

На правах рукописи

Катанян Геворк Артушович

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.9. Хирургия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор
Дурлештер Владимир Моисеевич.

Официальные оппоненты:

Слепцов Илья Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра эндокринной хирургии медицинского института, заведующий кафедрой;

Бельцевич Дмитрий Германович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт клинической эндокринологии, хирургическое отделение №1, заведующий отделением.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 22 сентября 2026 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.014.04 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861)2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (<http://www.ksma.ru>).

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.014.04
доктор медицинских наук, профессор



Гуменюк Сергей Евгеньевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы исследования. Благодаря совершенствованию методов визуализации, клиницисты отмечают прогрессирующее увеличение частоты обнаружения узловых структур в ткани щитовидной железы (ЩЖ) на протяжении последних десятилетий [Gharib H., Papini E., Paschke R. et al., 2010; Straccia P., Santeusano G., Pierconti F. et al., 2019; Alexander L. F., Patel N. J., Caserta M. P., Robbin M. L., 2020]. В связи с этим, физикальное обследование уже не является лидирующим методом. Согласно статистическим данным в Российской Федерации, в 2020 году было выявлено 12 315 случаев новообразований ЩЖ, где в общей структуре онкологической заболеваемости рак ЩЖ составил 2,4 % (2019 г. – 2,2 %; 2018 г. – 1,8 %), что подтверждает постоянный рост числа больных с этой патологией в последние годы с соотношением 4,7:1 между женским и мужским населением страны [Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В., 2018]. Несмотря на то, что 80-90 % узлов ЩЖ имеют доброкачественный характер, первостепенное клиническое значение отводится своевременной диагностике рака среди них, а также выбору оптимальной лечебной тактики [Haugen B., 2021].

Злокачественный потенциал узлов ЩЖ в настоящее время определяется всесторонним клиническим обследованием пациента, включающим анамнез, данные осмотра, ультразвуковую визуализацию и цитологический анализ материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии [Paredes-Manjarrez C., Arreola-Cháidez D., Magdalena-Buitrago A. et al., 2021]. Однако, как показывают исследования, даже при использовании всего арсенала диагностических методов, точный гистологический диагноз до оперативного вмешательства устанавливается лишь в 70-90 % случаев [Ветшев П. С., Карпова О. Ю., Чилингарида К. Е. и др., 2005; Nambron R., Rosenthal R., Bahl D., 2020]. Материал, полученный при проведении пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии (ПТАБ), подвергается обязательному цитологическому анализу. Это позволяет дифференцировать гиперпластические изменения тиреоидной ткани, дифференцировать доброкачественные новообразования и злокачественные неоплазии, идентифицировать метастатические поражения щитовидной железы [Хмельницкий О. К., 2002; Alexander L. F., Patel N. J., Caserta M. P., Robbin M. L., 2020].

Остаются предметом дискуссий чувствительность и специфичность ПТАБ. Согласно данным Duek S. D., чувствительность тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) варьирует в пределах 55-90 %, а специфичность достигает 90-100 %. Таким образом, метод обладает высокой диагностической точностью в исключении рака щитовидной желез [Duek S. D., Goldenberg D., Linn S. et al., 2002]. Однако, согласно исследованию, Caraci P. et al. чувствительность пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии составляет 80-96 %, тогда как специфичность варьирует в пределах 45-87 % [Caraci P., Aversa S., Mussa A. et al., 2002]. По данным Петунина Н. А. и соавт., показано, что в 15 % случаев результаты ПТАБ были недостоверны [Петунина Н. А., Трухина Л. В., 2011].

Международно признанная система Bethesda представляет собой стандартизированный подход к интерпретации результатов тонкоигольной аспирационной биопсии тиреоидных новообразований [Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., Мельниченко Г. А. и др., 2015; Cibas E. S., Ali S. Z., 2009]. Данная классификационная схема включает шесть диагностических категорий, каждая из которых соответствует определенному уровню онкологического риска и предполагает конкретные клинические решения.

Особый диагностический интерес представляют промежуточные категории Bethesda III и IV, объединяющие случаи с неопределенным цитоморфологическим статусом. Согласно многоцентровым исследованиям, на эти категории приходится около 30 % всех цитологических заключений. Важно отметить, что окончательный гистологический диагноз в данной группе демонстрирует значительную вариабельность – вероятность злокачественной трансформации колеблется в пределах от 5 % до 75 % в зависимости от совокупности диагностических критериев [Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., Мельниченко Г. А. и др., 2021; Cibas E. S., Ali S. Z., 2009].

Тиреоидная хирургия сопряжена определенными сложностями, несмотря на разработанность и постоянное усовершенствование методик операций на ЩЖ [Durante C., Grani G., Lamartina L. et al., 2018]. В 52 % случаев послеоперационных осложнений после хирургического вмешательства на ЩЖ, среди которых повреждение гортанного нерва с последующим развитием паралича и пареза мышц гортани (до 23 %), гипопаратиреоз (23-67 %), послеоперационные кровотечения (2-7 %) и т.д., что приводит к полной инвалидизации больного [Alexander E. K., Cibas E. S., 2022; Alexander E. K., Doherty G. M., Barletta J. A., 2022]. Также, любое вмешательство на ЩЖ может привести к значительному ухудшению качества жизни пациента. Поэтому должны быть строго обоснованными как оперативное вмешательство, так и выбор оптимального объема операции [Paschou S. A., Vryonidou A., Goulis D. G., 2017].

Важно отметить, что при заключении после хирургического вмешательства подтверждается более чем в 80 % случаев злокачественность узлов ЩЖ группы V и VI [Трошина Е. А., Мазурина Н. В., Абесадзе И. А. и др., 2006; Нечаева О. А., Бавыкина Л. Г., Глазков А. А., Бритвин Т. А., 2018]. Ряд операций, выполненных в связи с обнаружением «фолликулярных неоплазий» (Bethesda IV) выполнены, в основном, с диагностической целью и оказываются неоправданными вмешательствами [Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. и др., 2016]. Это диктует необходимость пересмотра применяемых в настоящее время подходов в диагностике и лечении пациентов с узловыми новообразованиями ЩЖ.

Вероятно, что изучение результатов цитологического заключения и данных ультразвуковой системы стратификации риска наряду с молекулярно-генетическим тестированием больных с одноузловым эутиреоидным зобом, разработать персонифицированный алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований ЩЖ, что позволит сократить количество

необоснованных операций и улучшить качество жизни данной категории больных.

Степень разработанности темы. Высокая частота встречаемости узловых новообразований ЩЖ, в первую очередь, обусловлена тем, что практически вся территория Российской Федерации является зоной с мягко выраженным йодным дефицитом. Проблема ранней диагностики и оптимальной тактики лечения патологических новообразований ЩЖ в современной эндокринологии является предельно актуальной. По мнению Сергийко С. В. и соавт., совершенствование методов диагностики узловых новообразований ЩЖ привело к ожидаемому значительному росту необоснованных хирургических вмешательств при фолликулярных опухолях ЩЖ [Сергийко С. В., Лукьянов С. А., Титов С. Е. и др., 2021].

В конце шестидесятих годов двадцатого века ультразвуковое обследование щитовидной железы стало стандартной практикой для диагностики. Применение режима А позволило различать кистозные и солидные структуры железы, а также осуществлять точное измерение её размеров. В 1967 году Fugimoto Y. вместе с коллегами впервые описал В-режим, с помощью которого стало возможным определение узлов в ткани щитовидной железы [Fugimoto Y., Oka A., Omoto R., Hirose M., 1967]. Спустя семь лет, в 1974 году, внедрение «grey skale» существенно улучшило диагностику доброкачественных и злокачественных узлов. В 1977 году Walfish P. G. с соавторами предложили применить ультразвуковой контроль для повышения точности результатов пункционной биопсии [Walfish P. G., Hazani E., Strawbridge H. T. et al., 1977].

В 2009 году Horvath E. и соавт. была впервые предложена классификация Thyroid Imaging Reporting and Data Systems (TIRADS) [Слепцов И. В., 2009]. Авторами было описано десять УЗИ-признаков узловых новообразований ЩЖ и выявлена корреляция злокачественности с данными признаками. Как показано в исследовании Trimboli P. и соавт., использование системы TIRADS может с высокой вероятностью заподозрить папиллярный рак, однако «пропускает» медуллярный и фолликулярный рак ЩЖ [Trimboli P., Castellana M., Piccardo A., 2020].

Первые сообщения об обнаружении специфических маркёров новообразований ЩЖ, в частности папиллярного рака начали появляться лишь 15-20 лет назад [Гилязутдинов И. А., Хасанов Р. Ш., 2004; Лазарев А. Ф., Дорошенко В. С., Варламов С. А., 2008; Cha Y. J., Koo J. S., 2016; Nikiforova M. N., Mercurio S., Wald A. I. et al., 2018; Bible K. C., Kebebew E., Brierley J. et al., 2021]. Существует так называемая «мутационная теория» возникновения рака, которая была предложена впервые Boveri T. в 1914 г. Теория опиралась на цитогенетические исследования нарушения хромосомного аппарата опухолевых клеток. За десятки лет накоплено большое число новых фактов, которые подтверждают мутационную природу развития злокачественных опухолей. Таким образом поиск молекулярных маркеров внутри опухолей является перспективной высокоинформативной диагностической методикой [Mosele F., Remon J., Mateo J. et al., 2020].

При злокачественных новообразованиях щитовидной железы ключевую роль играют мутации в сигнальных путях MAPK и PI3K/Akt/mTOR, которые регулируют пролиферацию, выживаемость и дифференцировку клеток [Дедов И. И., Трошина Е. А., Мазурина Н. В. и др., 2000; Romitti M., Ceolin L., Siqueira D. R. et al., 2013; Hsiao S. J., Nikiforov Y. E., 2014].

Было установлено, что частота выявления мутаций RAS составила 26 % (54/207) при фолликулярных аденомах ЩЖ, 40 % при фолликулярном раке ЩЖ, 11 % при папиллярном раке ЩЖ, 33 % при низкодифференцированном раке ЩЖ и 53 % при анапластическом раке ЩЖ. Анапластический (недифференцированный) и низкодифференцированный рак ЩЖ характеризуются высокой частотой сочетанных мутаций, что резко отличает их от дифференцированных форм (папиллярного и фолликулярного рака) [Якушина В. Д., Лернер Л. В., Казубская Т. П. и др., 2016].

Современные исследования в области тиреоидной онкологии активно изучают потенциал микроРНК – коротких некодирующих молекул РНК, выполняющих ключевую роль в посттранскрипционной регуляции генов. Эти молекулы, открытые сравнительно недавно, участвуют в контроле основных клеточных процессов: пролиферации, дифференцировки и апоптоза [Xu Y., Huang X., Luo Q., Zhang X., 2021]. Нарушение экспрессионного баланса микроРНК представляет собой ключевой механизм патогенеза, способный инициировать процессы клеточной трансформации, обеспечивать селективные преимущества опухолевым клеткам, модулировать ответ на терапевтические воздействия. МикроРНК демонстрируют биполярную активность в зависимости от клеточного контекста [Lacroix L., Soria J. C., Bidart J. M., Schlumberger M., 2005]. К онкогенным микроРНК относятся: miR-21, которые усиливают пролиферацию через PTEN/PI3K-путь; miR-146b, которые активируют MAPK-сигнализацию; miR-221/222, которые ингибируют циклин-зависимые киназные ингибиторы. К супрессорным микроРНК относятся: let-7 семейство, которые контролирует RAS-онкогены; miR-34a, которые активирует p53-зависимый апоптоз; miR-451, которые подавляет ангиогенез. В случаях отсутствия классических соматических мутаций (BRAF, RAS, RET), зачастую регистрируются характерные изменения в уровне экспрессии малых рибонуклеиновых кислот. Таким образом, исследование микроРНК представляет собой важное дополнение к традиционным молекулярным тестам, особенно ценно в сложных диагностических случаях.

До настоящего момента отсутствует единый подход к предиктивной и дифференциальной диагностике между злокачественными и доброкачественными новообразованиями ЩЖ, также отсутствуют критерии, позволяющие выделить среди пациентов с узловыми новообразованиями ЩЖ лиц, относящихся к группам «высокого» или «низкого» злокачественного потенциала, что послужило причиной специального исследования.

Цель исследования – улучшение качества диагностики и лечения больных с узловыми новообразованиями щитовидной железы.

Задачи исследования:

1. Оценить диагностическую значимость и объективность клинических и инструментальных методов диагностики узловых новообразований щитовидной железы.

2. Сравнить основной диагностический критерий (диагностическую точность) цитологического и молекулярно-генетического метода исследования узловых новообразований щитовидной железы.

3. Определить молекулярные маркеры опухолевой трансформации в узловых новообразованиях щитовидной железы.

4. Определить и научно обосновать показания к выполнению молекулярно-генетических методов исследования узловых новообразований ЩЖ, на основании которых разработать и внедрить персонифицированный диагностический алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований ЩЖ.

Научная новизна исследования. Проведено ретро- и проспективное нерандомизированное исследование у больных с узловыми новообразованиями ЩЖ с применением ультразвукового, цитологического и молекулярно-генетического методов исследования в рамках одного исследования. На основании анализа результатов можно сделать вывод, что молекулярно-генетический метод по основным диагностическим критериям: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата и диагностическая ценность превосходит по эффективности ультразвуковой, и цитологический методы диагностики.

Разработан, описан и внедрен способ дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы (патент № 2019110794 от 10.04.19 г.), позволяющий уменьшить количество необоснованных операций на щитовидной железе при доброкачественном поражении и вовремя выявить злокачественное поражение. При молекулярно-генетической диагностике определение онкомаркеров внутри опухоли позволяет снизить количество как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов пункционной биопсии.

На основании накопленного опыта разработан персонифицированный диагностический алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований ЩЖ с использованием молекулярно-генетического метода исследования, который предлагается выполнять при Bethesda I, при несоответствии результатов ТАПБ и УЗИ при Bethesda II, а также при Bethesda III и IV при с целью улучшения диагностики данной категории пациентов и уменьшения необоснованных операций на ЩЖ, которые могут ухудшать их качество жизни.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Был разработан метод дифференциальной диагностики неоплазий щитовидной железы с использованием молекулярно-генетических маркеров при неопределенных результатах цитологического исследования (Bethesda III-IV), либо при

противоречивых данных, полученных в ходе ультразвукового, цитологического и гистологического анализов.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы с применением молекулярно-генетического метода исследования при получении неопределенных результатов цитологического исследования: III, IV, V классы по Bethesda, а также при противоречивых результатах цитологического, ультразвукового и гистологического исследований.

При данном способе анализ молекулярных маркеров позволяет не только выявлять злокачественный процесс, но и определять тип злокачественного поражения и степень биологической агрессивности опухоли, что может определить окончательный объем операции. Так же метод повышает чувствительность и специфичность дооперационной диагностики и позволяет сделать анализ более объективным и не зависящим от подготовки и опыта специалиста.

Разработан и внедрен способ дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы (патент № 2019110794 от 10.04.19 г.).

Методология и методы исследования. Проведено ретро- и проспективное исследование на базе кафедры хирургии № 3 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ККБ № 2), основанное на результатах обследования и лечения пациентов с диагнозом узловой эутиреоидный зоб. В первая часть исследования посвящена результатам ретроспективного продольного нерандомизированного исследования. Вторая часть – ретро- и проспективное наблюдение у больных с узловым эутиреоидным зобом после хирургического лечения со сроком наблюдения в отдаленном периоде до 6 месяцев.

В ходе выполнения исследования применяли актуальные и современные лабораторные, инструментальные и генетические методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения проводилась с применением: критерия Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-критерия Шапиро-Уилка.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При оценке методов диагностики узловых новообразований щитовидной железы выявлено, что при сравнении ультразвукового и гистологического метода исследования у части исследуемых УЗИ не позволило точно верифицировать характер новообразования щитовидной железы.

2. У пациентов с новообразованиями щитовидной железы отмечаются высокие показатели основных диагностических критериев молекулярно-генетического метода исследования, которые превосходят данные ультразвукового и цитологического исследования.

3. Для папиллярного и фолликулярного варианта папиллярного раков характерно повышение относительного уровня экспрессии миРНК-146b, миРНК-31, миРНК-551b, при этом мутация V600E в гене BRAF при папиллярном или фолликулярном варианте папиллярного раке выявлялась практически в половине случаев, а содержание миРНК-221 было повышено при папиллярном раке, фолликулярном варианте папиллярного рака и онкоцитарном раке.

4. Показаниями к выполнению молекулярно-генетического исследования узловых новообразований щитовидной железы являются неопределенные результаты пункционной биопсии: III и IV классы по Bethesda, противоречивые результаты цитологического, ультразвукового исследований, на основании которых разработан и внедрен персонифицированный диагностический алгоритм дифференциальной диагностики с использованием молекулярно-генетического метода исследования узловых новообразований щитовидной железы

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Степень достоверности проведенного исследования доказывается достаточным объемом проведенных клинических наблюдений (n=239), использованием надежных лабораторно-инструментальных и генетических методов обследования пациентов, а также обработкой полученных результатов общепринятыми методами статистического анализа с доверительным интервалом $p < 0,5$.

Материалы диссертации были представлены на IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2018» (Санкт-Петербург, 2018); на VI Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2020» (Санкт-Петербург, 2020); на Мультидисциплинарном образовательном курсе с международным участием «Интервенциология 2024» (Сочи, 2024); на V Южно-Российском медицинском конгрессе (Краснодар, 2025).

Диссертация выполнена на базе кафедры хирургии №3 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, расположенной в ГБУЗ ККБ № 2. Протокол диссертационного исследования одобрен Независимым комитетом по этике протоколы от 10 ноября 2020 г. № 94. Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры хирургии № 3, кафедры хирургии № 2, кафедры анестезиологии и реаниматологии, кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол от 20 января 2026 г.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (акт внедрения от 2025 г.).

Личный вклад автора. Автор лично участвовал во всех этапах диссертационного исследования, включая систематизацию и анализ научной литературы, оценку степени изученности проблемы, постановку цели и задач работы, а также подбор методологического инструментария, сборе данных 239 больных, выполнении интерпретации полученных данных. Автор самостоятельно проводил сбор биологического материала узла щитовидной железы, принимал участие в разработке способа дифференциальной

диагностики узловых новообразований щитовидной железы. В ходе исследования автором проведён статистический анализ, определены основные научные положения, обобщены результаты и разработаны практические рекомендации, изложенные в диссертации. Вместе с соавторами осуществил подготовку и публикацию научных статей, раскрывающих различные аспекты диссертационного исследования.

Публикации по теме исследования. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе получен патент.

Объем и структура диссертации. Диссертация выполнена на 126 страницах, состоит из введения, 3 глав, содержащих обзор литературы, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический список, содержащего 35 отечественных и 145 иностранных источников. Диссертация имеет 32 таблицы, 18 рисунков, 6 формул и 2 приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы работы. Настоящее исследование было выполнено в период 2020-2023 гг. на клинической базе кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, расположенной в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края. В диссертационной работе проанализированы результаты обследования и лечения 239 пациентов с диагнозом узловой эутиреоидный зоб. Все участники исследования предоставили информированное добровольное согласие на включение в научную работу.

Критерии включения в исследование:

1. Больные в возрасте от 18 до 82 лет с диагнозом одноузловой эутиреоидный зоб и цитологическим заключением по Bethesda II-IV.

Критерии невключения в исследование:

1. Наличие злокачественного заключения (Bethesda V) по данным тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии;

2. Наличие множественных узловых образований щитовидной железы;

3. Больные с узловым эутиреоидным зобом младше 18 лет;

4. Отсутствие возможности наблюдения в отдаленном периоде.

Критерии исключения:

1. Отказ пациента от участия в исследовании или отсутствие подписанного информированного согласия.

Формирование групп сравнения. Пациенты были разделены на две группы в соответствии с применяемыми методами исследования биоптатов щитовидной

железы:

- **1-группа** (n=167) – пациенты с узловым эутиреоидным зобом, обследованные с использованием стандартных цитологических и гистологических методов;

- **2-группа** (n=72) – пациенты с аналогичным диагнозом, дополнительно обследованные с применением молекулярно-генетического анализа.

Основными методами исследования пациентов являлись: осмотр; ТТГ, Т4, Т3, клинический анализ крови; ультразвуковое исследование (УЗИ) области шеи; ПТАБ щитовидной железы.

Во 2 группе пациентов применялся молекулярно-генетический метод исследования биологического материала узла ЩЖ: выявляли микроРНК: -146b, -221, -31, -375, -551b. Детекцию микроРНК (миРНК) осуществляли с помощью проведения реакции обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в реальном времени (ПЦР-РВ). Для выявления зрелых миРНК использовали метод stem-loop ОТ-ПЦР. Нормализацию проводили на геометрические средние содержания трех микроРНК: -29b, -23a и -197; все образцы анализировались на наличие мутации V600E в гене BRAF; осуществляли полуколичественную оценку содержания матричных РНК генов HMGA2 и GCM2 методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ); отношение митохондриальной и ядерной ДНК определяли с помощью ПЦР-РВ, используя метод $2^{-\Delta Cq}$.

Методы статистического анализа. Данные показатели были проанализированы с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Чтобы определить степень соответствия изученных характеристик нормальному распределению, использовали тесты Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и W-тест Шапиро-Уилка. Для нивелирования статистических аномалий принимался критический уровень значимости p , равный 0,05, что соответствует стандартам в области медико-биологических изысканий. При значениях p , уходящих ниже 0,001, последняя величина обозначалась в представлении $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показаниями к оперативному вмешательству во всех группах исследования были компрессионный синдром, деформация передней поверхности шеи и Bethesda IV по данным ПТАБ. В 1 группе (n=167) компрессионный синдром был показанием к оперативному вмешательству у 50 больных (29,7%), деформация передней поверхности шеи у 12 (7,3%), данные ПТАБ у 105 (63%) пациентов.

Среди 239 пациентов, вошедших в исследование, было 197 (82,4%) женщин. Изучалась сопутствующая патология у всех 197 женщин (100%) с узловыми новообразованиями ЩЖ ретроспективно по данным историй болезни. Миома матки диагностирована у 32,5% женщин, фиброзно-кистозная мастопатия была выявлена у 19,2%, эндометриоз у 8,6% женщин, патология репродуктивной системы у 6% пациенток.

Выполнен анализ ряда диагностических критериев УЗИ узловых образований ЩЖ в 1 группе. В группе TIRADS II у всех пациентов по данным гистологического заключения пришло доброкачественное заключение. Так, у 83,3 % больных было выявлено неопухоловое поражение, у 16,7 % – фолликулярная аденома. В группе TIRADS III у 52,1 % исследуемых при гистологическом исследовании выявлены доброкачественные новообразования, тогда как в 47,9 % случаях выявлена злокачественная опухоль. В группе TIRADS IV (риск малигнизации 6-17 %) у 11,1 % верифицировано неопухоловое поражение ЩЖ, в 29,6 % случаев выявлена фолликулярная аденома, а в 59,3 % случаях выявлен злокачественный процесс. В группе TIRADS V (риск малигнизации 26-87 %) в 8,3 % случаях диагностирована фолликулярная аденома, а у 91,7 % больных выявлены злокачественные опухоли.

Был проведен анализ ряда диагностических критериев цитологического и гистологического исследования узловых образований ЩЖ в 1 группе больных. В группе Bethesda II у 80,4 % пациентов по патогистологическому исследованию был выявлен доброкачественный процесс, тогда как в 19,6 % случаях – злокачественный. В группе Bethesda III у 57,2 % больных выявлено доброкачественное образование, а в 42,8 % случаях процесс оказался злокачественным. В группе Bethesda IV у 2,8 % пациентов верифицировано неопухоловое поражение, в 66,4 % случаях диагностирована фолликулярная аденома, а у 30,8 % пациентов обнаружена злокачественная опухоль.

На основании данных показателей рассчитаны основные диагностические критерии цитологического метода диагностики для 1 группы пациентов. Bethesda II (n=46): чувствительность – 77,8 %, специфичность – 63,2 %, ПЦПР – 75 %, предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР) – 66,7 %, точность – 71,7 %. Bethesda III (n=14): чувствительность – 66,7 %, специфичность – 62,5 %, (предсказательная ценность положительного результата теста) ПЦПР – 57,1 %, ПЦОР – 71,4%, точность – 64,3 %. Bethesda IV (n=107): чувствительность – 60,7 %, специфичность – 70,6 %, ПЦПР – 69,4 %, ПЦОР – 62,1 %, точность – 65,4 %.

Проводился анализ ряда диагностических критериев УЗИ узловых образований ЩЖ у пациентов 2 группы. В данном исследовании в группу TIRADS II (доброкачественные изменения ЩЖ) вошли 3 пациента, в 66,7 % был диагностирован коллоидный зоб, у 33,3 % – фолликулярная аденома. В группе TIRADS III (вероятно, доброкачественные изменения щитовидной железы) у 6,5 % пациентов при гистологическом исследовании выявлены доброкачественные новообразования, у 52,2 % выявлена фолликулярная аденома, тогда как в 41,3 % случаях выявлена злокачественная опухоль, что еще раз указывает на трудности УЗ-диагностики злокачественных опухолей в данной группе больных. В группе TIRADS IV (риск малигнизации 6-17 %) (n=10) у пациентов 20 % выявлено неопухоловое поражение, у 10 % выявлена фолликулярная аденома, и в 70 % случаев выявлен злокачественный процесс. В группу TIRADS V (риск малигнизации 26-87 %) в 7,7 % случаев

диагностирована фолликулярная аденома, у 92,7 % исследуемых выявлены злокачественные опухоли.

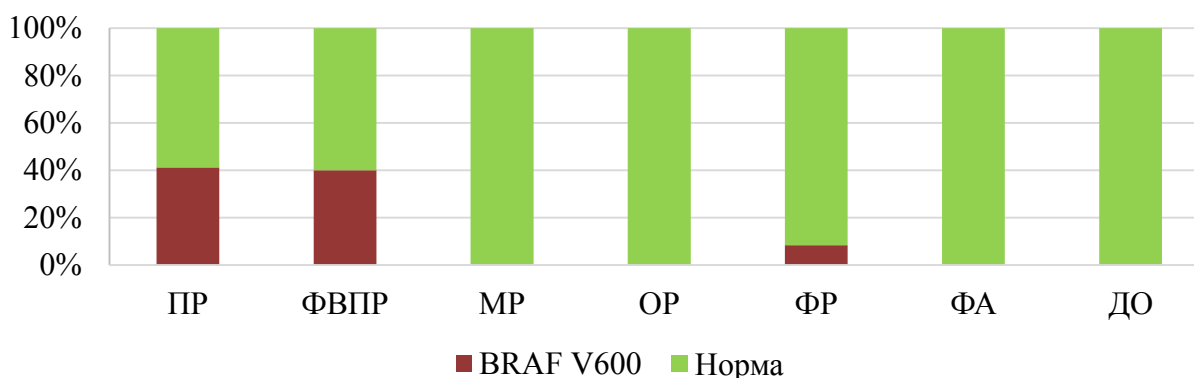
Таким образом, УЗИ позволяет надежно выявлять, очевидно, доброкачественные и злокачественные узлы. В случае проведенного диссертационного исследования статистически значимые результаты были обнаружены у 23,4 % пациентов 1 группы и у 22,2 % – 2 группы, остальные же попадают в категорию подозрительных, что требует дальнейшего исследования.

У всех 239 пациентов нами анализировались среднее время оперативного вмешательства и средний объем доли ЩЖ согласно данным ультразвукового исследования. Среднее время операции в 1 группе составило 49 минут, во 2 группе 50 минут. Средний объем доли ЩЖ по данным УЗИ в 1 группе составил 31,7 мл, во 2 группе 31,2 мл. Значимых различий между 1 и 2 группой выявлено не было ($p > 0,05$).

В госпитальном периоде у всех 100 % исследуемых между 1 и 2 группами анализировались послеоперационные осложнения. Так, транзиторный парез возвратного нерва был выявлен у 4,2 % пациентов, транзиторный гипопаратиреоз у 1,2 %, кровотечение в раннем послеоперационном периоде у 1,2 больных, у 1,3 % постоянный парез возвратного нерва, у 0,4 % постоянный гипопаратиреоз. Однако, при сравнении частоты осложнений между группами статистически значимых различий не было обнаружено ($p > 0,05$).

В ходе исследования выполнялось сравнение гистологических данных между первой и второй группами. Согласно результатам исследования, у 63,1 % пациентов был выявлен Bethesda IV, у 28 % – Bethesda II, а у 8,7 % – Bethesda III. Исследуемые 2 группы были представлены больными с диагнозом узловой эутиреоидный зоб, которым был дополнительно выполнен молекулярно-генетический метод исследования новообразования в ЩЖ. Всего молекулярное тестирование было проведено на материале с 231 цитологического стекла от 100 % пациентов. Распределение по гистологическим диагнозам было следующим: папиллярный рак – 50 стекол (17 пациентов), фолликулярный вариант папиллярного рака – 15 (5), медуллярный рак – 8 (2), онкоцитарный рак – 2 (4), фолликулярный рак – 12 (41), фолликулярная аденома – 29 (96), доброкачественное образование – 5 (17).

Предполагалось, что мутация V600E в гене BRAF будет обнаружена только в образцах папиллярного рака (ПР) (или фолликулярного варианта папиллярного рака (ФВПР)), поскольку не имеется данных, что данная мутация была обнаружена в других типах злокачественных или доброкачественных опухолей. В исследовании при ПР или ФВПР мутация V600E в гене BRAF выявлялась примерно в 40 % случаев. Мутация V600E в гене BRAF была выявлена в одном образце фолликулярного рака (ФР) (рисунок 1). Вероятно, это связано с трудностями установления точного диагноза и при пересмотре этот образец может быть отнесен к ФВПР.



ПР – папиллярный рак, ФВПР – фолликулярный вариант папиллярного рака,
 МР – медуллярный рак, ОР – онкоцитарный рак, ФР – фолликулярный рак
 ФА – фолликулярная аденома, ДО – доброкачественное образование

Рисунок 1 – Распределение мутации V600E в гене BRAF в разных типах опухолей

Возможно это указывает на то, что образцы, определенные как ПР, большей частью тоже относились к его фолликулярному варианту, что также соотносится с тем, что при цитологическом анализе они в основном были отнесены к группам Bethesda III и IV, а несколько образцов даже к группе II.

Повышенный уровень экспрессии гена HMGA2 является маркером ПР, ФВПР и ФР, но бывает повышен и при фолликулярной аденоме (ФА) (рисунок 2).

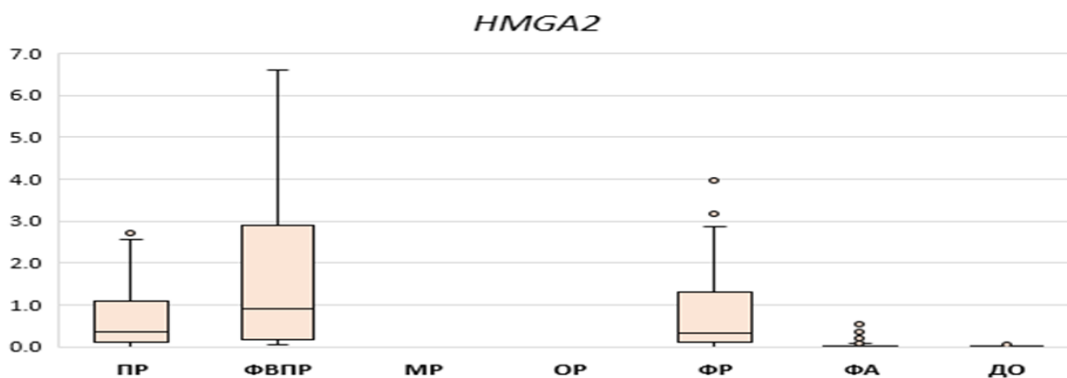
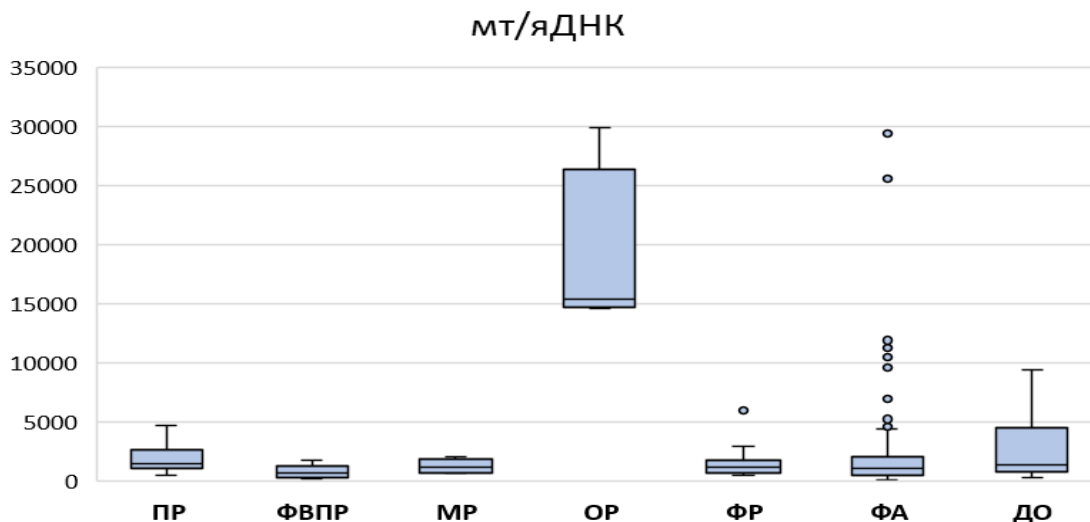


Рисунок 2 – Относительный уровень экспрессии гена HMGA2 в разных типах опухолей

Повышенный, относительно ДО, уровень экспрессии гена HMGA2 был характерен для ПР, ФВПР и для ФР, т.е. для злокачественных опухолей, состоящих из А-клеток ЩЖ. Для ПР этот уровень оказался повышен по сравнению с доброкачественными новообразованиями (ДО) в среднем в ~108 раз, а по сравнению с фолликулярной аденомой (ФА) в среднем в ~14 раз. Такая, относительно небольшая, разница с ФА связана с тем, что среди ФА тоже встретилось 16,5 % образцов с повышенным уровнем экспрессии HMGA2. Это указывает на то, что, хотя экспрессия гена HMGA2 повышается при развитии злокачественных опухолей из тиреоцитов, это не всегда коррелирует

со степенью злокачественности, т.е. и в индолентных опухолях экспрессия гена тоже может быть повышена.

В качестве маркера онкоцитов (клеток Гюртле) в образце мы использовали отношение митохондриальной и ядерной ДНК, поскольку они отличаются накоплением большого количества митохондрий (Maximo, 2000) [Maximo V., Sobrinho-Simoes M., 2000]. Вообще, увеличение количества митохондрий в клетках опухоли указывает на небольшую скорость пролиферации, что в целом характерно для большинства опухолей ЩЖ, за исключением низко- и недифференцированных форм рака (рисунок 3).



Представлены: медианное значение, верхний и нижний квартили, диапазон без выбросов и выбросы, обозначенные кружками. ПР – папиллярный рак, ФВПР – фолликулярный вариант папиллярного рака, МР – медуллярный рак, ОР – онкоцитарный рак, ФР – фолликулярный рак, ФА – фолликулярная аденома, ДО – доброкачественное образование

Рисунок 3 – Отношение митохондриальной и ядерной ДНК в разных типах опухолей

Уровень соотношения мтДНК/яднк был значительно увеличен в образцах ОР. При этом отдельные случаи с высокими показателями данного соотношения также наблюдались среди ДО, ФР и, в наибольшей степени, ФА. Интересно, что два образца ФА с экстремально высоким отношением мтДНК/яднк, сопоставимым с уровнем ОР, были классифицированы молекулярным классификатором как ОР.

В некоторых типах опухолей выявлена определенная закономерность изменения экспрессии миРНК. Так, для ПР и ФВПР характерно повышение относительного уровня экспрессии миРНК-146b (ПР: 74 %; ФВПР: 80 %), миРНК-31 (ПР: 62 %; ФВПР: 60 %) и миРНК-551b (ПР: 72 %; ФВПР: 60 %). Под повышенным уровнем миРНК здесь подразумевается превышение отсечки, рассчитанной в нашем классификаторе для данной миРНК. Относительная экспрессия миРНК в разных типах опухолей представлена на рисунке 4.

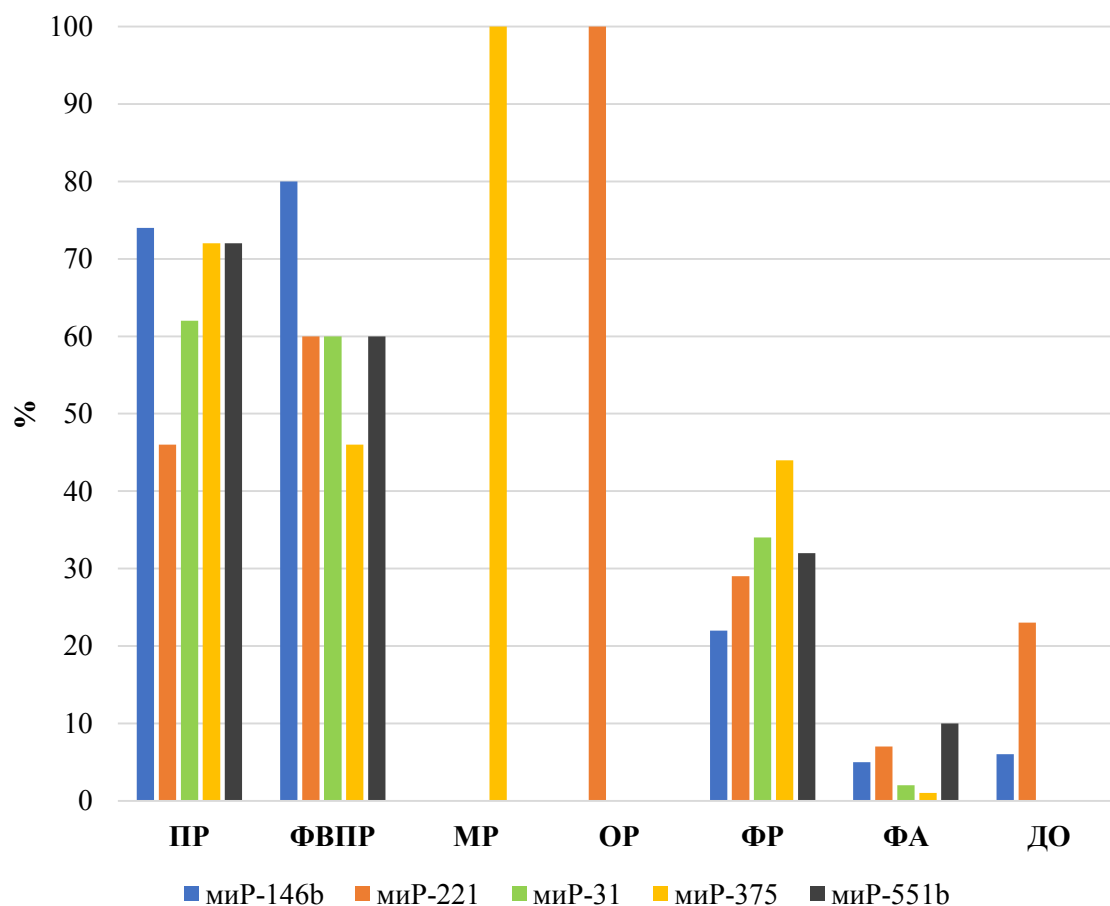


Рисунок 4 – Процент образцов разных типов опухолей, в которых относительная экспрессия миРНК превысила принятую нами отсечку, т.е. с повышенным уровнем экспрессии.

На основании полученных данных нами была выполнена стратификация гистологического и молекулярно-генетического методов исследования (таблица 1). Цитологические образцы после молекулярно-генетического анализа разделились на следующие группы: доброкачественные образования; фолликулярные опухоли без маркеров злокачественности; фолликулярные опухоли с маркерами злокачественности; папиллярный; онкоцитарный; медуллярный рак.

Таблица 1 – Типирование опухолей щитовидной железы с помощью молекулярного классификатора

Молекулярно-генетические группы	ДО (n=5)	ФОБМЗ (n=23)	ФОМЗ (n= 17)	ПР (n =23)	ОР (n=2)	МР (n =2)
Гистологические заключения: Неопухоловое образование (коллоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит)	4 (80%)	1 (4,3%)	0	0	0	0

Продолжение таблицы 1

Молекулярно-генетические группы	ДО (n=5)	ФОБМЗ (n=23)	ФОМЗ (n= 17)	ПР (n =23)	ОР (n=2)	МР (n =2)
Фолликулярная аденома	1 (20%)	21 (91,3%)	7 (1,2%)	0	0	0
Доброкачественные заключения	5 (100%)	22 (95,6%)	7 (41,2 %)	0	0	0
Фолликулярный рак	0	1 (4,3%)	7 (41,2%)	4 (17,4%)	0	0
Фолликулярный вариант папиллярного рака	0	0	1 (5,9%)	4 (17,4%)	0	0
Папиллярный рак	0	0	2 (11,7%)	15 (65,2%)	0	0
Онкоцитарный рак	0	0	0	0	2 (100%)	0
Медуллярный рак	0	0	0	0	0	2 (100%)
Злокачественные заключения	0	1 (4,2%)	10 (58,8%)	23 (100%)	2 (100%)	2 (100%)
Примечание – ДО – доброкачественное образование, ФОБМЗ – фолликулярная опухоль без маркеров злокачественности, ФОМЗ – фолликулярная опухоль с маркерами злокачественности, ПР – папиллярный рак, ОР – онкоцитарный рак, МР – медуллярный рак.						

С учетом данного факта было проведено экспертное гистологическое исследование, в результате которого в 3 случаях гистологический диагноз «фолликулярная аденома» был изменен на злокачественный (2 ФВПП и 1 ФР) и в 4 случая статус злокачественности не претерпел изменений. Результаты исследования показали высокую специфичность и чувствительность выявления всех основных типов рака ЩЖ с помощью молекулярного теста, и только чувствительность выявления ФР оказалась достаточно низкой (58 % против 86-100 % для других типов карциномы). Поскольку предполагается, что конечной целью молекулярно-генетического тестирования узлов ЩЖ состоит в том, чтобы выделить пациентов, у которых риск злокачественного поражения не высокий и которым не требуется хирургическое вмешательство, то наиболее важными характеристиками теста являются предсказательная ценность отрицательного результата и, в меньшей степени, предсказательная ценность положительного результата (таблица 2).

Таблица 2 – Основные диагностические критерии цитологического и молекулярно-генетического методов исследования

Показатель	Чувстви-тельность	Специ-фичность	ПЦПР	ПЦОР	Точность
Цитологический анализ, %					
Bethesda II (n=21)	65	77,8	81,8	70	72,2

Продолжение таблицы 2

Показатель	Чувстви- тельность	Специ- фичность	ПЦПР	ПЦОР	Точность
Цитологический анализ, %					
Bethesda III (n=7)	66,7	75	66,7	75	71,4
Bethesda IV (n=44)	55,6	70,6	75	50	61,4
Молекулярный анализ, %					
ДО (n=5)	75	100	100	98,3	98,4
ФОБМЗ (n=23)	60	92,7	80	82,6	82
ФОМЗ (n=17)	58,3	82	78,9	90,9	78,1
ПР+ФВПР (n=23)	86,4	94,1	86,4	94,1	91,8
МР (n=2)	100	100	100	100	100
ОР (n=2)	100	95,8	40	100	95,9
Злокачественное	94,7	68,6	76,6	92,3	82,2
Примечание – ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата, ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата теста, ДО – доброкачественное образование, ФОБМЗ – фолликулярная опухоль без маркеров злокачественности, ФОМЗ – фолликулярная опухоль с маркерами злокачественности, ПР – папиллярный рак, ФВПР – фолликулярный вариант папиллярного рака, МР – медуллярный рак, ОР – онкоцитарный рак.					

В проведенном нами исследовании ПЦПР молекулярного теста при выявлении рака составила 76,6 %, что является удовлетворительным результатом, однако ПЦОР получилась только 92,3 %, что несколько ниже желаемых 94-97 %. Однако, следует иметь в виду, что чувствительность и специфичность характеризуют тест независимо от встречаемости рака (в данном случае в выборке), а ПЦОР и ПЦПР зависят от этого параметра. В данном исследовании встречаемость рака составила 50 %, что превышает ожидаемую встречаемость рака в группах Bethesda III-IV – 30 %. Соответственно, если пересчитать предсказательные ценности при встречаемости рака 30 %, то ПЦПР получится 56,4 %, а ПЦОР – 96,8 %.

Таким образом, ПЦОР оказывается больше 95 %, что считается необходимым для теста, чтобы по его результатам можно было отказаться от хирургического лечения. ПЦПР снизилась до 56 %, что означает, что только в половине случаев при положительном результате (злокачественная опухоль) будет действительно выявлен рак, однако, это все равно лучше указанных выше 25-40 %, которые будут, если оперировать все узлы с цитологическим заключением Bethesda III-IV.

В отдаленном периоде в группах анализировалось качество жизни пациентов с узловым зобом с помощью опросника SF-36. Качество жизни было изучено у всех 239 пациентов до оперативного лечения, у 87,4 % пациентов через 4 недели после операции, у 71,9 % пациента спустя 3 месяца и у 56,4 % спустя 6 месяцев после операции. Наиболее низкими показателями в отдаленном

послеоперационном периоде у пациентов являлись показатели эмоционального функционирования и психологического здоровья. Так, в 1 группе медиана эмоционального функционирования составила 70 баллов и психологического здоровья 71 балл. Во 2 группе медиана показателя эмоционального функционирования составила 71 и психологического здоровья 72 балла ($p=0,281$ и $p=0,148$ соответственно). Наиболее высоким в обеих группах оказался показатель социального функционирования в 1 и во 2 группах 90 баллов ($p=0,558$). Медиана показателя физического функционирования составила в 1 группе 82 балла, во 2 группе 81 балл ($p=0,235$).

Также анализировалось качество жизни пациентов спустя 6 месяцев после вмешательства на ЩЖ. Медиана боли была наиболее высокой в обеих группах и составляла в 1 группе 95 и во 2 группе 94 балла. Наиболее низкими в обеих группах остались показатели психологического здоровья и эмоционального функционирования. В 1 группе медиана психологического здоровья составила 80 и эмоционального функционирования 82 балла, во 2 группе 83 и 80 баллов соответственно. Медиана жизнеспособности в 1 группе составила 90 баллов, а во 2 группе 91, что значимо не различалось ($p>0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ различных методов исследования при патологии ЩЖ, анализ непосредственных результатов лечения, качества жизни в отдаленном периоде позволили выделить алгоритм дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы (рисунок 5).

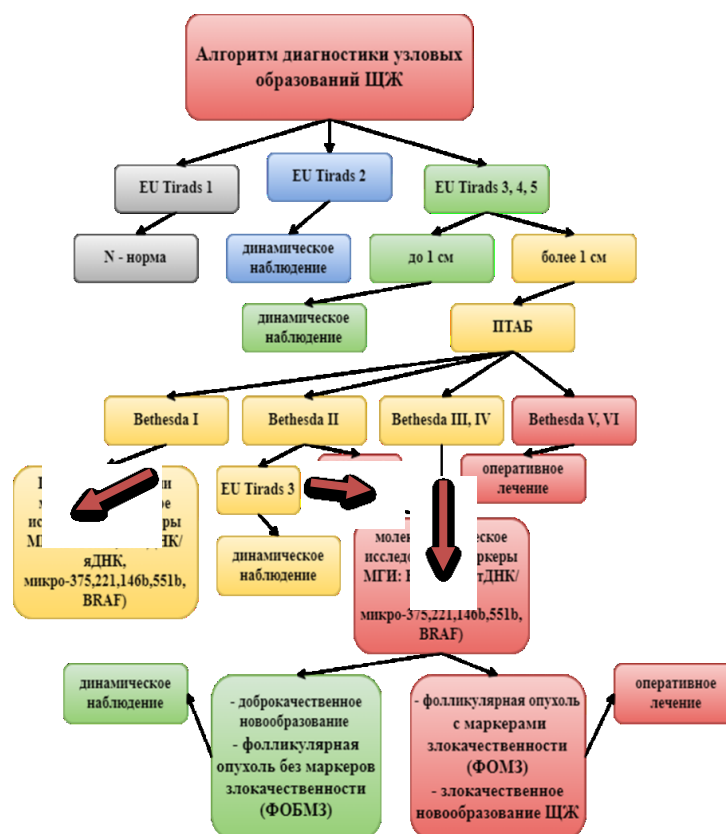


Рисунок 5 – Алгоритм дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы (красной стрелкой указаны рекомендации на основании анализа наших данных)

ВЫВОДЫ

1. При оценке клинических инструментальных и методов диагностики узловых новообразований ЩЖ было выявлено, что пальпация при наличии узла небольшого размера имеет наиболее низкую диагностическую значимость в сравнение с УЗ-исследованием ($p < 0,001$); при сравнении ультразвукового и гистологического метода исследования у 23,4 % больных 1 группы и у 22,2 % 2 группы УЗИ с TIRADS II и TIRADS V позволило точно верифицировать характер новообразования ЩЖ, остальные же попадают в категорию подозрительных ($p < 0,001$).

2. Результаты исследования показали достаточно высокие показатели основного диагностического критерия молекулярно-генетического метода в сравнении с цитологическим методом: диагностическая точность (ДО – 98,4 % / II – 73,8 %, ФОБМЗ – 82 % / III – 68,4 %, ФОМЗ – 78,1 % / IV – 62,3 %). Таким образом данные МГИ превосходят данные цитологического исследования ($p < 0,001$).

3. Для ПР и ФВПР характерно повышение относительного уровня экспрессии миРНК-146b, миРНК-31, миРНК-221 и миРНК-551b, при этом мутация V600E в гене BRAF при ПР или ФВПР выявлялась в 40 % случаев; для ОР характерно повышение соотношения митохондриальной к ядерной ДНК и миРНК-221 (100 %); для медулярного рака характерно значительное повышение уровня миРНК-375 (100 %).

4. Показаниями к выполнению молекулярно-генетического исследования узловых новообразований щитовидной железы являются неопределенные результаты цитологического исследования: III и IV класс по Bethesda, а также противоречивые результаты цитологического, УЗ-исследований ($p < 0,001$). Так, на основании полученных результатов был разработан и внедрен персонифицированный диагностический алгоритм дифференциальной диагностики узловых новообразований ЩЖ с применением молекулярно-генетического метода исследования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Молекулярно-генетическое исследование позволяет не только выявлять злокачественный процесс, но и определить тип злокачественного поражения и степень биологической агрессивности опухоли щитовидной железы.

2. Наиболее целесообразно использование молекулярного исследования при получении неопределенных результатов цитологического заключения: III и IV класс по Bethesda, а также при противоречивых результатах цитологического, ультразвукового и гистологического исследований.

3. С помощью молекулярно-генетического метода возможно снижение количества необоснованных операций с доброкачественными новообразованиями щитовидной железы, что является одним из механизмов снижения послеоперационных осложнений.

4. С целью дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы, III и IV класс по Bethesda рекомендовано применять определение мутации в гене HGMA, митДНК/ядДНК, микро-375, 221, 146b, 551b, BRAF.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Молекулярно-генетические методы позволяют улучшить диагностику, прогнозирование течения болезни и подбор таргетной терапии. В частности, мутация BRAF V600E ассоциирована с более агрессивным течением (инвазивность, метастазы), мутации TERT промотора и ухудшают прогноз при дифференцированном раке, мутация TP53- маркер анапластической трансформации, а при мутации RAS – менее агрессивный фенотип. Уже сегодня, при наличии BRAF-позитивной мутации при анапластическом раке проводится неоадьювантная терапия с целью уменьшения опухоли в предоперационном периоде. Таким образом, разработка новых молекулярных маркеров и повышение доступности проведения данного исследования значительно улучшит периоперационную диагностику опухолевого поражения. А молекулярная онкология щитовидной железы перейдет в эру прецизионной медицины, где лечение будет подбираться не по гистологическому типу, а по «генетическому портрету» опухоли.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Катанян, Г. А. Оценка цитологических и гистологических методов диагностики узлового зоба / **Катанян Г. А.**, Кижватов С. И., Рябченко Е. В. // Научный Вестник здравоохранения Кубани. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 96-101.
2. Центральная лимфаденэктомия при раке щитовидной железы / С. И. Кижватов, **Г. А. Катанян**, Е. В. Рябченко, И. С. Кудлай // Вестник МУЗ ГБ № 2. – 2012. – Т. 21, № 3. – С. 65-73.
3. **Катанян, Г. А.** Центральная лимфаденэктомия при раке щитовидной железы / **Г. А. Катанян**, С. И. Кижватов, Е. В. Рябченко // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 55-58.
4. **Катанян, Г. А.** Оценка эффективности срочного гистологического исследования мононодозного узлового зоба / **Г. А. Катанян**, С. И. Кижватов // Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2014. – Т. 32, № 2. – С. 1-8.
5. Молекулярно-генетический анализ смывов с цитологических препаратов узлов щитовидной железы для повышения точности и информативности дооперационной диагностики / Ю. А. Веряскина, **Г. А. Катанян**, И. Ф. Жимулев [и др.] // Белые ночи 2018 : материалы IV Петербургского международного онкологического форума, г. Санкт-Петербург, 05-08 июля 2018 года : тезисы. – Санкт-Петербург : АНМО, 2018. – С. 173.
6. Combined quantitation of HMGA2 mRNA, microRNAs, and mitochondrial-DNA content enables the identification and typing of thyroid tumors in fine-needle aspiration smears / S. E. Titov, M. K. Ivanov, P. S Demenkov, **G. A Katanyan** [et al.] // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1010. (МБД Scopus)
7. **Патент № 2705110 Российская Федерация**, МПК C12Q 1/6851, C12Q 1/686, A61B 8/08. Способ дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы : № 2019110794 : заявл. 10.04.2019 : опубл. 06.11.2019 / В. М. Дурлештер, **Г. А. Катанян**, С. Е. Титов ; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2»

Министерства здравоохранения Краснодарского края, В. М. Дурлештер, **Г. А. Катанян**, С. Е. Титов. – 2019. – Бюл. № 31. – 16 с.

8. Дооперационное выявление метастазов папиллярного и медуллярного рака щитовидной железы в шейных лимфатических узлах с помощью молекулярного классификатора / С. Е. Титов, **Г. А. Катанян**, Т. Л. Полоз [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 50-59.

9. Дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы с использованием молекулярно-генетического метода / **Г. А. Катанян**, В. М. Дурлештер, Л. Г. Измайлова [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 61-66.

(Перечень ВАК)

10. Preoperative detection of malignancy in fine-needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier / S. Titov, Y. A. Veryaskina, **G. A. Katanyan** [et al.] // Journal of Clinical Pathology. – 2020. – Vol. 73, № 11. – P. 722-727. **(МБД Scopus)**

11. Выявление злокачественных опухолей щитовидной железы в мазках с неопределенным цитологическим заключением с помощью молекулярного классификатора / С. Е. Титов, М. К. Иванов, **Г. А. Катанян** [и др.] // Белые ночи 2020: материалы VI Петербургского международного онкологического форума, Санкт-Петербург, 25–28 июня 2020 года : тезисы. – Санкт-Петербург : АННМО «Вопросы онкологии», 2020. – С. 112.

12. Дооперационное выявление и типирование злокачественных опухолей щитовидной железы с помощью ПЦР в реальном времени / С. Е. Титов, М. К. Иванов, **Г. А. Катанян** [и др.] // Молекулярная диагностика: X Юбилейная международная научно-практическая конференция (г. Москва, 09-11 ноября 2021 года) : сборник трудов. В 2-х томах. Том 1. – Москва: Юлис, 2021. – С. 138-139.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДО – доброкачественное образование

МГИ – молекулярно-генетическое исследование

миРНК – микроРНК

МР – медуллярный рак

ОР – онкоцитарный рак

ОТ-ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени

ПР – папиллярный рак

ПТАБ – пункционная тонкоигольная аспирационная биопсия

ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата

ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата теста

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФА – фолликулярная аденома

ФВПР – фолликулярный вариант папиллярного рака

ФОБМЗ – фолликулярная опухоль без маркеров злокачественности

ФОМЗ – фолликулярная опухоль с маркерами злокачественности

ФР – фолликулярный рак

ЩЖ – щитовидная железа

Bethesda – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

BRAF, RAS – внутриклеточных сигнальных молекул

RET, NTRK, ALK – рецепторы

TIRADS – Thyroid Imaging Reporting and Data Systems

Катанян Геворк Артушович

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**