

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников: диагностика aberrantных рецепторов и современные аспекты лечения*

М.Ю.Юкина[✉], Н.Ф.Нуралиева, Д.Г.Бельцевич, Е.А.Трошина, Н.М.Платонова

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Для диагностики aberrantных рецепторов у больных макронодулярной двусторонней гиперплазией надпочечников (МДГН) перспективно проведение лигандиндуцированных тестов. С учетом специфики выявленных рецепторов возможно назначение консервативной терапии. Однако использование специфических антагонистов aberrantных рецепторов ограничено недостаточным количеством данных о эффективности медикаментозного лечения, а также побочными эффектами лекарственных препаратов. Таким образом, в настоящее время не выработана единая тактика ведения пациентов с МДГН. Актуально проведение исследований, в том числе геномных, направленных на усовершенствование своевременной диагностики заболевания, разработку новых терапевтических и потенциально профилактических мер в отношении МДГН.

Ключевые слова: макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников, диагностика aberrantных мембранных рецепторов.

✉ kuronova@yandex.ru

Для цитирования: Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Бельцевич Д.Г. и др. Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников: диагностика aberrantных рецепторов и современные аспекты лечения. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 29–33.

Macronodular bilateral adrenal hyperplasia: diagnose the aberrant receptors and current aspects of treatment

M.Yu.Yukina[✉], N.F.Nuralieva, D.G.Beltsevich, E.A.Troshina, N.M.Platonova

Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriya Ul'ianova, d. 11

The investigation strategy for identification the specific expression of aberrant receptors includes ligand-induced tests. The identification of aberrant receptors provides an opportunity for new pharmacological therapeutic strategies. However, the specific aberrant receptors antagonists administration is limited due to the insufficient data on the effectiveness of medication, and side effects of drugs. Currently there is no unified approach of the management of patients with MBAH. Thus, researches, including genomic, directed at improvement of timely diagnostics of disease and development of new therapeutic and potentially preventive measures against MBAH, are topical.

Key words: macronodular bilateral adrenal hyperplasia, diagnose the aberrant membrane receptors.

✉ kuronova@yandex.ru

For citation: Yukina M.Yu., Nuralieva N.F., Beltsevich D.G. et al. Macronodular bilateral adrenal hyperplasia: diagnose the aberrant receptors and current aspects of treatment. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 29–33.

Протокол диагностики aberrantных рецепторов

Для доказательства причинной роли aberrantных рецепторов, чтобы продемонстрировать лигандиндуцированную секрецию кортизола или ремиссию гиперкортицизма (ГК) при воздействии специфических антагонистов рецепторов, A.Lacroix и соавт. разработали протокол диагностики aberrantных рецепторов (табл. 1). Обязательным условием проведения исследований является стойкая супрессия адренокортикотропного гормона – АКТГ (менее 5 пг/мл). Если у пациента нет стойкого снижения АКТГ, то требуется медикаментозная супрессия на фоне приема 1 мг дексаметазона каждые 6 ч, начиная со срока за 48 ч до начала тестов. Тестирование проводится утром, натощак, на фоне отмены всех лекарственных препаратов за сутки. Перед каждым тестом пациент находится в положении лежа не менее 1 ч.

В 1-й день проводят ортостатический тест на наличие АТ II-, V₂-V₃- и β-рецепторов, сбалансированный пищевой тест на ГИП-рецепторы и тест с тетракозактидом короткого действия.

Во 2-й день проводят тест с гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГРГ) на наличие рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ), хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ) и фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), тест с тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ) для оценки влияния на синтез кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), ТРГ и пролактина.

В 3-й день проводят тесты с глюкогоном, вазопрессинном (V₁-рецепторы) и тест с пероральным метоклопрамидом (рецепторы 5-HT₄).

Уровни кортизола и АКТГ определяются исходно и затем каждые 30 мин в течение 2 ч после каждого теста. Изменение уровня кортизола менее чем на 25% интерпретируется как отсутствие ответа, на 25–49% – как частичный ответ, на 50% и более – как полный ответ.

Если отмечается частичный или полный ответ, необходимо повторное проведение теста для подтверждения полученного результата, а также для определения уровня других стероидных гормонов – альдостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата, тестостерона, эстрадиола. Для идентификации лиганда, который обуславливает ответ кортизола, могут быть проведены дополнительные тесты (табл. 2). Например, при стимуляции кортизола в вертикальном положении верифицирующим тестом будет супрессия кортизола при переходе в горизонтальное положение. При ответе на ортостатический тест следует различать эффекты вазопрессина, катехоламинов, ангиотензина II (АТ II) и предсердного натрийуретического фактора. Вначале изучается ответ кортизола на введение экзогенного вазопрессина. При увеличении уровня кортизола необходимо оценить, могут ли физиологические колебания эндогенного вазопрессина изменять уровень кортизола плазмы. Для этого проводится тест с водной нагрузкой 20 мл/кг с последующей инфузией 3% раствора хлорида натрия со скоростью 0,1 мл/кг в минуту в течение 120 мин. Ожидаемый результат – супрессия аргинин-вазопрессина и кортизола во время водной нагрузки с последующим увеличением их уровня. Для определения, какой именно рецептор (V₁, V₂ или V₃) обуславливает патологическую секрецию кортизола, подкожно вводится

*Статья, посвященная патогенезу и генетическим аспектам макронодулярной двусторонней гиперплазии надпочечников, была опубликована в журнале «Consilium Medicum», №1, том 18, 2016.

Таблица 1. Протокол диагностики aberrантных мембранных рецепторов при СИК [1]

Время, мин	1-й день	2-й день	3-й день
-60	Натощак, горизонтальное положение	Натощак, горизонтальное положение	Натощак, горизонтальное положение
-15	*	*	*
0	Вертикальное положение*	ГРГ 100 мкг внутривенно*	Глюкагон 1 мг внутривенно*
+30	Вертикальное положение*	*	*
+60	Вертикальное положение*	*	*
+90	Вертикальное положение*	*	*
+120	Вертикальное положение*	*	*
+150	Горизонтальное положение*	(прием пищи)	
+180	Смешанная пища*		Вазопрессин 10 МЕ внутримышечно*
+210	*		*
+240	*		*
+270	*	*	*
+300	*	ТРГ 200 мкг внутривенно*	*
+330		*	
+360	АКТГ 1–24 250 мкг внутривенно*	*	Метоклопрамид 10 мг перорально*
+390	*	*	*
+420	*	*	*
+450	*		*
+480	*		*

*Взятие крови для определения кортизола и других гормонов.

Таблица 2. Дополнительные тесты для диагностики aberrантных мембранных рецепторов [2]

Первичный тест	Подтверждающий тест	Аберрантный мембранный рецептор
Ортостатический тест (2 ч в горизонтальном положении → 2 ч в вертикальном положении)	Водная нагрузка 20 мл/кг → 3% раствор хлорида натрия 0,1 мл/кг в минуту в течение 2 ч	Рецептор к вазопрессину
	0,5 мг терлипрессина внутривенно/10 мг терлипрессина внутримышечно/5 МЕ аргинина-вазопрессина подкожно	V ₁
	10 мкг десмопрессина подкожно	V ₂
	5 МЕ аргинина-вазопрессина подкожно	V ₃
	АТ II 5 нг/кг в минуту в течение 15 мин → 3 нг/кг в минуту в течение 30 мин/8 мг кандесартана → ортостатический тест	АТ ₁
	1 мкг изадрина внутривенно	β-Адренорецепторы (β ₁ , β ₂ , β ₃)
Стандартный пищевой тест	75 г глюкозы перорально 100 мкг октреотида подкожно → через 1 ч 75 г глюкозы перорально	ГИП
100 мкг ГРГ внутривенно	5000 МЕ ХГЧ внутримышечно	ЛГ/ХГЧ
	150 МЕ ФСГ внутримышечно	ФСГ
200 мкг ТРГ		ТРГ Пролактин ТТГ
10 мг цизаприда перорально/10 мг метоклопрамида внутривенно		5-НТ ₄ 5-НТ ₇
250 мкг АКТГ 1-24 внутривенно		МС ₂
1 мг глюкагона внутримышечно		Рецепторы к глюкагону
Инсулининдуцированная гипогликемия	1 мкг изопротеренола внутривенно	β-Адренорецепторы (β ₁ , β ₂ , β ₃)
	100 мкг КРГ	МС ₂ или КРГ
	Тесты для стимуляции СТГ	СТГ или ИФР-1

Примечание. КРГ – кортикотропин-релизинг-гормон, СТГ – соматотропный гормон, ИФР – инсулиноподобный фактор роста-1.

агонист V₂-рецепторов десмопрессин. Отсутствие ответа на десмопрессин предполагает наличие V_{1b}/V₃-рецепторов. Для идентификации aberrантных V₁-рецепторов используется премедикация специфическим антагонистом (SR 49049).

Однако ответ кортизола на введение экзогенного вазопрессина в определенной дозе не является прямым доказательством того, что основным регулятором стероидогенеза у этих пациентов является вазопрессин. Так, у одного из больных макродулярной двусторонней гиперплазией надпочечников (МДГН) кортизол плазмы уве-

личивался в ответ на вертикальное положение и введение 10 МЕ аргинин-вазопрессина, однако при тесте с водной нагрузкой и гипертоническим раствором уровень кортизола не изменился. Более того, введение in vivo антагониста V₁-рецептора нивелировало ответ кортизола на экзогенный аргинин-вазопрессин, но при этом ответ на вертикальное положение сохранялся. В последующем при исследовании ткани надпочечника V₁-рецепторы также не обнаружены. У этого пациента было диагностировано наличие aberrантных β-адренорецепторов. Предполагается, что экзогенный аргинин-вазо-

прессин в высокой дозе в данном случае стимулировал высвобождение катехоламинов, в том числе из мозгового вещества надпочечников, и тем самым вызывал ответ кортизола [3].

В случае отсутствия ответа к экзогенному аргинин-вазопрессину проводятся тесты для идентификации aberrантных рецепторов к АТ II: инфузия АТ II или ортостатический тест на фоне предварительного введения антагониста рецептора к АТ I-типа. Если предполагается ответ катехоламинов, необходимо проведение теста с инсулинизированной гипогликемией, а при положительном ответе – дополнительно с инфузией изадрина. Если стимуляция продукции кортизола доказана, пациенту назначаются β-адреноблокаторы.

В случае ответа на смешанную пищу для подтверждения роли гастроинтестинального гормона необходимо изучить эффекты углеводов, белков или липидов на секрецию кортизола. Пациенты принимают перорально с 3-часовым интервалом: 75 г глюкозы, изокалорийное богатое белками или жирами питание. Во время этих тестов с одинаковыми интервалами определяются уровни кортизола, АКТГ, глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида (ГИП) и инсулина. Для окончательного подтверждения роли гастроинтестинального гормона следует доказать отсутствие ответа кортизола при внутривенном введении 25 г глюкозы или при подкожном введении 100 мкг октреотида за 60 мин до повторного перорального приема 75 г глюкозы. Далее необходимо отличить эффекты тех гастроинтестинальных гормонов, которые выделяются при пероральном приеме глюкозы, липидов и отчасти белков: ГИП и глюкагоноподобного пептида I-го типа (ГПП-1). Для этого сравнивается ответ кортизола на введение человеческого ГИП в дозе 0,6 мкг/кг в минуту совместно с 10% раствором глюкозы со скоростью 150 мл/ч и ГПП-1 в дозе 0,75 пмоль/кг в минуту, также совместно с 10% глюкозой. При подозрении на наличие aberrантных рецепторов к гастроинтестинальным гормонам, отличным от ГИП, необходимо введение других секреторных агентов для подтверждения их роли модуляторов стероидогенеза.

При доказанной стимуляции продукции кортизола после введения ГРГ необходимо различать aberrантные рецепторы к ЛГ/ХГЧ, ФСГ или ГРГ. Для этого сравнивают ответ кортизола после введения в разные дни: ХГЧ 10 000 Ед внутримышечно, ФСГ 150–300 Ед внутримышечно и рекомбинантного ЛГ 300 Ед внутривенно. Ответ на ГРГ при отсутствии ответа на ФСГ, ЛГ и ХГЧ предполагает наличие эктопического рецептора к ГРГ. Далее для подтверждения данной гипотезы необходимо тестирование с агонистами и антагонистами рецептора к ГРГ. Кроме того, ответ на введение ГРГ должен сохраняться при супрессии эндогенных гонадотропинов на фоне введения супрафизиологических доз половых стероидов или применения длительно действующих аналогов ГРГ.

При наличии aberrантных рецепторов к ЛГ/ХГЧ отмечается ответ кортизола на экзогенный ХГЧ или ЛГ, но не на экзогенный ФСГ. При этом на фоне введения экзогенных половых стероидов или после применения длительно действующих аналогов ГРГ ответ на ЛГ, а также на ГРГ должен нивелироваться.

Наличие эктопических рецепторов к ФСГ можно доказать после получения ответа на введение очищенного ФСГ, тогда как ответ на ХГЧ или ЛГ должен отсутствовать. Длительно действующие аналоги ГРГ (как и в случае aberrантных рецепторов к ЛГ/ХГЧ) приводят к супрессии биологически активного лиганда (ФСГ) и устраняют ГК.

Ответ кортизола на ТРГ предполагает возможное наличие эктопических рецепторов к ТТГ, ТРГ или пролактину. Роль эндогенного пролактина может быть подтверждена тестами с хлорпромазином и бромкриптином. Потенци-

альное присутствие эктопического рецептора к ТТГ доказывается при введении очищенного человеческого ТТГ и ингибированием эндогенной продукции ТТГ при введении экзогенного левотироксина. Наличие эктопического рецептора к ТРГ доказывается отсутствием ответа кортизола при введении очищенного человеческого ТТГ, а также на фоне супрессии ТТГ и ТРГ при введении левотироксина.

При обнаружении ответа на 1 мг экзогенного глюкагона для доказательства наличия соответствующих aberrантных рецепторов необходимо показать, что изменение уровня эндогенного глюкагона на фоне инсулинизированной гипогликемии, голодания или перорального введения глюкозы коррелирует с изменением уровня кортизола.

При обнаружении ответа кортизола на пероральный прием 10 мг цизаприда, агониста 5-НТ₄-рецепторов, необходимо получить ответ на другие агонисты 5-НТ₄-рецепторов, такие как закоприд или метоклопрамид. При этом ответ на специфические агонисты других рецепторов к серотонину (5-НТ-1, 2, 3) должен отсутствовать. Для подтверждения наличия aberrантно экспрессируемых рецепторов к серотонину вводят специфические антагонисты 5-НТ₄-рецепторов, однако в настоящее время они малодоступны.

При проведении тестирования у части пациентов с МДГН не удается диагностировать aberrантные рецепторы, так как ответа на лиганд может не быть. Предполагается, что клинические тесты могут выявить aberrантные рецепторы только тогда, когда уровень их экспрессии достигает определенного порога (возможно, при достижении определенных размеров узлов). Также предполагается возможная экспрессия неизвестных aberrантных рецепторов [2]. Кроме того, необходимо учитывать, что существующий протокол не охватывает многие другие мембранные рецепторы, связанные с G-белками, такие как паратгормон, кальцитонин, ацетилхолин, дофамин, опиаты, простагландины и др. [3, 4].

Лечение

В настоящее время не выработана единая тактика ведения пациентов с МДГН в связи с ограниченными данными имеющихся исследований. Главный вопрос заключается в выборе наиболее подходящего метода ведения: консервативное лечение или хирургическая операция. В настоящее время методом выбора ведения пациентов с МДГН, сопровождающейся значительной гормональной гиперсекрецией, является билатеральная адреналэктомия лапаротомическим или лапароскопическим доступом. В случае умеренного повышения продукции стероидных гормонов, особенно при асимметричном поражении, целесообразно удаление большего по размерам надпочечника с преимущественным захватом радиофармацевтических препаратов при скintiграфии с йодхолестеролом [5, 6]. При этом после односторонней адреналэктомии может развиваться транзиторная надпочечниковая недостаточность вследствие неэффективного стероидогенеза в противоположном надпочечнике, а также сохраняющейся супрессии АКТГ [4]. Однако вследствие продолжающейся клеточной пролиферации в противоположном надпочечнике в дальнейшем может потребоваться контралатеральная адреналэктомия с опухолью [5].

На этапе предоперационной подготовки, а также в качестве самостоятельного метода лечения в достижении эуортицизма эффективно применение ингибитора стероидогенеза кетоканазола. Также в отдельных случаях сообщалось об использовании метирапона и митотана в лечении ГК [5, 7].

У пациентов с субклиническим синдромом Иценко–Кушинга (СИК) при выборе метода лечения необходимо учитывать возраст пациента и наличие ассоциированных с ГК

состояний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеопороз и нарушения психики) [7]. В большинстве случаев при мягком течении заболевания рекомендовано динамическое наблюдение (гормональные и визуализирующие исследования ежегодно) [2, 5, 7].

Идентификация aberrантных рецепторов при МДГН обеспечивает новые возможности для специфической фармакологической терапии как альтернативы адреналэктомии [2, 3, 5, 6]. Так, фармакологическая блокада постпрандиальной выработки ГИП при помощи аналога соматостатина длительного действия (октреотид пролонгированного действия) в дозе 30 мг каждые 28 дней в течение 5 мес у пациента с коэкспрессией рецепторов к ГИП приводила к некоторому улучшению клинической картины и достоверно уменьшала уровень суточной экскреции кортизола с мочой. Тем не менее суточная экскреция кортизола с мочой по-прежнему превышала референсные значения (предположительно, вследствие коэкспрессии других aberrантных рецепторов), что обусловило необходимость выполнения односторонней адреналэктомии [6].

Также описан случай длительного лечения октреотидом в дозе 0,05 мг ежедневно в течение 3 мес [8] с положительным эффектом (уменьшение выраженности клинических симптомов, суточной экскреции кортизола с мочой). Однако в дальнейшем в связи с возвращением клинических симптомов болезни и увеличением суточной экскреции кортизола с мочой потребовалось увеличение суточной дозы препарата до 0,3 мг. Уменьшение эффективности лечения является, возможно, результатом десенситизации рецепторов К-клеток двенадцатиперстной кишки, секретирующих ГИП, к соматостатину. Таким образом, эффективность длительного лечения ГИП-зависимого СИК аналогом соматостатина остается дискутабельной.

В литературе описан случай лечения субклинического СИК, ассоциированного с aberrантной экспрессией β -адренорецепторов [9]. Краткосрочное (6 дней) и долгосрочное (35 дней) лечение пропранололом в дозе 320 мг привело к уменьшению суточной экскреции кортизола с мочой (до 612–1173 нмоль при исходном уровне 2953 нмоль). После выполнения левосторонней адреналэктомии высокие дозы пропранолола вызывали развитие симптомов надпочечниковой недостаточности, в связи с чем суточная доза препарата была уменьшена до 20 мг. Известно, что глюкокортикоиды стимулируют транскрипцию β_2 -адренорецепторов через глюкокортикоид-ответственный элемент (GRE) на промоторах таргетных генов. Контроль ГК может уменьшить синтез β_2 -адренорецепторов и, следовательно, потребность в β -адреноблокаторах. Таким образом, β -адреноблокаторы эффективны в длительном контроле гормональной гиперсекреции при катехоламинзависимом ГК. При этом необходимо отметить, что лечение пропранололом в течение 18 мес после адреналэктомии не повлияло на размеры противоположного надпочечника. Авторы предполагают, что для уменьшения размеров надпочечника необходима более полная блокада β -адренорецепторов.

При ЛГ/ХГЧ-зависимом ГК успешно применяется консервативное лечение сверхфизиологическими дозами аналогов ГРГ (леупролид, бусерелин). Механизм их действия включает: первичную кратковременную стимуляцию секреции ЛГ с последующим развитием рефрактерности рецепторов гонадотропинов к влиянию ГРГ (феномен десенситизации), в результате чего уменьшается секретруемый пул ЛГ. Так, внутримышечное введение леупролида ацетата в дозе 3,75 мг каждые 4 нед в течение 24 мес показало свою эффективность у 63-летней больной с СИК, ассоциированным с aberrантной экспрессией рецепторов к ЛГ/ХГЧ и серотонину [10]. Во время лечения отмечены уменьшение массы тела на 5 кг за 6 мес, норма-

лизация артериального давления, суточная экскреция кортизола с мочой, кортизол плазмы нормализовался. При динамическом наблюдении (КТ-сканирование через 12 и 24 мес) размеры образований надпочечников остались прежними.

Лечение аналогами ГРГ применялось также и при МДГН с гиперсекрецией андрогенов. Так, у 59-летней больной с вирильным синдромом после резекции одного из надпочечников была диагностирована aberrантная экспрессия ЛГ/ХГЧ-рецепторов. На фоне лечения леупролида ацетатом секреция андрогенов нормализовалась, что позволило сохранить противоположный надпочечник [2, 5].

В литературе представлены данные о краткосрочном лечении вазопрессинзависимого СИК антагонистом V_1 -рецепторов (ОРС-21268) в течение 8 дней с положительным эффектом (уменьшение экскреции свободного кортизола с мочой). Однако долгосрочных исследований в данной области не проводилось [3].

Таким образом, обнаружение повышенной активности aberrантных рецепторов дает возможность использования консервативной терапии путем блокирования aberrантных рецепторов (например, β -адреноблокаторы) либо уменьшения влияния стимулирующих факторов (например, аналог соматостатина или сверхфизиологические дозы аналогов ГРГ). При этом следует учитывать, что в настоящее время специфическое медикаментозное лечение применимо только у пациентов с aberrантной экспрессией ЛГ/ХГЧ-, ГИП- и β -адренорецепторов, тогда как консервативная терапия у пациентов с aberrантной экспрессией других рецепторов не проводится ввиду отсутствия или малой доступности их антагонистов [4]. Обнаружение aberrантных рецепторов может изменить лечебную стратегию, позволяет избежать рисков, связанных с оперативным вмешательством и последующим развитием первичной надпочечниковой недостаточности. Поэтому всем пациентам с МДГН и манифестной или субклинической ГК рекомендовано проводить скрининг на наличие aberrантных рецепторов в надпочечниках [2, 5, 6]. Если специфическая блокада aberrантных рецепторов невозможна, для пациентов с умеренным увеличением продукции стероидных гормонов рекомендована односторонняя адреналэктомия, а для пациентов с тяжелым ГК рекомендована билатеральная адреналэктомия [5].

Контроль эффективности медикаментозной терапии осуществляется первый раз через месяц (кортизол суточной мочи, и/или утренний базальный АКТГ, и/или кортизол в ночной слюне), затем через 3 мес, при стойком эффекте – 1 раз в полгода на фоне лечения.

Заключение

МДГН – это в настоящее время недостаточно изученное заболевание. Диагностика МДГН зачастую представляет сложности в связи с отсутствием типичных клинических проявлений, большим количеством и различными диагностическими критериями (cut-off points) тестов, низкой специфичностью при лучевой диагностике. Точные молекулярные механизмы, ответственные за развитие МДГН, неизвестны. Не разработана единая тактика ведения пациентов с МДГН. Использование специфических антагонистов aberrантных рецепторов ограничено недостаточным количеством данных об эффективности медикаментозного лечения, а также побочными эффектами лекарственных препаратов. Таким образом, актуально проведение исследований, в том числе геномных, направленных на изучение патогенетических механизмов развития МДГН, а также усовершенствование своевременной диагностики заболевания, разработку новых терапевтических и потенциально профилактических мер в отношении МДГН.

Литература/References

1. Louiset E, Lefebvre H. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2014; 370 (11): 1071–2.
2. Cavagnini F, Giraldi FP. Adrenal Causes of Cushing's Syndrome. In: Jameson JL, De Groot LG, editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th Edition. 2015; p. 1775–809.
3. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001; 22: 75–110.
4. Elbelt U, Trovato A, Kloth M. Molecular and clinical evidence for an ARMC5 tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (1): E119–28.
5. Lacroix A, Costa MHS. Cushing's Syndrome Secondary to ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51 (8): 1226–37.
6. Albiger NM, Occhi G, Mariniello B et al. Food-dependent Cushing's syndrome: from molecular characterization to therapeutical results. *Eur J Endocrinol* 2007; 157 (6): 771–8.
7. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Clinical and subclinical ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors. *Horm Res* 2005; 64 (3): 119–31.
8. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant Expression of Hormone Receptors in Adrenal Cushing's Syndrome. *Pituitary* 2004; 7 (4): 225–35.
9. Fujii H, Tamamori-Adachi M, Uchida K et al. Marked Cortisol Production by Intracrine ACTH in GIP-treated Cultured Adrenal Cells in Which the GIP Receptor Was Exogenously Introduced. *PLOS ONE* 2014; 9 (10).
10. Tock L, Carneiro G, Pereira AZ et al. Adrenocortical Production Is Associated with Higher Levels of Luteinizing Hormone in Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Endocrinol* 2014.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, врач первой категории, ст. науч. сотр. отд-ния терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ, E-mail: kuronova@yandex.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – клин. ординатор ФГБУ ЭНЦ, E-mail: Nnurana@yandex.ru

Бельцевич Дмитрий Германович – д-р мед. наук, глав. науч. сотр. отд-ния хирургии ФГБУ ЭНЦ, E-mail: belts67@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ, E-mail: troshina@inbox.ru

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, врач высшей категории, глав. науч. сотр. отд-ния терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ, E-mail: doc-platonova@inbox.ru