полагают [40], что в результате секреции опухолью КРГ происходит длительная стимуляция аденогипофиза с развитием гиперплазии кортикотрофов и избыточной продукцией АКТГ. В таком случае сложно проводить дифференциальную диагностику между различными формами АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Опухоли при АКТГ-ЭС также способны секретировать оба этих гормона, что является неблагоприятным прогностическим признаком [13, 40].

Изучение иммуногистохимической экспрессии маркеров биологического поведения (галектин-3, Ki-67, CD31, VEGF) способствует уточнению степени злокачественности АКТГ-секретирующих карциноидов и дальнейшего прогноза. Повышенная экспрессия галектина-3, Ki-67, факторов опухолевого ангиогенеза является неблагоприятным прогностическим фактором дальнейшего течения АКТГ-ЭС.

ИГХИ позволяет изучить рецепторы соматостатина в АКТГ-продуцирующих опухолях органов

грудной полости. В нейроэндокринных опухолях чаще всего присутствуют рецепторы соматостатина 2-го и 5-го типов, реже 1-го и 3-го типов, еще реже 4-го [12, 28]. Метастатические очаги сохраняют те же свойства и рецепторный аппарат, что и первичная опухоль. Различают гомогенное распределение рецепторов, когда все опухолевые клетки содержат их, и гетерогенное — когда часть опухолевых клеток в отдельных участках новообразования имеет рецепторы. Показателем активности является количество рецепторов (плотность) в клетке. Различают цитоплазматическую и мембранную их локализацию. Обычно в опухолях имеется экспрессия одного, реже двух—трех субтипов рецепторов. Однако в доступной литературе отсутствует более точная информация о наличии определенных видов рецепторов соматостатина, их распределении, локализации и плотности в АКТГ-продуцирующих опухолях. Знания о рецепторном аппарате при АКТГ-ЭС необходимы для определения показаний к назначению аналогов соматостатина.

Ультраструктурная характеристика. Дополнительную информацию о функциональном статусе можно получить при электронной микроскопии гистологических срезов. Тип и количество эндокринных гранул позволяют уточнить диагноз. Карциноиды на ультраструктурном уровне характеризуются мелкими клетками с выраженным ядром, секреторными гранулами различной формы размером 150—100 нм [11].

При изучении ультраструктуры срезов АКТГ-секретирующего МКРЛ одним из характерных признаков является присутствие полиморфных нейросекреторных гранул размером 80—300 нм. Эти гранулы располагаются преимущественно в отростках цитоплазмы, что типично для АКТГ-продуцирующих клеток [11].

В целом АКТГ-продуцирующие опухоли органов грудной полости являются доброкачественными новообразованиями, характеризуются иммуногистохимической экспрессией нейроэндокринных маркеров, различных гормонов, наличием секреторных гранул при электронной микроскопии. Исключение составляет МКРЛ с заведомо неблагоприятным прогнозом. После удаления опухолей происходит снижение уровня гормонов и регрессия симптомов гиперкортицизма.

Таким образом, комплексное морфофункциональное изучение АКТГ-секретирующих опухолей позволяет расширить понимание клинического течения заболевания, проникнуть в суть патогенеза, разработать новые направления медикаментозного лечения и уточнить прогноз дальнейшего течения БИК и АКТГ-ЭС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н. // Пробл. эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 5. — С. 49—54.
2. Бычков М. Б., Дзедубадзе Э. Н., Большакова С. А. // Практическая онкология. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 213—217.
3. Грачева И. А., Юшков П. В., Марова Е. И. // Пробл. эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 5. — С. 50—55.
4. Гуревич Л. Е. // Практическая онкология. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 193—194.
5. Имянитов Е. Н. // Практическая онкология. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 202—204.

6. Лукьянчиков В. С. // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 26. — С. 1808—1811.
7. Марова Е. И. Нейроэндокринология. Клинические очерки. — Ярославль, 1999. — С. 7—40; 132—138.
8. Марова Е. И., Гончаров Н. П., Колесникова Г. С., Арапова С. Д. // Пробл. эндокринол. — 2006. — Т. 58, № 1. — С. 10—14.
9. Пальцев М. А., Пауков В. С., Улумбекова Э. Г. Патология. — М., 2002. — С. 432—439.
10. Полоцкий Б. Е., Тер-Ованесов М. Д. // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 26. — С. 1521—1529.
11. Райхлин Н. Т. Ультроструктура опухолей человека. — М., 1981. — С. 104—105; 353.
12. Райхлин Н. Т., Смирнова Е. А., Делекторская В. В. // Материалы II науч. конф. "Клиническая морфология новообразований эндокринных желез". — М., 2007. — С. 143—147.
13. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология. — СПб., 2002. — С. 388—390.
14. Тер-Ованесов М. Д., Полоцкий Б. Е. // Практическая онкол. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 220—225.
15. Batista D. L., Zhang X. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 11. — P. 4482—4488.
16. Bochichio D., Losa M., Buchfelder M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 11. — P. 3114—3119.
17. Boscaro M., Bertherat J., Ludlam W. et al. // Hormones. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 56.
18. Breirer G., Albrecht G., Stierer U. et al. // Development. — 1992. — Vol. 114, N 3. — P. 521—523.
19. Bucciarelli L. G., Giraldi P. F., Cavagnini F. // J. Endocrinol. Invest. — 2005. — Vol. 28, N 11. — P. 1015—1018.
20. Cortegano L., Pozo V. // J. Immunol. — 1998. — Vol. 161, N 4. — P. 385.
21. Ferrara N., Houck L. // J. Cell. Biochem. — 1991. — Vol. 47, N 6. — P. 211—218.
22. Giatromanolaki A., Koukourakis M. // J. Pathol. — 1996. — Vol. 179, N 8. — P. 8—80.
23. Gregory A. K., Besser G. M., Grossman A. B. // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25, N 3. — P. 458—511.
24. Herman V., Fagin G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71, N 3. — P. 1427—1433.
25. Hofland L. J., van der Hoek J., Feelders R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 152, N 4. — P. 645—654.
26. Jin L., Riss D., Ruebel K. // Endocr. Pathol. — 2005. — Vol. 16, N 2. — P. 107—114.
27. Kontogeorgos G. // Hormones. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 28.
28. Kulaksiz H., Eissele R. // Cancer. — 2002. — Vol. 50, N 6. — P. 52—60.
29. Lapshina A. M., Marova E. I., Yushkov P. V. // Hormones. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 57.
30. LiVolsi V. A., Asa S. L. Endocrine Pathology. — Edinburgh, 2002. — P. 46—48.
31. Machado M., de Sa S., Correa-Giannella M. L. et al. // Hormones. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 57.
32. McKeever P. E., Koppelman M. C., Metcalf D. et al. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 14, N 4. — P. 765—789.
33. Marcello D., Shlomo M. // Arq. Brasil. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 49, N 5. — P. 12—14.
34. Mastronardi L. // Abstract 6-th European Workshop on Pituitary Adenomas. — Berlin, 1995. — P. 33.
35. Moreno-Fernandez J., Vazquez-Martinez R., Duran-Prado M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91, N 6. — P. 2225—2231.
36. Nicholson S. A., McDermott M. B., Swanson P. E. et al. // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. — 2000. — Vol. 8, N 1. — P. 19—24.
37. Reuss W. A., Saeger W., Ludecke D. K. // Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol. — 1991. — Vol. 419, N 5. — P. 395—401.
38. Spada A., Vallar L. // Trends Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 71, N 3. — P. 355—360.
39. Tischler A., Mitchel E., Hartman R. et al. // J. Biol. Chem. — 1991. — Vol. 226, N 6. — P. 11947—11954.
40. Wajchenberg B. L., Mendonca B. B., Liberman B. et al. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15, N 6. — P. 754—780.

Поступила 04.02.08

Уважаемые читатели!

Приносим извинение за допущенную в № 3 2008 г. опечатку. В содержании в названии статьи Мкртумяна А. М. и соавт. следует читать: Бисфосфонаты (Bisphosphonates).

Информация для авторов

ТРЕБОВАНИЯ К РИСУНКАМ, представленным на магнитных носителях*Черно-белые штриховые рисунки:*

- формат файла — **TIFF** (расширение *.tif), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, CorelDRAW, Adobe Illustrator и т. п.);
- режим — **bitmap** (битовая карта);
- разрешение — **600 dpi** (пиксели на дюйм);
- серые и черные заливки должны быть заменены на косую, пере-крестную или иную штриховку;
- рисунок должен быть **обрезан** по краям изображения и **очищен** от "пыли" и "царапин";
- ширина рисунка — **не более 180 мм**, желательно не использовать ширину от 87 до 150 мм;
- высота рисунка — не более 230 мм (с учетом запаса на подрисуючную подпись);
- размер шрифта подписей на рисунке — **не менее 7 pt** (7 пунктов);
- возможно использование сжатия LZW или другого;

- носители — floppy 3.5" (1,44 MB), Zip 100 MB, CD-ROM, CD-R, CD-RW;
- обязательно наличие распечатки.

Цветные изображения, фотографии и рисунки с серыми элементами:

- платформа (компьютер) — IBM PC или совместимый;
- формат файла рисунка — **TIFF** (расширение *.tif);
- программа, в которой выполнена публикация, — PageMaker 6.5; CorelDRAW 7 и 8;
- цветовая модель — **CMYK**;
- разрешение — не более 300 dpi (пиксели на дюйм) или 119,975 пикселя на 1 см;
- рисунок должен быть связан с публикацией;
- возможно использование сжатия LZW;
- не использовать цвета PANTONE;
- носители — Zip 100 MB; компакт-диск CD-ROM.