

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0821U103012

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 29-12-2021

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**



## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Гладких Надія Олександрівна
2. Hladkykh Nadiia Oleksandrivna

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Аспірантура/Докторантура:** так

**Шифр наукової спеціальності:** 224

**Назва наукової спеціальності:** Технології медичної діагностики та лікування

**Галузь / галузі знань:**

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Не застосовується

**Дата захисту:** 21-12-2021

**Спеціальність за освітою:** Медико-профілактична справа

**Місце роботи здобувача:** Харківський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 01896866

**Місцезнаходження:** Проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61022, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 64.600.045

**Повне найменування юридичної особи:** Харківський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 01896866

**Місцезнаходження:** Проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61022, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### **IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію**

**Повне найменування юридичної особи:** Харківський національний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 01896866

**Місцезнаходження:** Проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61022, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 76.29.11, 76.29.37.11

**Тема дисертації:**

1. Підвищення ефективності преаналітичного етапу цитологічних технологій у діагностиці новоутворень щитоподібної залози

2. Improving the efficiency of the preanalytical stage of cytological technologies in the diagnosis of thyroid neoplasm

**Реферат:**

1. До дослідження включено за результатами ультразвукового методу 60 пацієнтів віком від 21 до 83 років. Пацієнтів було розподілено на три групи (згідно з Bethesda System). Прогностично важливими у виявлених серед них були лише наступні в 3-й групі: тютюнопаління; праця в шкідливих умовах; тенденція генетичної схильності до патології щитоподібної залози. Виявлено, що для пацієнтів першої групи з доброякісним процесом характерне вірогідне зниження рівня гемоглобіну ( $103,3 \pm 7,1$  г/л), його середнього вмісту ( $26,4 \pm 1,8$  пг) і концентрації в еритроциті ( $296,2 \pm 7,4$  г/л). Для 2-ї групи характерним є вірогідне зниження загальної кількості тромбоцитів ( $220,4 \pm 39,5 \times 10^9$ /л) та показника тромбокриту ( $0,25 \pm 0,04$  %), а також підвищення середнього об'єму тромбоцитів ( $11,23 \pm 0,28$  фл) та відсотка великих тромбоцитів ( $35 \pm 2,5$  %). Показники крові при злоякісному процесі у щитоподібній залозі відрізняються вірогідно більшою кількістю лейкоцитів ( $9,55 \pm 1,51 \times 10^9$ /л) та часткою еозинофілів ( $4,33 \pm 1,51$  %) і базофілів ( $0,68 \pm 0,12$  %) у порівнянні з 1-ю

групою ( $8,32 \pm 0,62 \times 10^9 / \text{л}$ ;  $2,09 \pm 0,6 \%$ ;  $0,64 \pm 0,17 \%$ ) та 2-ю групою ( $7,06 \pm 0,72 \times 10^9$ ;  $1,88 \pm 0,42 \%$ ;  $0,39 \pm 0,07 \%$ ) відповідно. Так, попри те, що середній рівень ТТГ у сироватці крові пацієнтів всіх груп не виходив за межі референтного інтервалу, він мав свою диференціацію. При доброякісному характері утворення ( $1,45 \pm 0,28$  мкМО/л); при підозрі на злоякісність пухлини ( $1,57 \pm 0,23$  мкМО/л) та при злоякісності ( $2,00 \pm 0,14$  мкМО/л) відповідно. При доброякісному ураженні ЩЗ рівень вТ4 був ( $11,91 \pm 2,09$  пмоль/л). Навпаки, абсолютна більшість пацієнтів із підозрою на злоякісність ( $4,17 \pm 1,39$  пмоль/л) та власне злоякісний процес ( $5,46 \pm 2,19$  пмоль/л) мали нижчі значення. За результатами оцінки показника концентрації вільного трийодтироніну (вТ3) у сироватці крові більшості хворих також не виявлено вихід їх значень за межі референтного інтервалу. Зокрема, для доброякісних утворень ( $5,61 \pm 0,22$  пмоль/л) та при підозрі на злоякісність ( $6,43 \pm 0,45$  пмоль/л), а при злоякісному ураженні ( $5,10 \pm 0,36$  пмоль/л) у порівнянні з попередніми. Тиреоїдний індекс (ТІ) та індекс прогресивної периферичної конверсії (ІпПК) значуще відрізнялись між групами ( $p < 0,01$ ) та були найвищими у пацієнтів з доброякісними пухлинами –  $\text{ТІ} \geq 16,0$ ;  $\text{ІпПК} \leq 2,0$ ; з підозрою на злоякісність –  $\text{ТІ} \leq 10,0$ ;  $\text{ІпПК} \leq 0,7$ ; при злоякісності –  $\text{ТІ} \leq 7,0$ ;  $\text{ІпПК} \leq 1,2$ . При доброякісному ураженні щитоподібної залози середній рівень РЕА складав –  $1,23 \pm 0,35$  нг/мл. У пацієнтів з BSRTC-V категорією цей показник становив –  $2,06 \pm 0,28$  нг/мл, тоді як у 3-й групі його рівень був  $16,69 \pm 1,0$  нг/мл, що вище референтного значення на відміну від попередніх двох. Отже, за умов наявності показника вище його унормованих величин однозначно слід вважати злоякісне походження новоутворення. Встановлено, що у пацієнтів з BSRTC-II спостерігалась слабка експресія ТГ у 77,8 % випадків та помірна у 22,2 %. У 2-й групі пацієнтів відзначалось підвищення інтенсивності реакції з антитілами до ТГ: лише у 20,0 % випадків експресія була слабкою, а в 80,0 % – помірною ( $p < 0,001$  у порівнянні з 1-ю групою). Пацієнти 3-ї групи мали високу експресію ТГ у 63,6 % пацієнтів, помірна – у 9,1 %, негативний результат отриманий у 18,2 % випадку ( $p < 0,001$  проти даних у 1-й і 2-й групах). При доброякісному процесі у всіх випадках встановлено негативний статус експресії ТТГ-1 в 2-й групі на злоякісність пухлини – слабку реакцію (+) у 100 % пацієнтів ( $p < 0,001$ ), у 3-й групі – у 18,2 % випадків сильну експресію, у 72,7 % – помірну, у 9,1 % – слабку ( $p < 0,001$  у порівнянні з попередніми групами). Наявність позитивної реакції Е-кадгерину відмічена в усіх біоптатах (100 %) з підозрою на злоякісне новоутворення, в тому числі слабкою спостерігалась у 90,0 % випадків, помірною – в 10,0 %. Сильна експресія цитокератину-19 відзначалась в 40,0 % випадків при BSRTC-V і 45,4 % при BSRTC-VI, помірна – у 50,0 % і 36,4 % випадків відповідно, слабка – в 10,0 % і 18,2 %, без вірогідних відмінностей між групами ( $p > 0,05$ ). Наукова новизна – обґрунтований триетапний принцип комплексної діагностики новоутворень ЩЗ на основі прогностичних значень чинних методів з наступним об'єктивізованим групуванням. Вперше доведена пряма кореляційна залежність між рівнем раково-ембріонального антигену у сироватці крові та системою Bethesda з оцінки цитології щитоподібної залози. Встановлено, що обґрунтована, імуноцитохімічна панель має прогностичну цінність щодо діагностики новоутворень щитоподібної залози на доопераційному етапі. Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що встановлені в межах референтних діапазонів порогові значення загальноклінічних та імунохімічних методів досліджень, який дозволяє забезпечити диференційований підхід до діагностики новоутворень щитоподібної залози. Вперше виявлено прогностичну властивість та доцільність використання РЕА на передопераційному етапі діагностики новоутворень щитоподібної залози.

2. According to the results of the ultrasound method, 60 patients aged 21 to 83 years. Patients were divided into three groups (according to the Bethesda System). The 3rd group was prognostically important among them: smoking; working in harmful conditions; the tendency of genetic predisposition to pathology of the thyroid gland). It was found that for patients of group 1 with is characterized by a probable decrease in hemoglobin ( $103,3 \pm 7,1$  g / l), Mean Corpuscular Hemoglobin ( $26,4 \pm 1,8$  pg) and Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration ( $296,2 \pm 7,4$  g / l). . The 2nd group is characterized by a probable decrease in the total number of platelets ( $220,4 \pm 39,5 \times 10^9 / \text{l}$ ) and platelet count ( $0,25 \pm 0,04 \%$ ), as well as an increase in the Mean Platelet Volume ( $11,23 \pm 0,28$  fl) and the percentage of platelet large cell ratio ( $35 \pm 2,5 \%$ ). Indicators of blood in the malignant process in the thyroid gland differ significantly in the number of white blood cells ( $9,55 \pm 1,51 \times 10^9 / \text{l}$ ) and the proportion of eosinophils ( $4,33 \pm 1,51 \%$ ) and basophils ( $0,68 \pm 0,12 \%$ ). Thus, despite the fact that the average level of TSH in the serum of patients of all groups did not exceed the reference range, it had its own differentiation. Benign nature of the formation ( $1,45 \pm$

0,28  $\mu\text{IU} / \text{l}$ ); tumor malignancy is suspected ( $1,57 \pm 0,23 \mu\text{IU} / \text{l}$ ) and malignancy ( $2,00 \pm 0,14 \mu\text{IU} / \text{l}$ ), respectively. In benign thyroid lesions, the level of fT4 was ( $11,91 \pm 2,09 \text{ pmol} / \text{l}$ ). In contrast, the vast majority of patients with suspected malignancy ( $4,17 \pm 1,39 \text{ pmol} / \text{l}$ ) and the malignancy itself ( $5,46 \pm 2,19 \text{ pmol} / \text{l}$ ) had lower values. Due to the results of the assessment of the concentration of fT3 in the serum of the majority of patients, their values were also not found of the reference interval. In particular for benign formations ( $5,61 \pm 0,22 \text{ pmol} / \text{l}$ ) and in case of suspicion of malignancy ( $6,43 \pm 0,45 \text{ pmol} / \text{l}$ ), and in case of malignant lesion ( $5,10 \pm 0,36 \text{ pmol} / \text{l}$ ) compared to previous ones. Thyroid index (TI) and progressive peripheral conversion index (IpPC) differed significantly between groups ( $p < 0,01$ ) and were the highest of patients with benign tumors –  $\text{TI} \geq 16,0$ ;  $\text{IpPC} \leq 2,0$ ; with suspected malignancy –  $\text{TI} \leq 10,0$ ;  $\text{IpPC} \leq 0,7$ ; in malignancy –  $\text{TI} \leq 7,0$ ;  $\text{IpPC} \leq 1,2$ . The value of the level of cancer-embryonic antigen (CEA) in the serum was studied for the first time. A direct influence between the indicators of the observation groups ( $r = 0,33$ ) was revealed. In benign thyroid lesions, the average level of CEA was  $1,23 \pm 0,35 \text{ ng} / \text{ml}$ . In patients (group 2), this figure was –  $2,06 \pm 0,28 \text{ ng} / \text{ml}$ . Whereas in group 3 its level was  $16,69 \pm 1,0 \text{ ng} / \text{ml}$ , which is higher than the reference value in contrast to the previous two. In the 2nd group of patients there was an increase in the intensity of the reaction with antibodies to thyroglobulin: only in 20,0 % of cases the expression was weak, and in 80,0 % – moderate ( $p < 0,001$  compared with the 1st group). Patients in group 3 with BSRTC-VI category had high thyroglobulin expression in 63.6 % of patients, moderate – in 9,1 %, a negative result was obtained in 18,2 % of cases ( $p < 0,001$  against data in the 1st and 2nd groups). In the benign process in all cases the negative status of TTF-1 expression was established, in the 2nd group on tumor malignancy – a weak reaction (+) in 100 % of patients ( $p < 0.001$ ), in the 3rd group – in 18, 2 % of cases strong expression, in 72.7 % – moderate, in 9.1 % – weak ( $p < 0.001$  compared to previous groups). The presence of a positive reaction of E-cadherin was noted in all biopsies (100 %) with suspicion of malignancy (group 2), including weak was observed in 90,0 % of cases, moderate – in 10,0 %. Strong expression of cytokeratin-19 was observed in 40,0 % of cases with BSRTC-V and 45,4 % with BSRTC-VI, moderate – in 50,0 % and 36,4 % of cases, respectively, weak – in 10,0 % and 18,2 %, without significant differences between groups ( $p > 0,05$ ). The scientific innovativeness. The three-stage principle of complex diagnostics of thyroid neoplasms is substantiated on the basis of prognostic values of current methods with the subsequent objectified grouping. For the first time, a direct correlation between the level of cancer-embryonic antigen in the serum and the Bethesda system for the assessment of thyroid cytology was proved. It was found that the substantiated immunocytochemical panel has prognostic value for the diagnosis of thyroid neoplasms at the preoperative stage. The practical significance of the obtained results is that the threshold values of general clinical and immunochemical research methods are established within the reference ranges, which allows providing a differentiated approach to the diagnosis of thyroid tumors. For the first time, the prognostic property of cancer-embryonic antigen at the preoperative stage of diagnosis of thyroid tumors was revealed. The expediency of CEA application at the preoperative stage of diagnosis is proved.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:**

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:**

**Підсумки дослідження:**

**Публікації:**

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Залюбовська Ольга Іллівна
2. Zaliubovska Olha Illivna

**Кваліфікація:** д.мед.н., 14.03.05

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Ковтуненко Олександр Васильович
2. Kovtunenکو Oleksandr Vasylovych

**Кваліфікація:** д.мед.н., 14.01.19

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Чумак Анатолій Андрійович
2. Chumak Anatoliy Andriiovych

**Кваліфікація:** д.мед.н., 14.01.29

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## **Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Шевченко Ростислав Станіславович

2. Shevchenko Rostyslav Stanislavovich

**Кваліфікація:** д.мед.н., 14.01.03

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Мирошниченко Михайло Сергійович

2. Myroshnychenko Mykhailo Serhiiiovych

**Кваліфікація:** д. мед. н., 14.03.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## **VIII. Заключні відомості**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Старіков Володимир Іванович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
головуючого на засіданні**

Старіков Володимир Іванович

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

**Реєстратор**

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**



Юрченко Т.А.