

УДК 616.4329006.55-07+616.8319005.19036

ХАЛИМОВА З.Ю., УРМАНОВА Ю.М., ФАЙЗУЛЛАЕВ Р.Б., АЛИЕВА Д.А., ХОЛОВА Д.Ш.,
АЛИМУХАМЕДОВА Г.А., САФАРОВА Ш.М., КАРИМОВА М.М.Специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии Республики Узбекистан,
г. Ташкент

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ НЕАКТИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Резюме. В работе приведен анализ данных по 138 источникам последних лет. Изучение факторов развития неактивных аденом гипофиза остается одной из актуальных проблем современной медицины. Развитие различных методов инструментальной и лабораторной диагностики образований гипофиза, а также достижения генетики и молекулярной биологии значительно изменили представления об этиологии, патогенезе и, как следствие, возможности диагностики, лечения, профилактики многих опухолевых заболеваний головного мозга.

Прогнозирование опухолевых заболеваний гипофиза, диагностика и выяснение причин, лежащих в основе механизмов их формирования, являются одними из актуальных проблем в современной нейроэндокринологии [14, 21, 27, 104, 112]. Фундаментально-прикладное значение имеют молекулярные, генетические и клинические особенности патогенеза семейной функционально-неактивной аденомы гипофиза (НАГ) [126, 127, 130]. Клинически эти доброкачественные опухолевые образования по сути являются гормонально-неактивными аденомами гипофиза, составляют, по данным отдельных авторов, от 25 до 43 % всех гипофизарных аденом и по современной классификации относятся к 0-клеточным аденомам, онкоцитомам [14, 27, 35, 70, 105]. Из-за манифестного клинического течения патологического процесса в головном мозге диагностика НАГ затруднена, что влияет на прогрессирование, своевременное лечение и прогноз заболевания [41, 84, 116].

Как показывает литература последних лет, основными методами диагностики НАГ являются клинико-биохимические, цитоиммунохимические, радиоиммунологические, молекулярно-генетические, рентгенологические (краниография) исследования, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [3, 21, 37, 47, 49, 58]. Важно отметить, что при подозрении на НАГ в первую очередь производят рентгенографию в двух проекциях и томографию областей турецкого седла [9, 23, 54]. При этом характерными признаками являются двухконтурность дна турецкого седла, интраселлярный объем процесса [79, 85, 97]. Вместе с тем установить наличие опухоли, особенности ее структуры, направление распространения и величину позволяет КТ с контрастным усилением [23, 122, 138].

Для клиники и диагностики НАГ имеет значение размер опухоли [27, 56, 134]. Опухоли размером до 10 мм с интраселлярным ростом относят к микроаденомам, диаметром более 10 мм с супраселлярным распространением — к макроаденомам, более 20 мм — к гигантским аденомам [63, 65]. С помощью КТ- и МРТ-исследований НАГ диагностируется в 55–75 % случаев [61, 85]. В 80–85 % случаев НАГ с размером опухоли до 1 мм не диагностируются и выявляются только при аутопсии [58, 68, 87]. Диагноз НАГ, как правило, устанавливается уже тогда, когда опухоль достигает значительных размеров, вызывая нарушения зрения, головную боль, вегетативные расстройства, связанные с давлением структур передней доли гипофиза [18, 55, 56, 75]. В связи с этим диагностика и прогнозирование риска развития НАГ представляет одну из сложных проблем для нейроэндокринологов, поскольку данная патология диагностируется поздно, обычно на стадии появления симптомов экстраселлярного распространения опухоли [4, 9, 50, 77].

В большинстве случаев, как это отмечено в ряде работ, из-за маленьких размеров и интраселлярного расположения неспособных к инвазивно-инфильтративному росту НАГ, практической невозможности их визуализации с помощью КТ и МРТ при размере опухоли до 1 мм, а также из-за отсутствия в крови надежных биохимических маркеров опухоли сложно достоверно оценить тактику терапии, динамику течения заболевания, эффективность проводимого лечения

© Халимова З.Ю., Урманова Ю.М., Файзуллаев Р.Б.,
Алиева Д.А., Холова Д.Ш., Алимухамедова Г.А.,
Сафарова Ш.М., Каримова М.М., 2013

© «Международный эндокринологический журнал», 2013
© Заславский А.Ю., 2013

[65, 70]. В связи с этим диагностика НАГ обязательно проводится комплексно с участием нейроэндокринолога, радиолога, нейрохирурга, офтальмолога, гинеколога, уролога, психолога [8, 9, 43, 104]. Такая постановка вопроса обусловлена многообразием клинической манифестации НАГ, которое осложняет ее диагностику [9, 22, 116]. По этой причине сохраняется высокая частота ошибочных диагнозов, важными из которых являются психосоматическая гипердиагностика, вегетососудистая дистония, пароксизмальные состояния, расстройства гемодинамики [12, 24, 125]. Лабильность психоэмоциональной системы у больных НАГ часто диагностируется как срыв центральной нервной системы, а возникающие зрительные нарушения — как снижение полей зрения, снижение остроты зрения, проявления офтальмологических заболеваний [22, 28, 38]. Расстройства половой сферы разнообразны — это аменорея, нарушение менструального цикла, снижение либидо, импотенция, расцениваемые гинекологами и урологами как признаки климакса, нейродистонии, функциональных расстройств, связанных с гормональными и эндокринно-обменными нарушениями [9, 10, 16, 128].

Среди симптомов, которые возникают у 10–15 % больных с макро- и гигантскими неактивными аденомами гипофиза, важное место занимают головная боль, головокружение, тошнота, преходящие нарушения зрения [27, 40, 122, 131, 134]. Они в большей степени сочетаются с перманентными вегетососудистыми расстройствами. Такие больные плохо переносят физические и психические нагрузки, смену погоды, их часто беспокоят сердцебиение, особенно приступы боли в области сердца по типу нестабильной стенокардии, чувство нехватки воздуха, одышка, отмечается повышенная потливость, лабильность артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений, что кардиологами диагностируется как ишемическая болезнь сердца [69, 98, 120]. Выявленные субъективные и объективные симптомы чаще сочетаются с различными психоэмоциональными расстройствами — чувством тяжести во всем теле, разбитости, слабости, нарушением сна, снижением качества жизни, работоспособности [72, 93, 109].

Возможные причины развития НАГ до настоящего времени исследователи связывают со стадийностью процесса опухолевого роста, включающего в себя инициацию, промоцию и прогрессирование новообразований [63, 70, 115]. Молекулярно-биологические исследования показали, что в опухолевых клетках больных НАГ первично возникает активирующая мутация поликлональной гипофизарной ткани, ведущая к моноклональной экспансии единственной трансформированной клетки [61, 137]. Эти данные подтверждаются наличием генных мутаций в исходных клетках, например аллельной потерей в 11q13, обнаруженной в 28 % случаев кортикотропином и/или мутацией типа *gsp* (6 %) [103, 116]. Есть мнение, что смешанные полигормональные клетки возникают из мультипотентных клеток-предшественников *de novo* [80, 106]. При этом

промоторами в активированных и уже трансформированных питуицитах в процессе гиперплазии и роста опухоли являются гипоталамические гормоны в совокупности с местными ростовыми факторами [63, 64]. Этому процессу могут способствовать некоторая избыточная секреция рилизинг-гормонов, дефект ингибирующих гормонов, стимулирующие клеточную пролиферацию и способствующие прогрессированию опухоли [58, 61].

В последние годы показано, что важную роль в развитии НАГ могут играть такие местные ростовые факторы, как сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), эпидермальный фактор роста (TGF), цитокины — интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор, подавляющий лейкомию, грелин [51, 53, 59]. Существует гипотеза, что влияние ростовых факторов на питуициты осуществляется через трансмембранные рецепторы [93, 94, 132]. Факторы роста контролируют экспрессию, детерминацию и пролиферацию клеток гипофиза [124, 136]. По мнению ряда авторов, гиперэкспрессия ростовых факторов может приводить к неконтролируемому размножению питуицитов, в то время как продукция и активность факторов с антипролиферативной функцией снижаются, в том числе кортикотропин-ингибирующего фактора, соматостатина, дофамина [112, 113]. Сохраняется мнение о важной роли гипоталамических факторов в патогенезе НАГ, так как в процессе опухолевого роста рецепторы клеток питуицитов приобретают аномальную чувствительность к неспецифическим стимулам для гипоталамических нейрогормонов: тиреолиберина, гонадолиберина, аргинин-вазопрессина, вазоактивного интестинального пептида, кортиколиберина, соматостатина, дофамина [2, 19, 71, 111]. После связывания их с этими рецепторами соответствующих лигандов происходит активный синтез предшественников, а также дифференцировка и повышенная пролиферация клеток [5, 42, 120].

Значительную роль в регуляции функции гипофиза играют соматостатин и дофамин, вызывая снижение гиперсекреции гормонов и уменьшения пролиферации клеток за счет воздействия на G-белки и уменьшения концентрации цАМФ в норме [136]. В опухоли, как показывают исследования, эти процессы нарушаются за счет изменения состава G-белков (*gsp*-мутации) и функциональной связи между молекулами рецепторов и эффекторами [103]. Роль рецепторов к соматостатину и дофамину в питуицитах и других пролиферирующих клетках гипофиза при НАГ до сих пор недостаточно изучена [14, 71]. В тканях гипофиза при НАГ ослаблено воздействие факторов, ингибирующих рост опухоли. Имеются отдельные сведения, что при НАГ зародышевые мутации в генах могут выявляться в случае как семейных новообразований, так и спорадических опухолей без наследственной передачи [127, 135].

Соматические мутации в гене *MEN1* описаны в 25 % случаев легочных карциноидов [73, 104, 105]. Важное значение в развитии опухолей легких имеет гиперэкспрессия таких ростовых факторов, как *TNF-α*,

NFR, VEGF, которые способствуют пролиферации эндокринных и эндотелиальных клеток [89, 108, 124]. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что НАГ может быть индуцирована белком онкогена Bcl-2, что приводит к угнетению процесса апоптоза в опухоли [26, 30, 53]. Для доброкачественных опухолей, в том числе аденомы гипофиза, характерны мутации в генах семейства RAS, что сопровождается утратой механизма негативной ауторегуляции клеточного роста [14, 21]. В большинстве случаев при этом нарушается работа сигнальных путей, ассоциированных с белками PRL и протоонкогеном p53 [1, 52, 133], что приводит к потере контроля над клеточным циклом и безостановочному делению клетки [13, 46, 103, 123]. В биопсийном материале ткани гипофиза у больных с НАГ часто наблюдается активация онкогенов Bcl-2, с которыми связано угнетение процесса апоптоза в опухолевых клетках [7, 100, 129].

При иммуногистохимических исследованиях, с помощью которых возможно определение маркеров биологического поведения опухолей, прогноза дальнейшего течения заболевания, в тканях гипофиза у больных НАГ выявлено высокое содержание Ki-67 [106]. Этот белок, как известно, экспрессируется делящимися клетками во все активные фазы клеточного цикла и отсутствует в покоящихся клетках [34, 44, 99, 101]. Ki-67 считается специфическим маркером пролиферации, с помощью которого определяют ростовую фракцию опухоли [26, 101]. Имеются отдельные сообщения, в которых указано, что Ki-67 значительно чаще определяется в инвазивных аденомах гипофиза, чем в неинвазивных, и чаще выявляется в рецидивных опухолях по сравнению с первичными очагами [106, 124]. При опухолевых процессах в крови выявляется сосудистый эндотелиальный фактор роста — гепаринсвязывающий гликопротеин — один из наиболее значимых факторов сосудистого роста [35, 51, 124]. Он повышает проницаемость сосудов за счет их расширения путем активации NO-синтазы в эндотелии [15, 78, 81, 121], способствует ремоделированию сосудистой стенки [36, 59], миграции клеток и угнетает апоптоз эндотелия [6, 24, 128, 133]. Среди возможных маркеров иммуногистохимических методов исследования при НАГ важное место занимает эндотелиальный фактор адгезии тромбоцитов (CD31) [35, 62, 136]. Он представляет собой белок, который располагается на поверхности эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и некоторых лимфоцитов, относится к семейству глобулинов [45, 89]. CD31 отвечает за межклеточные взаимодействия и играет важную роль во многих биологических процессах, включая воспаление и ангиогенез [51, 90]. CD31 влияет на подвижность эндотелиальных клеток и способствует ассоциации в сосудистой сети, таким образом принимая активное участие в ангиогенезе [90]. Ряд исследований показали связь между наличием маркеров VEGF и CD31 и размером опухоли, степенью инвазии, а в некоторых случаях — развитием кровоизлияния в аденому [32, 35, 62]. В связи с этим

ряд исследователей считают, что изучение иммуногистохимической экспрессии маркеров биологического поведения VEGF, Ki-67, CD31 открывает перспективу для диагностики НАГ, уточнения прогрессирования опухолевого процесса, дальнейшего прогноза заболевания [33, 47, 51, 116].

В последние годы усилия исследователей по изучению этиопатогенеза НАГ направлены на выяснение молекулярно-генетических факторов [48, 62, 103]. Повсеместное внедрение в фундаментальную и клиническую медицину современных достижений генетики и молекулярной биологии значительно изменило представления об этиологии и патогенезе и, как следствие, возможности диагностики, лечения, профилактики многих опухолевых заболеваний головного мозга [47, 66, 70].

В эндокринной системе гены имеют отношение к реализации разнообразных функций, кодируя белковые гормоны, рецепторы, ферменты биосинтеза стероидов, молекулы внутриклеточного сигналинга, транспортные белки, ионные каналы, факторы транскрипции и другие молекулы [2, 8, 31]. В настоящее время известно, что многие эндокринные заболевания, в том числе НАГ [11, 12, 20], имеют наследственную природу, ассоциируясь с дефектом какого-то определенного гена или характеризуюсь полигенным типом наследования [25, 29, 33, 67]. В то же время при развитии НАГ отсутствуют данные причин наследования на уровне групп генов, исходя из структуры и биологической функции кодируемых или белковых молекул [82, 86]. На основании этих результатов ряд исследователей считают, что НАГ проявляется в возрасте 20–50 лет, одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин, и заболевание в основном (75 % случаев) приходится на трудоспособный возраст, что имеет большое значение, не только медицинское, но и социально-экономическое [60, 88].

Семейные случаи возникновения аденомы гипофиза известны на протяжении многих лет и в настоящее время, по данным литературы, составляют от 1–2 до 5 % всех случаев [64, 69, 106]. В настоящее время молекулярные, генетические и клинические особенности семейной аденомы гипофиза достаточно хорошо охарактеризованы при множественных эндокринных неоплазиях типа 1 (МЭН-1) и комплексе Карни (CNC), на долю которых приходится большая часть семейных случаев НАГ [73, 88, 126]. Как показывают источники литературы, условия, обусловленные МЭН-1 и мутацией гена PRKARIA, собственно, и клинические и патогенетические особенности патологии гипофиза при этих заболеваниях отличаются от спорадических опухолей гипофиза [83, 98, 127]. Частота синдрома МЭН-1 составляет 1 наблюдение на 30 тыс. населения [62, 69]. При этом болезнь может развиваться в любом возрасте, но чаще всего клиническую манифестацию отмечают в четвертой декаде жизни [61, 66, 114]. В больших семьях, где достоверно прослежена наследственная передача синдрома МЭН-1, манифестация симптомов в следующих поколениях и появление новообразова-

ний происходит во все более молодом возрасте и чаще возникают атипичные и злокачественные опухоли [86, 92, 125].

Клинические проявления синдрома МЭН-1 весьма разнообразны и обусловлены прежде всего характером морфологических изменений в доброкачественной аденоме или злокачественной неоплазии [126, 130, 132]. За последние десятилетия понятие семейных МЭН-1/CNC опухолей гипофиза было значительно расширено, чтобы включить все состояния, известные как семейная изолированная аденома гипофиза (FIPA) [107, 130]. Установлено, что при FIPA опухоли могут быть гомогенными (тот же фенотип) или гетерогенными (опухоли различного типа в рамках одной семьи) [74, 108, 127]. По сравнению с отдельными аденомами FIPA (как правило, большие опухоли) диагностируют у молодых пациентов [76, 96]. Одновременно выявлено, что имеющиеся признаки FIPA отличаются от МЭН-1 с точки зрения более высокой частоты соматотропин и в меньшей степени — пролактином [8, 9, 21].

Недавнее открытие мутаций в рецепторе арилуглеводородного взаимодействующего протеина (AIP) гена в сочетании с опухолью гипофиза предоставило новую информацию о потенциальном механизме трансформации новообразования у пациентов с FIPA [76, 82, 102]. Отмечено, что при спорадических опухолях гипофиза очень редко, приблизительно в 15 % случаев FIPA, имеют место AIP мутации. Необходимо указать, что синдром МЭН-1 — аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутацией гена МЭН-1 в хромосоме 11q13, который кодирует белок менин [100, 110]. Комбинированное изучение опухолевых карт и связей указало на место генома в длинном плече хромосомы 11q13 как генетического локуса, который вызывает МЭН-1 синдром [103]. Доказано, что этот локус может кодировать супрессию опухолевого гена, который в норме координирует репродукцию клеток [102]. Пробанд наследует аллель, предрасполагающую к МЭН-1, от пораженного родителя, тогда как нормальную аллель получает от непораженного [82]. Когда позже соматическая мутация инактивирует нормальную аллель, подавляющая функция утрачивается, что позволяет развиваться гиперплазии [106, 128]. В 20 % спорадических и семейных МЭН-1 фенотипом МЭН-1 мутации не идентифицированы [14, 103].

В ряде исследований отмечено, что с функциональной точки зрения биологической роли МЭН-1, по-видимому, действует как опухоль генов-супрессоров, хотя и разрабатывает серию взаимодействий на трансмембранном уровне [57, 58, 62]. Отмечено, что приблизительно 40 % пациентов с МЭН-1 имеют аденомы гипофиза и 17 % — настоящие опухоли гипофиза [126]. Среди пациентов с семейной формой МЭН-1 болезни гипофиза встречаются чаще, чем при спорадических МЭН-1 (59 % против 34 % соответственно) [103, 137]. Кроме того, МЭН-1 бывают крупнее, связаны с более локальными эффектами опухоли и труднее поддаются терапии [56, 85]. Из всех МЭН-1 чаще всего встречаются пролактиномы (макроаденомы) [12, 55, 68, 70, 119].

Ряд исследователей полагают, что первыми должны быть идентифицированы бессимптомные носители генетического дефекта, затем определяется распространенность поражения органов [73, 102]. Пока методика определения 11q13-хромосомы у родителей с МЭН-1 широко не распространена [14], поэтому лучшей альтернативой для выявления МЭН-1 является определение гормонов у пораженных родственников [3, 21, 76]. Отмечено, что проявления синдрома МЭН-1 редко встречаются раньше 15 лет, поэтому лиц из группы риска не следует подвергать эндокринологическому обследованию до этого возраста [70, 105]. Почти у всех лиц из группы риска заболевание развивается к 40 годам; обследование не является необходимым для лиц старше 50 лет, у которых ранее не обнаруживали признаки этого заболевания [77].

В последние годы ряд исследователей, изучающих развитие синдрома МЭН у больных НАГ, связывают это заболевание с дефектом аллели гена-супрессора p53 [73, 123]. В семьях с таким синдромом повышен риск раннего возникновения НАГ [61, 114, 116]. Однако эти исследования требуют теоретического и практического подкрепления [62, 64].

В целом в настоящее время представления о генетической природе развития НАГ весьма гипотетичны, разнообразны и основаны на предположениях о существовании генов-кандидатов, нормальная регуляция которых связана с подавлением опухолевого процесса [69]. Такие гены названы генами-супрессорами опухолевого роста [7, 123]. Дефекты этих генов приводят к прогрессированию, а восстановление функции — к существенному замедлению пролиферации или даже равновесию в развитии опухоли [63, 70].

В связи с высоким уровнем заболеваемости НАГ, благодаря расширенному использованию современной диагностической аппаратуры — МРТ и КТ, методов молекулярно-генетических исследований за последние годы значительно повысился интерес к роли мутации генов в возникновении семейной НАГ. Во многих странах широко дискутируется вопрос о влиянии генетических мутаций на развитие доброкачественных опухолей [1, 7, 8], в том числе на заболеваемость и распространенность функционально-неактивных аденом гипофиза [20, 124], и о важности при этом процесса апоптоза. Установлено, что на частоту как спорадической, так и семейной НАГ могут влиять различные этиологические факторы, которые ухудшают прогноз [111]. К этим факторам относят прежде всего первичный гипогонадизм, внутричерепную гипертензию, ранее перенесенные черепно-мозговые травмы, инфекции головного мозга, пре- и постнатальную патологию, неблагоприятные воздействия внешней среды, прием лекарственных препаратов, радиацию [3, 27, 38, 57, 114, 130]. Важное место в индукции мутации генов занимают психоэмоциональный стресс и прием наркотических веществ [32, 47, 112, 125]. Вместе с тем, как показывают данные литературы, посвященные этиологии, патогенезу, клинике, диагностике и прогнозированию НАГ, несмотря на

увеличение численности людей с этим заболеванием, до сих пор не найдена первопричина, которая лежит в основе формирования спорадических НАГ и семейной предрасположенности, а выявленные факторы внешней и внутренней среды, влияющие на неблагоприятный прогноз НАГ, свидетельствуют о том, что решение проблемы профилактики этого заболевания заключается именно в охране внутренней среды организма от воздействия мутагенных факторов внешней среды [49, 91, 117].

Следовательно, анализ литературы последних лет показал, что существует проблема НАГ как спорадической, так и семейной (наследственной). Однако при трактовке причины данного заболевания нет единого мнения. В литературе недостаточно сведений о семьях с наследственной предрасположенностью к НАГ, которые наблюдаются нейроэндокринологами. В связи с этим в последние годы от большинства исследователей поступают предложения о создании специальных регистров наследственных НАГ [14, 73, 76, 88, 118]. Несомненно, в регистрационных формах территориальных или больничных регистров НАГ должны быть соответствующие графы для рекомендации по наблюдению в связи с наследственной предрасположенностью к данному заболеванию. Мутация генов большинством исследователей рассматривается как один из негативных эффектов такого влияния [21, 93, 103]. Подчеркивается, что если неблагоприятные условия внешней и внутренней среды могут действовать напрямую на клетки гипофиза, вызывают транскрипционную дифференцировку у индивида, подвергающегося этому влиянию, то мутация генов половых клеток, передаваясь по наследству, определяет риск возникновения НАГ для последующих поколений [74, 100, 136].

Таким образом, выявление роли наследственности в происхождении НАГ — одна из актуальных проблем современной нейроэндокринологии. Важными остаются аспекты выявления случаев НАГ среди родственников пробандов, что имеет большое значение для выбора тактики лечения этих больных, разработки методов профилактики и прогнозирования в семьях популяции с генетической предрасположенностью к этому заболеванию. Также сохраняет актуальность проблема выяснения причин развития НАГ, которые могут спровоцировать это заболевание, и остается открытым вопрос, за счет каких факторов у родственников пробандов в условиях панмиксии развивается НАГ.

Список литературы

1. Алмазов В.П., Кочетков Д.В., Чумаков П.М. P53 — инструмент для терапии злокачественных заболеваний человека // *Мол. биол.* — 2007. — Т. 41, № 6. — С. 947-964.
2. Астафьева Л.И., Вакс В.В., Марова Е.И. и др. Иммуногистохимическое исследование макроаденом гипофиза, сопровождающихся гиперпролактинемией // *Актуальные проблемы эндокринологии: Тез. докл. 3-й Всерос. науч.-практ. конф.* — М., 2003. — С. 235-236.
3. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Тенедиева В.Д. и др. Об информативности очень высоких уровней пролактина при

пролактинсекретирующих микроаденомах гипофиза // *Пробл. эндокринолог.* — 2011. — № 4. — С. 3-6.

4. Астафьева Л.И., Марова Е.И., Кадашев Б.А., Коршунов А.Г. Сравнительное исследование пролактинов и гормонально-неактивных аденом гипофиза с умеренной гиперпролактинемией // *Пробл. эндокринолог.* — 2006. — № 3. — С. 30-33.

5. Бабичев В.Н., Марова Е.И., Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Рецепторы эстрогенов в диагностике и лечении гормонозависимых опухолей // *Пробл. эндокринолог.* — 2009. — № 4. — С. 34-36.

6. Багмет А.Д. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии // *Кардиология.* — 2002. — № 3. — С. 83-86.

7. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы апоптоза // *Арх. пат.* — 2001. — Т. 63. — С. 51-60.

8. Вакс В.В. Клинически «неактивные» опухоли гипофиза: клиничко-морфологические особенности, диагностики, лечения // *Мат. Рос. науч.-практ. конф. «Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы» / Под ред. акад. И.И. Дедова.* — М., 2001. — С. 37-45.

9. Вакс В.В. Неактивные аденомы гипофиза // *Нейроэндокринология: Клинические очерки / Под ред. проф. Е.И. Маровой.* — Ярославль: ДИА-пресс, 1999. — С. 276-307.

10. Вакс В.В., Марова Е.И., Гончаров Н.П. и др. Половая система и гонадотропная функция гипофиза у больных с «неактивной» аденомой гипофиза // *Пробл. эндокринолог.* — 1997. — № 4. — С. 13-18.

11. Вербовой А.Ф., Сульдина Т.В. Случай семейной акромегалии // *Пробл. эндокринолог.* — 2011. — № 2. — С. 36-38.

12. Вознюк Н.Е., Старикова Л.Г., Хоружая В.А. Пролактиномы и гиперпролактинемии: обзор // *Вестн. новых мед. технол.* — 2000. — № 2. — С. 97-100.

13. Гарбузенко Д.В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2008. — № 6. — С. 14-21.

14. Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен. Эндокринология: Пер. с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. — 427 с.

15. Горбачев В.И., Ковалев В.В. Роль оксида азота в патогенезе поражений центральной нервной системы // *Инсульт.* — 2002. — № 7. — С. 9-15.

16. Грачева И.А., Мошков П.В., Марова Е.И., Молитвова Н.Н. Гормональные и морфологические особенности аденом гипофиза при акромегалии // *Пробл. эндокринолог.* — 2002. — № 5. — С. 7-10.

17. Грачева И.А., Юшков П.В., Марова Е.И. Клиничко-морфологические характеристики гормонально-активных аденом гипофиза // *Пробл. эндокринолог.* — 2002. — № 5. — С. 50-55.

18. Губина Е.В., Шипилов А.А. Феномен макропролактинемии // *Пробл. эндокринолог.* — 2008. — № 1. — С. 20-23.

19. Дедов И.И., Вакс В.В. Аналоги соматостатина в лечении опухолей нейроэндокринной системы // *Вестн. РАМН.* — 2005. — № 3. — С. 1-8.

20. Дедов И.И., Вакс В.В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза опухолей гипофиза // *Актуальные проблемы нейроэндокринологии: Тез. докл. 3-й Всерос. науч.-практ. конф.* — М., 2003. — С. 3-5.

21. Дедов И.И., Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю. и др. *MODY тип 2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России* // Пробл. эндокринологии. — 2009. — № 3. — С. 3-7.
22. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. *Синдром гиперпролактинемии*. — М., 2004. — 264 с.
23. Дедов И.И., Фофанова О.В., Воронцов А.В. и др. *Триада (гипоплазия аденогипофиза и гипофизарной ножки, эктопия нейрогипофиза) в МР-томографической диагностике* // Пробл. эндокринологии. — 2001. — № 5. — С. 13-17.
24. Дзеранова Л.К., Гончаров Н.П., Добрачева А.Д. и др. *Клинико-диагностические аспекты макропролактинемии* // Пробл. эндокринологии. — 2008. — № 1. — С. 24-28.
25. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Кондрашин С.А. *Диагностика и лечение больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа* // Анналы хир. гепатол. — 2010. — № 3. — С. 25-30.
26. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. *Молекулярная онкология; клинические аспекты*. — СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2007. — 211 с.
27. Кадашев Б.А. *Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение*. — Москва; Тверь: ООО «Триада Х», 2007. — 368 с.
28. Кадашев Б.А. *Новообразования гипоталамо-диэнцефальной области: нейроэндокринологические аспекты* // Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности: Материалы конф. — М., 2001. — С. 22-25.
29. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е., Калинин А.П. и др. *Эндокринные опухоли поджелудочной железы при синдроме множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1)* // Материалы 8-го (10-го) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. — М., 1999. — С. 146-149.
30. Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю. *Морфологическая характеристика апоптоза и его значение в нейрогенезе* // Морфология. — 2007. — Т. 131, вып. 2. — С. 16-28.
31. Карева Е.Н., Олейникова О.М., Панов В.О. и др. *Эстрогены и головной мозг* // Вестн. РАМН. — 2012. — № 2. — С. 48-59.
32. Коновалов А.Н., Кадашев Б.А., Коршунов А.Г. *Опухоли центральной нервной системы* // Болезни нервной системы / Под ред. Н.Н. Яхно. — М.: Медицина, 2005. — Т. 1. — С. 669-683.
33. Копнин Б.П. *Нестабильность генома и онкогенез* // Мол. биол. — 2007. — Т. 41, №2. — С. 369-380.
34. Короленкова Л.И., Степанова Е.В., Ермилова В.Д. и др. *Экспрессия Ki-67, тимидин фосфорилазы (ТФ) и PTEN в интраэпителиальных неоплазиях шейки матки* // Вопр. онкол. — 2011. — № 2. — С. 199-203.
35. Лапина А.М., Абросимов А.Ю., Марова Е.И. *Клиническая и морфофункциональная характеристика опухолей, продуцирующих адренокортикотропный гормон* // Пробл. эндокринологии. — 2008. — № 4. — С. 49-54.
36. Марков Х.М. *Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия* // Кардиология. — 2005. — № 12. — С. 62-72.
37. Марова Е.И., Манченко О.В., Воронов А.В. и др. *Опыт радиохирургического лечения пациентов с болезнью Иценко — Кушинга без выявленной аденомы гипофиза* // Пробл. эндокринологии. — 2008. — № 3. — С. 21-27.
38. Марова Е.И. *Нейроэндокринология*. — Ярославль, 1999. — 506 с.
39. Минушкина Л., Затеищиков Д., Сидоренко Б. *Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии* // Кардиология. — 2000. — № 3. — С. 68-76.
40. Молитвослова Н.Н. *Акромегалия: современные достижения в диагностике и лечении* // Пробл. эндокринологии. — 2011. — № 1. — С. 46-49.
41. Надь Ю.Г. *Особенности течения и клинических проявлений опухолей и инциденталом гипофиза, сопровождающихся гипо- или гиперпролактинемией* // Вопр. онкол. — 2008. — № 6. — С. 734-738.
42. Николаева А.А., Королева С.В., Ашмарин И.П. *Дофамин — серотонин — соматостатин: изучение взаимодействий в этой системе обещает новые перспективы в теории и практике* // Эксп. и клин. фармакол. — 2009. — № 2. — С. 60-64.
43. Осипова А.А., Сметник В.П. *Избыточная масса тела и абдоминальный тип ожирения у пациенток с опухолевой и неопухолевой формами гиперпролактинемии; влияние терапии парлоделом, нормолаком и достинексом* // Пробл. репродукции. — 2002. — № 2. — С. 12-17.
44. Пальцев М.А. *Молекулярные основы апоптоза* // Вестн. РАМН. — 2002. — Т. 72, № 1. — С. 13-21.
45. Покровский А.В. *Клиническая ангиология. Руководство: В 2 т. / Под ред. А.В. Покровского*. — М.: Медицина, 2004. — 140 с.
46. Раевская Т.А., Гончарова С.А., Коновалова Н.П. и др. *Влияние донора оксида азота, модулятора лекарственной устойчивости опухолей, на гибель клеток и экспрессию белка p53* // Бюл. экс. биол. и мед. — 2009. — № 4. — С. 401-403.
47. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканич М.А. *Нейроэндокринные опухоли: Руководство*. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 240 с.
48. Судаков К.В. *От молекул и генов к функциональным системам* // Пат. физиол. — 2011. — № 4. — С. 3-6.
49. Тюльпаков А.Н. *Роль молекулярной генетики в диагностике и лечении эндокринных заболеваний. Краткая характеристика моногенных форм наследственной эндокринопатии, диагностированных в ФГУ ЭНЦ за 15-летний период (1996–2010)* // Пробл. эндокринологии. — 2011. — № 1. — С. 26-34.
50. Чербылло В.Ю. *Трансфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении аденом гипофиза* // Междунар. эндокринолог. журн. — 2008. — Т. 17, № 5. — С. 32-39.
51. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. *Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза* // Вестн. РАМН. — 2012. — № 2. — С. 23-33.
52. Чумаков П.М. *Белок P53 и его универсальные функции в многоклеточном организме* // Успехи биол. химии. — 2007. — Т. 47. — С. 3-52.
53. Шляхто Е.В., Беркович О.А., Моисеева О.М. *Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции* // Вестн. РАМН. — 2004. — № 10. — С. 50-52.
54. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Баранов В.Л., Потин В.В. *Эндокринология в таблицах и схемах*. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 656 с.
55. Abel A.J., Kimberly J., Rieniets D.J. et al. *Incidence and clinical significance of elevated macroprolactin levels in patients*

- with hyperprolactinemia // *Endocrinol. Practice.* — 2006. — Vol. 12, № 3. — P. 275-280.
56. Achrya S.V., Gopal R.A., Menon P.S., Bandgar T.R. Gigant prolactinomas and effectiveness of medical management // *Endocrinol. Pract.* — 2010. — Vol. 16, № 1. — P. 42-46.
57. Agha A., Thornton E., O'Kelly O. et al. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 5987-5992.
58. Alexandr J.M., Bikkal B.M., Zervas N.T. Clinical nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 86, № 1. — P. 336-340.
59. Alpelda S.M. Endotelial and epithelial cell adhesion molecule // *Am. J. Cell. Mol. Biol.* — 1999. — Vol. 14. — P. 195-199.
60. Alyea R.A., Watson C.S. Nongenomic mechanisms of physiological estrogen-mediated dopamine efflux // *Eur. J. Neurosci.* — 2009. — № 10. — P. 59-65.
61. Arafah B.M., Nasrallan M.R. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management // *Endocrinol. Relat. Cancer.* — 2001. — Vol. 4. — P. 287-305.
62. Asa S., Ezzat S. Molecular determinants of pituitary cytodifferentiation // *Pituitary.* — 1999. — Vol. 19. — P. 798-827.
63. Asa S.L. The pathology of pituitary tumors // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 1999. — Vol. 28, № 1. — P. 130-43.
64. Asa S.L., Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas // *Endocrinol. Rev.* — 1999. — Vol. 19. — P. 798-827.
65. Ayuk J., McGregor E.J., Mitchell R.D., Gittoes N.J. Acute management of pituitary apoplexy — surgery or conservative management? // *Clin. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 61. — P. 747-752.
66. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R. Neuroendocrine tumours // *Endocrinol-related cancer.* — 2004. — Vol. 11. — P. 1-18.
67. Barkan A. Current management of Acromegaly. Program and Abstract. CY10-4-1, S280. 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010) // *Endocrinol. J.* — 2010. — Vol. 57 (Suppl. 2). — P. 46-49.
68. Bairinos M.L. Extensive personal experience. Validation of prolactin levels in menstrual disorders and in prolactinomas // *Hormones (Athens).* — 2009. — Vol. 8, № 4. — P. 258-266.
69. Beckers A.C.D., Daly A.F. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas // *Eur. J. Endocrinol.* — 2007. — Vol. 157, № 4. — P. 371-382.
70. Beckers A.C.D. Pituitary adenomas // *Graph. Med. Ltd.* — 2007. — P. 367-481.
71. Bevan J.S. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 1856-1863.
72. Biswas M., Smith J., Jadon D. et al. Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas // *Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 63. — P. 26-31.
73. Brandi M.L. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 // *Rev. Endocrinol. Metab. Dis.* — 2000. — Vol. 1. — P. 275-282.
74. Brandi M.L., Gagel R.F., Angeli A. et al. Consensus Guideline for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 5658-5671.
75. Cattaneo F., Kappeler D., Muller B. Macroprolactinaemia, the major unknown in the differential diagnosis of hyperprolactinaemia // *Swiss Med. Wkly.* — 2000. — Vol. 131, № 9-10. — P. 122-126.
76. Chahal H.S., Korbonits M., Kumar V.K. Familial isolated pituitary adenomas // *Europ. Congress of radiology.* — 2010. — Vol. 5 (issue 1). — P. 2638-2640.
77. Chaidarun S., Klibanski A. Gonadotropinomas // *Sem. Reprod. Med.* — 2002. — Vol. 20. — P. 435.
78. Chain Y., Bau D., Jan K. Nitric oxide inhibits DNA — adduct excision in nucleotide excision repair // *Free Radic. Biol. Med.* — 2004. — Vol. 36. — P. 1011-1017.
79. Chanson P., Young J. Pituitary incidentalomas // *Endocrinologist.* — 2003. — Vol. 13. — P. 124-135.
80. Chen K.T. Crush cytology of pituitaryoma // *Diagn. Cytopathol.* — 2005. — Vol. 33. — P. 255-257.
81. Chin M.P., Schawer D.B., Deen W.M. Prediction of nitric oxide concentration in colonic crypts during inflammation // *Nitric Oxide.* — 2008. — Vol. 19, issue 3. — P. 266-275.
82. Chung E.Y., Kim S.J., Ma X.J. Regulation of cytokine production during phagocytosis of apoptotic cells // *Cell Res.* — 2006. — Vol. 16. — P. 154-61.
83. Ciccarella A., Guerra E., De Rosa S. et al. PRL secreting adenomas in male patients // *Pituitary.* — 2005. — Vol. 8, № 1. — P. 39-42.
84. Colao A., Di Sarno A., Cappabianca P. et al. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia // *New Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349, № 21. — P. 2023-2033.
85. Corsello S.M., Ubertaini G., Altomare M. et al. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* — 2003. — Vol. 58, № 5. — P. 662-670.
86. Daly A.F., Vanbellinchev J.F., Rhoo S.K. et al. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, № 5. — P. 1917-1919.
87. Dekkers O.M., Pereira A.M., Roelfsema F. et al. Observation alone after transphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 1796-1801.
88. Ezzati M., Lopez A., Rodgers A. et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 1347-1360.
89. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // *Am. J. Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. 1358-1366.
90. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2007. — Vol. 6, № 4. — P. 273-286.
91. Gasperi M., Martino E., Manetti L. et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study // *J. Endocrinol. Invest.* — 2002. — Vol. 25. — P. 240-245.
92. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas // *Endocrinol. Rev.* — 2006. — Vol. 27, № 5. — P. 485-534.
93. Gittoes N. Current perspectives on the pathogenesis of clinically non-functioning pituitary tumors // *J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 157. — P. 177-186.
94. Goth M., Szabolcs I., Czirjak S. et al. Glycoprotein hormone alpha-subunit secretion in nonfunctioning pituitary adenomas // *Orv. Hetil.* — 1997. — Vol. 138, № 42. — P. 2655-2659.

95. Greenman Y., Tordjman K., Osher E. et al. Postoperative treatment of clinically nonfunctioning pituitary adenomas with dopamine agonists decreases tumour remnant growth // *Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 63. — P. 39-44.
96. Kars M., Pereira A.M., Smit J.W., Romijn J.A. Long-term outcome of patients with macroprolactinomas initially treated with dopamine agonists // *Europ. J. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 20, № 4. — P. 387-393.
97. Kazunori A. Short and long effects of transsphenoidal surgery on growth hormone producing pituitary adenomas: based on the experiences with 290 patients. CY10-4-1, S280. 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010) // *Endocrinol. J.* — 2010. — Vol. 57 (Suppl. 2). — P. 68-72.
98. Korkmaz A. Molecular targets against mustard toxicity: implication of cell surface receptors, peroxynitrite production, and PARP activation // *Arch. Toxicol.* — 2006. — Vol. 80. — P. 662-670.
99. Kosinas J., Petraki K., Kavantzias N. et al. Hepatic expression of the proliferative marker Ki-67 and protein in HBV or HCV cirrhosis in relation to dysplastic liver cell changes and hepatocellular carcinoma // *J. Viral. Hepat.* — 2005. — Vol. 12. — P. 635-641.
100. Krages W., Schaaf L., Dralle H., Bjehm B.O. Clinical and molecular diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1 // *Langenbeck. Arch. Surg.* — 2002. — Vol. 386. — P. 547-552.
101. Kruse A.J., Baak J.P.A., Janssen E.A. et al. Ki67 predicts progression in early CIN: validation of a multivariate progression-risk model // *Cell. Oncol.* — 2004. — Vol. 26. — P. 13-20.
102. Langer P., Kann P.H., Fendrich V. et al. Prospective evaluation of imaging procedures for the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 // *World J. Surg.* — 2004. — 28. — 1317-1322.
103. Levy A., Lightman S. Molecular defects in the pathogenesis of pituitary tumors // *Front. Neuroendocrinol.* — 2003. — Vol. 24. — P. 94-127.
104. Marini F., Falchetti A., Del Monte F. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 // *Orphanet. J. Rare.* — 2006. — Vol. 2. — P. 1-38.
105. Mekted S. Update in pituitary disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, 2. — P. 331-338.
106. Monson J.P. The epidemiology of endocrine tumors // *Endocrine-Related Cancer.* — 2000. — Vol. 7. — P. 29-36.
107. Mukherjee J.J., Islam N., Kaltsas G. et al. Clinical, radiological and pathological features of patients with Rathke cleft cysts: tumors that may recur // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82. — P. 2357-2362.
108. Norton J., Fang T.D., Jensen R.T. Surgery for gastrinoma and insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 // *J. Nat. Compr. Canc. Network.* — 2006. — Vol. 4. — P. 148-153.
109. Oberg K. Management of neuroendocrine tumors // *Ann. Oncol.* — 2004. — Vol. 15 (Suppl. 4.). — P. 293-298.
110. Oberg K. The ultimate biochemical diagnosis of endocrine pancreatic tumors in MEN-1 // *J. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 243. — P. 471-476.
111. Petrossians P., de Herder W., Kwekkeboom D. Malignant prolactinoma discovered by D2 receptor imaging // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, № 1. — P. 398-401.
112. Prabhakar V.K., Shalet S.M. Aetiology, diagnosis, and management of hypopituitarism in adult life // *Postgrad. Med. J.* — 2006. — Vol. 82. — P. 259-266.
113. Renner U., Arzberger T., Pagotto U. Heterogeneous dopamine D2 receptor subtype messenger ribonucleic acid expression in clinically nonfunctioning pituitary adenomas // *J. Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 41, № 4. — P. 1368-1375.
114. Ruentes F., Notkola J.L., Shemeikka S. et al. Familial aggregations of blood pressure in a population-based family study in eastern Finland // *XX Congress of the European society of Cardiology.* — 1998. — Abstr. 563.
115. Sakaguchi H., Koshiyama H., Sano T., Inoue D. A case of nonfunctioning pituitary adenoma resembling solo called silent corticotrophins adenoma // *Endocrinol.* — 1999. — Vol. 44, № 2. — P. 329-333.
116. Sam S., Molitch M.E. The pituitary mass: diagnosis and management // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2005. — Vol. 6. — P. 55-62.
117. Sanno N., Teramoto A., Osamura Y. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment // *J. Neurooncol.* — 2001. — Vol. 54, № 2. — P. 179-186.
118. Schlechte J.A. Prolactinoma // *New Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 2035-2041.
119. Schofl C., Schofl-Siegert B., Karstens J. Falsely low serum prolactin in two cases of invasive macroprolactinoma // *Pituitary.* — 2000. — Vol. 5, № 4. — P. 261-265.
120. Schude S. Dopamine agonists and risk of cardiac valve regurgitation // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 29-38.
121. Shah R. Endothelins in health and disease // *Eur. J. Internfl. Med.* — 2007. — Vol. 18. — P. 271-282.
122. Shrivastava R.K., Arginteanu M.S., King W.A. Gigant prolactinomas: clinical management and long-term follow up // *J. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 97. — P. 299-306.
123. Soussi T., Asselain B., Hamroun D. et al. Meta-analysis of the p53 biological activity reveals a methodologic bias in mutation detection // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 10. — P. 617-625.
124. Spada A. Growth factors and human pituitary adenomas // *Europ. J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 138. — P. 255-257.
125. Szarfman A., Tonning J.M., Levine J.G., Doraiswamy P.M. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study // *Pharmacotherapy.* — 2006. — Vol. 26. — P. 748-758.
126. Tichomirova M.A. Familial pituitary adenomas // *J. Int. Med.* — 2009. — № 1. — P. 29-33.
127. Triponez F., Dosseh D., Goudet P. et al. Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 243. — P. 265-272.
128. Turton J.P., Reynaud R., Mehtaet A. et al. Novel mutations within the POU1F1 gene associated with variable combined pituitary hormone deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, № 8. — P. 4762-4770.
129. Van Delft M.F., Yuang D.C. How the Bcl-2 family of proteins interact to regulate apoptosis // *Cell Res.* — 2006. — Vol. 16. — P. 203-213.
130. Villa C., Magri F., Morbini P. et al. Silent familial isolated pituitary adenomas: Histopathological and Clinical Case Report // *Endocrine pathology.* — 2008. — Vol. 19, № 1. — P. 40-46.
131. Webb S., Rigla M., Wagner A. et al. Recovery of hypopituitarism after neusurgical treatment of pituitary adenomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, № 10. — P. 3696-3700.

132. West A.R., Galloway M.P., Grace A.A. Regulation of striatal dopamine neurotransmission by nitric oxide: effector pathways and signaling mechanisms // *Synapse*. — 2002. — Vol. 44. — P. 227-245.

133. Yan N., Shi Y. Mechanisms of apoptosis through structural biology // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* — 2005. — Vol. 21. — P. 35-56.

134. Yang M.Y., Shen C.C., Ho W.L. Treatments of multi-invasive gigant prolactinoma // *J. Clin. Neurosci.* — 2004. — Vol. 11, № 1. — P. 70-75.

135. Zatelli M.C., Filieri C., Tagliat F. et al. Everolimus differently affect cell viability of human pituitary in vitro // *Abstract book. 13th Meeting of ENEA. — Antalya (Turkey), 2008. — P. 67.*

136. Zhang X., Sun H., Danila D.C. et al. Loss of expression of GADD45 gamma, a growth inhibitory gene, in human pituitary adenomas: implications for tumor genesis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 1262-1267.

137. Zhu X., Lin C.R., Prefontaine G.G., Tollkuhn J., Rosenfeld M.G. Genetic control of pituitary development and hypopituitarism // *Curr. Opin. Genet. Dev.* — 2005. — Vol. 15. — P. 332-340.

138. Zimmer T., Scherubl H., Fasis S. et al. Ultrasonography of neuroendocrine tumors // *Dig.* — 2000. — Vol. 62. — P. 45-50.

Получено 22.04.13 □

Халімова З.Ю., Урманова Ю.М., Файзуллаєв Р.Б.,
Алієва Д.А., Холова Д.Ш., Алімухамедова Г.А.,
Сафарова Ш.М., Карімова М.М.
Спеціалізований науково-практичний медичний центр
ендокринології Республіки Узбекистан,
м. Ташкент

СУЧАСНІ НАПРЯМКИ В ПАТОГЕНЕЗІ, ДІАГНОСТИЦІ ТА ПРОГНОЗУВАННІ НЕАКТИВНИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

Резюме. У роботі наведено аналіз даних за 138 джерелами останніх років. Вивчення факторів розвитку неактивних аденем гіпофіза залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини. Розвиток різних методів інструментальної та лабораторної діагностики утворень гіпофіза, а також досягнення генетики та молекулярної біології значно змінили уявлення про етіологію і патогенез і, як наслідок, можливості діагностики, лікування, профілактики багатьох пухлинних захворювань головного мозку.

Khalimova Z.Yu., Urmanova Yu.M., Faizullayev R.B.,
Aliyeva D.A., Kholova D.Sh., Alimukhamedova G.A.,
Safarova Sh.M., Karimova M.M.
Specialized Scientific and Practical Medical Centre
of Endocrinology of Republic of Uzbekistan, Tashkent,
Uzbekistan

CURRENT TRENDS IN PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF INACTIVE PITUITARY ADENOMAS

Summary. The paper presents an analysis of data from 138 sources in recent years. The study of factors of the development of inactive pituitary adenomas remains one of the most urgent problems of modern medicine. The development of various methods of instrumental and laboratory diagnostics of pituitary masses, as well as the achievement of genetics and molecular biology have significantly changed concepts of the etiology and pathogenesis and, consequently, the possibility of diagnosis, treatment and prevention of many diseases of the brain tumor.