

© Микитюк М. Р.

УДК 616. 432:616-006:616. 71-007. 152:616-007. 61:612. 433. 664

Микитюк М. Р.

## ДО ПИТАННЯ ОЦІНКИ СЕКРЕТОРНОЇ І ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ СТГ-СЕКРЕТУЮЧИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»

(м. Харків)

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України (м. Харків)

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Вивчити особливості маніфестації та клінічного перебігу гормональноактивних пухлин гіпофіза (сомато- та соматомаммотропіном)», № держ. реєстрації 0109U000310.

**Вступ.** Визначено, що в 86-90% випадків етіологією акромегалії є соматотропний гормон гіпофіза (СТГ)-секретуюча аденома гіпофіза [3, 6]. У структурі гормонально-активних аденом гіпофіза доля СТГ-секретуючих аденом гіпофіза становить 6,0-25,0% [11, 14]. Показано, що рецепторний профіль гіпофізарних аденомацитів, їх проліферативна і секреторна активність та чутливість до лікарських засобів, зокрема синтетичних аналогів соматостатину, залежать від багатьох факторів, в т. ч. від нативної рецепторної архітекtonіки, виразності мембранного і цитозольного пулів рецепторних білків, виникнення біологічно неактивних ізоформ рецепторних підтипів і порушень внутрішньоклітинних процесів [8, 12, 13].

Об'єктивну інформацію щодо інвазивних властивостей і схильності до рецидиву СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза дає визначення біологічних клітинно-специфічних маркерів і маркерів стромальних структур [5, 7, 10]. На жаль, визначення біологічних маркерів інвазивності і високої проліферативної активності можливе лише в видаленому під час нейрохірургічного втручання біологічному матеріалі, для клініцистів більш бажаною була б можливість здійснювати прогнозування клінічного перебігу акромегалії на діагностичному етапі, що було б корисно для розробки індивідуальної стратегії лікування і динамічного спостереження. За таких обставин, плануючи довгострокову лікувальну тактику, була б корисною можливість здійснювати індивідуальне прогнозування ефективності того чи іншого методу лікування у конкретного хворого на акромегалію.

**Мета дослідження** – оцінити секреторну і проліферативну активність ізольованих соматотропіном (СТ) і соматомаммотропіном (СМТ).

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 133 (88 жінок і 45 чоловіків) хворих на гіпофізарну форму акромегалії (в т. ч. 47 хворих на акромегалію *de novo*). Вік хворих в загальній вибірці був від 15 до 75 років (Ме 45,0 [34,0-53,0], середній (44,0±12,5) років. ЗТЗ в загальній вибірці становила від 1 до 38

років, середня (145,44±103,45) міс. За гормональною активністю аденоми гіпофіза розподілялися наступним чином: хворі на СТ (група 1) (n=95) і СМТ (група 2) (n=38) (відношення 2,5:1,0).

Оцінювали вік хворого, тривалість донозологічного періоду (ТДП) і загальну тривалість захворювання (ЗТЗ).

Оцінку стану клініко-гормонального контролю захворювання проводили за міжнародними рекомендаціями [4]. Гіперпролактинемію діагностовано згідно з практичними рекомендаціями Європейського товариства ендокринологів за результатами трьохразового визначення рівня пролактину (ПРЛ) в крові [9].

Визначення рівня СТГ і ПРЛ в крові проводили імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі Stat Fax 2100 (Awareness Technology, США) за допомогою наборів реагентів «ELISA» DRG Diagnostics (США).

Аденому гіпофіза верифіковували за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), яку проводили на томографі Siemens Magnetom Impact з напругою магнітного поля 1 Тл з використанням поверхневої котушки для голови. За необхідністю проводили болюсне внутрішньовенне контрастування парамагнітним засобом «Магневіст» («Schering AG», Німеччина) із розрахунку 0,6 мл/кг. Мікроаденому гіпофіза реєстрували за діаметра утворення ≤ 10 мм, макроаденому – від 11 до 30 мм і гігантську аденому – більше 30 мм. Об'єм гіпофіза розраховували за формулою Di-Chiro- Nelson [2] з використанням поправочного коефіцієнту 1,33 [1].

Визначали сумарну секреторну активність аденоми гіпофіза (ССА) за базальним рівнем СТГ (нг/мл), сумарну секреторну активність одиниці пухлинної тканини (САОПТ) (нг/мл/см<sup>3</sup>) і швидкість пухлинного росту (ШПР) (см<sup>3</sup>/рік).

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за програмним комплексом «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc. USA). Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Для порівняння декількох груп з ненормальним розподілом змінних застосовували критерій Крускала-Уолліса. Для виявлення зв'язку між клінічними показниками з нормальним розподілом змінних використовували регресійний аналіз

**Аналіз секреторної і проліферативної активності СТГ-секретуючих аденом гіпофіза**

Показник	Статистичний показник	Мікро-аденома	Макро-аденома	Гігантська аденома	N	P
Об'єм гіпофіза, см <sup>3</sup>	$\bar{X}$ Me Min-Max s	6 0,20 0,21 0,15-0,23 0,04	50 4,57 3,60 0,69-17,76 4,05	5 31,39 37,03 11,90-49,58 15,01	19,7	0,0000
ССА, нг/мл	$\bar{X}$ Me Min-Max s	6 6,09 5,47 1,20-11,60 5,23	101 24,58 15,0 0,5-144,88 24,12	9 138,74 45,0 2,73-837,0 266,95	6,83	0,03
САОПТ, нг/мл/см <sup>3</sup>	$\bar{X}$ Me Min-Max s	6 35,61 23,78 5,71-77,33 37,25	48 7,94 5,92 0,33-37,98 6,97	5 1,61 1,22 0,06-4,52 1,17	10,1	0,006
ШПР, см <sup>3</sup> /рік	$\bar{X}$ Me Min-Max s	6 0,009 0,005 0,0025-0,02 0,009	47 0,38 0,09 0,01-5,23 1,01	5 1,57 1,16 0,13-4,13 1,51	14,2	0,0008

(коефіцієнт детермінації  $R^2$ , %). Зв'язок між кількісними змінними з ненормальним розподілом встановлювали за допомогою кореляційного аналізу за Спирманом ( $r_s$ ). Визначали показники вірогідності різниці (P). Перевірка нульових гіпотез проведена з використанням критеріїв N на рівні значущості  $P \leq 0,05$ . Отримані результати представлено в таблицях у вигляді  $\bar{X} \pm s$ ; Me; Min-Max де  $\bar{X}$  – середнє арифметичне, s – стандартне відхилення, Me – медіана, Min – мінімальне значення показника в вибірці, Max – максимальне значення показника в вибірці.

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Основними клінічними характеристиками пухлинного процесу у хворих на акромегалію є об'єм і напрямок росту аденоми гіпофіза. Незважаючи на все більшу доступність лабораторних і інструментальних методів дослідження СТГ-секретуючу мікроаденому гіпофіза на момент діагностики акромегалії верифіковано лише у 3,2% хворих, макроаденому – у 92,2%, гігантську – у 4,9%. Відношення мікро-/макроаденома в загальній вибірці становило 1:30. У 0,74% виявлено первинно «пусте» турецьке сідло.

Макро- і гігантські аденоми гіпофіза супроводжувалися неврологічною симптоматикою. Монотемпоральну анопію за результатами периметрії діагностовано у 2,15% хворих, бітемпоральну геміанопсію – у 34,9%. Інвазію аденоми у кавернозний синус з одного боку за даними МРТ головного мозку діагностовано у 32,3% хворих, у 13,9% – з двох боків. Інвазія аденоми в кавернозний синус у 1,6% хворих призводила до парезу III, IV, і V пар черепно-мозкових нервів, що клінічно проявлялося офтальмоплегією, птозом, болем по ходу трійчастого нерва і зниженням рефлексів.

**Таблиця 1**

Не встановлено зв'язку між об'ємом гіпофіза і ТДП, який становив у хворих з мікро- (39,7 ± 14,3) міс., з макро- – (68,3 ± 7,3) міс. і гігантською аденомою – (52,6 ± 17,2) міс., відповідно (P=0,66). В загальній вибірці об'єм гіпофіза асоціювався, як з вік<sup>маніфест</sup> захворювання (r=-0,41; P=0,006), так і з рівнем СТГ (r=0,37; P=0,046). Визначено, що у хворих на СМТ об'єм гіпофіза значуще більший ніж у хворих на СТ (Me 5,21 і 2,42 см<sup>3</sup>, відповідно) (N=9,76; P=0,002) і асоціюється з рівнем СТГ (r=0,53; P=0,03), а не з рівнем ПРЛ в крові.

В загальній вибірці встановлено зв'язок між об'ємом гіпофіза і рівнем СТГ (r=0,37; P=0,046), тобто ССА. В основу висунутої гіпотези покладено припущення, що гіпофізарні аденомацити зберігають природню здатність до синтезу і секреції СТГ, що неодмінно позначиться на коефіцієнті кореляції, який має наблизитися до 1,0. Натомість, отриманий значно нижчий

коефіцієнт кореляції може бути обумовлений тим, що швидко прогресуючі аденоми гіпофіза відрізняються низьким ступенем диференціювання гіпофізарних аденомацитів. Тобто, чим більше об'єм аденоми, тим нижче її ССА. У хворих на СТГ-секретуючу макроаденому коефіцієнт кореляції виявився ще нижчим (r=0,29; P=0,06).

З метою оцінки практичної значущості клітинного диференціювання гіпофізарних аденомацитів провели аналіз ССА, САОПТ і ШПР в групах за розміром аденоми гіпофіза (табл. 1).

На підставі даних табл. 1 можна зробити висновок, що, незважаючи на більш високу ССА і ШПР, макро- і гігантські СТГ-секретуючі аденоми гіпофіза поступаються за САОПТ мікроаденомам. Отже, збільшенням об'єму аденоми гіпофіза супроводжується зниженням ступеня диференціації гіпофізарних аденомацитів, що призводить до домінування проліферативної активності над секреторною.

Визначено, що об'єм гіпофіза в загальній вибірці нелінійно асоціюється з ССА (r=0,38; R<sup>2</sup>=14,6%; P=0,004), ШПР (r=0,82; R<sup>2</sup>=62,0%; P<0,00001) і лінійно з САОПТ (r=-0,36; R<sup>2</sup>=13,3%; P=0,006) (рис. 1).

Рівень СТГ в загальній вибірці нелінійно асоціюється з ШПР (r=-0,36; R<sup>2</sup>=12,9%; P=0,008) і САОПТ (r=0,54; R<sup>2</sup>=30,2%; P<0,0001). Виявлено також нелінійний зв'язок між ШПР і САОПТ (r=0,56; R<sup>2</sup>=30,8%; P<0,0001).

При вивченні секреторної і проліферативної активності СТ і СМТ встановлено, що у хворих в групі СМТ ССА значуще вище ніж в групі СТ (Me 28,9[1,2-144,9] і Me 12,5[0,5-837,0] нг/мл, відповідно) (N=5,79; P=0,02). Об'єм гіпофіза нелінійно асоціюється з ССА як в групі СТ (r=0,54; R<sup>2</sup>=29,3%;

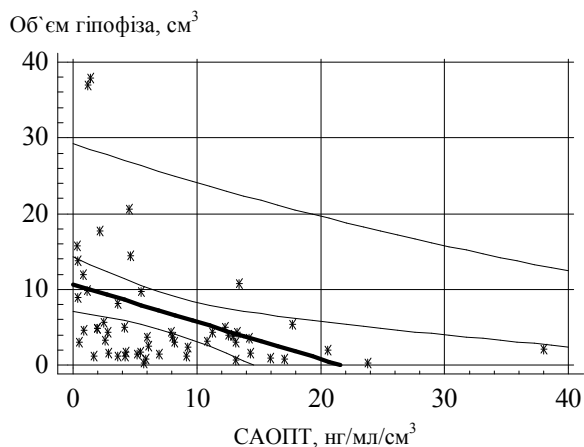


Рис. 1. Залежність об'єму СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза від САОПТ.

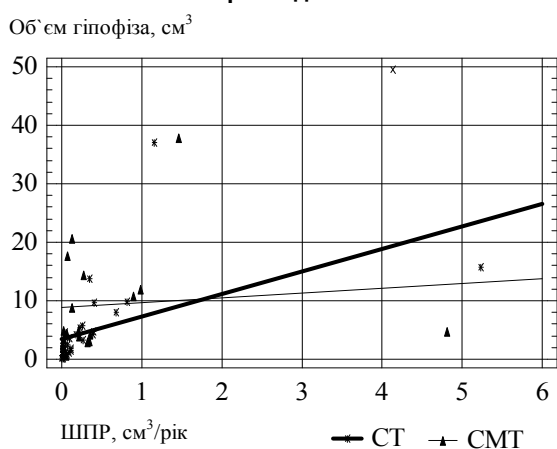


Рис. 2. Залежність об'єму гіпофіза від ШПР у хворих на СТ і СМТ.

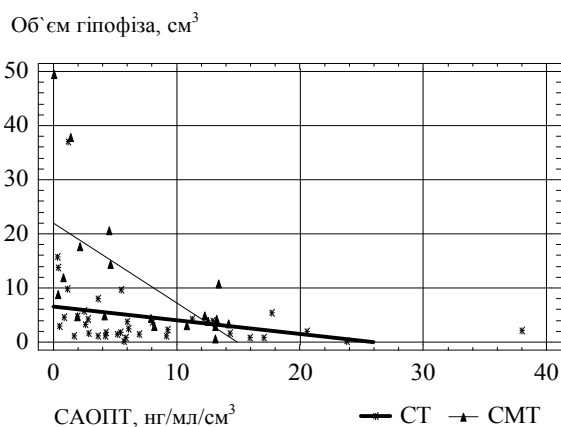


Рис. 3. Залежність об'єму гіпофіза від САОПТ у хворих на СТ і СМТ.

$P=0,0006$ ), так і в групі СМТ ( $r=0,47$ ;  $R^2=22,1\%$ ;  $P=0,04$ ). Проте, при порівнянні двох ліній регресії нами не було виявлено відмінностей між СТ і СМТ ( $R^2=13,8\%$ ;  $P=0,06$ ).

Визначено, що ШПР значуще вище у хворих на СМТ ніж СТ (Ме 0,25 [0,03-4,81] і Ме 0,05 [0,003-5,23]  $\text{cm}^3/\text{рік}$ , відповідно) ( $N=7,12$ ;  $P=0,008$ ).

Встановлено, що в групі СТ об'єм гіпофіза нелінійно асоціюється із ШПР ( $r=0,80$ ;  $R^2=64,0\%$ ;  $P<0,0001$ ), в групі СМТ – значуще, проте менш суворо ( $r=0,54$ ;  $R^2=28,9\%$ ;  $P=0,02$ ). При порівнянні отриманих ліній регресії виявлено значущі відмінності між групами СТ і СМТ, а саме більш висока проліферативна активність СМТ, ніж СТ ( $R^2=21,5\%$ ;  $P<0,008$ ) (рис. 2).

САОПТ в групах СТ і СМТ суттєво не відрізнялася, проте об'єм гіпофіза нелінійно асоціювався з САОПТ в обох групах ( $r=-0,54$ ;  $P=0,0007$ ) і ( $r=-0,75$ ;  $P=0,0002$ ), відповідно). При чому, якщо в групі СТ САОПТ визначав 28,9% дисперсії об'єму гіпофіза, то в групі СМТ – 57% ( $R^2=28,9\%$  і  $R^2=57,0\%$ , відповідно) ( $R^2=35,5\%$ ;  $P<0,0001$ ) (рис. 3).

Визначено, що у хворих на СМТ об'єм гіпофіза нелінійно асоціюється з рівнем ПРЛ ( $r=0,79$ ;  $P<0,00001$ ), який визначає 63,4% його дисперсії ( $R^2=63,4\%$ ), в той час як рівень СТГ лише 22,1% ( $R^2=22,1\%$ ). Тобто, у хворих на СМТ об'єм гіпофіза в більшій мірі залежав від рівня ПРЛ ніж СТГ. В групі СМТ встановлено нелінійну асоціацію об'єму гіпофіза з САОПТ, розрахованої за рівнем ПРЛ ( $r=0,80$ ;  $R^2=63,4\%$ ;  $P<0,00001$ ).

Таким чином, отримані результати свідчать про більш високу секреторну і проліферативну активність СМТ, ніж СТ. В той же час, збільшення об'єму гіпофіза, як у хворих в групі СТ, так і СМТ супроводжується зниженням САОПТ, що вказує на зміни видової спеціалізації гіпофізарних аденомацитів і домінування проліферативної активності над секреторною. При цьому висока проліферативна активність СМТ обумовлює більш агресивний клінічний перебіг акромегалії за наявності конкомітантної гіперпролактинемії і схильність СМТ до рецидиву.

На наступному етапі дослідження проводили кореляційний аналіз залежностей ШПР від клініко-гормональних показників у хворих на акромегалію (табл. 2).

Таблиця 2

**Аналіз залежності ШПР від клініко-гормональних параметрів у хворих на акромегалію**

Показник	Фактор	$r_s$	P
1	2	3	4
ШПР, $\text{cm}^3/\text{рік}$	Вік, роки	-0,49	0,003
	Вік "маніфест", роки	-0,46	0,008
	ТДП, міс	-0,59	0,00001
	ЗТЗ, міс	-0,34	0,01
	СТГ, нг/мл	0,29	0,04
	ІРФ-1, нг/мл	0,35	0,01

Кореляційний зв'язок між ШПР і СТГ та ШПР і ІРФ-1 вказує на синхронність проліферативної і секреторної активності гіпофізарних аденомацитів, а зворотній зв'язок між ШПР і САОПТ ( $r_s=-0,41$ ,  $P=0,003$ ) – можливий патогенетичний зв'язок між змінами рецепторного патерну гіпофізарних аденомацитів та їх проліферативною активністю.

### Висновки.

1. Вік<sup>маніфест.</sup> акромегалії здійснює модулюючий вплив на секреторну і проліферативну активність СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза.

2. Збільшення об'єму гіпофіза у хворих на акромегалію супроводжується зниженням видової спеціалізації гіпофізарних аденомацитів, що призводить до домінування проліферативного потенціалу над секреторним.

3. Встановлено патогенетичний зв'язок між змінами рецепторного патерну гіпофізарних аденомацитів та їх проліферативною активністю.

4. Визначено, що більш висока проліферативна активність СМТ по відношенню до СТ обумовлює агресивний клінічний перебіг акромегалії за наявності конкомітантної гіперпролактинемії і схильність СМТ до рецидиву.

5. Визначено, що «доброякісному» клінічному перебігу акромегалії притаманна подовжена ТДП і значна ЗТЗ за відносно низької ССА, в той час як «злроякісному» – незначна ТДП і ЗТЗ за високої ССА.

**Перспективи подальших досліджень.** При плануванні довгострокової стратегії лікування акромегалії необхідного проводити оцінку секреторної і проліферативної активності СТГ-секретуючих аденом гіпофіза, які визначають особливості клінічного перебігу захворювання. Перспективним напрямком є визначення прогностичних факторів, з якими асоціюється секреторна і проліферативна активність СТГ-секретуючих аденом гіпофіза, і розробка прикладних алгоритмів лікування з урахуванням цих факторів.

### Література

1. Определение объема гипофиза по данным сагиттальных сечений при низкопольной магнитно-резонансной томографии [Текст] / П. И. Лукьяненко, А. В. Дубровин, Т. К. Гудкова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2007. – №3. – С. 29-36.
2. Ahmed S. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relation-ship to surgical experience [Text] / S. Ahmed, M. Elsheikh, B. C. X. Page [et al.] / Clinical. Endocrinol. – 1999. – №50. – P. 561-567.
3. Chanson P. Pituitary tumours: acromegaly [Text] / P. Chanson, S. Salenave, P. Kamenicky [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 23, №5. – P. 555-574.
4. Di Chiro G. The volume of the sella turcica [Text] / G. Di Chiro, K. B. Nelson // Am. J. Radiol. – 1962. – Vol. 87. – P. 989-1008.
5. Giustina A. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement [Text] / A. Giustina, A. Barkan, F. F. Casanueva, F. Cavagnini // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2000. – Vol. 85, №2. – P. 526-529.
6. Gong J. Matrix metalloproteinase-9, a potential biological marker in invasive pituitary adenomas [Text] / J. Gong, Y. Zhao, R. Abdel-Fattah [et al.] // Pituitary. – 2008. – Vol. 11, №1. – P. 37-48.
7. Hwa J. Ch. Clinicopathologic Analysis of Pituitary Adenoma – A Single Institute Experience [Text] // J. Ch. Hwa [et al.] / J. Korean Med. Sci. – 2014. – №29. – P. 405-410.
8. Knosp E. Proliferation activity in pituitary adenomas: measurement by monoclonal antibody Ki-67 [Text] / E. Knosp, K. Kitz, A. Perneczky // Neurosurgery. – 1989. – Vol. 25. – P. 927-930.
9. Landis C. A. GTPase inhibiting mutations activate the  $\alpha$ -chain of Gs and stimulate adenylate cyclase in human pituitary tumors [Text] / C. A. Landis [et al.] // Nature. – 1989. – Vol. 340. – P. 692-696.
10. Melmed S. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline [Text] / S. Melmed, F. F. Casanueva, A. R. Hoffman [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, №2. – P. 273-288.
11. Scheithauer B. W. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas [Text] / B. W. Scheithauer [et al.] // Neurosurgery. – 2006. – Vol. 59, №2. – P. 341-353.
12. Shao S. Clinical features and analysis in 1385 Chinese patients with pituitary adenomas [Text] / S. Shao, X. Li // J. Neurosurg. Sci. – 2013. – Vol. 57, №3. – P. 267-75.
13. Spada A. Clinical, biochemical and morphological correlates in patients bearing growth hormone-secreting pituitary tumors with or without constitutively active adenylate cyclase [Text] / A. Spada [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1990. – Vol. 71. – P. 1421-1426.
14. Vallar L. Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas [Text] / L. Vallar, A. Spada, G. Giannattasio // Nature. – 1987. – Vol. 330. – P. 566-568.

УДК 616.432:616-006:616.71-007.152:616-007.61:612.433.664

### ДО ПИТАННЯ ОЦІНКИ СЕКРЕТОРНОЇ І ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ СТГ-СЕКРЕТУЮЧИХ АДЕНОМ ГІПОФІЗА

Микитюк М. Р.

**Резюме.** Обговорюється модулюючий вплив віку хворого на момент маніфестації акромегалії на секреторну і проліферативну активність соматотропний гормон гіпофіза (СТГ)-секретуючої аденоми гіпофіза, зв'язок між змінами рецепторного патерну гіпофізарних аденомацитів та їх проліферативною активністю. Встановлено наявність асоціації між особливостями клінічного перебігу акромегалії та секреторною і проліферативною активністю СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза, зокрема зв'язок між «агресивним» перебігом соматомаммотропіном з їх високою секреторною і проліферативною активністю. Визначено, що «доброякісному» клінічному перебігу акромегалії притаманна значна тривалість донозологічного періоду (ТДП) і загальна тривалість захворювання (ЗТЗ) за відносно низької сумарної секреторної активності (ССА), «злроякісному» – незначна ТДП і ЗТЗ за високої ССА СТГ-секретуючої аденоми гіпофіза.

**Ключові слова:** акромегалія, соматотропний гормон гіпофіза, пролактин, секреторна активність аденоми гіпофіза, проліферативна активність аденоми гіпофіза.

УДК 616.432:616-006:616.71-007.152:616-007.61:612.433.664

**К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ СЕКРЕТОРНОЙ И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ СТГ-СЕКРЕТИРУЮЩЕЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА**

**Микитюк М. Р.**

**Резюме.** Обсуждается модулирующее влияние возраста больного на момент манифестации акромегалии на секреторную и пролиферативную активность соматотропный гормон гипофиза (СТГ)-секретирующей аденомы гипофиза, связь между изменениями рецепторного паттерна гипофизарных аденомацитов и их пролиферативной активностью. Выявлено наличие ассоциации между особенностями клинического течения акромегалии и секреторной и пролиферативной активностью СТГ-секретирующей аденомы гипофиза, в частности связь между «агрессивным» течением соматомаммотропином с их высокой секреторной и пролиферативной активностью. Установлено, что «доброкачественному» клиническому течению акромегалии присуща значительная длительность донозологического периода (ДДП) и общей длительности заболевания (ОДЗ) при относительно низкой суммарной секреторной активности (ССА), «злокачественному» – незначительная ДДП и ОДЗ при высокой ССА СТГ-секретирующей аденомы гипофиза.

**Ключевые слова:** акромегалия, соматотропный гормон гипофиза, пролактин, секреторная активность аденомы гипофиза, пролиферативная активность аденомы гипофиза.

UDC 616.432:616-006:616.71-007.152:616-007.61:612.433.664

**To Question of Estimation of Secretory and Proliferative Activity of GH-Secreting Adenoma**

**Mykytyuk M.**

**Abstract.** *Aim.* To estimate secretory and proliferative activity of isolated somatotropinoma (ST) and somatomammothropinoma (SMT).

*Materials and methods.* We studied 133 patients (88 women and 45 man) (aged 44. 0 ± 12. 5 years old) with acromegaly (95 – with ST and 38 – with SMT). Term of disease was from 1 to 38 years. Disease activity was evaluated according to the Consensus Conference criteria (2000). To estimated age of patient, age of patient in manifestation of acromegaly ( $age_{manifest}$ ), duration of period before diagnosis (DPD) and duration of disease (DD). To elevated a total secretory activity of adenoma (TSA) (ng/ml), secretory activity of unit of adenoma (SAUPA) (ng/ml/sm<sup>3</sup>) and speed of tumor growth (STG) (sm<sup>3</sup>/years). The volume of hypophysis (VG) was calculated using the formula, which refers to G. Di Chiro and K. B. Nelson, 1962.

To data are given as  $\bar{X} \pm s$  and nonlinear regression model equations parameters.

The microadenoma in manifestation of acromegaly is verified only in 3,2% patients, macroadenoma – in 92,2%, giant adenoma – in 4,9%. In 0,74% patients found empty sella turcica. In a general group the VG was associated, as with  $age_{manifest}$  ( $r = -0,41$ ;  $P = 0,006$ ), so with GH ( $r = 0,37$ ;  $P = 0,046$ ). The group SMT VG more higher, than in a group ST (Me 5,21 and 2,42 sm<sup>3</sup>, accordingly) ( $P = 0,002$ ) and associated with GH ( $r = 0,53$ ;  $P = 0,03$ ), but not with PRL.

The VG in a general group is associated with TSA ( $r = 0,38$ ;  $P = 0,004$ ), STG ( $r = 0,82$ ;  $P < 0,00001$ ) and SAUPA ( $r = -0,36$ ;  $P = 0,006$ ). The TSA in a general group is associated with STG ( $r = -0,36$ ;  $P = 0,008$ ) and SAUPA ( $r = 0,54$ ;  $P < 0,0001$ ). It is discovered association between STG and SAUPA ( $r = 0,56$ ;  $P < 0,0001$ ). It is set that in a group SMT SSA more higher, than in a group ST (Me 28,9[1,2-144,9] and Me 12,5[0,5-837,0] ng/ml, accordingly) ( $P = 0,02$ ). The VG is associated with SSA both in a group ST ( $r = 0,54$ ;  $P = 0,0006$ ) and in a group SMT ( $r = 0,47$ ;  $P = 0,04$ ).

SAUPA in groups ST and SMT did not differ, however VG is associated with SAUPA in both groups ( $r = -0,54$ ;  $P = 0,0007$ ) and ( $r = -0,75$ ;  $P = 0,0002$ ), accordingly). In a group SMT the VG is associated with PRL ( $r = 0,79$ ;  $P < 0,00001$ ), which determines 63,4% his dispersion, in that time as a GH only 22,1%. In a group SMT VG is associated with SAUPA was calculated using the PRL ( $r = 0,8$ ;  $P < 0,00001$ ).

Correlation between STG and GH and STG and insulin-like growth factor-1 specifies on synchronousness of proliferative and secretory activity of growth hormone (GH)-secreting adenoma, and to reverse correlation between STG and SAUPA ( $r_s = -0,41$ ,  $P = 0,003$ ) – connection is possible between the changes of receptor pattern of GH-secreting adenoma and its proliferative activity.

$Age_{manifest}$  is modulated on secretory and proliferative activity of GH-secreting adenoma. The increase of VG in patients with acromegaly is accompanied the changes of specific specialization of GH-secreting adenoma, what leads prevailing of proliferative potential above secretory.

The presence of association between the clinical flow of acromegaly and secretory and proliferative activity of GH-secreting adenoma, in particular connection between «aggressive» clinical flow a SMT with their high secretory and proliferative activity. It is set that considerable duration of DPD and DD is inherent the of high «benign» clinical flow of acromegaly at in relation to low TSA, to «malignant» – insignificant DPD and DD at high TSA of GH-secreting pituitary adenoma.

**Keywords:** acromegaly, growth hormone, prolactin, secretory activity of pituitary adenoma, proliferatory activity of pituitary adenoma.

*Рецензент – проф. Бобирьова Л. Є.*

*Стаття надійшла 19. 06. 2014 р.*