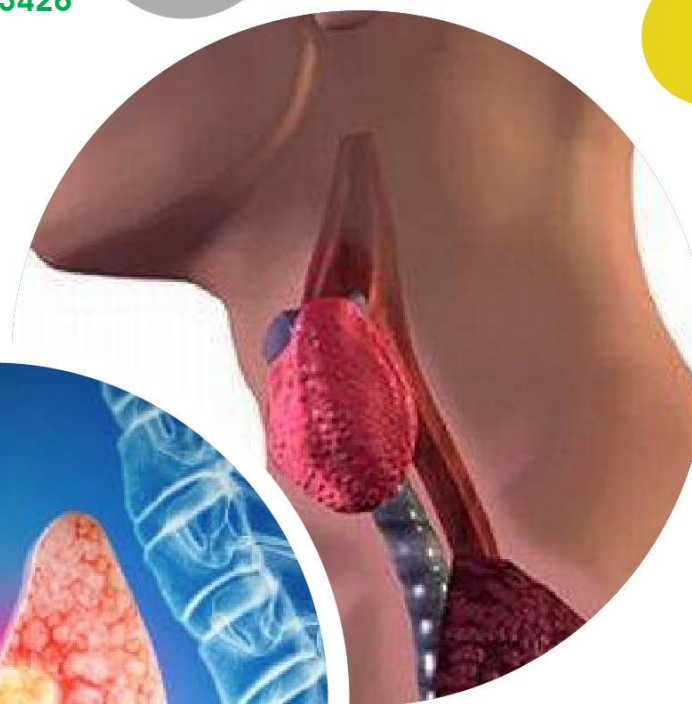




ISSN 2181-3426

Journal DOI: 10.26739/2181-3426



O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI
ЦЕНТРАЛЬНО- АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL

VOLUME 2
ISSUE 1

2022

O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

2 ЖИЛД, 1 СОН

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 2, НОМЕР 1

CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL
VOLUME 2, ISSUE 1



Учредитель:

Национальная
Ассоциация
эндокринологов
Узбекистана.

Tadqiqot.uz



ТОШКЕНТ-2022

O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ | CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL

№1 (2022) DOI <http://dx.doi.org/10.26739/2181-3426-2022-1>

Бош мухаррир:
Главный редактор:
Chief Editor:

Хайдарова Ф. А.
Заместитель директора РСНПМЦ
Эндокринологии по лечебной работе, главный
эндокринолог РУз, д.м.н., профессор

Бош мухаррир ўринбосари:
Заместитель главного редактора:
Deputy Chief Editor:

Халимова З. Ю.
Заместитель директора РСНПМЦ
Эндокринологии по науке, д.м.н.,
профессор

Маъсул котиб:
Ответственный секретарь:
Executive Secretary:

Каланходжаева Ш. Б.
Заведующая Учебного центра при
РСНПМЦ Эндокринологии, к.м.н.

Техник котиб:
Технический секретарь:
Technical Secretary:

Аллаярова Г. И.
к.б.н.

ТАХРИРИЙ МАСЛАХАТ КЕНГАШИ | РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ | EDITORIAL BOARD

Т. Камалов
Заведующий Отделением гнойные осложнения
сахарного диабета, Республиканского
Специализированного Научно-Практического
Медицинского Центра Эндокринологии имени
академика Ё. Х. Туракулова
д.м.н.

М. Каримов
ГУ “РСНПМЦТ и МР”, руководитель
отдела гастроэнтерологии, д.м.н.,
Профессор

Д. Набиева
Ташкентская медицинская академия,
заведующая кафедрой факультетской и
госпитальной терапии №1 с курсом
профессиональных заболеваний, д.м.н.,
доцент

Н. Алиханова
Заведующая научного отдела Диабетологии
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

Г. Наримова
Заведующая отделением Тиреоидной патологии
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

Н. Юлдашева
Руководитель отдела патологии сетчатки и
зрительного нерва РСНПМЦ
Эндокринологии, д.м.н.

Ю. Урманова
Доцент кафедры эндокринологии с детской
эндокринологией ТашПМИ, д.м.н.

Н. Алимова
С.н.с. Отдела детской эндокринологии
РСНПМЦ Эндокринологии. Главный педиатр
эндокринолог МЗ РУз к.м.н

А. Садыкова
Учёный секретарь, к.м.н.

А. Холикова
Заведующая отделением нейроэндокринологии
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

А. Алиева
Заместитель главного врача по стационару
Республиканского специализированного научно-
практического медицинского центра
эндокринологии МЗ РУз имени академика
Я.Х.Туракулова, к.м.н.

Н. Садикова
Ташкентская медицинская академия,
доцент кафедры Внутренние болезни
№2, к.м.н.

А. Каримов
Руководитель отделения нейрохирургии
РСНПМЦ Эндокринологии, директор РСНПМЦ
Неврологии и Инсульта, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А. Алимов - Заместитель министра здравоохранения начальник Главного управления здравоохранения, д.м.н., профессор

С. Исмаилов - Ташкентский Медицинский Педиатрический Институт, заведующий кафедрой эндокринологии с детской эндокринологией; д.м.н., профессор

Д. Нажмутдинова - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры Внутренние болезни №2, д.м.н., профессор

Ж. Аканов - ОФ “Казахстанское общество по изучению диабета”, Президент, к.м.н., главный внештатный эндокринолог г. Алматы, главный врач Центра Диабета МК “ААА”, член AASD, ISE

Ф. Бахритдинова - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры Офтальмологии, д.м.н., профессор

М. Каттаходжаева - Ташкентский Государственный Стоматологический Институт, профессор кафедры акушерства-гинекологии, д.м.н., профессор

В. Мирзаде - Председатель Азербайджанской Ассоциации Эндокринологии, Диабетологии и Терапевтического Обучения, Заведующий кафедрой терапии Азербайджанского государственного Института совершенствования врачей им. А. Алиева, Председатель Научного Общества Эндокринологов Азербайджана, Пожизненный член Международной Диабетической Федерации, д.м.н., профессор

З. Камалов - Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией иммунорегуляции, д.м.н., профессор;

Э. Гроссман - Член Академии медицинских наук Великобритании, Заслуженный профессор эндокринологии Оксфордского университета, Старший научный сотрудник Колледжа Грин Темплтон, профессор нейроэндокринологии Бартс и Лондонской школы медицины, Консультант эндокринолог Лондонского клинического центра эндокринологии

А. Шек - Руководитель лаборатории ИБС и атеросклероза РСНПМЦ Кардиологии МЗ РУз, д.м.н., профессор

Ф. Тураев - директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, д.м.н.

М. Пауэлл - Старший консультант нейрохирург Национальной больницы неврологии и нейрохирургии, Директор по образованию нейрохирургии в Великобритании, член комитета и экзаменатор Межвузовского совета по нейрохирургии Королевского хирургического колледжа

В. Паньків - Заведующий отделом профилактики, лечения сахарного диабета и его осложнений Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, эксперт МЗ Украины по эндокринологии, Заслуженный врач Украины д.м.н., профессор

Б. Даминов - Ректор Ташкентского Педиатрического Медицинского Института, д.м.н., Профессор

Т. Хегай - Заведующая лабораторией геномно-клеточных технологий Института иммунологии и геномики человека АН РУз, д.м.н.

Е. Георгадзе - Профессор Национального института эндокринологии Тбилиси MD, PhD

Т. Саатов - Институт Биофизики и биохимии при НУ Уз, заведующий лабораторией Метаболизма, доктор биологических наук, профессор, академик АН РУз.

Р. Базарбекова - Председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», заведующий кафедрой эндокринологии КазМУНО, д.м.н., профессор

Л. Туйчиев - Ташкентская медицинская академия, заведующий кафедрой инфекционных и детских инфекционных болезней, д.м.н., профессор

А. Гадаев - Профессор кафедры внутренних болезней 3 Ташкентской медицинской академии, д.м.н.

Г. Рахимова - Заведующая кафедрой эндокринологии центра развития и усовершенствования врачей, д.м.н.

Б. Шагазатова - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры внутренних болезней №2, д.м.н.

Ш. Зуфарова - директор Республиканского центра репродуктивного здоровья населения, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии

1. Рахимова Г.Н., Ахроров К.У. МЕСТО ИНГИБИТОРОВ НГКТ-2 И АГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА.....	7
2. Хайдарова Ф.А., Фахрутдинова С.С., Муллажонова С.С. ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЕ ПРИ COVID-19.....	17
3. Ходжаева Н.В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ОРЛИП В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ.....	24
4. Урманова Ю.М., Мавлонов У.Х., Алиева Д.А., Далимова Г.А., Сафарова Ш.М., Савчук Д.В., Холиков Ф.Ж. «КАШКАДАРЕ ВИЛОЯТИДА ГИПОГОНАДОТРОП ГИПОГОНАДИМЗ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН УСМИРЛАРДАГИ ГОРМОНАЛ БУЗИЛИШЛАРНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ СКРИНИНГ МАЪЛУМОТЛАРИ».....	29
5. Урунбаева Д.А., Исмаилов С.И., Шамансурова З.М., Максдуова Н.Н. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ТИРЕОИДНЫХ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	37
6. Юлдашева Ф.З., Садикова А.С., Алимова Н.У., Тураев Ф.Ф. ЙОДОДЕФИЦИТ И ПРОБЛЕМА ЙОДИРОВАНИЯ СОЛИ.....	44
7. Алиханова Н.М., Тахирова Ф.А., Назарова Н.С., Мусаханова Ч.Б., Айходжаева М.А., Аббосходжаева Л.С., Акрамова Г.Г., Шакирова М.М. РОЛЬ ВИТАМИН D ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК.....	49
8. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ С НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА.....	54
9. Яхьяева Х.Ш. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ.....	59
10. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. К ВОПРОСУ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ.....	64
11. Рахимова Г.Н., Тураев Ф.Ф., Наримова Г.Д., Тилляшайхова И.М., Хайитова Ю.Ш. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИДПП-4 И аГПП-1 С МЕТФОРМИНОМ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ.....	76
12. Самиева Ш.Т. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА.....	83

13. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЙОДДЕФИЦИТА.....	84
14. Жабборова Г.М., Халимова З.Ю. «БИОХИМИЧЕСКАЯ И ГОРМОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 43 УМЕРШИХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ КУШИНГА».....	86
15. Кдырбаева Ф.Р. ОЦЕНКА РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	89
16. Заретдинов Д.А., Алимджонов Н.А., Нурмухамедов Д.Б. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН ПО ПОЛОВЫМ И ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ.....	91
17. Шагазатова Б.Х., Адилова Н.Ш. МОРБИД СЕМИЗЛИК БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА БАРИАТРИК ЖАРРОХЛИК АМАЛИЁТЛАРИДАН КЕЙИН ЛИПИД АЛМАШИНУВИДАГИ ЎЗГАРИШЛАРНИ БАХОЛАШ.....	93
18. Рахимова Г.Н., Тилляшайхова И.М. «ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИДПП-4 И АГПП-1 С МЕТФОРМИНОМ У БОЛЬНЫХ С СД 2 ТИПА».....	95



УДК: 616.45 – 006 : 611 - 07

Алимухамедова Г.А.,
Халимова З.Ю.Республиканский специализированный
научно-практический
медицинский центр эндокринологии
им. академика Ё.Х. Туракулова**К ВОПРОСУ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ
НАДПОЧЕЧНИКОВ** <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7007116>**АННОТАЦИЯ**

Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных образований надпочечников представляет определенные трудности, поскольку не существует какого-либо конкретного гистологического критерия, позволяющего дифференцировать опухоли коры надпочечника со злокачественным клиническим течением. В настоящее время для дифференциации доброкачественных опухолей и аденокортикальных карцином предложены несколько мультипараметрических систем оценки результатов гистопатологических исследований. Точность той или иной из предложенных систем остается предметом дискуссий. В статье подробно описываются различные шкалы для оценки вероятности озлокачествления опухолей надпочечников. Отмечена основополагающая роль иммуногистохимического исследования с использованием достаточно широкого спектра маркеров для завершения классического гистологического анализа.

Ключевые слова: аденокортикальные опухоли, феохромоцитома, морфологическое исследование надпочечников, иммуногистохимическое исследование

Г. А. Алимухамедова,
З. Ю. ХалимоваЁ.Х. Туракулов номидаги Республика
Ихтисослаштирилган Эндокринология
илмий-амалий Тиббиёт Маркази**БУЙРАК УСТИ БЕЗИ ЎСМАЛАРИ МОРФОЛОГИК ТЕКШИРУВИ САВОЛИГА****АННОТАЦИЯ**

Буйрак усти безлари яхши ва ёмон сифатли ўсмаларининг солиштирма диагностикаси маълум кийинчиликларни келтириб чиқаради, чунки буйрак усти пўстлоғи ўсмаларини ёмон сифатли кечишини фарқлаш учун ўзига хос гистологик мезон йўқ. Ҳозирги вақтда яхши сифатли ўсмалар ва аденокортикал карциномаларни фарқлаш учун гистопатологик тадқиқотлар

натижаларини баҳолашда бир нечта мультипараметрик тизимлар таклиф қилинган. Таклиф этилаётган тизимларнинг қайси бири тўғрилигини аниқлаш мунозарали масала бўлиб қолмоқда. Мақолада буйрак усти беги ўсмаларининг ёмон сифатли кечиши эҳтимоллигини баҳоловчи турли хил мезонлар батафсил тавсифланган. Анъанавий гистологик таҳлилни яқунлаш учун етарлича кенг қўламли маркерлардан фойдаланган ҳолда иммуногистокимёвий тадқиқотларнинг асосий роли қайд этилган.

Калит сўзлар: адренкортикал ўсмалар, феохромоцитома, буйрак усти безлари морфологик текшируви, иммунохистокимёвий текшируви

G.A. Alimoukhamedova,

Z. Yu. Khalimova

Academician Yo. Kh. Turakulov Center for the
Scientific and Clinical Study of Endocrinology,
Uzbekistan Public Healthcare Ministry

TO THE QUESTION OF MORPHOLOGICAL STUDY OF ADRENAL TUMORS

ANNOTATION

Differential diagnosis of benign and malignant tumors of the adrenal glands presents certain difficulties, since there is no specific histological criterion to differentiate tumors of the adrenal cortex with a malignant clinical course. Currently, several multiparametric systems for assessing the results of histopathological studies have been proposed to differentiate between benign tumors and adrenocortical carcinomas. The accuracy of one or another of the proposed systems remains a matter of debate. The article describes in detail various scales for assessing the likelihood of malignancy of adrenal tumors. The fundamental role of immunohistochemical studies using a sufficiently wide range of markers to complete the classical histological analysis is noted.

Keywords: adrenocortical tumors, pheochromocytoma, morphological study of the adrenal glands, immunohistochemical study

Несмотря на значительные достижения, имевшие место за последние 15 лет, дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей коры надпочечника является сложной задачей даже для опытных врачей. Были предложены различные шкалы для оценки вероятности озлокачествления опухолей надпочечников. У взрослых это описанные критерии – Hough, Weiss, van Slooten и критерии Weiss, модифицированные Aubert [31,60]. Тем не менее, в определенной степени остается открытым вопрос о наибольшей информативности предложенных систем. Применение этих систем не лишено трудностей и субъективности, считается, что для подтверждения злокачественности опухоли должны использоваться по крайней мере две диагностических системы [21].

В системе, предлагаемой авторами Hough et al. 12 критериев, 7 гистологических и 5 негистологических. Каждый критерий имеет численную величину, а общая сумма этих величин является прогностической в отношении биологического поведения опухоли [51].

В 1984 году Weiss на основании изучения отдаленных результатов лечения 43 больных с опухолями коры надпочечников, находившихся под наблюдением не менее 5 лет после операции, выделил гистопатологические критерии с применением 9 характеристик и предложил систему балльной оценки злокачественности опухоли с подсчетом индекса, который был назван его именем – индекса Вейса [66]. В соответствии с критериями Weiss злокачественность можно определить по наличию, по меньшей мере, трёх из нижеследующих особенностей – высокая степень полиморфизма ядер, высокая скорость митоза (> 5 митозов в 50 полях зрения при сильном увеличении микроскопа), атипичные фигуры митоза, $<25\%$ прозрачных клеток, диффузная архитектура, некроз опухоли, венозная инвазия, синусоидальная инвазия и капсульная инвазия [23,38,65]. Изначально Weiss установил, что показатель выше или равный 4 является индикатором злокачественности АКО; однако, позже

один из 42 больных изученным им имевший показатель 3, имел рецидив и потом снизил показатель до 3 [65].

В 1985 году van Slooten et al. представили систему, основанную на 7 гистологических критериях, каждый из которых имел различную значимость. Более высокие баллы присуждали при высокой митотической активности, а также регрессивных изменениях, таких как некроз, кровотечение, фиброз и кальцификация [60]. В противоположность системе Hough критерии van Slooten не ограничены наличием клинических данных. По системе van Slooten каждый критерий имеет свою оценочную величину, а сумма больше 8 коррелирует с поведением опухоли [51]. Системы Hough и van Slooten показали также высокую информативность и точность в дифференциальной диагностике аденом и карцином надпочечника, однако наибольшее распространение получили критерии Weiss, вероятно, как наиболее простые и легкие для повсеместного применения [22].

В 2002 Aubert [7] утверждал, что, несмотря на воспроизводимость и даже простоту системы Weiss, некоторые из предложенных критериев этой системы могут быть субъективными и сложными даже для опытного специалиста. После этого Aubert отмечал, что индекс Ki-67 может помочь отличить злокачественную опухоль от доброкачественной. Поэтому, Aubert, сравнивая 24 злокачественных образований с 25 доброкачественными, предложил пересмотреть систему Weiss и упростил ее путем сокращения до пяти гистопатологических критериев, наделяя большим весом (2х) показатели митотического индекса и количества чистых клеток. У каждой карциномы показатель Ki-67 > 3%. Для упрощения системы Weiss при сохранении диагностической ценности и улучшении согласованности заключений различных исследователей авторы Aubert et al. предложили пересмотренный вариант [7]. Их система требовала оценки только 5 критериев Weiss: 1) класс митоза, 2) процент прозрачных клеток в составе опухоли, 3) атипичные митозы, 4) некроз и 5) инвазия капсулы опухоли.

Хотя было показано, что общее количество баллов по системе Weiss имеет высокую степень согласованности заключений различных исследователей, согласованность в отношении отдельных критериев подвергается критике [19,51]. В частности, класс ядер, процент прозрачных клеток и оценка архитектуры могут иметь высокую степень вариабельности между различными исследователями.

Недавно система Weiss была упрощена с помощью ретикулинового метода. Этот метод требует проведения гистохимического окрашивания по ретикулину с исследованием под микроскопом строма ретикулин/базальная мембрана. Любая опухоль с нарушенной ретикулиновой стромой, а также наличием митоза > 5/50 единиц поля зрения, некрозом или венозной инвазией соответствует критериям алгоритма и считается злокачественной [62]. Этот самый последний алгоритм подвергся процедуре подтверждения адекватности и показывает относительно высокую степень согласованности заключений различных исследователей [19], хотя и несколько ниже, чем бывала у полной шкалы Weiss [7]. В свете этого авторы статьи окрашивали образцы по ретикулину и в 7 из 8 опухолей наблюдали нарушенную ретикулиновую строму. Во время анализа врачом, специалистом по клинической лабораторной диагностике, которому никакой информации не сообщали до анализа, та опухоль, у которой ретикулиновая строма была интактной (случай 5) также не соответствовала критериям Weiss. Первоначально в ней были отмечены диффузный некроз, высокая скорость митоза (> 5/50 единиц в поле зрения) и инвазия капсулы, но при повторном исследовании избранных слайдов эти гистологические особенности обнаружены не были. Более того, вопрос о том, была ли эта опухоль карциномой надпочечника остаётся спорным. К сожалению, клиническую корреляцию у этого больного провести было невозможно, поскольку он умер по другим причинам в течение 1 года после установления первоначального диагноза. Неверный первоначальный диагноз – не редкость при АКК. Обзор случаев в Германии показал высокую степень неверной гистопатологической классификации – 13% [33].

В обновлённой классификации ВОЗ (2017г.) в качестве детерминанты злокачественности принята шкала Weiss [44]. Кроме традиционных адренокортикальных

карцином в новой классификации ВОЗ представлено несколько гистологических вариантов. В порядке убывания по частоте это – онкоцитарные, слизеподобные и карциносаркомы. Последние два варианта встречаются редко. В строме слизеподобной карциномы много экстрацеллюлярного слизистого секрета. При использовании шкалы Weiss для оценки этого подтипа опухоли диагноз может быть ошибочным. У карциномы может быть типичная бифазная область. Карциносаркому необходимо отличать от забрюшинной саркомы, поражающей надпочечники, в особенности, если у неё отсутствует типичная монофазная область [39].

Клетки онкоцитарной карциномы надпочечников богаты эозинофильной цитоплазмой. Для дифференциации онкоцитарной аденомы и онкоцитарной карциномы шкалу Weiss не применяют, поскольку для онкоцитарных опухолей надпочечников характерны три из критериев Weiss: высокая скорость митоза, <25% прозрачных клеток и диффузная архитектура. По этой причине в обновлённом варианте классификации ВОЗ для дифференциации онкоцитарной аденомы от онкоцитарной карциномы предлагается использовать систему Lin-Weiss-Bisceglia [44]. В этой системе на злокачественность указывает наличие любого из трёх критериев - высокая скорость митоза (> 5 митозов в 50 полях зрения при сильном увеличении микроскопа), атипичные митозы и венозная инвазия. Как можно видеть, все три указанных критерия входят в шкалу Weiss, состоящую из 9 критериев. Кроме того, о неопределённом злокачественном потенциале говорит наличие одного из 4 основных критериев: некроза, синусоидальной инвазии, капсульной инвазии и размер более 10 см и/или вес более 200 г.

Критерии, предложенные Weiss, не всегда применимы в педиатрической практике и не обладают идеальной точностью при дифференциации аденомы и карциномы [13,17,50,52,68]. При использовании гистологических критериев Weiss у больных моложе 15 лет существует опасность принять любую опухоль коры надпочечника за карциному. Поэтому, в педиатрии используется общая номенклатура. Термин адренокортикальная опухоль применяется чаще, чем адренокортикальная аденома или карцинома. Слово «карцинома» применимо только к рецидивным опухолям или отдалённым метастазам. Гистопатологические критерии АКО у детей также отличаются от критериев, применяемых у взрослых. У взрослых есть уже определенные гистопатологические критерии и иммуногистохимические маркеры, такие как индекс клеточной пролиферации, Ki-67. Эти критерии применяются вместе для определения злокачественности и доброкачественности, а также в качестве прогностических показателей. Интересно, что у детей наличие некроза опухоли, капсульной или венозной инвазии не всегда означает, что данная опухоль – это карцинома, и некоторые из этих АКО могут иметь благоприятное клиническое течение [57].

Отдавая дань сложности гистопатологии и редкости этих опухолей у детей некоторые исследователи продолжают искать более подходящую гистопатологическую классификацию. В 1994, Bugg с коллегами [12] провели исследование с участием 54 детей и предложили вариант гистологического анализа основанный на некоторых из критериев Weiss (высокий показатель ядра, некроз, скорость митоза, наличие атипичного митоза). Эти ученые указали, что данная гистологическая классификация имела значение в прогнозе выживаемости без патологии [12]. Масса опухоли, размер и объем у детей также имели значение при дифференциации злокачественных и доброкачественных образований [13,50]. Wieneke с коллегами [68], изучая 83 больных с АКО, предложили применение критерия, который включал гистопатологические характеристики, а также морфологические критерии: вес, размер, инвазия в прилегающие органы и инвазия в полую вену. Недавно критерии Wieneke с коллегами были пересмотрены Chatterjee с соавторами [14] в исследовании нескольких случаев, демонстрирующих воспроизводимость и легкость этих критериев в использовании в клинической практике. По шкале Wieneke с коллегами балл >4 означал злокачественность, тогда как <2 подразумевает доброкачественность. Балл равный 3 подразумевает наличие неопределённого или промежуточного злокачественного потенциала. Макроскопически АКО у детей аденомы обычно сферичные, с хорошей капсулой, от желтого до коричнево-красного

цвета, тогда как карциномы обычно более 100г (хотя отмечалось наличие и меньших размеров), с грубым образованием трабекул, многоузловыми контурами, кровоточащими областями, некрозом, и коричнево-желтым цветом [5,13].

Таким образом, имеются некоторые ограничения шкалы Weiss, снижающие ее диагностическую ценность, основными из которых является субъективность и затрудненная оценка отдельных гистологических критериев, а также ограничения, связанные с диагностикой АКТ у детей и редко встречающихся вариантов АКТ. [16].

В России система Weiss также все еще не нашла широкого применения (Бохян В.Ю., 2017). Имеющийся опыт даже специализированных клиник небольшой и ограничен единичными наблюдениями или малочисленной группой больных. Филиппова О.В. (2012) изучала гистологические критерии Weiss у 8 пациентов [3]. По данным Костина А.А. (2016) при исследовании 18 случаев АКТ средний индекс Вейса составил 6 [2]. Бабич А.И. (2015) исследовал критерии Weiss у больных АКТ, оперированных после 2000г., но подробностей анализа автор не приводит, в том числе и среднее значение индекса Вейса [1].

Опыта применения модифицированных критериев в настоящее время не так много и их эффективность подлежит дальнейшему изучению и подтверждению. В 2007г. Blanes A. предложил взять за основу дифференциальной диагностики опухолей коры митотическую активность. Однако, данный алгоритм оказался высокоэффективным для дифференциальной диагностики аденом коры надпочечника и адренокортикальной нодулярной гиперплазии, но для диагностики АКТ имеет низкую специфичность по сравнению с индексом Вейса или индексом van Slooten [11]. В 2015г. на основании статистического анализа был предложен новый способ подсчета индекса Вейса - индекс Хельсинки: количество митозов (3 балла), сливные некрозы (5 баллов), пролиферативный индекс [47]. По мнению авторов, данный способ подсчета позволяет повысить специфичность индекса Вейса с 90% до 99%.

Раздел, касающийся феохромоцитомы и параганглиомы в новой классификации ВОЗ, привлёк особенно пристальное внимание патологов, учёных и клиницистов. В новой, созданной ВОЗ, классификации эндокринных опухолей отсутствуют такие термины, как «злокачественная феохромоцитома» и «доброкачественная феохромоцитома», которые были в классификации ВОЗ 2004 года. В новой редакции в один раздел под названием «Феохромоцитома» были объединены два раздела, которые были в классификации 2004 года «Злокачественная феохромоцитома» и «Доброкачественная феохромоцитома». Всё это является следствием того, что в настоящее время не существует такой системы гистологии, посредством которой можно определить степень активности этой опухоли. Таким образом, злокачественный потенциал заложен в любой феохромоцитоме. Термин «злокачественная» для этой группы опухолей заменён термином «метастатическая». Биологическое поведение этой группы опухолей не выявляется только на основании гистологических признаков. В новой классификации ВОЗ приведены данные о двух системах. В 2002 году после анализа данных о 100 случаях феохромоцитомы Томпсон разработал шкалу оценки феохромоцитомы надпочечников (PASS), основу которой составляют 12 гистологических признаков и которую можно использовать только в отношении феохромоцитом [58], что является основным её недостатком. Прогностическая ценность этой шкалы оценивалась различными исследователями, которые поставили её под вопрос [4,41]. В 2005 году исследователи из Японии Кимура и др. (Kimura et colleagues) на основании данных о 146 феохромоцитомах и параганглиомах предложили другую систему для оценки злокачественного потенциала этой группы опухолей [36]. Эту систему улучшили в 2014 на основании данных о 163 опухолях, в том числе 40 метастатических, которые были собраны Группой Изучения Феохромоцитомы в Японии (PHEO-J) [34]. Эта система называется «Система оценок феохромоцитомы и параганглиомы» (GAPP). В ней отсутствуют некоторые показатели шкалы PASS и она основана на 4 гистологических признаках – гистологическая картина опухоли, насыщенность клетками, комедоно-подобный некроз, капсульная/сосудистая инвазия, индекс пролиферации (Ki-67) и гормонах, секретируемых феохромоцитомой и параганглиомой. В GAPP учитываются биохимические особенности феохромоцитомы или параганглиомы. Опухолям с

секрецией норэпинефрина (более агрессивным) присваивается более высокие баллы, чем нефункциональным опухолям или опухолям, секретирующим эпинефрин. В ходе одного исследования эффективности шкалы GAPP был добавлен такой показатель, как результат иммуногистохимического анализа SDHB [35]. Поскольку все указанные данные являются предварительными и не подвергались валидации в международном масштабе, обе системы в обновлённой классификации ВОЗ не утверждены и приводятся только для информации. Следует отметить, что поведение этой группы опухолей могут прогнозировать такие параметры, как размер опухоли, изменение экспрессии мРНК и результаты геномных исследований [35,45,46].

Из-за широкого разнообразия в морфологии АКК, и того факта, что надпочечники часто являются органом, в котором развиваются метастазы, а также сложностей, иногда возникающих в дифференциальной диагностике феохромоцитомы и АКК, для подтверждения диагноза АКК применяют иммуногистохимические анализы. Иммуногистохимия стала стандартной процедурой завершения классического гистологического анализа и иммуногистохимической оценки пролиферации клеток, путем проведения анализа клеточных цикл-ассоциированных антигенов, и в настоящее время служит оплотом клинической онкологии.

Иммуногистохимия – это развивающаяся область исследования, и в последнее время было выявлено несколько маркеров, имеющих клиническую ценность.

Ki-67 является одним из важных иммуногистохимических маркеров, применяемых в диагностических и прогностических целях при АКО. Индекс Ki-67 - это соотношение Ki-67-позитивных клеток, то есть находящихся в стадии пролиферации, ко всем клеткам опухоли. Этот индекс коррелирует с мультиплатформенным молекулярным профилированием по данным из Атласа Ракового Генома, включающим метилирование, число копий, мРНК, удвоение генома и генные мутации [10,20].

Некоторые группы исследователей отмечали наличие более высоких показателей индекса пролиферации Ki67 при АКК, чем при адренокортикальных аденомах [6,32,40,61,67]. При этом, пороговое значение индекса Ki67 для диагностики АКР четко не определено. Так, по данным Terzolo M. (2001) пограничным считался уровень 7-9%, по данным Aubert S. (2002) – 4%. На основании анализа данных литературы Sasano H. (2006) предлагает при индексе Ki67 больше 2,5% классифицировать опухоль как АКР. Шмидт с соавторами¹²³ обнаружили, что в 88% АКК показатель индекса пролиферации Ki67 был > 5%, тогда как в 95% аденом индекс пролиферации Ki67 был <5% [30]. Однако, важно отметить, что не во всех АКК с низкой оценкой индекса пролиферации Ki67 > 5% [40]. ИФР-2 и Ki67 можно использовать вместе для оценки потенциала АКК с низкой оценкой. Сун с коллегами¹²⁷ оценивали группу из 41 адренокортикальных аденом и 23 АКК и обнаружили, что хотя показатель индекса пролиферации Ki67 был высоким (> 5%) только в 70% АКК, положительное окрашивание ИФР2 и/или высокий индекс пролиферации Ki67 определяли в 22 из 23 АКК (96% чувствительность), и ни в одной из адренокортикальных аденом (100% специфичность) [54].

Являясь маркером клеточной пролиферации, Ki-67 у взрослых играет также определенную роль прогностического маркера [10,32,42]. Прогностической значимости индекса пролиферации Ki67 посвящено достаточно большое количество исследований. Больные с высоким показателем Ki-67 имели худший прогноз, что означало, что этот индекс является хорошим предвестником рецидивирования [42]. Моримото с коллегами указали, что у больных с индексом Ki-67 >7% шанс рецидива роста опухоли был выше. В 2002 Ауберт рассматривал Ki-67 в качестве биомаркера плохого прогноза [7]. Позднее исследование ENSAT с участием 319 взрослых больных с адренокортикальной карциномой предоставило доказательства того, что индекс Ki-67 является достоверным предвестником рецидива опухоли. Была предложена система градации АКК с учетом индекса Ki-67, где при 1 степени Ki-67 был ниже 10%, при 2 Ki-67 варьировал от 10% до 19%, и при 3 степени Ki-67 был выше или равен 20% [10]. Бушлейн с соавторами¹³¹ обнаружили, что показатели индекса пролиферации Ki67 <10%, 10% до 19%, и > 20% имеют значительные различия как для

показателей выживаемости без рецидивов, так и показателей общей выживаемости. Более того, прогностическое значение индекса пролиферации Ki67 подтверждалось результатами многомерного анализа. В результате, можно заключить, что индекс пролиферации Ki67 может иметь значение при принятии решения о лечении больных с АКК [23]. Важно отметить, что хотя индекс пролиферации Ki67 имеет прогностическое и диагностическое значение при АКО, существуют трудности с межнаблюдательной воспроизводимостью [43]. Для повышения точности оценки индекса пролиферации Ki67 его следует не вычислять, а подсчитывать вручную (делением числа положительных клеток на общее число клеток в распечатанном снимке) или с помощью автоматизированного анализа снимков.

Таким образом, прогностическая значимость индекса пролиферации Ki67 не вызывает сомнения, однако его критическое значение до настоящего времени остается предметом дискуссии.

У детей отношение Ki-67 к прогнозу не изучено. Некоторые авторы верят, что этот показатель может помочь в дифференциации злокачественных и доброкачественных опухолей, а также иметь прогностическое значение [24,37].

TP53. Ген-супрессор опухоли TP53, связанный с синдромом Ла-Фраумени, часто мутирует при онкологических заболеваниях, в том числе при АКК. В южной Бразилии частота адренокортикальных опухолей необычно высока, совпадая с высокой распространённостью мутации R337H зародышевой линии TP53, которая выявляется у 0,5% новорождённых в некоторых районах Бразилии [15]. Выяснилось, что носители этой мутации имеют пенетрантность, составляющую от 2,39% до 9,9% в отношении адренокортикальных опухолей [15,25], при этом большинство из этих опухолей – карциномы [15]. Интересно отметить, что мутация TP53 не предрасполагает к развитию вненадпочечниковых опухолей, хотя такая связь, как следует, ещё не изучалась. Анализ мутации зародышевой линии TP53 у белых лиц с АКК выявил, что у взрослых больных частота составляет 3,9%, что наводит на мысль об особой роли TP53 в онкогенезе АКК [29,64]. Потеря гетерозиготности 17p13, на которой кодирует TP53, изучалась в качестве ценного диагностического маркера. В одной серии больных потеря гетерозиготности в 17p13 выявлялась в 74% АКК против 14% аденом [55]. Gicqual et al. отмечали значимость потери гетерозиготности в 17p13 как независимого прогностического фактора выживания без признаков заболевания [27].

Нарушения в сигнальном пути гена супрессора TP53 играют важную, фундаментальную роль в возникновении АКР. TP53 – один из самых частых поврежденных генов при спорадических опухолях: более 50% опухолей характеризуются этими мутациями. Мутации TP53 имеют основополагающее значение в возникновении АКР у детей, в том числе не только в наследственных случаях (синдрома Li-Fraumeni – герминальная, аутосомно-доминантная мутация TP53) [64].

При иммуногистохимическом окрашивании в отношении экспрессии p53 при АКК выявлено aberrантное окрашивание в различных процентах карцином – от 5% до 60% [6,49,56]. Поэтому, использование экспрессии p53 для различения доброкачественных и злокачественных опухолей надпочечников может стать вспомогательным к имеющимся на сегодняшний день гистопатологическим критериям. Это верно, поскольку aberrантная экспрессия при аденомах чрезвычайно редкое явление [6,49,53]. У больных с усиленным окрашиванием в отношении p53 как правило опухоли более высокого класса, что отражается в более высокой экспрессии Ki-67, более высокой стадии опухоли и худшем периоде выживания без признаков заболевания [63]. Однако нет данных о связи p53 с общей выживаемостью [63], а его корреляция с неблагоприятными клиническими исходами может объясняться более высоким классом опухолей. В серии больных, обследованных авторами статьи, в 5 из 8 опухолей выявлено > 10% клеток с aberrантной экспрессией p53, а в двух случаях, где aberrантная экспрессия p53 была высочайшей (> 95%), наблюдалась также и высочайшая пролиферативная активность (Ki-67 >80%).

β-катенин. Существует мнение, что сигнальный путь Wnt/бета-катенин является неотъемлемой частью роста и регуляции клеток надпочечников [8]. Показано, что активация

этого пути является важным фактором в образовании как доброкачественных, так и злокачественных опухолей коры надпочечников [8,18,23]. Бета-катенин обычно находится в плазматической мембране в связанном с E-кадгеринами виде или в цитоплазме и ядре, где его накопление влияет на сигнальный путь Wnt. Когда в связи с активацией мутаций это накопление становится чрезмерным, начинается аномальная активация сигнального пути Wnt, что ведёт к образованию опухоли [8]. Это было показано на модели мыши, где активация бета-катенина в надпочечниках индуцировала гиперпролиферацию клеток коры надпочечников и потерю дифференциации [9]. У пожилых мышей этот процесс вылился в злокачественную трансформацию [9].

Посредством иммуногистохимического окрашивания на бета-катенин можно выявить аномальную активацию, которую можно воочию увидеть, как цитоплазматическое или ядерное окрашивание. В неактивном состоянии бета-катенин выявляется на мембране. Показано, что и аденомы, и карциномы имеют аномальное окрашивание на бета-катенин при более диффузном и частом окрашивании в злокачественных опухолях [59]. Аномальное окрашивание на бета-катенин демонстрировало связь с АКК более высокого класса, коррелируя с более высокой скоростью митоза [28] и менее благоприятным прогнозом [26,48]. Однако при проведении мультивариантного анализа данных, когда рассматривалось влияние класса опухоли, бета-катенин не показал существования у него независимой прогностической ценности [28]. В серии больных, обследованных авторами статьи, окрашивание цитоплазмы на бета-катенин показало его наличие в 50% опухолей, в том числе, в тех опухолях, в которых созэкспрессия Ki-67 была повышенной. Накопление бета-катенина в цитоплазме и ядре, выявляемое иммуногистохимическим методом является признаком нарушения/активации сигнального пути Wnt [59].

Предполагают, что нарушения системы Wnt/ бета-катенин приводит к изменению биологии АКР и как результат – прогноза больных. Во французском (Cochin-COMETE) и немецком (German-ENSAT) регистрах по АКР изучали ядерную экспрессию бета-катенина и мутации в экзоне 3 гена CTNNB1 [26]. Показано, что ядерная экспрессия бета-катенина выявляется в 35,9-39,2% случаев. Мутации гена CTNNB1 всегда сопровождалась экспрессией бета-катенина на ядре, с другой стороны в 26% случаях наличия бета-катенина на ядре отсутствовали мутации исследуемого гена. Аналогичные данные были получены и во французском исследовании [48]. Следовательно, оценить активность сигнального пути Wnt возможно иммуногистохимическим изучением бета-катенина в цитоплазме или ядре. Было показано, что бета-катенин достоверно чаще выявляется при высоком митотическом индексе и при наличии некрозов в опухоли. Также, несмотря на значительный разброс показателей общей и безрецидивной выживаемости в двух регистрах, была выявлена зависимость прогноза от экспрессии бета-катенина на ядре, на основании чего авторы предлагают выделить этот маркер как прогностически значимый и подчеркивают необходимость и важность дальнейших его исследований.

Таким образом, точная постановка окончательного диагноза опухолей надпочечников и определение его прогноза, а, следовательно, выбора адекватной дальнейшей тактики лечения требуют использования целого спектра современных методов морфологической диагностики. Кроме рутинного исследования гистологических препаратов опухолей надпочечников, необходимо обязательное проведение иммуногистохимического исследования с использованием достаточно широкого спектра маркеров и электронно-микроскопического исследования ультраструктуры опухолевых клеток, которые позволяют определить, как тип клеточной дифференцировки, так и функциональную активность клеток, и их злокачественный потенциал.

Список литературы

1. Бабич, А.И. Современные подходы к диагностике и лечению адренокортикального рака: дис. ... канд.мед.наук.: 14.01.17, 14.01.12 / Бабич Александр Игоревич. - С-Пб, 2015. - 191 с.
2. Костин, А.А. Результаты хирургического лечения больных опухолями надпочечников / А.А. Костин, Н.В. Воробьев, А.О. Толкачев и др. // Исследования и практика в медицине. - 2016. - Том 3, № 4. - С.19-26.
3. Филиппова, Аденокортикальный рак: клинические проявления и морфологическая диагностика / О.В. Филиппова, Н.М. Хмельницкая // Медицинский Альманах. - 2011. - №5 (18) .- С.113-116.
4. Agarwal A, Mehrotra PK, Jain M, Gupta SK, Mishra A, Chand G, Agarwal G, Verma AK, Mishra SK, Singh U. Size of the tumor and pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS): can they predict malignancy? World J Surg 34:3022-3028, 2010.
5. Agrons GC, Lonergan GJ, Dickey GE, Perez-Monte JE. Adrenocortical neoplasms in children: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 1999;19:989-1008.
6. Arola J, Salmenkivi K, Liu J, et al. P53 and Ki-67 in adrenocortical tumors. Endocr Res. 2000;26:861-865.
7. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol 2002;26:1612-1619.
8. Berthon A, Martinez A, Bertherat J, Val P. Wnt/B-catenin signalling in adrenal physiology and tumour development. Mol Cell Endocrinol. 2012;351:87-95.
9. Berthon A, Sahut-Barnola I, Lambert-Langlais S, de Joussineau C, Damon Soubeyrand C, Louisset E, et al. Constitutive B-catenin activation induces adrenal hyperplasia and promotes adrenal cancer development. Hum Mol Gen. 2010;19:1561-1576.
10. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, Libé R, Ardito A, Al Ghuzlan A, Quinkler M, Oßwald A, Ronchi CL, de Krijger R, Feelders RA, Waldmann J, Willenberg HS, Deutschbein T, Stell A, Reincke M, Papotti M, Baudin E, Tissier F, Haak HR, Loli P, Terzolo M, Allolio B, Müller HH, Fassnacht M. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. J Clin Endocrinol Metab 100: 841-849, 2015.
11. Blanes, A. Histologic criteria for adrenocortical proliferative lesions: value of mitotic figure variability / A. Blanes, S.J. Diaz-Cano // Am. J. Clin. Pathol. - 2007. - Vol. 127. - P. 398-408.
12. Bugg MF, Ribeiro RC, Roberson PK, Lloyd RV, Sandrini R, et al. Correlation of pathologic features with clinical outcome in pediatric adrenocortical neoplasia. A study of a Brazilian population. Brazilian Group for Treatment of Childhood Adrenocortical Tumors. Am J Clin Pathol 1994;101:625-9.
13. Cagle PT, Hough AJ, Pysher TJ, Page DL, Johnson EH, et al. Comparison of adrenal cortical tumors in children and adults. Cancer 1986;14:2235-2237.
14. Chatterjee G, DasGupta S, Mukherjee G, Sengupta M, Roy P, et al. Usefulness of Wieneke criteria in assessing morphologic characteristics of adrenocortical tumors in children. Pediatr Surg Int 2015;31:563-71.
15. Custodio G, Parise GA, Filho NK, Komechen H, Sabbaga CC, Rosati R, et al. Impact of neonatal screening and surveillance for the TP53 R337H mutation on early detection of childhood adrenocortical tumors. J Clin Oncol. 2013;31:2619-2627.
16. de Krijger, R. Adrenocortical neoplasia: evolving concepts in tumorigenesis with an emphasis on adrenal cortical carcinoma variants / R. de Krijger, T. Papathomas // Virchows Archive. - 2012. - Vol. 460, N 1. - P. 9-18.
17. Dichtchekian V, de Bragança Pereira CA, Kuperman H, Della Manna T, Damiani D, et al. Adrenocortical carcinoma: prognostic indices based on clinical and immunohistochemical markers. J Pediatr Endocrinol Metab 2005;18:347-53.

18. Drelon C, Berthon A, Val P. Adrenocortical cancer and IGF2: is the game over or our experimental models limited? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:505-507.
19. Duregon E, Fassina A, Volante M, Nesi G, Santi R, Gatti G, et al. The reticulin algorithm for adrenocortical tumor diagnosis: a multicentric validation study on 245 unpublished cases. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1433-40.
20. Duregon E, Molinaro L, Volante M, Ventura L, Righi L, Bolla S, Terzolo M, Sapino A, Papotti MG. Comparative diagnostic and prognostic performances of the hematoxylin-eosin and phosphohistone H3 mitotic count and Ki-67 index in adrenocortical carcinoma. *Mod Pathol* 27: 1246-1254, 2014.
21. Dy, B.M. Operative intervention for recurrent adrenocortical cancer / B.M. Dy, K.B.Wise, M.L.Richards et al. // *Surgery.* - 2013. - Vol. 154. - P. 1292-1299.
22. Evans, HL. Adrenal cortical neoplasms A study of 56 cases. / H.L. Evans, R.Vassilopoulou-Sellin // *Am J Clin Pathol.* – 1996. – Vol. 105. – P. 76-86.
23. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* (2013) 98:4551-4564.
24. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:323-335.
25. Figueiredo BC, Sandrini R, Zambetti GP, Pereira RM, Cheng C, Liu W, et al. Penetrance of adrenocortical tumours associated with the germline TP53 R337H mutation. *J Med Genet.* 2006;43:91-96.
26. Gaujoux S, Grabar S, Fassnacht M, Ragazzon B, Launay P, Libe R, et al. B-catenin activation is associated with specific clinical and pathologic characteristics and a poor outcome in adrenocortical carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2010;17:328-336.
27. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, Coste J, Louvel A, Baudin E, et al. Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors. *Cancer Res.* 2001;61:6762-7.
28. Heaton JH, Wood MA, Kim AC, Lima LO, Barlaskar FM, Almeida MQ, et al. Progression to adrenocortical tumorigenesis in mice and humans through insulin-like growth factor 2 and B-catenin. *Am J Pathol.* 2012;181:1017-1033.
29. Herrmann LJM, Heinze B, Fassnacht M, Willenberg HS, Quinkley M, Reisch N, et al. TP53 germline mutations in adult patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:e476-485.
30. Herrmann LJM, Heinze B, Fassnacht M, Willenberg HS, Quinkley M, Reisch N, Higgins SE, Barletta JA. Applications of immunohistochemistry to endocrine pathology. *Adv Anat Pathol* 2018; 25:413-429.
31. Hough AJ, Holifield JW, Page DL, et al: Prognostic factors in adrenal cortical tumors. A mathematical analysis of clinical and morphologic data. *AmJ Clin Pathol* 72:390-400, 1979.
32. Ip JC, Pang TC, Glover AR, et al. Immunohistochemical validation of overexpressed genes identified by global expression microarrays in adrenocortical carcinoma reveals potential predictive and prognostic biomarkers. *Oncologist.* 2015;20:247-256.
33. Johanssen S, Hahner S, Saeger W, Quinkler M, Beuschlein F, Bralle H, et al. Deficits in the management of patients with adrenocortical carcinoma in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:885-91.
34. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, Rakugi H, Ikeda Y, Tanabe A, Nigawara T, Ito S, Kimura I, Naruse M; Pheochromocytoma Study Group in Japan. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 21: 405-414, 2014.
35. Kimura N, Takekoshi K, Horii A, Morimoto R, Imai T, Oki Y, Saito T, Midorikawa S, Arao T, Sugisawa C, Yamada M, Otuka Y, Kurihara I, Sugano K, Nakane M, Fukuuchi A, Kitamoto T, Saito J, Nishikawa T, Naruse M. Clinicopathological study of SDHB mutation-related pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 21: L13-L16, 2014.

36. Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, Shizawa S and Miura Y. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol* 16: 23-32, 2005.
37. Lalli E, Figueiredo BC. Pediatric Adrenocortical tumors: what they can tell us on adrenal development and comparison with adult adrenal tumors. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:1-9.
38. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol.* 2009;40:757-68.
39. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017. - P 641-664.
40. Mete O, Gucer H, Kefeli M, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers of adrenal cortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2018;42:201-213.
41. Mlika M, Kourda N, Zorgati MM, Bahri S, Ben Ammar S, ZermaniR. Prognostic value of pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS score) tests to separate benign from malignant neoplasms. *Tunis Med* 91: 209-215, 2013.
42. Morimoto R, Satoh F, Murakami O, Suzuki T, Abe T, et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. *Endocr J* 2008;55:49-55.
43. Papathomas TG, Pucci E, Giordano TJ, et al. An international ki67 reproducibility study in adrenal cortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2016;40:569-576.
44. Papotti M, Libè R, Duregon E, Volante M, Bertherat J, Tissier F. The Weiss score and beyond-histopathology for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer.* 2: 333-340, 2011.
45. Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E et al (2012) Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *J Oncol* 2012:872713.
46. Patterson E, Webb R, Weisbrod A, Bian B, He M, Zhang L, Holloway AK, KrishnaR, Nilubol N, Pacak K, Kebebew E. The microRNA expression changes associated with malignancy and SDHB mutation in pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 19: 157-166, 2012.
47. Pennanen, M. Helsinki score - a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas / M. Pennanen, I.Heiskanen, T. Sane et al. // *Human Pathology.* - 2015. - Vol. 46, N 3. - P. 404-410.
48. Ragazzon B, Libe R, Gaujoux S, Assie G, Fratticci A, Launay P, et al. Transcriptome analysis reveals that p53 and B-catenin alterations occur in a group of aggressive adrenocortical cancers. *Cancer Res.* 2010;70:8276-8281.
49. Reincke M, Karl M, Travis WH, Mastorakos G, Allolio B, Linehan HM, et al. P53 mutations in human adrenocortical neoplasms: immunohistochemical and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:790-794.
50. Ribeiro RC, Sandrini Neto RS, Schell MJ, Lacerda L, Sambaio G, et al. Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases. *J Clin Oncol* 1990;8:67-74.
51. Sasano H, Suzuki T, Moriya T. Discerning malignancy in resected adrenocortical neoplasms. *Endocr Pathol.* 2001;12:397-406.
52. Sbragia L, Sbragia L, Oliveira-Filho AG, Oliveira-Filho AG, Vassallo J, et al. Adrenocortical tumors in Brazilian children: immunohistochemical markers and prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1127-31.
53. Schmitt A, Saremaslani P, Schmid S, Rousson V, Montani M, Schmid DM, et al. IGFII and MIB1 immunohistochemistry is helpful for the differentiation of benign from malignant adrenocortical tumors. *Histopathology.* 2006;46:298-307.
54. Soon PS, Gill AJ, Benn DE, et al. Microarray gene expression and immunohistochemistry analyses of adrenocortical tumors identify igf2 and ki-67 as useful in differentiating carcinomas from adenomas. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16:573-583.

55. Soon PSH, Libe R, Benn DE, Gill A, Shaw J, Sywak MS, et al. Loss of heterozygosity of 17p13, with possible involvement of ACADVL and ALOX15B, in the pathogenesis of adrenocortical tumors. *Ann Surg.* 2008;247:157-64.
56. Stojadinovic A, Ghassein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *J Clin Oncol.* 2002;20:941-950.
57. Thiel A, Reis AC, Haase M, Goh G, Schott M, Willenberg HS, Scholl UI. PRKACA mutations in cortisol-producing adenomas and adrenal hyperplasia: a single-center study of 60 cases. *Eur J Endocrinol* 172: 677-685, 2015.
58. Thompson LD. Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* 26: 551–566, 2002.
59. Tissier F, Cavard C, Groussin L, Perlemoine K, Fumey G, Hagnere A, et al. Mutations of B-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Res.* 2005;65:7622-7627.
60. Van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, et al: Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer* 55: 766–772, 1985.
61. Vargas MP, Vargas HI, Kleiner DE, et al. Adrenocortical neoplasms: role of prognostic markers mib-1, p53, and rb. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:556-562.
62. Volante M, Bollito E, Sperone P, Tavaglione V, Daffara F, Porpiglia F, et al. Clinicopathological study of a series of 92 adrenocortical carcinomas: from a proposal of simplified diagnostic algorithm to prognostic stratification. *Histopathology.* 2009;55:535–43.
63. Waldmann J, Patsalis N, Fendrich V, Langer P, Saeger W, Chaloupka B, et al. Clinical impact of TP53 alterations in adrenocortical carcinomas. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397:209-216.
64. Wasserman, J.D. Towards an understanding of the role of p53 in adrenocortical carcinogenesis / J.D.Wasserman, G.P. Zambetti, D.Malkin // *Molecular and Cellular Endocr.* - 2012. - Vol. 351. - P. 101-110.
65. Weiss LM, Medeiros J, Vickery AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1989;13:202-6.
66. Weiss, L.M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors / L.M. Weiss // *Am. J. Surg. Pathol.* - 1984. - Vol. 8, №3. - P. 163-169.
67. Weissferdt A, Phan A, Suster S, et al. Adrenocortical carcinoma: a comprehensive immunohistochemical study of 40 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2014;22:24-30.
68. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population. *Am J Surg Pathol* 2003;27:867-881.

O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

2 ЖИЛД, 1 СОН

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 2, НОМЕР 1

CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL

VOLUME 2, ISSUE 1

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz

Tadqiqot LLC the city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz

ООО Тадqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000