

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ В НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗАХ ХВОРИХ З ДОБРОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА*

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

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

Частота доброякісних новоутворень надниркових залоз (НЗ) помітно зросла в останні десятиліття завдяки рутинного використання методів візуалізації з високою роздільною здатністю, таких як комп'ютерна (КТ) і магнітно-резонансна томографія [1, 2]. Так, за даними М. Sherlock і співавт. [2], новоутворення НЗ діагностують у ~2% населення, в тому числі у 7% осіб старше 70 років. За даними S. Vovio і співав. в 2000-х роках доброякісні новоутворення НЗ діагностували за результатами 3–5% усіх КТ черевної порожнини, порівняно з 0,5–2% в 80-х і 90-х роках минулого століття [3, 4].

Зростаюча частота доброякісних новоутворень НЗ може відображати поширеність

проблеми інсулінорезистентності, ожиріння і артеріальної гіпертензії протягом останніх двадцяти років [5, 6]. Ожиріння стало однією з найважливіших проблем громадського здоров'я не тільки в західних країнах, але і в усьому світі [7]. Доведено, що ожиріння пов'язане зі змінами функції і структури НЗ: показано, що особи з ожирінням, як правило, мають підвищений рівень кортизолу та альдостерону в плазмі [8]. В експерименті тварини, які отримували харчовий раціон з високим вмістом жиру, мали надмірну масу тіла, гіперплазію кори НЗ та підвищену секрецію кортикостерону, альдостерону та їх попередників [9]. Тобто ожиріння може призводити

* Роботу виконано в рамках фундаментальної НДР «Розробити патогенетично обґрунтовані диференційовані алгоритми діагностики та лікування новоутворень щитоподібної та надниркових залоз» в рамках (2020–2022 рр.) (номер держреєстрації 0119U102445) та договору про сумісну наукову діяльність між ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» і Харківської медичною академією післядипломної освіти.

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 24.10.2022.

до гіперплазії НЗ. Однак залишаються дискусійними питання: наскільки часто у пацієнтів з ожирінням розвиваються доброякісні пухлини НЗ та чи пов'язані структурні і гормональні зміни в НЗ з індексом маси тіла (ІМТ)?

Інсуліноподібні фактори росту (ІФР) — білки, що мають високу подібність до інсуліну і є частиною складної сигнальної системи, що відіграє вирішальну роль у туморогенезі [10]. Відомо, що НЗ експресують як ІФР-1 і ІФР-2, так і рецептори (рІФР-1 та рІФР-2 відповідно), що свідчить про їх потенційну роль у регуляції росту та функції НЗ. Доведено, що надмірна експресія ІФР-2 має важливе значення в патогенезі доброякісних новоутворень НЗ та адреналектомії

кальцином [11]. ІФР-2 — фактор росту, що синтезується в основному печінкою, але також у менших кількостях у більшості тканин, де він діє аутокринним або паракринним способом. Ефект ІФР-2 опосередковується рІФР-1, рІФР-2 і інсуліновим рецептором [12, 13]. Проте, незважаючи на посилення в більшості пухлин НЗ, експресія ІФР-2 може бути дуже мінливою.

Мета дослідження. Провести морфологічний аналіз та аналіз рівня експресії рІФР-1 та рІФР-2 в зразках видаленої під час хірургічного втручання тканини надниркових залоз у хворих на доброякісні новоутворення надниркових залоз залежно 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.

В період з 2016 по 2021 роки в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» задня ретроперитонеоскопічна тотальна адреналектомія (ЗРТА) та задня ретроперитонеоскопічна парціальна адреналектомія (ЗРПА) були виконані 47 пацієнтам (32 жінки і 15 чоловіків у віці $(47,8 \pm 13,5)$ років). ЗРТА було виконано у 32 випадках (68,1 %), в інших 15 (31,9 %) — ЗРПА. Критерієм відбору пацієнтів для хірургічного лікування був доброякісний КТ-фенотип пухлини.

Всім пацієнтам виконувався традиційний (трипортовий) ретроперитонеоскопічний доступ (за методикою CORA — Conventional Retroperitoneoscopic Adrenalectomy), який забезпечує чітку візуалізацію і визначення кордонів між нормальною тканиною НЗ і пухлиною, що дозволяє (за показаннями) виконувати парціальні адреналектомії [14]. Використовували ендоскопічне облад-

нання та інструментарій фірм *Karl Storz* і *LigaSure*.

Антропометричні дослідження: вимірювання росту (м) хворих проводили за допомогою медичного механічного ростоміра Харпендена, маси тіла (кг) — на електронних вагах *Beurer GS 20 Summer Sky* з точністю вимірювання до 100 г (максимальна вага 180 кг). ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) розраховували як відношення маси тіла (кг) до росту (м^2). Відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я надмірну масу тіла діагностували за наявності $\text{ІМТ} \geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$, ожиріння — $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ [15].

Проведено аналіз видалених під час хірургічного втручання зразків НЗ. Нозологіями, що вивчалися, були вогнищева вузлова гіперплазія НЗ (ВГНЗ) та доброякісні новоутворення НЗ. Матеріал 37 спостережень був поділений на три групи: група 1 (група порівняння) ($n = 9$) — пацієнти з нормальною масою тіла ($\text{ІМТ} < 25 \text{ кг}/\text{м}^2$), група 2 ($n = 15$) — пацієнти з надлишковою масою тіла ($\text{ІМТ} 25\text{--}30 \text{ кг}/\text{м}^2$) і група 3 ($n = 13$) — пацієнти з ожирінням ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг}/\text{м}^2$).

В групах виділяли підгрупи за нозологіями, відповідно (табл. 1). У дослідження не залучали матеріал за відсутності належної інформації про пацієнта, мікропрепаратів, парафінових блоків або їх неналежної якості.

Дизайн дослідження та число спостережень

Всього досліджень, n = 37		
Група 1 (n = 9)	Група 2 (n = 15)	Група 3 (n = 13)
ВГНЗ (n = 4)	ВГНЗ (n = 8)	ВГНЗ (n = 10)
Доброякісні новоутворення НЗ (n = 5)	Доброякісні новоутворення НЗ (n = 7)	Доброякісні новоутворення НЗ (n = 3)

Для гістологічного дослідження використовували один фрагмент НЗ. Після нарізання його фіксували у 10% розчині формаліну. Далі матеріал проводили по спиртах зростаючої концентрації та заливали парафіном. На наступному етапі виготовляли серійні зрізи товщиною $5-6 \times 10^{-6}$ м, які фарбували гематоксиліном та еозином. Мікропрепарати використовували для загальної оцінки стану тканин, мікроскопічного вивчення та проведення морфометричного дослідження НЗ. Морфологічна оцінка також включала використання імуногістохімічних методів (ІГХ). Всі вищезгадані гістологічні та ІГХ методики виконували за схемами, наведеними в посібниках з гістологічної та ІГХ техніки.

ІГХ-дослідження проводили на кафедрі патологічної анатомії та гістології Харків-

ської медичної академії післядипломної освіти (зав. каф. проф. І. І. Яковцова). Проводили аналіз експресії рІФР-1 та рІФР-2 в тканині НЗ у пацієнтів з ВГНЗ і доброякісними новоутвореннями НЗ з використанням первинних моноклональних антитіл фірми *DAKO* (Данія), *ThermoScientific* (Німеччина) та *Diagnostic BioSystems* (США).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програм Excel (Microsoft) і Statistica: Package for Social Sciences v.16.0 (SPSS Inc, Чикаго, Іллінойс, США). Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Зв'язок між кількісними змінними встановлювали за допомогою кореляційного аналізу (r). Отримані результати представлено в таблицях у вигляді $\bar{X} \pm s$, де \bar{X} — середнє арифметичне, s — стандартне відхилення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз випадків ВГНЗ в групі 1 показав, що макроскопічно НЗ мали нормальну будову, жовтуватий колір, були м'якими при пальпації. На розрізі, переважно в корі НЗ, визначалися дрібні вузлики жовтуватого-сірого або охряно-жовтого кольору не однакового розміру з твердою капсулою та однорідним вмістом. Діаметр вузликів варіював від 0,1 до 0,3 см. Частина вузликів вибухала у мозкову речовину НЗ. Частина вузликів на окремих зрізах візуалізувалася між шарами капсули. В одному спостереженні виявлено кістоподібне утворення діаметром 0,2 см з прозорим вмістом солом'яного кольору.

Мікроскопічно у всіх спостереженнях чітко розрізнялися три зони кори НЗ: клубочкова, пучкова та сітчаста. У клубочковій та пучковій зонах виявлялися вузли-

ки гіперплазії у вигляді світлих округлих клітин, місцями з двома ядрами. Клітини були візуально збільшені, як і їх ядра. Частина клітин була сплюснена, частина — дещо збільшена в розмірах. Навколо кожного вузлика визначалася тонка сполучнотканинна капсула.

При ІГХ-дослідженні в вузликах виявлялася слабка, з поодинокими вогнищами, помірна експресія рІФР-1 (рис. 1). Експресії рІФР-2 виявлено не було.

У пацієнтів з доброякісними новоутвореннями НЗ при макроскопії виявлялися збільшені в розмірах НЗ за рахунок пухлинноподібних утворень діаметром від 0,6 до 3,4 см, кожне з яких мало власну капсулу. НЗ були м'якими при пальпації, при цьому зона пухлини більш щільною. На розрізі НЗ мали жовтий колір з домішкою охряно-

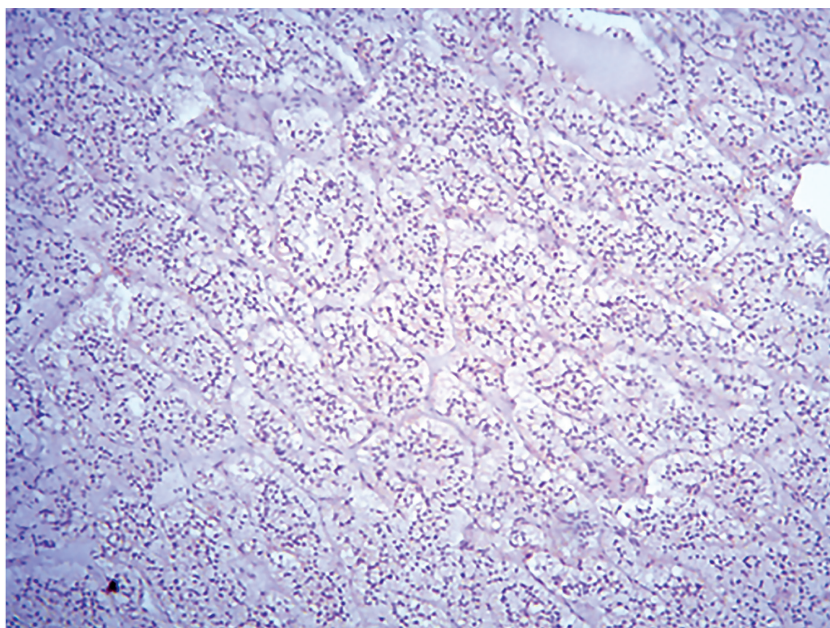


Рис. 1. Слабка експресія рІФР-1 у пацієнта з ВГНЗ групи 1 (ІМТ < 25 кг/м²).

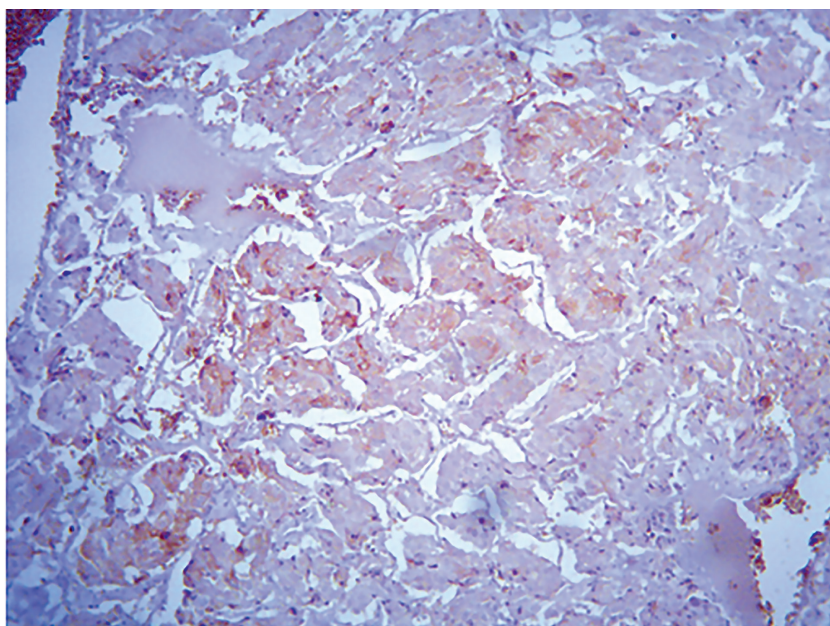


Рис. 2. Слабка експресія рІФР-1 у пухлині надниркових залоз пацієнта групи 1 (ІМТ < 25 кг/м²).

го та поодинокими бордовими ділянками. В одному спостереженні пухлина повністю візуально заміняла тканину залози (33,3%).

Мікроскопічно у всіх спостереженнях доброякісні новоутворення НЗ були представлені феохромоцитомою і мали схожу будову: походили з мозкового шару, мали великі клітини з еозинофільною гранулярною цитоплазмою та дрібними ядрами. У частини клітин виявлялися мітози. Визначалися добре васкуляризовані фіброзні тра-

бекули в товщі пухлини, що надавало їй лобулярного вигляду. Нормальна тканина НЗ була сплющеною і розтягнутою з одного полюса пухлини. В одному спостереженні (20%) виявлялися поодинокі дрібні зони крововиливів.

При ІГХ-дослідженні пухлини визначалася слабка експресія рІФР-1 (рис. 2). Експресія рІФР-2 не визначалася.

У групі 2 пацієнтів з ВГНЗ (n = 8) макроскопічно НЗ візуально не відрізнялися

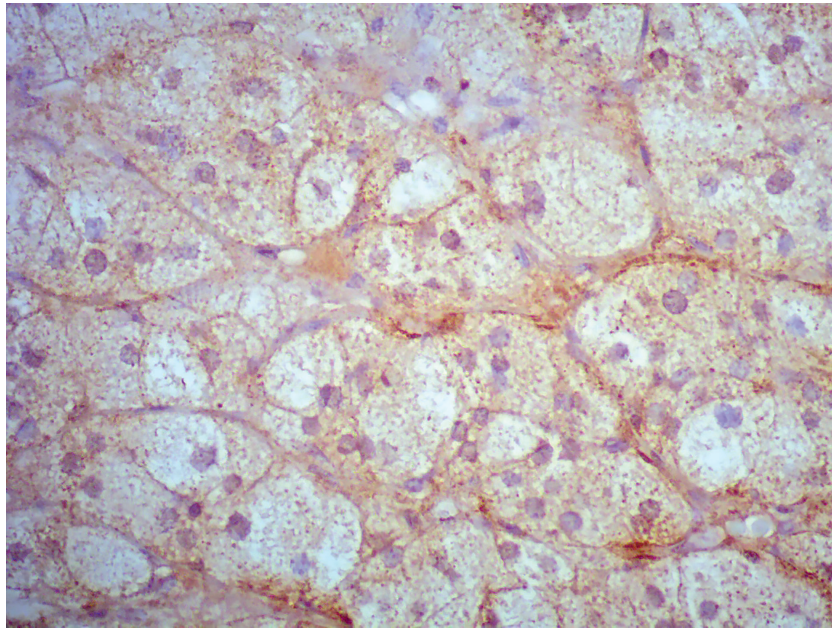


Рис. 3. Помірна 2++ експресія р ІФР-1 у пацієнта з ВГНЗ групи 2 (ІМТ 25–30 кг/м²).

від групи порівняння (група 1). На розрізі кора НЗ була вузлуватою, жовтуватою або світло-жовтою з дрібними нерівномірними вузликами. Діаметр вузликів варіював від 0,2 до 0,8 см. Частина таких вузликів вибухала у мозкову речовину, а частина в капсулу органу.

При мікроскопічному дослідженні розподіл на зони, подекуди, був дещо змазаним за рахунок осередків гіперплазії кори. Клітини мали велику світлу цитоплазму, дещо овальну форму. У ядрі виявлялися ядереця. В деяких полях зору клітини мали два ядра. Подекуди у вузликах визначалася тонка сполучнотканинна капсула, однак у кількох полях зору вона не візуалізувалася. Осередково визначалися нечисленні скупчення лімфоцитів, переважно у сполучнотканинних капсулах вузликів.

При ІГХ-дослідженні у вузликах виявлялася помірна 2++ експресія рІФР-1 (рис. 3). Слабка експресія рІФР-2 спостерігалася фокально у поодиноких кортикоцитах.

Встановлено прямий сильний ($r = 0,99$; $P = 0,001$) кореляційний зв'язок між експресією рІФР-1 та ІМТ у пацієнтів групи 2.

Так само як і в групі 1, у пацієнтів групи 2 з доброякісними новоутвореннями НЗ при макроскопічному дослідженні НЗ були збільшені в розмірах за рахунок пухлиноподібних утворень у власній капсулі, діа-

метром від 1,1 до 4,7 см. Вузли при пальпації були щільними, а на розрізі строкатого вигляду за рахунок чергування жовтих, бурих і сірих ділянок. У трьох спостереженнях пухлина повністю візуально заміняла тканину залози (43,0%).

Мікроскопічно, як і в групі 1, усі спостереження в групі 2 були представлені феохромоцитомою. Частина з них (57,1%) мала лобулярну будову з васкуляризованими трабекулами, що відходили від власної капсули, з округлими і витягнутими клітинами з рясною гранулярною цитоплазмою і світлими великими ядрами, що візуалізуються за типом «солі». 42,9% феохромоцитом були представлені також кластерами полігональних та веретеноподібних хромафінних клітин, що створювали гнізда або альвеоли. Обидва патерни феохромоцитом були добре васкуляризовані. Також у частини клітин виявлялися мітози. Нормальна тканина НЗ визначалася сплосненою і розтягнутою з одного полюса пухлини або з дещо здавленими і розмитими зонами кори. У всіх спостереженнях виявлялися зони дрібних крововиливів або накопичення гемосидерину та осередків дрібних некрозів.

При ІГХ-дослідженні пухлин виявлено помірну 2++, місцями виразну 3++ експресію рІФР-1 (рис. 4). Експресія рІФР-2 не визначалася.

У пацієнтів групи 2 виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,93$; $P = 0,003$) між експресією рІФР-1 та ІМТ. У цій підгрупі встановлено тенденцію зниження експресії рІФР-2 по мірі підвищення ІМТ ($r = 0,18$; $P = 0,7$).

У пацієнтів групи 3 (ІМТ 25–30 кг/м²) макроскопічно та мікроскопічно у тканині НЗ виявлялися зміни, що притаманні ВГНЗ. Проте вузлики були значно більшими порівняно з групою 1. У тканині НЗ пацієнтів цієї групи були відсутні ділянки запальної інфільтрації, зони крововиливів і некрозів. Осередково визначалися нечисленні скупчення лімфоцитів, переважно у сполучнотканинних капсулах вузликів, чого не спостерігалось в групі 1.

При ІГХ-дослідженні у вузликах виявлялася слабка експресія рІФР-1 та експресія рІФР-2 у поодиноких кортикоцитах. У пацієнтів цієї групи встановлено пряму сильну кореляційну залежність між експресією рІФР-1 та ІМТ ($r = 0,93$; $P = 0,003$) та тенденцію до послаблення експресії рІФР-2 при підвищенні ІМТ ($r = 0,18$; $P = 0,7$).

Макроскопічно НЗ пацієнтів з ВГНЗ групи 3 дещо відрізнялися від НЗ пацієнтів груп 1 і 2. НЗ пацієнтів цієї групи були збільшені у розмірах, поверхня їх була горбиста за рахунок множинних жовтих, світ-

ло-жовтих і охряно-жовтих вузликів різного розміру. Діаметр вузликів варіював від 0,2 до 1,6 см. Вузлики вибухали переважно в капсулу залоз.

Мікроскопічно спостерігалось чергування зон чіткого розподілу на зони кори до повного його змазування за рахунок множинних вузликів гіперплазії кори НЗ. Клітини у вузликах були великими, подекуди мали два ядра, з рясною світлою цитоплазмою, великим світлим ядром, в якому добре проглядалися 3–4 ядерця при збільшенні мікроскопа х400. Місцями у вузликах спостерігалась тонка сполучнотканинна капсула, однак у кількох полях зору вона не визначалась. Візуалізувалися скупчення лімфоцитів та поодиноких макрофагів, переважно у капсулі органу та навколо вузликів гіперплазії.

При ІГХ-дослідженні у вузликах виявлялася помірна 2++ експресія рІФР-1, подекуди сильна 3+++ експресія рІФР-1. Також помічено слабку експресію рІФР-2 у поодиноких кортикоцитах. В цій групі встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між експресією рІФР-1 та ІМТ ($r = 0,83$; $P < 0,003$).

Так само, як і в групі 1, при макроскопічному дослідженні НЗ пацієнтів групи 3 з доброякісними новоутвореннями були

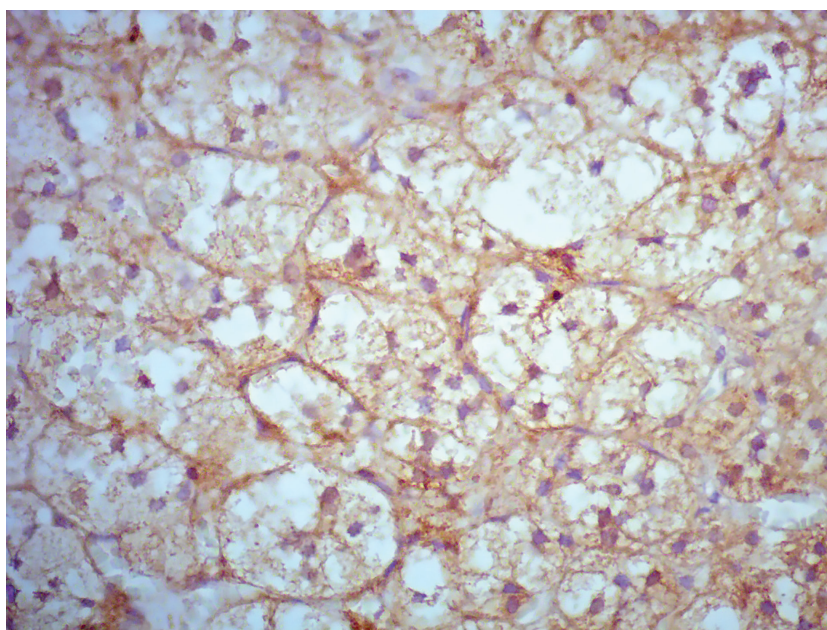


Рис. 4. Помірна 2++ експресія рІФР-1 в доброякісному новоутворенні надниркових залоз у пацієнта групи 2 (ІМТ = 25–30 кг/м²).

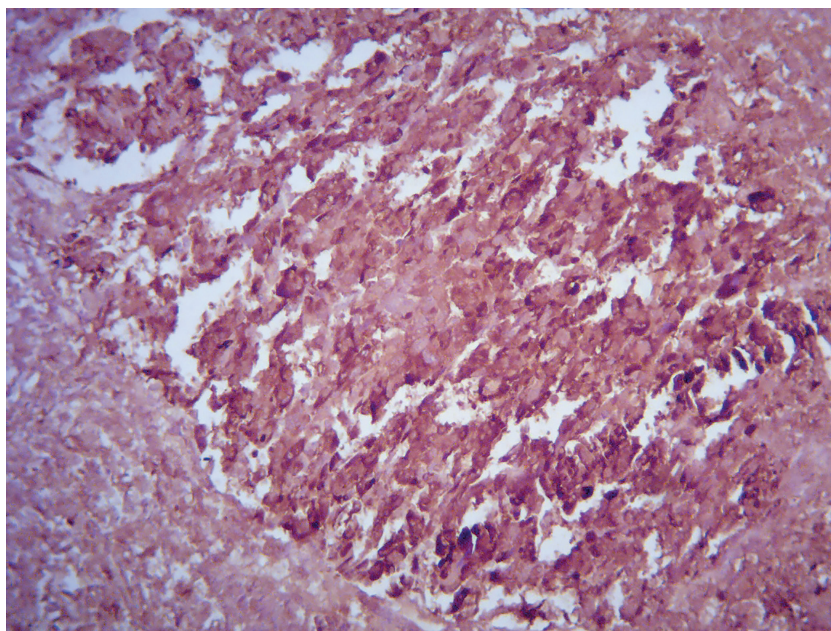


Рис. 5. Виразна 3++ експресія рІФР-1 в доброякісному новоутворенні надниркових залоз у пацієнта групи 3 (ІМТ ≥ 30 кг/м²).

збільшені в розмірах за рахунок пухлинних утворень у власній капсулі діаметром від 0,5 до 3,6 см. Пухлина виглядала строкатою з жовтими і бурими ділянками, була щільна. У всіх спостереженнях пухлина повністю візуально заміщувала тканину НЗ (100%).

У 33,3% пацієнтів з феохромоцитомою пухлина мала лобулярну будову, у 66,9% — переважно веретенноклітинну будову. Обидва патерни пухлини були добре васкуляризовані. У частини клітин виявлялися мітози. Нормальна тканина НЗ визначалася сплющеною і розтягнутою в одного полюса пухлини або з дещо здавленими і розмитими зонами кори. В усіх спостереженнях виявлялися зони крововиливів, накопичення гемосидерину та дрібновогнищевих некрозів.

При ІГХ-дослідженні в пухлинах НЗ визначалася помірна 2++, місцями виразна 3++ експресія рІФР-1 (рис. 5). Експресія рІФР-2 визначалася фокально.

За допомогою кореляційного аналізу виявлено тенденцію до посилення експресії рІФР-1 по мірі зростання ІМТ ($r = 0,77$; $P < 0,49$), не встановлено зв'язку між виразністю експресії рІФР-2 та ІМТ.

Таким чином, при ІГХ тканини НЗ пацієнтів із надмірною масою тіла (група 2) і ожирінням (група 3) виявлено помірну (2++) і виразну (3+++) експресію рІФР-1

при слабкій експресії в групі з нормальною масою тіла (група 1). Встановлено наявність сильного кореляційного зв'язку між виразністю експресії рІФР-1 та ІМТ в групах хворих з надлишковою масою тіла (група 2) і ожирінням (група 3).

При побудові лінії тренду експресії рІФР-1 помітно, що виразність експресії рІФР-1 має чітке односпрямоване зростання (рис. 6).

У пацієнтів з нормальною масою тіла експресія рІФР-2 не спостерігалася. Встановлено, що зі зростанням ІМТ спостерігається навіть тенденція до її зниження. Фокальну експресію рІФР-2 в НЗ було виявлено лише у пацієнтів з ожирінням (рис. 7).

Доведено, що ІФР-1 сприяє розвитку раку, пригнічуючи апоптоз і стимулюючи проліферацію клітин. Епідеміологічні дослідження виявили позитивний зв'язок між циркулюючими рівнями ІФР-1 та різними пухлинами, особливо молочної залози, товстої кишки, простати та адренокортикальним раком [16]. ІФР-2 — мітогенний пептид, який регулює розвиток і диференціацію плода, але його роль у дорослих мало зрозуміла [17]. Встановлено, що рівні ІФР-2 пов'язані з метаболічними параметрами, такими як інсулінорезистентність або маса тіла [18].

Багато досліджень довели, що доброякісним пухлинам НЗ і особливо адрено-

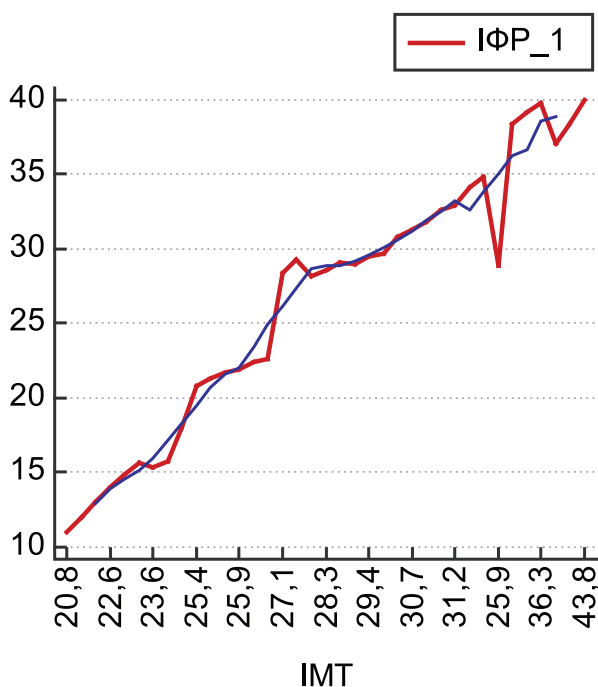


Рис. 6. Лінія тренду експресії rIФР-1 у надниркових залозах залежно від збільшення ІМТ.

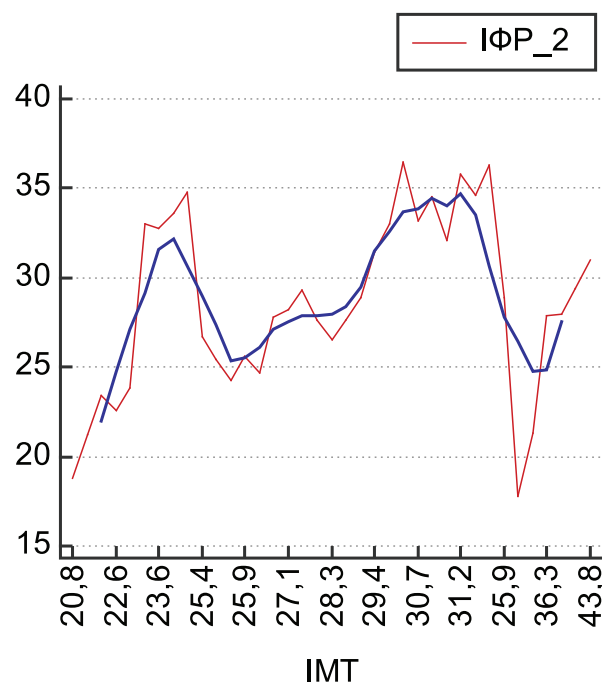


Рис. 7. Лінія тренду експресії rIФР-2 у надниркових залозах залежно від збільшення ІМТ.

кортикальному раку притаманна більш надмірна експресія IФР-1 і IФР-2, що може вказувати на потенційну роль цих факторів росту в туморогенезі [19, 20].

Резюмуючи отримані в дослідженні результати, можна заключити, що рівень експресії rIФР-1 у видалених зразках тканини НЗ у пацієнтів з ВГНЗ і доброякісними

новоутвореннями НЗ асоційований з ІМТ. З урахуванням існуючих гіпотез і наявних доказів участі IФР-1/rIФР-1 в патогенезі ВГНЗ і доброякісних новоутворень НЗ, пацієнти з надлишковою масою тіла і ожирінням мають бути стратифіковані в групу високого ризику за розвитком цієї патології.

ВИСНОВКИ

1. При імуногістохімічному дослідженні видалених зразків тканини надниркових залоз пацієнтів з вогнищевою вузловою гіперплазією і доброякісними новоутвореннями надниркових залоз та надмірною масою тіла або ожирінням виявлено помірну (2++) і виразну (3+++), відповідно експресію рецепторів до інсуліноподібного фактору росту 1 при слабкій їх експресії в тканині надниркових залоз у пацієнтів з нормальною масою тіла.
2. У пацієнтів з вогнищевою вузловою гіперплазією і доброякісними новоутвореннями надниркових залоз та надлишковою масою тіла або ожирінням встановлено

- наявність сильного кореляційного зв'язку між виразністю експресії рецепторів до інсуліноподібного фактору росту 1 в зразках тканини надниркових залоз та індексом маси тіла, що може вказувати на участь інсуліноподібного фактору росту 1 в патогенезі означених гіперпластичних процесів у надниркових залозах.
3. Доросле населення України із надлишковою масою тіла та ожирінням може розглядатися як група ризику щодо розвитку вогнищевої вузлової гіперплазії і доброякісних новоутворень надниркових залоз, що вимагає розробки відповідних скринінгових програм.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Kebebew E. *N Engl J Med* 2021;384: 1542-1551. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2031112>.
2. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. *Endocr Rev* 2020;41: bnaa008. <https://doi.org/10.1210/endo/rev/bnaa008>.
3. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, et al. *J Endocrinol Investig* 2006;29: 298-302. <https://doi.org/10.1007/BF03344099>.
4. Crimi F, Quaia E, Cabrelle G, et al. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 637. <https://doi.org/10.3390/ijms23020637>.
5. Muscogiuri G, De Martino MC, Negri M, et al. *Endocrinology* 2017;158: 1527-1532. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1804>.
6. Lee JM, Kim MK, Ko SH, et al. *Endocrinol Metab Seoul Korea* 2017;32: 200-218. <https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.200>.
7. Robinson DY. *J Emerg Med* 2015;49: 638-640. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.06.016>.
8. Martínez Steele E, Juul F, Neri D, et al. *Prev Med* 2019; 125: 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.05.004>.
9. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1083: 111-128.
10. Swierczynska MM, Mateska I, Pietzsch M, et al. *Int J Obes (Lond)* 2015;39: 321-330.
11. Kasprzak A, Kwasniewski W, Adamek A, et al. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2017;772: 78-104. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.007>.
12. Angelou A, Kyriakopoulos G, Nasiri-Ansari N, et al. *Ann Transl Med* 2018;6(12): 253. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.05.52>.
13. Ribeiro TC, Latronico AC. *Mol. Cell Endocrinol* 2012; 351(1): 96-100. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.042>.
14. Iams WT, Lovely CM. *Clin Cancer Res* 2015;21(19): 4270-4277. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2518>.
15. De Crea C, Raffaelli M, D'Amato G, et al. *Updates Surg* 2017;69(2): 267-270. <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0469-1>.
16. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. *Report of the WHO Consultation on Obesity*, Geneva, 1997: 59 p.
17. Shanmugalingam T, Bosco C, Ridley AJ, Van Hemelrijck M. *Cancer Med* 2016;5: 3353-3367. <https://doi.org/10.1002/cam4.871>.
18. Kadakia R, Josefson J. *Horm Res Paediatr* 2016;85: 75-82. <https://doi.org/10.1159/000443500>.
19. Murphy LJ. *Exp Diabetes Res* 2003;4: 213-224. <https://doi.org/10.1155/EDR.2003.213>.
20. Kool MM, Galac S, Van der Helm N, et al. *J Vet Intern Med* 2015;29: 214-224. <https://doi.org/10.1111/jvim.12528>.
21. Altieri B, Colao A, Faggiano A. *Minerva Endocrinol* 2019;44: 43-57. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.18.02882-1>.
22. Faical S, Maciel RM, Nose-Alberti V, et al. *Endocr Pathol* 1998;9: 63-70. <https://doi.org/10.1007/BF02739953>.

**МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ
В НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗАХ ХВОРИХ З ДОБРОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА**

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

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

Мета дослідження. Провести морфологічний аналіз та аналіз рівня експресії рецепторів інсуліноподібних факторів росту 1 і 2 (рІФР-1 та рІФР-2, відповідно) у зразках видаленої під час хірургічного втручання тканини надниркових залоз (НЗ) у хворих на доброякісні новоутворення НЗ в залежності від індексу маси тіла (ІМТ).

Матеріали та методи. Проведено аналіз видалених під час хірургічного втручання НЗ. Нозологіями, що вивчалися, були вогнищева вузлова гіперплазія НЗ (ВГНЗ) та доброякісні новоутворення НЗ. Матеріал 37 спостережень був поділений на три групи: група 1 (група порівняння) (n = 9) — пацієнти з ІМТ < 25 кг/м², група 2 (n = 15) — пацієнти з ІМТ 25–30 кг/м² і група 3 (n = 13) — пацієнти з ІМТ > 30 кг/м². Мікропрепарати використовували для загальної оцінки стану тканин, мікроскопічного вивчення та проведення морфометричного дослідження НЗ. Проводили аналіз експресії рІФР-1 та рІФР-2 в тканині НЗ з використанням первинних моноклональних антитіл фірми DAKO (Данія), TermoScientific (Німеччина) та Diagnostic BioSystems (США).

Результати та їх обговорення. При імуногістохімічному дослідженні (ІГХ) тканини НЗ пацієнтів із надмірною масою тіла і ожирінням виявлено помірну (2++) і виразну (3+++) експресію рІФР-1 при слабкій експресії в групі з нормальною масою тіла. Встановлено наявність сильного кореляційного зв'язку між виразністю експресії рІФР-1 та ІМТ в групах хворих з надлишковою масою тіла і ожирінням. Виразність експресії рІФР-1 має чітке односпрямоване зростання, що демонструє лінійний тренд. У пацієнтів з нормальною масою тіла експресія рІФР-2 не спостерігалася. Встановлено, що зі зростанням ІМТ спостерігається тенденція до зниження експресії рІФР-2. Фокальну експресію рІФР-2 в НЗ було виявлено лише у пацієнтів з ожирінням.

Висновки: При ІГХ-дослідженні видалених зразків тканини НЗ пацієнтів з ВГНЗ і доброякісними новоутвореннями НЗ та надмірною масою тіла або ожирінням виявлено помірну і виразну відповідно експресію рІФР-1 при слабкій їх експресії в тканині надниркових залоз у пацієнтів з нормальною масою тіла. Встановлено наявність сильного кореляційного зв'язку між виразністю експресії рІФР-1 в зразках тканини НЗ та ІМТ, що може вказувати на участь ІФР-1 в патогенезі ВГНЗ та доброякісних новоутворень НЗ. Доросле населення України із надлишковою масою тіла та ожирінням може розглядатися як група ризику щодо розвитку ВГНЗ і доброякісних новоутворень надниркових залоз, що вимагає розробки відповідних скринінгових програм.

Ключові слова: надниркові залози, рецептор інсуліноподібного фактору росту 1, рецептор інсуліноподібного фактору росту 2.

**MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES
IN THE ADRENAL GLANDS OF PATIENTS WITH BENIGN NEOPLASMS DEPENDING
ON THE BODY MASS INDEX**

**Yu. I. Karachentsev^{1,2}, V. M. Dubovik¹, M. R. Mykytyuk¹,
I. I. Yakovtsova³, V. D. Tovazhnyanska³**

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*

The **purpose of the study** — morphological analysis and analysis of insulin-like growth factor 1 and 2 receptor expression (rIGF-1 and rIGF-2, respectively) in samples of adrenal tissue removed during surgery in patients with benign neoplasms of adrenal glands, depending on body mass index (BMI).

Materials and methods. An analysis of the adrenal glands removed during surgery was carried out. The nosologies studied were focal nodular hyperplasia and benign neoplasms of adrenal glands. The material of 37 observations was divided into three groups: group 1 (comparison group) (n = 9) — patients with BMI < 25 kg/m², group 2 (n = 15) — patients with a BMI of 25-30 kg/m² and group 3 (n = 13) — patients with a BMI > 30 kg/m². Micropreparations were used for a general assessment of the state of tissues, microscopic examination, and morphometric examination of adrenal glands. The expression of IGF-1 and rIGF-2 in adrenal glands tissue was analyzed using primary monoclonal antibodies from *DAKO* (Denmark), *TermoScientific* (Germany), and *Diagnostic BioSystems* (USA).

Results and conclusions. Immunohistochemical analysis of adrenal gland tissue in patients with overweight and obesity revealed moderate (2++) and distinct (3+++ expression of rIGF-1 with weak expression in the group with normal body weight. The presence of a strong correlation between the severity of expression of rIGF-1 and BMI in groups of patients with overweight and obesity has been established. The expressiveness of the expression of IGF-1 has a clear unidirectional growth, which demonstrates the trend line. In patients with normal body weight, rIGF-2 expression was not observed. It has been established that with the growth of BMI, there is a tendency to reduce the expression of rIGF-2. Focal expression of rIGF-2 in adrenal glands was found only in obese patients. The presence of a strong correlation between the severity of IGF-1 expression in adrenal gland tissue and BMI tissue samples has been established, which may indicate the participation of IGF-1 in the pathogenesis of focal nodular hyperplasia and benign neoplasms of adrenal glands. The adult population of Ukraine with overweight and obese can be considered a risk group for the development of focal nodular hyperplasia and benign neoplasms of adrenal glands, which requires the development of appropriate screening programs.

Key words: adrenal glands, insulin-like growth factor 1 receptor, insulin-like growth factor 2 receptor.