

АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МОРФОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ЗМІН В ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА У ХВОРИХ НА ВУЗЛОВІ ФОРМИ ЗОБА

Караченцев Ю. І.^{1,2}, Дубовик В. М.¹, Яковцова І. І.³,
Товажнянська В. Д.³, Микитюк М. Р.¹, Мирошниченко О. С.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна;

³ Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна
myroslavamk@ukr.net

Останнім десятиліттям серед населення більшості країн світу спостерігається значне збільшення випадків новоутворень щитовидної залози (ЩЗ) у пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням [1, 2].

Багатьма дослідниками встановлено, що в патогенезі метаболічних порушень та неопластичних процесів важливу роль відіграють інсуліноподібні фактори росту (ІФР), зокрема ІФР-1 (ІФР-1) та 2 типу (ІФР-2) [3]. Доведено, що експресія ІФР-1/рецептору ІФР-1 (rІФР-1) виявляється в різних злоякісних новоутвореннях, таких як коло ректальний рак, рак легені, рак передміхурової залози та шлунково-кишкові стромальні пухлини [4–6].

Зв'язок між ІФР-1 і ЩЗ досить складний і охоплює інтервал під час розвитку плода і впродовж всього життя людини. Відомо, що ІФР-1 стимулює синтез дезоксирибонуклеїнової кислоти і проліферацію тиреоцитів; поряд з інсуліном відіграє важливу роль у регуляції процесів диференціації тиреоцитів [7]. Як потужний мітоген для багатьох типів клітин, ІФР-1 зв'язується з rІФР-1 і здатен контролювати безліч біологічних процесів: проліферація клітин, апоптоз, міграція та неоваскуляризація [8]. Показано, що ІФР-1, впливаючи на туморогенез, визначає здатність пухлини до інвазії та метастазування. Разом із тим, патогенетичні механізми, що лежать в основі розвитку вуз-

* Роботу виконано в рамках НДР (2020–2022 рр.) ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Розробити патогенетично обґрунтовані диференційовані алгоритми діагностики та лікування новоутворень щитоподібної та наднирникових залоз» (№ держреєстрації 0119U102445).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 02.07.2022.

лової гіперплазії ЩЗ у даного контингенту пацієнтів, все ще залишаються в значній мірі невивченими, особливо в українській популяції [9].

Мета дослідження. Провести морфологічний аналіз та аналіз рівня експресії

pIФР-1 та pIФР-2 в зразках видаленої під час хірургічного втручання тканини щитовидної залози у хворих на вузлові форми зобу в залежності від індексу маси тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено відповідно до основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2004 рр.) та вимог належної клінічної практики (GCP) від 1996 р. і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Відповідно до значення індексу маси тіла (ІМТ) хворих, оперованих з приводу вузлових форм зобу та залучених до дослідження, було сформовано три групи:

- 1 група — пацієнти з нормальною масою тіла (ІМТ < 25 кг/м²) (16 осіб);
- 2 група — пацієнти з надлишковою масою тіла (ІМТ 25–30 кг/м²) (15 осіб);
- 3 група — пацієнти з ожирінням 1–2 ступеня (ІМТ > 30 кг/м²) (26 осіб).

Проведено аналіз видаленої під час хірургічного втручання тканини ЩЗ. Нозологіями, що вивчалися, були вогнищева вузлова гіперплазія ЩЗ. Були вивчені дані історій хвороби. У дослідженні не враховували випадки без належної інформації про пацієнта, відсутності мікропрепаратів, парафінових блоків або їх неналежної якості.

Для гістологічного дослідження ЩЗ використовували один шматочок залози. Після нарізання його фіксували у 10 % розчині формаліну. Потім матеріал прово-

дився по спиртах зростаючої концентрації та заливався парафіном. Далі виготовляли серійні зрізи товщиною 5–6 × 10⁻⁶ м, які фарбували гематоксилином та еозином. Дані мікропрепарати використовували для загальної оцінки стану тканин, мікроскопічного вивчення залоз та проведення морфометричного дослідження. Морфологічна оцінка також включала використання імуногістохімічних методів. Всі вищезгадані гістологічні та імуногістохімічні методики виконували за схемами, наведеними в посібниках з гістологічної та імуногістохімічної техніки.

Імуногістохімічне дослідження (ІГД) проводили на кафедрі патологічної анатомії та гістології Харківської медичної академії післядипломної освіти (зав. каф. проф. Яковцова І. І.). Використовували первинні моноклональні антитіла (МКАТ) фірми DAKO (Данія), ThermoScientific (Німеччина) та Diagnostic BioSystems (США). Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань роботи було проведено аналіз експресії pIФР-1 та pIФР-2 у пацієнтів з вогнищевою вузловою гіперплазією ЩЗ залежно від ІМТ.

Статистична обробка результатів була виконана за допомогою програм Excel (Microsoft) і Statistica: Package for Social Sciences v.16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів групи 1 спостерігалася будова вузлового колоїдного і змішаного зоба (87,5 і 12,5 % спостережень, відповідно). Макроскопічно ЩЗ хворих цієї групи були збільшені у розмірах, з поверхні мали вузлову конфігурацію. У більшості спостережень (62,5 %, n = 10) вузли містили велику кількість колоїду, мали м'яку консистенцію, були блискучими і червоними. У 25 %

(n = 4) випадків спостерігався низький вміст колоїду, вузли виглядали сірувато-білуватими та м'ясистими. У 12,5 % спостережень (n = 2) виявлялися кісти з ділянками некрозів та крововиливів, на розрізі також визначалися волокнисті ділянки та ділянки з візуально «піськовою» поверхнею.

При мікроскопічному дослідженні вузли варіювали за розміром та формою. Зде-

більшого спостерігався колоїд, проте у кількох полях зору спостерігалися невеликі зруйновані ділянки. У двох спостереженнях відмічалися поодинокі колоїдні кісти (злиття кількох фолікулів із колоїдом). Більшість фолікулярних клітин мали спрощену будову.

У кількох спостереженнях ($n = 3$) спостерігалися дрібні фолікули без колоїду, місцями рівномірне, місцями фокальне потовщення стінки фолікулів (так звані подушечки Сандерсона). У ряді фолікулів утворювалися сосочкові вирости з наявністю двоядерних фолікулярних клітин. У дрібних ділянках епітелій був кубічний, іноді циліндричний. Циліндричні епітеліоцити зустрічалися на ділянках посиленої резорбції колоїду.

У всіх спостереженнях виявлялася власна сполучнотканинна капсула. При цьому тільки в 12,5 % випадків були виявлені різного ступеня виразності регресивні зміни у вигляді вогнищевих крововиливів і зон звапніння.

При ІГД зразків тканини ЩЗ пацієнтів групи 1 була виявлена слабка (1+) і незначна, місцями помірна, (2++) експресія рІФР-1 (рис. 1). Експресія рІФР-2 не виявлялася.

Дані групи 1 в подальшому використані як контрольні.

Макроскопічно ЩЗ пацієнтів групи 2 не відрізнялися від групи 1. Однак у 40 %

($n = 6$) спостережень поверхня залози була виразно вузловатою, на розрізі спостерігалася менша кількість колоїду і були виявлені фокуси крововиливів і некрозів, у товщі яких були кісти, заповнені геморагічним вмістом.

У цій групі спостерігалася будова вузлового колоїдного зоба 60 % і змішаного зоба 40 % спостережень, що відрізнялося від групи контролю. У 40 % спостережень виявляли лимфоїдно-макрофагальну інфільтрацію в товщі тканини, на тлі фокусів крововиливів і некрозів, що в групі контролю спостерігалася тільки в 12,5 % випадків. Також при мікроскопічному дослідженні вузли ЩЗ варіювали за розміром та формою. Однак у порівнянні з групою 1 спостерігалася більша кількість дрібних вузликів, місцями без колоїдного вмісту. Також у всіх спостереженнях відзначалося нерівномірне потовщення стінки фолікулів. У ділянках, де спостерігалася велике накопичення колоїду, виявлялися сосочкові вирости епітеліоцитів.

При ІГД тканини залози пацієнтів групи 2 була виявлена переважно помірна (2++) експресія рІФР-1 (рис. 2) при слабкій експресії в контролі. Експресія рІФР-2 у зразках тканини ЩЗ не виявлялася і у цій групі. За допомогою кореляційного аналізу встановлено наявність прямої сильної залежності між експресією рІФР-1 у зразках тканини ЩЗ та ІМТ ($r = 0,85$; $P \leq 0,001$) (рис. 3).

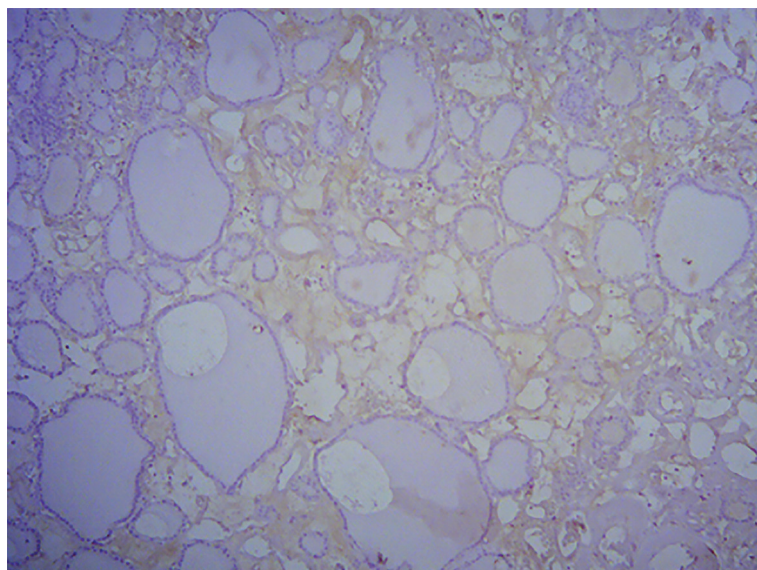


Рис. 1. Слабка та місцями помірна експресія рІФР-1 у зразках тканини ЩЗ пацієнтів групи 1 (ІМТ < 25 кг/м²)

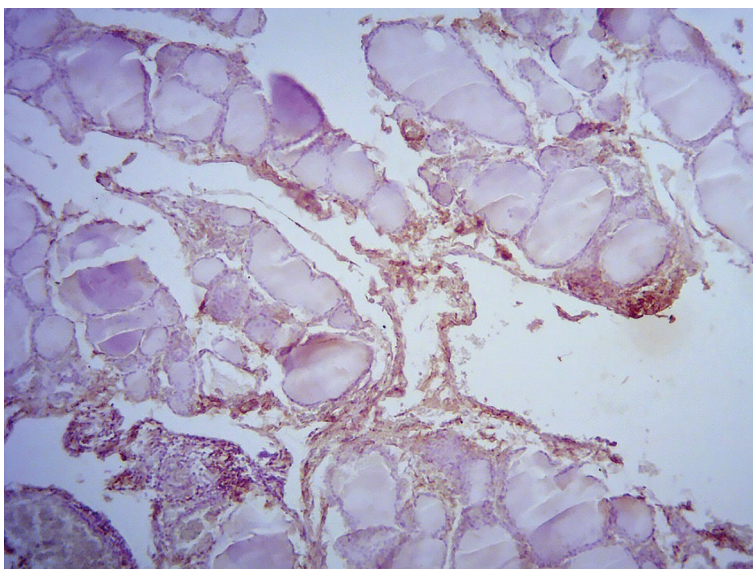


Рис. 2. Помірна (2++) експресія рІФР-1 у зразках тканини ЩЗ пацієнтів групи 2 (ІМТ= 25–30 кг/м²)

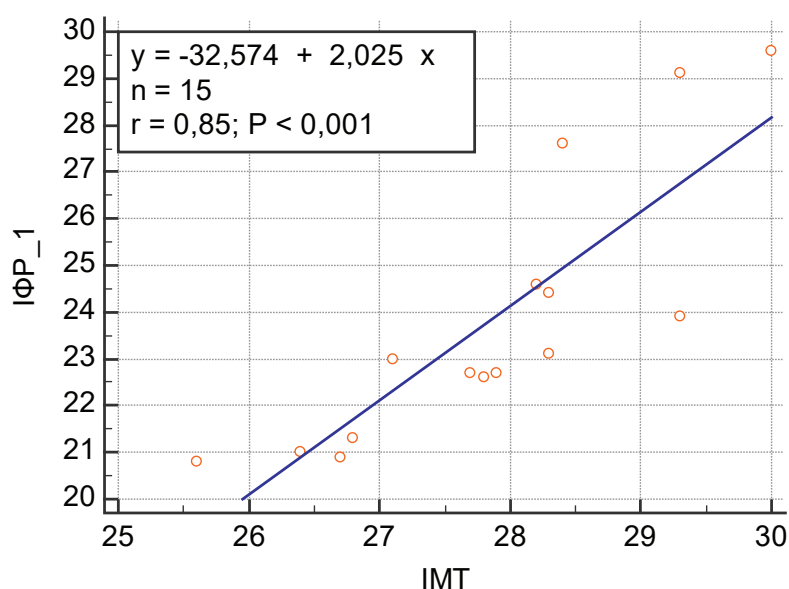


Рис. 3. Прямая сильная зависимость ($r = 0,85$; $P \leq 0,001$) між виразністю експресії рІФР-1 у зразках тканини ЩЗ та ІМТ у пацієнтів групи 2 (ІМТ= 25–30 кг/м²).

В групі 3 макроскопічно частіше спостерігався змішаний зоб (65 %, $n = 17$), а інших 35 % не відрізнялися від групи контролю та групи 2. Найчастіше (68 %) залози виглядали вузловатими, на розрізі візуалізувалися дрібні сіруваті вузлики, частково заповнені колоїдом, з наявністю кіст і фокусами крововиливів і некрозів. Також виявлялися сполучнотканинні смуги в паренхімі залози з осередками звапніння. Все вищенаведене надавало залозам досліджуваної групи «пісочний» вигляд.

При мікроскопічному дослідженні спостерігалися місцями дрібні вузлики, заповнені колоїдом, зі сплюсненими та частково злущеними тироцитами, а місцями ділянки некрозів та крововиливів, а також зони вогнищового гіалінозу. Також навколо зон некрозу спостерігалася більш виразна інфільтрація макрофагами, ніж у групі 2.

При ІГД зразків тканини ЩЗ пацієнтів групи 3 виявлено сильну, виразну (3++) експресію рІФР-1 (рис. 4). Експресію рІФР-2 у зразках тканини ЩЗ пацієнтів цієї групи

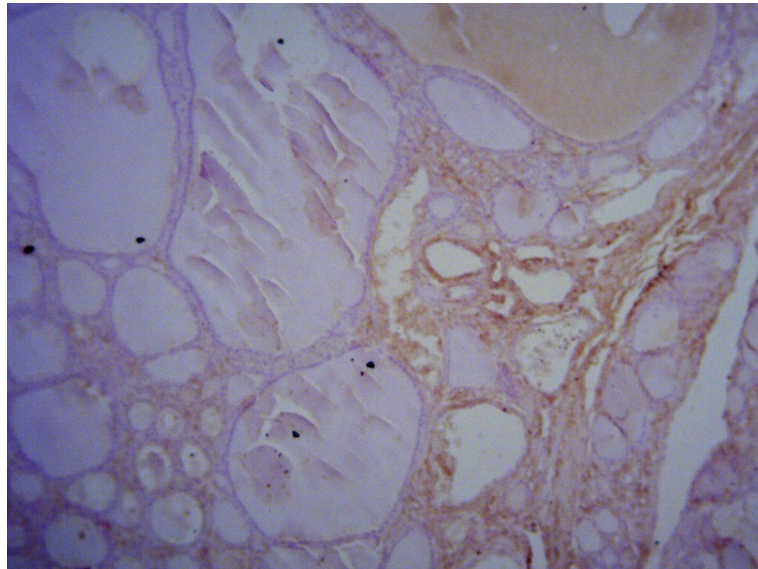


Рис. 4. Виразна (3++) експресія рІФР-1 у зразках тканини ЩЗ пацієнтів групи 3 (ІМТ ≥ 30 кг/м²)

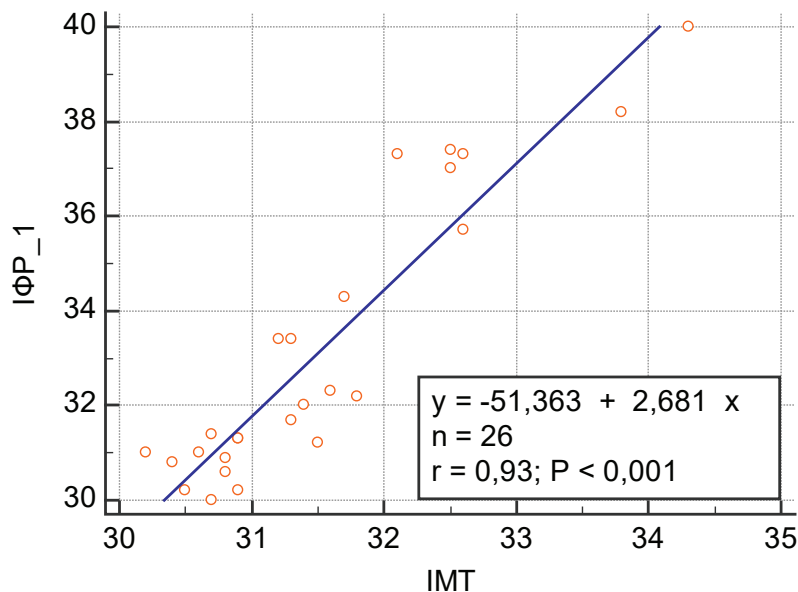


Рис. 5. Пряма сильна залежність між виразністю експресії рІФР-1 у зразках тканини ЩЗ та ІМТ ≥ 30 кг/м² у пацієнтів групи 3

не було верифіковано, як і в контролі (група 1), так і в групі 2.

При проведенні кореляційного аналізу виявлено пряму сильну залежність між експресією рІФР-1 у тканині ЩЗ та ІМТ у пацієнтів групи 3 ($r = 0,93$; $P \leq 0,001$) (рис. 5).

Отримані дані співставні з даними Y. J. Liu і співав., які показали, що експресія ІФР-1 і рІФР-1 мРНК значно вищі в зразках тканини ЩЗ з фолікулярною аденомою, вузловою гіперплазією та злоякісними новоутвореннями, ніж в групі контролю

[10]. При цьому сироватковий рівень ІФР-1 також був асоційований з гістологічними характеристиками раку ЩЗ. Li Yang і співав. виявлено експресію ІФР-1 у зразках тканини ЩЗ хворих на злоякісні новоутворення ЩЗ, яка була вищою, ніж у сусідніх нормальних зразках [11]. Крім того, рівні ІФР-1 були асоційовані з розміром пухлини, градацією за TNM та метастазами лімфовузлів. Автори роблять висновок, що висока експресія ІФР-1 в тканині ЩЗ може бути предиктором прогресування раку ЩЗ.

Maiorano E. і співав. за допомогою радіоімунного аналізу та імуноцитохімічного дослідження встановлено, що тироцити є місцем накопичення ІФР-1 як в патологічно незмінній ЩЗ, так і при багатовузловому зобі, а стромальні клітини містять меншу кількість цього фактора [12]. Авторами висунуто гіпотезу, що тироцити здатні продукувати ІФР-1 *in vivo*. Ця особливість тироцитів вказує на те, що ІФР-1 може виступати як аутокринний/паракринний регулятор проліферативних процесів в ЩЗ [13].

Хоча за даними інших авторів у пацієнтів із вузловими формами зобу з/без метаболічного синдрому не виявлено значущого зв'язку сироваткового рівня ІФР-1 з наявністю вузлів ЩЗ [14], нами встановлено наявність сильного кореляційного зв'язку між рівнем експресії rІФР-1 в зразках видаленої

тканини ЩЗ та ІМТ, що може вказувати на патогенетичний зв'язок між вогнищевою гіперплазією ЩЗ та інсулінорезистентністю. Адже відомо, що rІФР-1 та рецептор інсуліну настільки схожі, що їх субодиниці є взаємозмінними з утворенням гібридних рецепторів [15].

Резюмуючи отримані в дослідженні результати, можна заключити, що рівень експресії rІФР-1 у видалених зразках тканини ЩЗ у пацієнтів з вузловими формами зобу асоційований з ІМТ. З урахуванням існуючих гіпотез і наявних доказів участі ІФР-1/rІФР-1 в патогенезі вузлової гіперплазії ЩЗ і метаболічного синдрому, зокрема його аблігатного компонента інсулінорезистентності, пацієнти з надлишковою масою тіла і ожирінням мають бути стратифіковані в групу високого ризику за розвитком вузлових форм зобу.

ВИСНОВКИ

1. При імуногістохімічному дослідженні видалених зразків тканини щитовидної залози пацієнтів з вузловими формами зобу та надмірною масою тіла або ожирінням виявлено помірну (2++) і виразну (3+++), відповідно експресію rІФР-1 при слабкій експресії в групі з нормальною масою тіла.
2. Встановлено наявність сильного кореляційного зв'язку між експресією rІФР-1

в зразках тканини щитовидної залози та ІМТ в групах хворих з вузловими формами зобу та надлишковою масою тіла або ожирінням, що може свідчити про вплив ІФР-1 на розвиток гіперпластичних процесів у щитовидній залозі.

3. Доросле населення України із надлишковою масою тіла та ожирінням є групою ризику щодо розвитку новоутворень щитовидної залози.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Malaguarnera R, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;314(8): 222-231. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00314>.
2. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(4): 1103-1123. <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0087>.
3. Anisimov VN, Bartke A. *Hematology* 2013;87(3): 201-223. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.01.005>.
4. Li Z, Pan W, Shen Y, et al. *Cell cycle (Georgetown, Tex)* 2018;17(10): 1212-1219.
5. Peled N, Wynes MW, Ikeda N, et al. *Cell Oncol (Dordrecht)* 2013;36(4): 277-288.
6. Armakolas A, Dimakakos A, Loukogiannaki C, et al. *Mol Med (Cambridge, Mass)* 2018;24(1): 6.
7. Smith TJ. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12: 653-627. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.653627>.
8. Karagiannis A, Kassi E, Chatzigeorgiou A, Koutsilieris M. *In Vivo* 2020;34(6): 3069-3091. <https://doi.org/10.21873/invivo.12141>.
9. Kravchun NA, Mizhnar. *Endokrynol Zhurn* 2010;5: 55-59.
10. Liu YJ, Qiang W, Shi J, et al. *Endocrine* 2013;44(1): 158-164.
11. Yang L, Tan Z, Li Y, et al. *Clin Lab Anal* 2020;34(12): e23531. <https://doi.org/10.1002/jcla.23531>. Epub 2020 Aug 26.
12. Maiorano E, Ambrosi A, Giorgino R, et al. *Pathol Res Pract* 1994;190(11): 1012-1016. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(11\)80895-2](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(11)80895-2).
13. Maciel RM, Kimura ET, Takahaski MH, et al. *Endocr Pathol* 1995;6(3): 207-215. <https://doi.org/10.1007/BF02739884>.
14. Rekvava M, Dundua T, Kobulia M, et al. *Georgian Med News* 2017;(270): 46-50.
15. LeRoith D, Baserga R, Helman L, Roberts CT Jr. *Ann Intern Med* 1995;122(1): 54-59. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-1-199501010-00009>.

**АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ МОРФОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ЗМІН
В ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА
У ХВОРИХ НА ВУЗЛОВІ ФОРМИ ЗОБА**

Караченцев Ю. І.^{1,2}, Дубовик В. М.¹, Яковцова І. І.³,
Товажнянська В. Д.³, Микитюк М. Р.¹, Мирошніченко О. С.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна;

³ Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,
м. Харків, Україна
myroslavamk@ukr.net

Багатьма дослідниками встановлено, що в патогенезі метаболічних порушень та неопластичних процесів важливу роль відіграють інсуліноподібні фактори росту (ІФР) та їх рецептори (рІФР). **Мета дослідження.** Провести морфологічний аналіз та аналіз рівня експресії рІФР-1 та рІФР-2 в зразках видаленої під час хірургічного втручання тканині щитовидної залози у хворих на вузлові форми зобу в залежності від індексу маси тіла (ІМТ).

Матеріали та методи. Хворі були розподілені на три групи — з нормальною (ІМТ < 25 кг/м²), надлишковою масою тіла (ІМТ = 25–30 кг/м²) та ожирінням 1–2 ст. (ІМТ > 30 кг/м²). Гістологічні мікропрепарати видаленої тканини щитовидної залози з вогнищевою вузловою гіперплазією, окрашені гематоксиліном та еозином, використовували для загальної оцінки стану тканин, мікроскопічного вивчення залоз та проведення морфометричного дослідження. Морфологічна оцінка також включала використання імуногістохімічних методів.

Результати та висновки. При імуногістохімічному дослідженні тканини щитовидної залози пацієнтів із надмірною масою тіла і ожирінням виявлено помірну (2++) і виразну (3+++) експресію рІФР-1 відповідно при слабкій експресії в групі з нормальною масою тіла; встановлено наявність сильного кореляційного зв'язку між експресією рІФР-1 та ІМТ в групах хворих з надлишковою масою тіла і ожирінням, що може свідчити про патогенетичний вплив ІФР-1 на розвиток гіперпластичних процесів у щитовидній залозі. Доросле населення України із надлишковою масою тіла та ожирінням є групою ризику щодо розвитку новоутворень щитовидної залози.

Ключові слова: щитоподібна залоза, вузловий зоб, інсуліноподібний фактор росту 1.

**ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MORPHOLOGICAL
AND IMMUNOGISTOCHEMICAL CHANGES IN THE THYROID GLAND DEPENDING
ON THE BODY MASS INDEX IN PATIENTS WITH NODULAR GOITER**

Yu. I. Karachentsev^{1,2}, V. M. Dubovik¹, I. I. Yakovtsova³,
V. D. Tovazhnyanska³, M. R. Mikityuk¹, O. S. Miroshnichenko¹

¹ SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine;

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine;

³ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine,
Kharkiv, Ukraine
myroslavamk@ukr.net

Many researchers have established that insulin-like growth factors (IGFs) and their receptors (rIGFs) play an important role in the pathogenesis of metabolic disorders and neoplastic processes. The **aim** of the study. To conduct a morphological analysis and an analysis of the expression level of rIFR-1 and rIFR-2 in samples of thyroid tissue removed during surgery from patients with nodular forms of goiter, depending on the body mass index (BMI).

Materials and Methods. Patients were divided into three groups — with normal weight (BMI < 25 kg/m²), overweight (BMI = 25–30 kg/m²) and obesity 1–2 (BMI > 30 kg/m²). Histological micropreparations of removed thyroid tissue with focal nodular hyperplasia, stained with hematoxylin and eosin, were used for general assessment of tissue condition, microscopic examination of glands, and morphometric examination. Morphological assessment also included the use of immunohistochemical methods.

Results and Conclusions. Immunohistochemical examination of thyroid tissue in patients with overweight and obesity revealed moderate (2++) and severe (3+++) expression of rIGF-1, respectively, at low expression in the group with normal body weight; There is a strong correlation between the expression of rIGF-1 and BMI in groups of overweight and obese patients, which may indicate the pathogenetic influence of IGF-1 on the development of hyperplastic processes in the thyroid gland. The adult population of Ukraine with excess body weight and obesity is a risk group for the development of thyroid neoplasms.

Key words: thyroid gland, nodular goiter, insulin-like growth factor-1.