

© Team of authors, 2025 / © Коллектив авторов, 2025

3.1.19. Endocrinology, 1.5.22 Cell Biology, 3.1.6. Oncology, radiation therapy, 3.3.2. Pathological anatomy /

3.1.19. Эндокринология, 1.5.22 Клеточная биология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.3.2. Патологическая анатомия

Morphofunctional characteristics of pituitary adenomas

I.I. Eiteneier, A.D. Fedorenko, B.D. Voloshin, A.S. Mukin, T.V. Kremneva, A.A. Verevkin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

Contacts: Ian Igorevich Eiteneier – e-mail: eyteneyer02@mail.ru

Морфофункциональная характеристика аденом гипофиза

Я.И. Эйтенейер, А.Д. Федоренко, Б.Д. Волошин, А.С. Мукин, Т.В. Кремнева, А.А. Веревкин

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Краснодар, Россия

Контакты: Эйтенейер Ян Игоревич –e-mail: eyteneyer02@mail.ru

垂体腺瘤的形态学与功能学特征

I.I. Eiteneier, A.D. Fedorenko, B.D. Voloshin, A.S. Mukin, T.V. Kremneva, A.A. Verevkin

俄罗斯联邦卫生部联邦国家预算高等教育机构——库班国立医科大学，克拉斯诺达尔，俄罗斯

联系方式: Ian Igorevich Eiteneier — 邮箱: eyteneyer02@mail.ru

Pituitary adenoma is a benign glandular tumor that develops from the tissue of the anterior pituitary. It is characterised by uncontrolled cell expansion. According to the WHO, adenomas represent 80% of all pituitary tumors. In 2021, 2,3 million cases were registered around the world. Nowadays, progression of pituitary adenoma is considered to be caused by monoclonal somatic mutations and developmental disorders during intrauterine growth. Pituitary tumor occurs mainly in a sporadic way, but inheritance is also possible. There are many complementary classifications of pituitary adenomas according to the size, location, and direction of expansion, as well as aggressiveness. Besides, they may be categorised by cytological features, functional and hormonal activity. According to the cell type, tumors may be classified into chromophobe, acidophilic, basophilic, and mixed. Depending on their size, microadenomas and macroadenomas are distinguished. Microadenomas measure up to 1 centimeter in diameter and do not involve surrounding tissues. Macroadenomas are larger than 1 centimeter, manifest with hypopituitarism and can potentially compress adjacent tissues. Microscopically, these tumors may have sinusoidal architecture or diffuse type. Pituitary adenomas may have expansive growth or low proliferative activity; be non-invasive or invasive, the latter invading local tissues. Depending on their location in relation to sella turcica and nearby anatomical structures, they are divided into endosellar adenomas and endo-extrasellar adenomas. Besides, it is necessary to mention the Hardy and the Knosp classifications due to their clinical importance. However, the Zurich pituitary score has a higher scientific impact. The score is based on the ratio between the maximum horizontal tumor diameter and the minimum intercarotid distance. Depending on the tumor size and expansion, several surgical approaches might be used: transsphenoidal approach, transcranial approach and combined approach. In 36-54% of cases, adenomas do not produce any hormones, being known as non-functional. Hormonally active tumors are called functional. Tumors are also classified based on the secreted hormone. In this article, we rely on the 1980 R. Aldman's classification, which includes the following types: somatotropinoma, prolactinoma, corticotroph adenoma, thyrotropinoma, gonadotropinoma, mixed adenoma, and non-functional tumors – oncocyoma and non-oncocytic adenoma. Somatotropinoma is a pituitary adenoma characterised by excessive production of growth hormone. Two types are distinguished according to the granularity – sparsely and densely granulated. Somatotropinoma may manifest with gigantism or acromegaly before and after the closure of the epiphyseal growth plates, respectively. Prolactinoma results in common neuroendocrine disorders. The cells have a monomorphic appearance and are arranged in sheets or cords. Cytoplasm may be acidophilic or chromophobic, containing a small number of secreted granules, which allows to evaluate tumor aggressiveness. Corticotroph adenoma is a pituitary adenoma producing adrenocorticotrophic hormone. This type is subdivided into sparsely granulated, densely granulated, and silent. Gonadotropinoma secretes luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone. The detection of gonadotropinoma may be challenging due to the biological inactivity of its secretions. Most gonadotropic adenomas contain some chromophobe cells that give a positive periodic acid Schiff (PAS) staining. Thyrotropinoma represents a benign pituitary adenoma which expresses and secretes thyroid-stimulating hormone. These tumors tend to be large and invade adjacent structures. Plurihormonal adenomas express more than one pituitary hormone. In addition, multiple pituitary adenomas may occur, able to produce several types of hormones. Carcinoma, or adenocarcinoma, is uncommon. Generally, it produces hormones and resembles adenomas on morphology. As a result, it demands a multifaceted approach, including the consultations of endocrinologist, neurologist, radiologist, pathologist, neurosurgeon, and ophthalmologist.

Keywords: pituitary adenoma, somatotropinoma, prolactinoma, corticotropinoma, thyrotropinoma, gonadotropinoma, microadenoma, macroadenoma, morphology, functions

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Doi: 10.25792/HN.2025.13.3.178-190

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Знание экспертом структурно-функциональных особенностей опухолей гипофиза позволит повысить точность дифференциальной диагностики, эффективность симптоматического и окончательного лечения и облегчить ежедневное курирование пациента.

Ключевые слова: аденома гипофиза, соматотропинома, лактотропинома, кортикотропинома, тиреотропинома, гонадотропинома, микроаденома, макроаденома, морфология, функции

Финансирование. Работа не имеет источников финансирования.

Doi: 10.25792/HN.2025.13.3.178-190

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

垂体腺瘤是一种由垂体前叶组织发生的良性腺性肿瘤，其特征为不受控的细胞增殖。根据世界卫生组织的数据，腺瘤占有所有垂体肿瘤的80%。在2021年，全球登记了230万例病例。当前认为，垂体腺瘤的进展由单克隆体细胞体细胞突变以及宫内发育期间的发育异常所致。垂体肿瘤主要以散发形式发生，但也可能存在遗传。关于垂体腺瘤依据大小、部位及生长方向以及侵袭性等多种互补的分类。此外，它们还可按细胞学特征、功能与激素活性进行分类。按细胞类型，肿瘤可分为嗜铬嫌色（无染色）、嗜酸性、嗜碱性及混合型。根据大小，可区分微腺瘤

с микроаденомами. Микроаденома – это опухоль, диаметр которой не превышает 1 мм, и она не распространяется на окружающие ткани. Макroadенома – это опухоль, диаметр которой превышает 1 мм, и она может сдавливать окружающие ткани. В микроскопическом исследовании эти опухоли могут иметь разную структуру: микроаденома может быть кистозной или солидной, макроаденома – солидной. Микроаденома может быть функциональной или не функциональной. Функциональная микроаденома может продуцировать гормоны, которые вызывают различные симптомы. Макroadенома может быть функциональной или не функциональной. Функциональная макроаденома может продуцировать гормоны, которые вызывают различные симптомы. Микроаденома может быть функциональной или не функциональной. Функциональная микроаденома может продуцировать гормоны, которые вызывают различные симптомы. Макroadенома может быть функциональной или не функциональной. Функциональная макроаденома может продуцировать гормоны, которые вызывают различные симптомы.

Ключевые слова: микроаденома, макроаденома, функциональная микроаденома, функциональная макроаденома, не функциональная микроаденома, не функциональная макроаденома, гормоны, симптомы.

Заявление об отсутствии конфликта интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Заявление об источнике финансирования: Исследование финансировано автором.

Ссылка на статью: Eiteneier I.I., Fedorenko A.D., Voloshin B.D., Mukin A.S., Kremneva T.V., Verevkin A.A. Morphofunctional characteristics of pituitary adenomas. Head and neck. Russian Journal. 2025;13(3):178–190

Doi: 10.25792/HN.2025.13.3.178-190

Заявление об авторстве: Автор заявляет об авторстве и несет ответственность за содержание статьи.

Введение

Аденома гипофиза – доброкачественная опухоль железистой ткани передней доли гипофиза [1, 2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составляет 80% всех опухолевых заболеваний железы [3]. На долю аденомы гипофиза приходится около 25% хирургических вмешательств среди новообразований центральной нервной системы [4]. По данным нейровизуализации и аутопсии, распространенность в популяции составляет около 17% [5]. В 2021 г. во всем мире было зарегистрировано 2,3 млн случаев, большинство которых приходится на долю Северной Америки (47%) и Европы (26%). Первое место среди стран занимает США – 1,2 млн человек. Наиболее часто регистрируются лица в возрасте 50–59 лет, около 16% составляют женщины [6]. В России и странах СНГ каждый год выявляют примерно 3 тыс. заболевших [7].

Этиология

В настоящее время развитие аденом гипофиза связывают с моноклональными соматическими мутациями, а также нарушениями внутриутробного развития [8, 9]. Генетический дефект может приводить к развитию опухоли гипофиза либо изолированно [10], либо как части синдрома, предрасполага-

ющего к возникновению опухоли (например, множественная эндокринная неоплазия 1 типа, синдром МакКьюна–Олбрайта, аденомы гипофиза при синдроме Линча) [11–13]. Опухоли гипофиза в большинстве случаев возникают спорадически (мутации зародышевой линии de novo, мозаичные мутации), но возможна и наследственная передача [11, 14]. Аномальная гипофизарная клетка возникает вследствие мутаций (активации клеточных протоонкогенов или утраты генов опухолевых супрессоров) и дает моноклональный рост опухоли. Причинами инициации клеточной трансформации предположительно являются факторы роста гипофиза (пара- или аутокринное действие), гормоны гипоталамуса и нейромедиаторы. Это позволяет предполагать и их роль в стимуляции клеточной пролиферации [15].

Классификации аденом гипофиза

Существует много взаимодополняющих классификаций аденом гипофиза по размеру, локализации и направленности распространения, агрессивности опухолевого роста, особенностям клеточного строения, функциональной активности опухоли и гормонального спектра.

Аденомы по виду опухолевых клеток делятся на хромофобные, ацидофильные, базофильные и смешанные. Данная классификация была предложена Х. Шонеманом в 1892 г. Она

имела только небольшое практическое значение. Из-за ограниченности технологических возможностей на тот момент не могла учитывать морфологическое строение и гормональную активность [16].

В зависимости от размера выделяют микроаденомы и макроаденомы. Микроаденомы имеют диаметр до 1 сантиметра и не повреждают окружающие ткани, поэтому не имеют местных проявлений. Бывают гормонально-активные и неактивные, которые являются случайной находкой и называются инциденталомы гипофиза. Клиническая картина гормонально-активных аденом складывается из эндокринных нарушений, поскольку опухолевые клетки активно продуцируют гормоны. Макроаденомы имеют диаметр более 1 сантиметра и наряду с эндокринной активностью способны изменять морфологию турецкого седла, воздействовать на соседние анатомические структуры, вызывая соответствующие симптомы. Образования более 3 сантиметров называют крупными, а свыше 5 – гигантскими [17–20].

По микроскопическому строению различают синусоидный, диффузный и папиллярный типы аденом. В синусоидной опухоли многочисленные капилляры окружены клеточными тяжами. Для диффузного типа характерно наличие плотно расположенных клеток овальной или полигональной формы. Папиллярный тип представлен цилиндрическим эпителием, который, располагаясь на узких полосках стромы, формирует множество папиллярных структур [21].

По характеру роста выделяют аденомы с экспансивным ростом и низкой пролиферативной активностью, с инвазивным ростом, проникающие в окружающие структуры, соседние ткани, а также редко встречаемые аденокарциномы, образующие метастазы [22].

По отношению к турецкому седлу и соседним анатомическим структурам выделяют эндоселлярные и эндоекстраселлярные аденомы. Аденомы с эндоселлярным типом роста распространяются в полости турецкого седла в отличие от аденом с эндоекстраселлярным типом роста, которые прорастают за пределы турецкого седла и подразделяется на следующие виды:

- 1) супраселлярные – распространяются в полость черепа;
- 2) латероселлярные – распространяются в кавернозный синус и/или под твердую мозговую оболочку, выстилающую дно средней черепной ямки;
- 3) инфраселлярные – распространяются в пазуху клиновидной кости;
- 4) антеселлярные – распространяются в сторону решетчатого лабиринта;
- 5) ретроселлярные – распространяются в заднюю черепную ямку [7, 21].

Не менее большое клиническое значение имеют классификации по Hardy и Knosp. Первая разделяет на 4 класса. К неинвазивным относят 0 класс – с нормальным контуром; 1 класс – с выбуханием дна. Инвазивными являются 2 класс – с расширенной ямкой; 3 класс – с локализованной деструкцией турецкого седла; 4 класс – с диффузной деструкцией. Система Knosp учитывает инвазию в кавернозный синус. Степень 0 – аденома не покидает пределы турецкого седла; 1 степень – не выходит за линию, соединяющую середины 2 сегментов внутренней сонной артерии; 2 степень – не выходит за линию, соединяющую латеральные края артерий; 3 степень – аденома разрастается латеральнее внутренней сонной артерии; 4 степень – полная закупорка данной артерии [23].

Цюрихская шкала имеет более высокую экспертную оценку. Она основана на соотношении максимального горизонтального

размера опухоли и минимального межкаротидного расстояния: 1 степень – вероятность тотального удаления 95% ($R \leq 0,75$); 2 степень – 77% ($0,75 < R \leq 1,25$); 3 степень – 67% ($R > 1,25$); 4 степень – 15% (муфтообразное охватывание внутренней сонной артерии опухолью) [24].

В зависимости от размера и распространения опухоли существует несколько видов хирургических доступов: трансфеноидальный, транскраниальный и комбинированный. Первый вид является методом выбора из-за своей малоинвазивности, возможности сократить время госпитализации и снизить смертность. Однако транскраниальные подходы составляют менее 5–10% и по-прежнему необходимы при сложных аденомах, опухолях в форме ганглии с сильным сужением диафрагмы, гигантских образованиях со значительным разрастанием и малым объемом турецкого седла и аденомах с ассиметричными расширениями. Транскраниальные подходы также показаны в случаях неудачного предшествующего трансфеноидального вмешательства, особенно при фиброзных опухолях, и как часть комбинированных транскраниальных и трансфеноидальных подходов при некоторых гигантских и инвазивных аденомах, будь то одновременно или поэтапно для увеличения объема резекции [25].

Примерно 36–54% аденом гипофиза не выделяют гормон и называются нефункциональными, а гормонпродуцирующие называются функциональными [26].

В 1980 г. Р. Альдман по характеру секретируемых гормонов выделил: соматотропные, лактотропные, кортикотропные, тиреотропные, гонадотропные, смешанные и 2 типа неактивных онкоцитом и неонкоцитических аденом (таблица) [22].

Соматотропинома

Соматотропные опухоли, или соматотропиномы – функциональные аденомы гипофиза, характеризующиеся секрецией соматотропного гормона (СТГ). Новообразования, секретирующие гормон роста (ГР), составляют от 9 до 13% опухолей [27, 28]. Соматотропиномы, как правило, встречаются спорадически. Однако семейная или синдромальная акромегалия встречается у небольшой части пациентов [28, 29].

По строению соматотропинома представляет собой доброкачественное новообразование, для которого характерны: большие размеры (макроаденома 13,3–18,6 мм), инфраселлярное распространение. По гистологическим данным, соматотропиномы можно разделить на плотногранулированные и редкогранулированные аденомы. Выделяют также бигормональные аденомы, продуцирующие ГР и пролактин (ПРЛ). Плотнотгранулированные аденомы имеют многочисленные секреторные гранулы в цитоплазме и демонстрируют цитоплазматическую ацидофилию, а также сильную иммунореактивность к ГР по всей цитоплазме. Ядерные и клеточные плеоморфизмы иногда наблюдаются в плотно гранулированных аденомах, но они не столь выражены. Аденомы с редкими грануляциями содержат относительно мало секреторных гранул. Клетки хромофобны, иммунореактивность к ГР слабая. Эти аденомы агрессивны, и наблюдается разная степень ядерного и клеточного плеоморфизма. Маммосоматотрофноклеточные аденомы напоминают плотно гранулированные аденомы как при клиническом, так и при патологоанатомическом исследовании и различимы только при электронной микроскопии [30, 31].

Соматотропные опухоли вызывают гигантизм и акромегалию до и после закрытия эпифизарных пластинок роста соответ-

Таблица Классификации аденом гипофиза
Table Classification of pituitary adenomas

Критерии классификации <i>Classification criteria</i>	Типы/Характеристики <i>Types/characteristics</i>		Клиническое значение <i>Clinical value</i>
1. По виду опухолевых клеток (Шонеман, 1892) <i>1. The appearance of tumor cells (Sch nemann, 1892)</i>	Ацидофильные Базофильные Смешанные	<i>Acidophilic</i> <i>Basophilic</i> <i>Mixed</i>	Историческая ценность. Не учитывает гормональную активность и современные морфологические данные <i>Historical value. Does not consider hormonal activity and modern morphological data.</i>
2. По размеру <i>2. Size</i>	Микроаденомы (≤ 1 см): – Гормонально-активные (эндокринные нарушения) – Неактивные («инциденталомы»)	<i>Microadenomas (≤ 1 cm):</i> – <i>Hormone active (endocrine disorders)</i> – <i>Inactive (incidentalomas)</i>	Часто бессимптомны. Проявляются только эндокринологические нарушения. <i>Often asymptomatic. Only endocrine disorders are evident.</i>
	Макроаденомы (> 1 см): крупные (> 3 см) гигантские (> 5 см)	<i>Macroadenomas (> 1 cm):</i> <i>large (> 3 cm)</i> <i>giant (> 5 cm)</i>	Помимо эндокринологических нарушений вызывают компрессию тканей и деформацию турецкого седла <i>In addition to endocrine disorders, they cause tissue compression and deformation of the sella turcica.</i>
3. По микроскопическому строению <i>3. Microscopic structure</i>	Синусоидный (капилляры+клеточные тяжи) Диффузный (плотные клетки овальной/полигональной формы) Папиллярный (папиллярные структуры из цилиндрического эпителия)	<i>Sinusoidal (capillaries + cellular strands)</i> <i>Diffuse (dense oval/polygonal cells)</i> <i>Papillary (papillary structures of cylindrical epithelium)</i>	Определяет гистологическую структуру, но не всегда коррелирует с клиническим поведением. <i>Determines the histological structure, but does not always correlate with clinical course.</i>
4. По характеру роста <i>4. Growth pattern</i>	Экспансивный (низкая пролиферация) Инвазивный (прорастание в соседние ткани) Аденокарциномы (метастазы)	<i>Expansive (low proliferation rate)</i> <i>Invasive (spread into the adjacent tissues)</i> <i>Adenocarcinomas (metastases)</i>	Инвазивные формы требуют агрессивного лечения Аденокарциномы крайне редки <i>Invasive forms require aggressive treatment Adenocarcinomas are extremely rare</i>
5. По расположению <i>5. Location</i>	Эндоселлярные (в пределах турецкого седла)	<i>Endosellar (within sella turcica)</i>	Определяет хирургическую тактику и риск осложнений (например, сдавление зрительных нервов при супраселлярном росте) <i>Determines surgical tactics and the risk of complications (e.g., compression of the optic nerves in suprasellar growth)</i>
	Эндоэкстраселлярные: супраселлярные (в полость черепа) латероселлярные (в кавернозный синус) инфраселлярные (в клиновидную пазуху) антеселлярные (в решетчатый лабиринт) ретроселлярные (в заднюю черепную ямку)	<i>Endo-extrasellar:</i> <i>suprasellar (invade the cranial cavity)</i> <i>lateral sellar (invade the cavernous sinus)</i> <i>infrasellar (invade the sphenoid sinus)</i> <i>antesellar (invade the ethmoid labyrinth)</i> <i>retrosellar (invade the posterior cranial fossa)</i>	
6. Классификация Hardy <i>6. Hardy classification</i>	Неинвазивные: 0 класс (нормальный контур) 1 класс (выбухание дна)	<i>Non-invasive:</i> <i>Grade 0 (normal contour)</i> <i>Grade 1 (bottom bulge)</i>	Оценка инвазивности и прогноза <i>Assessment of invasiveness and prognosis</i>
	Инвазивные: 2 класс (расширение ямки) 3 класс (локальная деструкция) 4 класс (диффузная деструкция)	<i>Invasive:</i> <i>Grade 2 (fossa enlargement)</i> <i>Grade 3 (local destruction)</i> <i>Grade 4 (diffuse destruction)</i>	
7. Классификация Knosp <i>7. Knosp classification</i>	0 степень (в пределах седла) I степень (не выходит за линию между сегментами BCA) II степень (до латеральных краев BCA) III степень (латеральнее BCA) IV степень (окклюзия BCA)	<i>Grade 0 (within the sella)</i> <i>Grade I (does not extend beyond the line between the ICA segments)</i> <i>Grade II (up to the lateral edges of the ICA)</i> <i>Grade III (lateral to the ICA)</i> <i>Grade IV (ICA occlusion)</i>	Критична для планирования операции при инвазии в кавернозный синус <i>Critical for planning surgery for invasion of the cavernous sinus</i>
8. Цюрихская шкала <i>8. Zurich scale</i>	I степень ($R \leq 0,75$) – 95% шанс тотального удаления II степень ($0,75 < R \leq 1,25$) – 77% III степень ($R > 1,25$) – 67% IV степень (муфта вокруг BCA) – 15%	<i>Grade I ($R \leq 0.75$) – 95% chance of complete removal</i> <i>Grade II ($0.75 < R \leq 1.25$) – 77%</i> <i>Grade III ($R > 1.25$) – 67%</i> <i>Grade IV (cuff around the ICA) – 15%</i>	Прогнозирует успешность хирургического вмешательства <i>Predicts the success of surgical intervention</i>
9. Хирургические доступы <i>9. Surgical accesses</i>	Транссфеноидальный	<i>Transsphenoidal</i>	Метод выбора <i>Method of choice</i>
	Транскраниальный	<i>Transcranial</i>	Удаление гигантских/фиброзных опухолей. Применяется в 5–10% сложных случаев <i>Removal of giant/fibrous tumors. Used in 5–10% of complex cases.</i>
	Комбинированный	<i>Combined</i>	
10. Гормональная активность <i>10. Hormonal activity</i>	Функциональные (36–54% случаев): соматотропные лактотропные кортикотропные тиреотропные гонадотропные смешанные	<i>Functional (36–54% of cases):</i> <i>somatotropic</i> <i>prolactinoma</i> <i>corticotropic</i> <i>thyrotropic</i> <i>gonadotropic</i> <i>mixed</i>	Функциональные аденомы проявляются эндокринными синдромами (акромегалия, болезнь Кушинга и др.) <i>Functional adenomas manifest with endocrine syndromes (acromegaly, Cushing's disease, etc.).</i>
	Нефункциональные: онкоцитомы неонкоцитические аденомы	<i>Nonfunctional:</i> <i>oncocytoomas</i> <i>non-oncocyctic adenomas</i>	

венно. Гиперсекреция СТГ приводит к увеличению акрального отдела (77%), грубым чертам лица (54%), обильному потоотделению (52%), синдрому запястного канала (51%), головным болям (44%), остеоартриту (42%), резистентности к инсулину (15%), характерны также сердечно-сосудистые заболевания и ранняя смертность, в т.ч. из-за онкологических заболеваний (полипы толстой кишки или узловой зоб). Симптомы могут быть незаметными, что часто приводит к задержке постановки диагноза (среднее время от появления первых симптомов/признаков до постановки диагноза составляет 7 лет) [28, 29, 32, 33].

Повышенный уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке обычно подтверждает диагноз акромегалии. В случаях с повышенным или сомнительным уровнем ИФР-1 может быть выполнен пероральный тест на толерантность к глюкозе для подтверждения диагноза. Отсутствие подавления ГР до 1 мкг/л после документированной гипергликемии во время пероральной нагрузки глюкозой определяется как признак биохимической ремиссии и является диагностическим признаком акромегалии [34].

Для оценки размера и локализации соматотропиномы используется постконтрастная магнитно-резонансная томография – МРТ (на T2-взвешенных изображениях). Интенсивность сигнала солидной части аденом на T2-взвешенных МР-изображениях классифицируется как гипоинтенсивная, когда она равна или ниже интенсивности сигнала белого вещества, изоинтенсивная, когда выше, чем для белого вещества, и ниже, чем для серого вещества, и гиперинтенсивная, когда интенсивность равна или выше, чем для серого вещества. Плотные гранулированные соматотропиномы демонстрируют гипоинтенсивность на T2-взвешенных изображениях, в то время как аденомы с редкими грануляциями – гипер- или изоинтенсивность [31].

Основным методом лечения соматотропином с неинвазивным ростом является трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия при помощи как микроскопической, так и эндоскопической техники. Хирургическое вмешательство обеспечивает 60–80% биохимическую ремиссию. При этом ремиссия аденом с экстраселлярным инвазивным ростом ниже [33, 34]. Факторами, определяющими успешность хирургического вмешательства, являются более низкие предоперационные уровни СТГ и ИФР-1 в сыворотке, небольшая степень параселлярного расширения [35]. Также хирургический способ лечения применяется в случаях, если вероятность стойкой ремиссии низка (гигантские или инвазивные аденомы). Аденомэктомия в таких случаях проводится для уменьшения объема и лучшего послеоперационного контроля [36].

Медикаментозная терапия у пациентов с акромегалией, вызванной соматотропиномой, может быть как неадекватной, так и адекватной [33, 35–37]. Предоперационное лекарственное лечение аналогами соматостатина (SSA) используется у пациентов в течение 6 месяцев с целью облегчения симптомов либо для уменьшения размера аденомы гипофиза, чтобы помочь в хирургическом удалении железы или для снижения любых интра- и послеоперационных рисков, или все вышеперечисленное [33, 38]. В качестве первичной линии терапия проводится у пациентов с противопоказаниями хирургическому вмешательству, а также лицам, отказавшимся от него. [29, 36, 37]. Лечение включает в себя лиганды соматостатиновых рецепторов (SRL), агонист дофамина длительного действия (каберголин) и антагонист рецепторов ГР (пегвисомант), аналоги соматостатина

(октероид, ланреотид). Также могут применяться комбинации препаратов (пегвисомант и SRL) в случаях, когда наблюдается рост опухоли, если лучевая терапия либо противопоказана, либо недоступна, либо в ожидании эффекта уменьшения опухоли при более агрессивных опухолях [37].

Лучевая терапия применяется в качестве третьей линии после неэффективной оптимальной медикаментозной терапии и хирургического вмешательства (облучение при субтотальной резекции либо рецидиве опухоли) [34–36, 39]. Цели лучевой терапии: контроль роста опухоли и/или снижение секреции ГР [40]. Для этого используется как стереотаксическая радиохирургия (SRS), так и обычное облучение. При этом однофракционная стереотаксическая радиохирургия несколько более эффективна и имеет меньше осложнений по сравнению с фракционной лучевой радиотерапией [39].

В 2010 г. в рекомендациях Acromegaly Consensus Group были одобрены следующие критерии биохимической ремиссии: измерение уровня сывороточного ИФР-1 (с нормативными диапазонами, соответствующими возрасту и полу) и уровней ГР через 3–6 месяцев после хирургического вмешательства. Для случайного уровня ГР выше 1 нг/мл был рекомендован пероральный тест на толерантность к глюкозе с порогом подавления ГР 0,4 нг/мл для сверхчувствительных анализов СТГ [41]. Лучевую и медикаментозную терапию можно оценить путем оценки сывороточного уровня ИФР-1 и реакции аденомы на МРТ.

Прولاктинома

Прولاктинома является одной из наиболее часто встречающихся опухолей, которая приводит к устойчивым нарушениям в работе нейроэндокринной системы. Она происходит от пролактотрофов – определенного типа клеток, ответственных за выработку ПРЛ. Выявляется в 3 раза чаще у женщин. Клинически проявляется нарушением полового созревания, аменореей, галактореей, ожирением у подростков. У половозрелых женщин приводит к нарушениям менструального цикла и даже бесплодия. У мужчин наблюдаются эректильная дисфункция, снижение сексуального влечения, уменьшение количества спермы и, в конечном итоге, бесплодие, гинекомастия. Прولاктинома является самой частой по встречаемости опухолью гипофиза, частота обнаружений варьируется от 33 до 40%.

По морфологическим признакам выделяют микро- и макроаденомы. Крайне редко обнаруживаются гигантские пролактиномы (4–5 см) и пиктоаденомы (до 3 мм). Частота встречаемости того или иного вида аденом дополнительно разделяется по половым признакам. Для женщин характерно обнаружение микроаденом, у мужчин – макроаденом. Диагностика данной опухоли у лиц детского возраста крайне затруднена ввиду отсутствия характерной клинической картины. Опухоль мягкой, студенистой консистенции в связи со слабо выраженным развитием соединительной ткани между клетками опухоли. Гистологически – это мономорфные опухоли с клетками, расположенными в виде тяжей. Цитоплазма может быть ацидофильной или хромофобной при небольшом числе секреторных гранул, позволяет судить о степени активности опухоли. При иммуногистохимическом исследовании выявляются секреторные гранулы, заполненные ПРЛ [42].

Основным методом лечения является применение антагонистов дофамина, таких как бромокриптин, каберголин и т.д. Результатом является нормальная секреция ПРЛ и в 92% случаев спадение размеров аденомы [43].

Кортикотропинома

Кортикотропиномами называются аденомы, продуцирующие адренокортикотропный гормон (АКТГ). Опухоли, продуцирующие АКТГ, составляют 6–10% и чаще встречаются у женщин (3:1) [18, 44]. Кортикотропные опухоли представляют собой микроаденомы с экстраселлярным распространением. Гистологически кортикотропиномы разделяются на плотно- и редкогранулированные, а также выделяют «немые» аденомы [44–46].

Плотногогранулированные аденомы содержат базофильные клетки с пухлой цитоплазмой, овальными ядрами с заметным ядрышком. Многочисленные секреторные гранулы имеют удлиненную форму и «слизистки». При электронной микроскопии наблюдается хорошо развитый Гольджи-аппарат и осязаемый гранулярный эндоплазматический ретикулум. Характерна сильная положительная ШИК-реакция. Однако клетки, содержащие обильные промежуточные креатиновые нити, могут обладать слабopоложительной ШИК-реакцией. Редкогранулированные аденомы содержат меньшее число секреторных гранул. Аденомы, содержащие гранулы, часто имеют больший размер и более агрессивно инвазируют окружающие ткани. «Немые» кортикотропиномы гистологически при электронной микроскопии и иммуногистохимическом исследовании идентичны функциональным аденомам, но клинических проявлений нет [44, 47].

Кортикотропиномы вызывают эндогенную болезнь Иценко–Кушинга. По разным оценкам АКТГ-продуцирующие аденомы являются причиной появления данной эндокринопатии в 60% случаев [46], а иногда и в 80% случаев [45]. Признаками гиперсекреции АКТГ являются: лунообразное лицо, характерное ожирение туловища, появление фиолетовых стрий, синяков на коже, увеличение волос на теле и лице [48]. Соматическими проявлениями заболевания являются артериальная гипертензия, миопатия, системный остеопороз, психозомоциональные нарушения, расстройства менструального цикла женщин [35]. Для эндогенной болезни Иценко–Кушинга характерна повышенная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, инфекций, а также злокачественных новообразований гипофиза, легких, толстой или прямой кишки [49].

Для диагностики кортикотропных аденом гипофиза используется иммуногистохимическая, лабораторная, а также лучевая диагностика. Иммуногистохимический анализ позволяет выявить положительную реакцию на наличие АКТГ и проопиомеланокортина [44, 47].

Лабораторные анализы способны определить умеренное повышение уровня АКТГ в плазме, что позволяет исключить опухоль коры надпочечников. Также диагностическое значение имеет экскреция свободного кортизола с мочой. Для дифференциальной диагностики гипофизарных и эктопических источников гиперсекреции АКТГ могут использоваться тесты с высокими дозами дексаметазона и стимуляцией кортикотропин-релизинг-гормона. Однако оба теста имеют частоту ложноотрицательных ответов около 10% [35].

Лучевая диагностика кортикотропином с помощью стандартных методов визуализации затруднена в связи с малыми размерами новообразования (до 4 мм). Стандартная напряженность поля МРТ в 1,5 или 3 Тл имеет ограниченную чувствительность для обнаружения этих опухолей гипофиза. В связи с этим используются альтернативные последовательности МРТ (например, динамические, объемные, инверсное восстановление затухания жидкости) и более высокая напряженность магнитного поля (7Т). Такие методы способствуют локализации опухоли,

но несут в себе риск выявления случайных поражений гипофиза. Поэтому молекулярная визуализация все чаще применяется для обнаружения небольших аденом, секретирующих АКТГ, при этом гибридная визуализация (позитронно-эмиссионная томография – ПЭТ в сочетании с МРТ) позволяет точно определить анатомическую локализацию участков поглощения радиофармпрепарата. В случаях, если кортикотропинома не обнаруживается с помощью традиционной МРТ, для локализации опухоли могут потребоваться более инвазивные методы, такие как биопсия из нижнего каменистого синуса (IPSS). Данный способ имеет высокую точность для различения гипофиза Кушинга и эктопической секреции АКТГ с заявленной чувствительностью и специфичностью в диапазоне от 90 до 95%. IPSS является инвазивным методом диагностики и доступен только в специализированных центрах под руководством опытного радиолога. Данное вмешательство включает такие риски, как кровотечение, инфекцию и инсульт [50, 51].

Для терапии кортикотропином, как и для других аденом гипофиза, применяют трансфеноидальную аденомэктомию. Хирургическое лечение болезни Кушинга позволяет достичь 91% ремиссии микроаденом, но падает до 65% для пациентов с макроаденомами [48]. По разным оценкам, 10–35% пациентов с ремиссией в течение 10 и более лет наступает рецидив заболевания [48, 52]. Факторами, определяющими успешность резекции, являются предоперационная МРТ-диагностика, небольшие размеры новообразования, отсутствие инвазии в твердую мозговую оболочку и внегипофизарной локализации аденомы. Если во время хирургического вмешательства аденома не выявляется, может быть выполнена геми- или пангипофизэктомия, с частотой ремиссии 60–75% [35, 36]. Однако отдаленные результаты после аденомэктомии могут демонстрировать персистенцию или рецидив заболевания в одной трети случаев. Лечение в таких ситуациях включает повторное вмешательство, радиохирургию гамма-ножом или тотальную двустороннюю адреналэктомию [53].

Ранняя повторная трансфеноидальная аденомэктомия имеет ряд недостатков по сравнению с первичной: ее эффективность снижается примерно в 60% случаев, увеличивается частота рецидивов, постоперационных осложнений и гипопитуитаризма [35, 52, 53].

Лучевая терапия используется при неудачной аденомэктомии, при инвазивных аденомах или при противопоказаниях к хирургическому вмешательству у конкретного пациента [36]. Гамма-нож или традиционная лучевая терапия приводят к отсроченному разрешению гиперкортицизма, требуют медицинского лечения в промежуточный период в ожидании радиационного воздействия, которое может занять несколько лет. Для контроля гиперкортицизма используется стереотаксическая радиохирургия (SRS или гамма-нож), и фракционное облучение. SRS, направленная на аденому или цельное седло, применяется с эффективностью 54–75% до 5 лет и частотой рецидивов 20–30% [52]. Время достижения ремиссии при стереотаксической терапии составляет по разным оценкам от 14,5 до 16,6 месяца. При фракционном облучении биохимическая ремиссия достигается у 83% пациентов при курсе в среднем от 18 до 42 месяцев [35, 36].

Двусторонняя адреналэктомия является третьей линией терапии для пациентов с неконтролируемым гиперкортицизмом, несмотря на хирургическое вмешательство на гипофизе, соответствующую медикаментозную терапию и/или облучение гипофиза. Также существуют случаи тяжелого гиперкортицизма, когда желателен мгновенный контроль гиперкортизола. У таких пациентов билатеральная адреналэктомия используется

в качестве терапии первой линии в попытке спасти жизнь. В обеих ситуациях хирургическое вмешательство обеспечивает быстрое и однозначное разрешение гиперкортицизма, очень высокую частоту ремиссии симптомов [35, 53, 54]. В редких случаях гиперкортицизм может сохраняться или рецидивировать из-за остаточной ткани надпочечников [36].

Несмотря на свою эффективность, двусторонняя адреналэктомия может привести к значительным осложнениям: аддисоновский криз после хирургического вмешательства (до 20%), синдром Нельсона (0–47% пациентов) из-за отсутствия эффекта отрицательной обратной связи кортизола на кортикотрофы гипофиза, что приводит к быстрому, неконтролируемому росту аденомы [35, 53].

Медикаментозная терапия необходима при персистирующем или рецидивирующем гиперкортицизме после транссфеноидальной хирургии, а также в случаях, если пациент отказывается от хирургического вмешательства, имеет противопоказания или опухоль не имеет четкой локализации. Кроме того, медикаментозная терапия может использоваться в дополнение к лучевой терапии для нормализации уровня кортизола до тех пор, пока возникает терапевтический эффект радиации, или на неопределенный срок, если лучевая терапия неэффективна. Лекарственная терапия является пожизненной и может быть направлена на ингибирование продукции АКТГ кортикотропиномой (Пастероид, Каберголин), ингибирование стероидогенеза в надпочечниках (Кетоконазол, Метиралон, Митотан и Этомидат) и блокирование глюкокортикоидных рецепторов в периферических тканях (Мифепристон) [35, 36, 52].

Гонадотропинома

Гонадотропные аденомы характеризуются секрецией фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ). Данные опухоли сложно диагностируются, т.к. нередко секретируют биологически неактивные продукты, которые не приводят к развитию клинических симптомов [55]. Гонадотропная опухоль состоит из хромофобных клеток с небольшим количеством грануляций, дающих ШИК-положительную реакцию. ЭМ демонстрирует наличие выраженного полового диморфизма. Выделяют высокодифференцированную («женскую») опухоль и «мужскую» гонадотропиному с низкой дифференциацией. Для «женской» аденомы характерны однотипность клеточного строения, овоидность ядер, развитость гранулярной эндоплазматической сети и комплекса Гольджи («пчелиные соты»). Низкодифференцированная опухоль не имеет таких признаков, что осложняет ее диагностику. Иммуногистохимически выделяют 5 клеточных типов: р-ФСГ, р-ЛГ и а-SU, р-ФСГ и р-ЛГ, р-ФСГ и а-SU, р-ФСГ; а-SU [22].

Гонадотропиномы имеют разные клинические проявления в зависимости от пола и возраста. У детей проявляется ранним половым созреванием [56–58]. У женщин репродуктивного возраста проявляются нарушением менструального цикла, образованием кист, синдромом гиперстимуляции яичников, снижением фертильности, гастралгией и люмбалгией [55, 59–62], возможно сочетание с галактореей [63]. В постменопаузе основные проявления обусловлены местной инвазией опухоли, т.к. гиперсекреция гонадотропинов не оказывает действия на яичники и выработку эстрогенов. У мужчин же наблюдается увеличение мошонки, нарушения эрекции и снижение полового влечения [55, 59]. Гиперсекреция ЛГ может приводить к повышенному содержанию тестостерона в крови [64, 65].

Методом выбора при лечении является хирургическое вмешательство с применением послеоперационной лучевой терапии. Однако при применении комбинации анаболически-андрогенных стероидов и ДА снижается выработка гонадотропинов. После курса лечения в 12 месяцев удается уменьшить размер опухоли на 20%. Данная терапия может применяться при злокачественных опухолях или неэффективности хирургического лечения [66].

Тиреотропинома

Тиреотропинома – это доброкачественное новообразование гипофиза, продуцирующее тиреотропный гормон (ТТГ), на ее долю приходится около 1,0–2,8% от всех аденом [67, 68]. Этиологические факторы, приводящие к изменениям нормальных тиреотропинпродуцирующих клеток, неизвестны. Характерные для многих опухолей онкогены, нарушения в генах рецепторов в тиреотропинах не выявлены.

Морфологически тиреотропинома представляет собой доброкачественное новообразование фиброзного строения. В большинстве случаев опухоль имеет большие размеры (макроаденома) и характеризуется инвазивным ростом. Микроскопическая структура обычно представлена высоко дифференцированными аденоматознотрансформированными тиреотрофными клетками. Низкодифференцированные образования состоят из веретенообразных клеток с гетерохромными ядрами и малым числом секреторных гранул.

ТТГ-секретирующая опухоль составляет до 80% всех тиреотропином. Характеризуется усиленной секрецией исключительно ТТГ. Смешанная тиреотропина встречается в 20–25% случаев. Наряду с ТТГ опухоль продуцирует другие гипофизарные гормоны, чаще ПРЛ, соматостатин. В клинике на первый план выходят проявления гипертиреоза. Симптоматика гипертиреоза зачастую маскируется клиническими проявлениями гиперпролактинемии, акромегалии. Опухоль состоит из соматотропиноцитов – солидных клеток крупного размера.

Тиреотропиномы делятся на плотно и редкогранулированные. Для плотногранулированных аденом характерны высокая дифференцировка, округлая форма, центральное расположение ядра, большое число секреторных гранул (200–400 нм) в цитоплазме, обнаруживаемых с помощью кислых красителей, и иммунореактивность к ГР. Редкогранулированные аденомы состоят из хромофобных клеток с меньшим числом гранул (100–250 нм). Такие тиреотропиномы более агрессивны: они могут трансформироваться в карциному, имеют клеточный и ядерный атипизм и склонны к инвазивному росту [22, 69]. Чаще всего манифестирует данная опухоль признаками гипотиреоза (потливость, тревожность, снижения массы тела, эмоциональная лабильность, возможно инсомния), однако при повышенной продукции возможны проявления акромегалии, увеличения размера кистей и стоп. Макроаденомы могут вызывать масс-эффект и вызывать компрессию зрительных путей, вызывать цефалгию за счет повышения внутричерепного давления [70].

Полигормональные и множественные аденомы

Полигормональные аденомы секретируют более одного тропного гормона. Также выделяют множественные аденомы гипофиза, способные синтезировать несколько видов гормонов. В отличие от плюригормональных они состоят из различных

клеточных линий [16]. Однако существуют и множественные опухоли, секретирующие один и тот же гормон. Соответственно выделяемым гормонам имеют клиническое проявление. Нередко являются случайной находкой при аутопсии [71].

Атипичные аденомы

По классификации, предложенной ВОЗ в 2004 г., выделяют типичные и атипичные аденомы, а также способные к метастазированию аденокарциномы, которые составляют 0,2% всех опухолей гипофиза. Атипичные аденомы характеризуются высокой митотической активностью, индексом Ki-67 выше 3% и/или иммуноположительный p53. На их долю приходится 10–15%. Прогностическая ценность не была определена, поэтому термин не вошел в классификацию ВОЗ 2017 г. Однако некоторые авторы выделяют аденомы высокого риска, имеющие инвазивный рост и агрессивное течение. К ним относят соматотропному, пролактиному у мужчин, скрытые кортикотропиномы, которые не имеют клинических проявлений, но характеризуются повышением в крови уровней АКТГ и кортизола. Недавно выделили полигормональную Pit-1-положительную аденому, ранее известную как аденому гипофиза третьего подтипа. В 2016 г. С. Dai и соавт. предложили термин «рефрактерная аденома гипофиза», диагностическим критерием которой являются инвазивный рост, индекс Ki-67 больше 3% при росте более 2% в месяц, отсутствие контроля роста и/или гиперсекреции, послеоперационный рецидив в течение 6 месяцев и отсутствие метастазов [72].

Карцинома и вопросы диагностики

Карциномы, или рак гипофиза, встречаются редко, составляя примерно 0,1% от всех аденозированных гипофизов. Могут возникнуть в любом возрасте, однако чаще развиваются у пожилых людей. Как правило, вырабатывают гормоны и имеют сходное с аденомами морфологическое строение. Поэтому точный диагноз может быть поставлен после выявления метастазов, которые часто распространяются в головной и спинной мозг и окружающие их оболочки и кости [16, 73]. Часто вторичные опухоли секретируют другие гормоны [74]. Поэтому диагностика требует комплексного подхода и консультации эндокринологов, неврологов, рентгенологов, патогистологов, нейрохирургов и офтальмологов. Во время неврологического осмотра уделяется особое внимание остроте зрения и офтальмологическим синдромам, т.к. опухоль может оказывать компрессионное действие на зрительный нерв, нервы иннервирующие мышцы глаза. Также для особо крупных аденом характерно сдавление гипоталамуса и лимбической системы, сопровождаемое нарушением функций. Применение моноклональных антител позволяет выявить аденому и определить гормональную активность новообразования [75, 76].

Эндокринологическая диагностика начинается с анализа крови на гормоны, такие как ПРЛ, АКТГ, кортизол, соматотропный, индуцибельный фактор роста-1, ТТГ, ЛГ, ФСГ и эстрадиол. Если же завышен уровень ПРЛ и наблюдается отрицательный тест стимуляции и подавления выработки данного гормона, то можно судить о наличии пролактиномы. Данная опухоль успешно поддается лечению антагонистами ДОФА. Если обнаружена патологическая секреция других гормонов с подтвержденными изменениями структуры гипофиза на МРТ, есть показания к хирургическому лечению [39].

При наличии нарушений зрения и других неврологических нарушений, активного роста опухоли и недостаточности медикаментозного лечения показано хирургическое лечение. Большая часть вмешательств проводится в плановом порядке, однако при беременности, прогрессирующем снижении зрения, сильной компрессии тканей и эндокринологических синдромах необходимо проведение срочного или экстренного вмешательства [77].

При планировании тактики лечения следует учитывать, что трансназальное хирургическое вмешательство способствует усилению метаболизма норадреналина в гипоталамусе. Это активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, приводя к выбросу АКТГ гипофизом и последующей гиперсекреции глюкокортикостероидов, что может индуцировать послеоперационные изменения когнитивных функций [78].

Заключение

Таким образом, аденомы гипофиза дифференцируют по двум основным признакам: микроскопическому строению и секретируемому гормону. Патологическая секреция гормона определяет функциональное состояние организма в процессе течения заболевания, поэтому необходима комплексная диагностика для более точного понимания морфофункциональной характеристики. Так, наиболее благоприятный исход имеется у высокодифференцированных плотногранулированных опухолей гипофиза, в то время как низкодифференцированные и редкогогранулированные аденомы, а также карциномы, имеют выше риск рецидива.

Чувствительность аденом гипофиза к различным методам лечения также зависит от клеточного состава и гормональной активности. Наиболее эффективным методом терапии практически всех доброкачественных аденом является аденомэктомия. Исключение представляет лишь пролактинома, где наибольшую действенность демонстрирует лекарственная терапия.

Знание экспертом структурно-функциональных особенностей опухолей гипофиза позволит повысить точность дифференциальной диагностики, эффективность симптоматического и окончательного лечения и облегчить ежедневное курирование пациента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Борзов Т.Н. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Минск, 2012. С. 425–32. [Borзов T.N. Algorithms for diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Minsk, 2012. P. 425–32 (In Russ.).]
2. Jane J.A., Catalino M.P., Laws E.R. Surgical Treatment of Pituitary Adenomas. 2022 Mar 9. In: K.R. Feingold, B. Anawalt, M.R. Blackman, et al., ed. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
3. ВОЗ. Диагностические статистики злокачественных опухолей 2020. URL: <http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets/cancers/Hypothalamus.aspx>. [WHO. Diagnostic statistics of malignant tumors 2020. URL: <http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets/cancers/Hypothalamus.aspx>.]
4. Daly A.F., Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2020;49(3):347–55.
5. Aflorei E.D., Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. J. Neuro-Oncol. 2014;117(3):379–94.
6. Федеральное бюро для дел здравоохранения и социальных вопросов. Статистика аденомы гипофиза в США за 2021 год. URL: <https://www>.

- cdc.gov/cancer/hypothalamus/statistics/index.htm. [Centers for Disease Control and Prevention. Statistics on pituitary adenomas in the United States for 2021. URL: <https://www.cdc.gov/cancer/hypothalamus/statistics/index.htm>.]
7. Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Фомичев Д.В. и др. Хирургическое лечение аденом гипофиза. Клинические рекомендации. М., 2014. 27 с. [Kalinin P.L., Kadashev B.A., Fomichev D.V., et al. Surgical treatment of pituitary adenomas. Clin. Recommendat. M., 2014. 27 p. (In Russ.)].
 8. Tatsi C.; Stratakis C.A. The Genetics of Pituitary Adenomas. J. Clin. Med. 2020;9:30.
 9. Melmed Sh., Kaiser U.B., Lopes M.B., et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. Endocrine Rev. 2022;43(6):1003–37. Doi: <https://doi.org/10.1210/edrev/bnac010>.
 10. Constantinescu S.M., Maiter D. Pituitary incidentaloma. La Presse Médicale. 2021;50(4).
 11. Coopmans E.C., Korbonsits M. Molecular genetic testing in the management of pituitary disease. Editorial for Clinical Endocrinology special issue on “Genetics in Endocrinology”. 2022;97(4):424–435.
 12. Loughrey P.B., Baker G., Herron B., et al. Invasive ACTH-producing pituitary gland neoplasm secondary to MSH2 mutation. Cancer Genet. 2021;256–7:36–9.
 13. Bengtsson D., Joost P. Aravidis C., et al. Corticotroph pituitary carcinoma in a patient with Lynch syndrome (LS) and pituitary tumors in a nationwide LS cohort. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017;102:3928–32.
 14. Carroll P.V., Joshi M.N. Acromegaly. [Updated 2022 Sep 7]. In: K.R. Feingold, B. Anawalt, M.R. Blackman, et al., ed. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279097>.
 15. Дедов И.И. Эндокринологи: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2022. 1112 с. [Dedov I.I. Endocrinology: national guide. Ed. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. 2nd ed., processed and additional. M., 2022. 1112 p. (In Russ.)].
 16. Пронин В.С., Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин Е.В. Современные классификации гипофизарных нейроэндокринных опухолей. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021;10(1):48–64. [Pronin V.S., Antsiferov M.B., Alekseeva T.M., Pronin E.V. Modern classifications of pituitary neuroendocrine tumors. Endocrinology: news, opinions, training. 2021;10(1): 48–64 (In Russ.)]. Doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-48-64.
 17. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Сиднева Ю.Г. и др. Микроаденомы гипофиза: современное состояние методов диагностики и лечения. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2020;84(2):110–20. [Astafyeva L.I., Kadashev B.A., Sidneva Yu.G., et al. Pituitary microadenomas – current diagnostic and treatment methods. Burdenko's J. Neurosurg. 2020;84(2):110–20 (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.17116/neiro202084021110>.
 18. Мизамова М.А.К., Эшпулатова Г.Н.К., Эшмуродова З.Н.К., Салимова Д.Э. Осложнения акромегалии, связанные со здоровьем, текущие и перспективные варианты лечения. Sci. Educat. 2023;4:187–95. <https://cyberleninka.ru/article/n/oslozhneniya-akromegalii-svyazannye-so-zdoroviem-tekushchie-i-perspektivnye-varianty-lecheniya>. [Mizamova M.A.K., Eshpulatova G.N.K., Eshmurodova Z.N.K., Salimova D.E. Health-related complications of acromegaly, current and future treatment options. Sci. Educat. 2023;4:187–95. (In Russ.)].
 19. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Сиднева Ю.Г. и др. Микроаденомы гипофиза: современное состояние методов диагностики и лечения. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2020;84(2):110–20. [Astafyeva L.I., Kadashev B.A., Sidneva Yu.G., et al. Pituitary microadenomas – current diagnostic and treatment methods. Vopr.
 - Neirokhirurg. Imeni N.N. Burdenko. 2020;84(2):110–20 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/neiro202084021110>.
 20. Кривошеева Ю.Г., Иловайская И.А. Первичные признаки макроаденом гипофиза, а также специалисты, к которым обращаются пациенты. Медицинский вестник Юга России. 2022;13(1):65–71. [Krivosheeva Y.G., Ilovayskaya I.A. Primary signs of pituitary macroadenomas of different hormonal activity and specialists to whom patients referred at the first time. Med. Herald of the South of Russia. 2022;13(1):65–71 (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/pervichnye-priznaki-makroadenom-gipofiza-a-takzhe-spetsialisty-k-kotorym-obraschayutsya-patsienty>.
 21. Петров С.В., Абузова Я.С., Гизатуллина Н.Ф., Соколова Е.О. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика аденом передней доли гипофиза. Уральский медицинский журнал 2023;22(2):84–92. [Petrov S.V., Abuzova Y.S., Gizatullina N.F., Sokolova E.O. Clinical-morphological and immunohistochemical characteristics of adenomas of the anterior pituitary lobe. Ural. Med. J. 2023;22(2):84–92 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-84-92>.
 22. Грачева И.А., Юшков П.В., Марова Е.И. Клинико-морфологические характеристики гормонально-активных аденом гипофиза. Проблемы эндокринологии. 2002;48(5):50–5. [Grachyova I.A., Yushkov P.V., Marova Y.I. Clinical morphological characteristics of hormonally active pituitary adenomas. Probl. Endocrinol. 2002;48(5):50–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl11658>.
 23. Di Ieva A., Rotondo F., Syro L., et al. Aggressive pituitary adenomas – diagnosis and emerging treatments. Nat. Rev. Endocrinol. 2014;10:423–35. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.64>.
 24. Staartjes V.E., Serra C., Zoli M., et al. Multicenter external validation of the Zurich Pituitary Score. Acta Neurochir. (Wien). 2020;162(6):1287–95. Doi: 10.1007/s00701-020-04286-w.
 25. Salama M.M., Rady M.R. Transcranial approaches for pituitary adenomas: current indications and clinical and radiological outcomes. Egypt. J. Neurosurg. 2021;36(1). Doi: <https://doi.org/10.1186/s41984-021-00117-x>.
 26. Agustsson T.T., Baldvinsdottir T., Jonasson J.G., et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: A nationwide population-based study. Eur. J. Endocrinol. 2015;173(5):655–64.
 27. Molitch M.E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. JAMA. 2017;317(5):516–24. Doi:10.1001/jama.2016.19699.
 28. Bogusławska A., Korbonsits M. Genetics of Acromegaly and Gigantism. J. Clin. Med. 2021;10(7):1377. Doi: 10.3390/jcm10071377.
 29. Ershadinia N., Tritos N.A. Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. Mayo Clin Proc. 2022;97(2):333–46. Doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.007.
 30. Horvath E., Sheithauer B.W., Kovacs K., Lloyd R.V. Pituitary adenomas. In: Graham DJ, Lantos PL, eds. Greenfield's neuropathology. 6th ed. New York, NY: Oxford University Press, 1997. C. 1054–76.
 31. Hagiwara A., Inoue Y., Wakasa K., et al. Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. Radiology. 2003;228(2):533–8. Doi: 10.1148/radiol.2282020695.
 32. Katznelson L., Laws E.R., Melmed S., et al. Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;99(11):3933–51. Doi: 10.1210/jc.2014-2700.
 33. Donoho D.A., Bose N., Zada G., Carmichael J.D. Management of aggressive growth hormone secreting pituitary adenomas. Pituitary. 2017;20(1):169–78. Doi: 10.1007/s11102-016-0781-7.
 34. Акмырадов С.Т., Шанько Ю.Г., Журавлев В.А. и др. СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза. Хирургическая тактика и анализ результатов. Успехи современной клинической неврологии и

- нейрохирургии. Сборник материалов XVIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием для молодых специалистов. Гродно, 2019. С. 3–4. [Aktyradov S.T., Shanko Yu.G., Zhuravlev V.A., et al. STH-producing pituitary adenomas. Surgical tactics and analysis of results. *Advances in Modern Clinical Neurology and Neurosurgery. Collection of Abstracts from the 18th Republican Scientific and Practical Conference with International Participation for Young Specialists. Grodno, 2019. Pp. 3–4. (In Russ.)]*
35. Mehta G.U., Lonser R.R. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro Oncol.* 2017;19(6):762–73. Doi: 10.1093/neuonc/now130.
 36. Varlamov E.V., McCartney S., Fleseriu M. Functioning Pituitary Adenomas - Current Treatment Options and Emerging Medical Therapies. *Eur. Endocrinol.* 2019;15(1):30–40. Doi: <https://doi.org/10.17925/EE.2019.15.1.30>. [Epub 2019 Apr 12, PMID: 31244908, PMCID: PMC6587904].
 37. Giustina A., Barkhoudarian G., Beckers A., et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020;21(4):667–78. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>.
 38. Papaioannou C., Druce M. Pre-operative medical treatments and surgical approaches for acromegaly: a systematic review. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2023;98:14–31. Doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14790>.
 39. Бейлерли О.А., Shiguang Zhao, Гареев И.Ф., Xin Chen. Диагностика и терапия аденом гипофиза. Креативная хирургия и онкология. 2019;9(4):311–6. [Beylerli O.A., Shiguang Zhao, Gareev I.F., Xin Chen. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *Creativ. Surg. Oncol.* 2019;9(4):311–16 (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-311-316>.
 40. Ding D., Mehta G.U., Patibandla M.R., et al. Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurg.* 2019;84(3):717–25. Doi: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy178>. Erratum in: *Neurosurgery.* 2018;83(5):1084.
 41. Agrawal N., Ioachimescu A.G. Prognostic factors of biochemical remission after transphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. *Pituitary.* 2020;23:582–94. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01063-x>.
 42. Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е. Роль пролактиномы в развитии репродуктивных нарушений. Современные проблемы науки и образования. 2019;5:122. [Petrov Yu.A., Kupina A.D., Shatalov A.E. The role of prolactinoma in the development of reproductive disorders. *Mod. Probl. Sci. Educat.* 2019;5:122 (In Russ.)]. <https://science-education.ru/article/view?id=29200>.
 43. Жилина А.Н., Мельникова Ю.Е., Чижова Ю.А., Игнашова Е.В. Фармакорезистентная пролактинома. Сложности диагностики и лечения, поиск пути решений. Клинический случай. Международный научно-исследовательский журнал. 2023;1:127. [Zhilina A.N., Melnikova Yu.E., Chizhova Yu.A., Ignashova E.V. Pharmacoresistant prolactinoma. Difficulties of diagnosis and treatment, search for solutions. *Clinical case. Int. Sci. Res. J.* 2023;1:127 (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.50>.
 44. Kontogeorgos G. Classification and pathology of pituitary tumors. *Endocr.* 2005;28:27–35. Doi: <https://doi.org/10.1385/ENDO.28.1:027>.
 45. Sun X., Lu L., Feng M., et al. Cushing Syndrome Caused by Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone-Secreting Pituitary Adenomas: Case Report and Literature Review. *W. Neurosurg.* 2020;142:75–86. Doi: 10.1016/j.wneu.2020.06.138.
 46. Chin S.O. Epidemiology of Functioning Pituitary Adenomas. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2020;35(2):237–42. Doi: 10.3803/EnM.2020.35.2.237.
 47. Kovacs K., Horvath E., Stefanescu L., et al. Pituitary adenoma producing growth hormone and adrenocorticotropin: a histological, immunocytochemical, electron microscopic, and in situ hybridization study. Case report. *J. Neurosurg.* 1998;88(6):1111–5. Doi: 10.3171/jns.1998.88.6.1111.
 48. Jane J.A., Catalino M.P., Laws E.R. Surgical treatment of pituitary adenomas. *Endotext.* [Internet]. 2022.
 49. Limumpornpetch P., Morgan A.W., Tigancu A., et al. The Effect of Endogenous Cushing Syndrome on All-cause and Cause-specific Mortality. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022;107(8):2377–88. Doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac265>.
 50. Patel V., Liu C.S.J., Shiroishi M.S., et al. Ultra-high field magnetic resonance imaging for localization of corticotropin-secreting pituitary adenomas. *Neuroradiol.* 2020;62:1051–4. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00234-020-02431-x>.
 51. Senanayake R., Gillett D., MacFarlane J., et al. New types of localization methods for adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;35(1):101513. Doi: 10.1016/j.beem.2021.101513.
 52. Gheorghiu M.L., Negreanu F., Fleseriu M. Updates in the medical treatment of pituitary adenomas. *Hormone Metab. Res.* 2020;52(1):8–24.
 53. Das L., Bhansali A., Pivonello R., et al. ACTH increment post total bilateral adrenalectomy for Cushing's disease: a consistent biosignature for predicting Nelson's syndrome. *Pituitary.* 2020;23(5):488–97. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01047-x>.
 54. Yamashita T.S., Sada A., Bancos I., et al. Bilateral Adrenalectomy: Differences between Cushing Disease and Ectopic ACTH-Producing Tumors. *Ann. Surg. Oncol.* 2020;27(10):3851–7. Doi: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08451-4>.
 55. Горбачева А.М., Пржицкая Е.Г., Азизян В.Н. и др. Клинически активная гонадотропинома с развитием синдрома гиперстимуляции яичников у молодой женщины. Проблемы эндокринологии. 2019;65(4):278–88. [Gorbacheva A.M., Przhitskaya E.G., Azizyan V.N., et al. An ovarian hyperstimulation syndrome caused by gonadotropinoma in a young woman. *Probl. Endocrinol.* 2019;65(4):278–88 (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.14341/probl10178>.
 56. Gryngarten M.G., Braslavsky D., Ballerini M.G., et al. Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome Caused by a Follicle-Stimulating Hormone-Secreting Pituitary Macroadenoma in an Early Pubertal Girl. *Horm. Res. Paediatr.* 2010;73(4):293–8. Doi: <https://doi.org/10.1159/000284395>.
 57. Ambrosi B., Bassetti M., Ferrario R., et al. Precocious puberty in a boy with a PRL-, LH- and FSH-secreting pituitary tumour: hormonal and immunocytochemical studies. *Acta Endocrinol. (Copenh).* 1990;122(5):569–76. Doi: <https://doi.org/10.1530/acta.0.1220569>.
 58. Clemente M., Caracseghi F., Gussinyer M., et al. Macroorchidism and panhypopituitarism: two different forms of presentation of FSH-secreting pituitary adenomas in adolescence. *Horm. Res. Paediatr.* 2011;75(3):225–30. Doi: <https://doi.org/10.1159/000322211>.
 59. Zhao Y., Lian W., Xing B., et al. Functioning gonadotroph adenoma. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2019;132(8):1003–4. Doi: <https://doi.org/10.1097/CM9.000000000000184>.
 60. Hirano M., Wada-Hiraike O., Miyamamoto Y., et al. A case of functioning gonadotroph adenoma in a reproductive aged woman. *Endocr. J.* 2019;66(7):653–6. Doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0066>.
 61. Broughton C., Mears J., Williams A., Lonnen K. A clinically functioning gonadotroph adenoma presenting with abdominal pain, ovarian hyperstimulation and fibromatosis. *Endocrinol. Diab. Metab. Case Rep.* 2018;2018:18-0123. Doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-18-0123>.
 62. Graillon T., Castinetti F., Chabert-Orsini V., et al. Functioning gonadotroph adenoma with severe ovarian hyperstimulation syndrome: A new emergency in pituitary adenoma surgery? Surgical considerations and literature review. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2019;80(2):122–7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.11.007>.

63. Белобородов В.А., Степанов И.А. Эндокринные наследственные заболевания, ассоциированные с опухолями гипофиза. Таврический медико-биологический вестник. 2021;24(2):191–6. [Beloborodov V.A., Stepanov I.A. Endocrine hereditary diseases associated with pituitary tumors. Tauride Med. Biol. Bull. 2021;24(2):191–6 (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2021-24-2-191-196>.
64. Chamoun R., Layfield L., Couldwell W.T. Gonadotroph adenoma with secondary hypersecretion of testosterone. W. Neurosurg. 2013;80(6):900. e7–11. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.11.069>.
65. Ceccato F., Occhi G., Regazzo D., et al. Gonadotropin secreting pituitary adenoma associated with erythrocytosis: case report and literature review. Hormones. (Athens). 2014;13(1):131–9. Doi: <https://doi.org/10.1007/BF03401328>.
66. Gomes-Porras M., Cárdenas-Salas J., Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review. Int. J. Mol. Sci. 2020;21(5):1682. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21051682>.
67. Mindermann T., Wilson C.B. Thyrotropin-producing pituitary adenomas. J. Neurosurg. 1993;79(4):521–7. Doi: [10.3171/jns.1993.79.4.0521](https://doi.org/10.3171/jns.1993.79.4.0521).
68. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской Тиреоидной Ассоциации по диагностике и лечению ТТГ-продуцирующих опухолей гипофиза. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2016;12(4):39–45. [Fadееv V.V. Review of European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumours. Clin. Experiment. Thyroidol. 2016;12(4):39–45 (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.14341/kei2016439-45>.
69. Тапар К., Ковач К., Хорват Е. Классификация, патология и функциональная морфология аденом гипофиза. Архив патологии. 1997;3:7–17. [Thapar K., Kovacs K., Horvath E. Classification, pathology and functional morphology of pituitary adenomas. Pathol. Arch. 1997;3:7–17 (In Russ.)].
70. Bhanot M., Hendrickson C. Thyrotropinoma: Diagnosing a Rare Cause of Hyperthyroidism. J. Endocr. Soc. 2021;5:968.
71. Mete O., Alshaikh O.M., Cintosun A., et al. Synchronous multiple pituitary neuroendocrine tumors of different cell lineages. Endocr. Pathol. 2018;29(4):332–8. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9545-4>.
72. Кобяков Г.Л., Чернов И.В., Астафьева Л.И. и др. Химиотерапия в лечении агрессивных аденом гипофиза. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2020;84(1):69–75. [Kobiakov G.L., Chernov I.V., Astafeva L.I., et al. Use of chemotherapy in the treatment of aggressive pituitary adenomas. Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko. 2020;84(1):69–75 (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20208401169>.
73. Еремкина А.К., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.К. и др. Морфофункциональные особенности гормонально-неактивных аденом гипофиза. Архив патологии. 2019;81(1):71–8. [Eremkina A.K., Dzeranova L.K., Pigarova E.K., et al. Morphofunctional features of non-functioning pituitary adenomas. Arkh. Patol. 2019;81(1):71–8 (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.17116/patol20198101171>.
74. Петров С.В., Абузова Я.С., Гизатуллина Н.Ф., Соколова Е.О. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика аденом передней доли гипофиза. Уральский медицинский журнал 2023;22(2):84–92. [Petrov S.V., Abuzyova Y.S., Gizatullina N.F., Sokolova E.O. Clinical-morphological and immunohistochemical characteristics of adenomas of the anterior pituitary lobe. Ural. Med. J. 2023;22(2):84–92 (In Russ.)]. Doi: <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-84-92>.
75. Central nervous system tumours. WHO classification of tumours. Lyon (France): IARC; 2021. 4th ed., vol. 6.
76. Asa S.L. Tumors of the Pituitary Gland. Fascicle 15, 4th Series. The Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC. 2011. C. 340–50.
77. Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Фомичев Д.В. и др. Хирургическое лечение аденом гипофиза. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2017;81(1):95–107. [Kalinin P.L., Kadashev B.A., Fomichev D.V., et al. Surgical treatment for pituitary adenomas. Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko. 2017;81(1):95–107 (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.17116/neiro201780795-107>.
78. Королев А.Г., Кастыро И.В., Иноземцев А.Н., Латапов А.В. Влияние хирургического вмешательства в полость носа крыс на условный рефлекс пассивного избегания и уровень моноаминов в гипоталамусе. Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. 2024;516(1):27–31. [Korolev A.G., Kastyro I.V., Inozemtsev A.N., Latanov A.V. The Effect of Surgical Procedure in the Nasal Cavity on the Passive Avoidance Conditioning and the Hypothalamic Level of Monoamines in Rats. Dokl. Biol. Sci. 2024;516(1):27–31 (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.31857/S2686738924030028>.

Поступила 18.04.2025

Получены положительные рецензии 01.06.25

Принята в печать 24.07.25

Received 18.04.2025

Positive reviews received 01.06.25

Accepted 24.07.25

Вклад авторов. Я.И. Эйтенейер, А.А. Веревкин — концепция и дизайн исследования. Я.И. Эйтенейер, Б.Д. Волошин, Т.В. Кремнева — сбор и обработка материала. А.Д. Федоренко, Б.Д. Волошин, А.С. Мукин — статистическая обработка данных. А.Д. Федоренко, А.С. Мукин, Т.В. Кремнева — написание текста. А.А. Веревкин — редактирование.

Contribution of the authors. I.I. Eiteneyer, A.A. Verevkin — concept and design of the study. I.I. Eiteneyer, B.D. Voloshin, T.V. Kremneva — collection and processing of material. A.D. Fedorenko, B.D. Voloshin, A.S. Mukin — statistical data processing. A.D. Fedorenko, A.S. Mukin, T.V. Kremneva — text writing. A.A. Verevkin — editing.

Информация об авторах:

Эйтенейер Ян Игоревич — студент лечебного факультета КубГМУ. Адрес: 350063 Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7 (991) 112-15-70; e-mail: eyteneier02@mail.ru. ORCID: 0009-0005-3416-0613.

Федоренко Аркадий Дмитриевич — студент педиатрического факультета КубГМУ. Адрес: 350063 Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7 (918) 445-80-89; e-mail: dr.arkfedorenko@gmail.com. ORCID: 0009-0004-1461-553X.

Волошин Богдан Дмитриевич — студент педиатрического факультета, КубГМУ. Адрес: 350063 Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, д. 4; +79184110755; e-mail: dr.voloshinbd@gmail.com. ORCID: 0009-0001-1119-8898.

Мукин Александр Сергеевич — студент лечебного факультета, КубГМУ. Адрес: 350063 Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7 (918) 969-21-01; e-mail: istor5800@gmail.com. ORCID: 0009-0001-8877-2501.

Кремнева Татьяна Васильевна — студентка педиатрического факультета, КубГМУ. Адрес: 350063 Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7 (918) 212-93-28; e-mail: kremneva2001@list.ru. ORCID: 0009-0003-0358-4865.

Веревкин Александр Александрович — к.м.н., заведующий кафедрой гистологии с эмбриологией, научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины, доцент кафедры патологической анатомии КубГМУ. Адрес: 350063 Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; тел.: +7 (964) 934-30-06; e-mail: histology@ksma.ru. ORCID: 0000-0002-4159-2618.

Information about the authors:

Ian Igorevich Eiteneier — Medical Student, Faculty of Clinical Medicine, Kuban State Medical University. Address: 4 Mitrofana Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia; tel.: +7 (991) 112-15-70; e-mail: eyteneyer02@mail.ru. ORCID: 0009-0005-3416-0613.

Arkady Dmitrievich Fedorenko — Medical Student, Pediatric Faculty, Kuban State Medical University. Address: 4 Mitrofana Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia; tel.: +7 (918) 445-80-89; e-mail: dr.arkfedorenko@gmail.com. ORCID: 0009-0004-1461-553X.

Bogdan Dmitrievich Voloshin — Medical Student, Pediatric Faculty, Kuban State Medical University. Address: 4 Mitrofana Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia; tel.: +7 (918) 411-07-55; e-mail: dr.voloshinbd@gmail.com. ORCID: 0009-0001-1119-8898.

Alexander Sergeevich Mukin — Medical Student, Faculty of Clinical Medicine, Kuban State Medical University. Address: 4 Mitrofana Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia; tel.: +7 (918) 969-21-01; e-mail: istor5800@gmail.com. ORCID: 0009-0001-8877-2501.

Tatyana Vasilievna Kremneva — Medical Student, Pediatric Faculty, Kuban State Medical University. Address: 4 Mitrofana Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia; tel.: +7 (918) 212-93-28; e-mail: kremneva2001@list.ru. ORCID: 0009-0003-0358-4865.

Alexander Aleksandrovich Verevkin — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Histology and Embryology, Researcher at the Laboratory of Basic Research in the Field of Regenerative Medicine, Associate Professor at the Department of Pathology, Kuban State Medical University. Address: 4 Mitrofana Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia; tel.: +7 (964) 934-30-06; e-mail: histology@ksma.ru. ORCID: 0000-0002-4159-2618.