

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО «Пензенский  
государственный университет»

А.Д. Гуляков

20\_\_ г.



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

#### ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки РФ

Диссертация Калмина Олега Олеговича «Морфологическая, иммуногистохимическая и морфометрическая характеристика зоба, аденом и карцином щитовидной железы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия выполнена на кафедре «Анатомия человека» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки РФ.

В период подготовки диссертации соискатель, Калмин Олег Олегович, работал в ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки РФ в должности ассистента кафедры «Анатомия человека» с 2014 по 2017 гг и старшего преподавателя кафедры «Анатомия человека» с 2017 по настоящее время.

В 2012 г. окончил медицинский институт ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» по специальности «Лечебное дело». В 2012-2014 гг. обучался в ординатуре по специальности «Патологическая анатомия» в ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки РФ.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов № 2277 выдано 25 декабря 2013 г. ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки РФ.

Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор Чаиркин Иван Николаевич, профессор кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

По результатам обсуждения диссертации «Морфологическая, иммуногистохимическая и морфометрическая характеристика зоба, аденом и карцином щитовидной железы» принято следующее заключение:

## **Актуальность проблемы**

Актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений. За последние два десятилетия отмечается значительный рост патологии щитовидной железы. Помимо увеличения числа наблюдений, изменилась ее клиника, течение и морфология. Распространенность узловых образований щитовидной железы по данным ультразвукового исследования и биопсии составляет от 5,1 до 7,2%. Трудности дифференциальной диагностики различных узлов щитовидной железы, несмотря на обилие диагностических методов, ведут к позднему направлению больных на оперативное лечение и проведению неадекватных операций. Это накладывает на морфологов большую ответственность за качество диагностики, как на дооперационном (цитологическая диагностика), так и на послеоперационном этапе (гистологическое исследование резецированных щитовидных желез). От грамотного заключения морфолога зависит лечебная тактика ведения больного. Каждый этап морфологического исследования имеет не только определенные возможности, но и ограничения. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы также нередко представляет сложную задачу. Фолликулярный рак, обладая высокой степенью органотипичности, характеризуется наличием высокодифференцированных структур с умеренной атипией без выраженного полиморфизма опухолевых клеток, что в целом характерно и для фолликулярных аденом фетального и эмбрионального строения. Однако, классический гистологический способ выявления абсолютных признаков злокачественного роста при изучении фолликулярных новообразований щитовидной железы не всегда приносит должного результата. Невозможность исключить рак щитовидной железы приводит к тому, что выполняется либо расширенный объем операции, что не оправдано при доброкачественном узле щитовидной железы, либо минимальный объем оперативного вмешательства, что в случае подтверждения рака щитовидной железы требует повторной операции, что в свою очередь сопряжено с повышенным риском осложнений. Поэтому для диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы рядом авторов был рекомендован широкий спектр маркеров: тиреоидная пероксидаза, галектин-3, цитокератин 19, HBME-1, тиреокальцитонин, тиреоглобулин, TTF-1, RET, CD15, CD44, PAX8-PPAR gamma 1, p27, кератин-сульфат. Однако, в процессе иммуногистохимического исследования фолликулярного рака чаще всего применяется достаточно узкий спектр маркеров без проведения сравнительного анализа в зависимости от опухолевой прогрессии, что делает актуальным выбор минимального количества маркеров, обеспечивающих максимальную точность диагностики. Поэтому необходимо использование

комплексной диагностики с применением цитологического, гистологического и иммуногистохимического методов исследования.

### **Научная новизна**

Проведен анализ патологии щитовидной железы по данным гистологического исследования операционного материала патологоанатомического отделения областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко г. Пензы за 2011-2012 гг. и установлено, что в структуре патологии щитовидной железы у лиц в возрасте до 40 лет чаще выявляется диффузный токсический зоб, а после 40 лет преобладает макро-микрофолликулярный нетоксический зоб. При этом территориями с наибольшим числом больных тиреоидной патологией являются Каменский и Никольский районы Пензенской области.

Впервые в Пензенской области проведен количественный и полуколичественный анализ микроструктуры щитовидной железы при различных видах тиреоидной патологии. Выявлено, что узловой нетоксический зоб характеризуется крупными фолликулами с низким эпителием; узловой токсический зоб отличается небольшими размерами тироцитов, средним диаметром фолликулов, выраженной краевой вакуолизацией коллоида; диффузный токсический зоб имеет выраженную краевую вакуолизацию коллоида, но редко встречающуюся интрафолликулярную пролиферацию эпителия; аутоиммунный тиреоидит характеризуется выраженной лимфоидной инфильтрацией, кубическими тироцитами, гомогенным коллоидом; аденома щитовидной железы имеет мелкие фолликулы, кубический эпителий и плотный коллоид; папиллярный рак щитовидной железы характеризуется мелкими фолликулами, полиморфными тироцитами и папиллярными структурами с короткими широкими сосочками.

С целью выявления критериев дифференциальной диагностики при иммуногистохимическом исследовании фолликулярных аденом и раков щитовидной железы установлено, что фолликулярные аденомы отличаются меньшим уровнем экспрессии галектина-3, НВМЕ-1, цитокератина-19.

Впервые рассчитаны математические модели и определена значимость морфологических критериев для разных типов тиреоидной патологии. Установлено, что наиболее статистически значимыми параметрами являются: ширина эпителия, ширина ядра, объем ядра, наличие плоских А-клеток, вытянутого ядра, гиперхромных ядер, многоядерных клеток, очаговой и диффузной интрафолликулярной пролиферации эпителия, наличие овальных В-клеток, нормохромных гипо- и гиперхромных ядер, мономорфное строение узла,

наличие тубулярных и папиллярных структур, коротких, узких сосочков, гомогенного, плотного и сетчатого коллоида, краевой вакуолизации коллоида и наличие диффузной лимфоидной инфильтрации.

### **Теоретическое и практическое значение**

Выявленные статистически значимые морфологические параметры структуры щитовидной железы позволяют повысить точность дифференциальной диагностики тиреоидной патологии до 99,9% при условии сочетанного использования количественных и полуколичественных параметров.

Полученные математические модели и критерии могут быть использованы для компьютерной дифференциальной диагностики узлового токсического и нетоксического зоба, диффузного токсического зоба, аутоиммунного тиреоидита, фолликулярной аденомы и папиллярного рака щитовидной железы.

Результаты настоящего исследования дополняют знания о микроструктуре щитовидной железы при узловом токсическом и нетоксическом зобе, диффузном токсическом зобе, аутоиммунном тиреоидите, фолликулярной аденоме и папиллярном раке щитовидной железы, могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах патологической анатомии, терапии, эндокринологии.

Результаты анализа возрастных особенностей частоты встречаемости изученных заболеваний щитовидной железы могут быть использованы в организации здравоохранения для повышения качества диспансерного наблюдения в целях раннего выявления тиреоидной патологии.

### **Личное участие автора в получении научных результатов**

Автором самостоятельно проведены гистологическая обработка полученного операционного материала, изготовление микропрепаратов, микроскопия и морфометрия, анализ полученных данных, статистическая обработка результатов исследования.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций**

Выполнено исследование операционного материала, полученного от 199 больных обоего пола в возрасте от 21 до 74 лет. Проведена сравнительная оценка морфометрических данных ткани щитовидной железы при различных видах ее опухолевой и неопухолевой патологии. Всего изучено 72 количественных и полуколичественных параметра. Проведено иммуногистохимическое исследование ткани щитовидной железы при фолликулярных опухолях.

Научные положения и выводы диссертации базируются на достаточном материале, обоснованы и логичны. Работа выполнена на высоком методическом уровне. Использованные автором методики информативны и современны. Выводы диссертации полностью соответствуют цели и задачам исследования, опираются на полученные данные и результаты статистической обработки материала.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные положения, результаты и выводы проведенного исследования внедрены в работу ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко». Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре клинической морфологии и судебной медицины с курсом онкологии ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» и кафедре нормальной и патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева».

### **Полнота опубликования в печати**

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 20 работах соискателя, в том числе 1 обзорной и 7 оригинальных работах в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций материалов диссертаций на соискание ученых степеней:

1. Калмин О.О. Частота встречаемости патологии щитовидной железы в условиях различной степени минерализации питьевой воды в районах Пензенской области // Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны: II Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых / Материалы. Пенза: Изд-во ПГУ, 2012. С. 82-86.
2. Калмин О.О. Калмина О.А. Анализ патологии щитовидной железы у жителей Пензенской области в условиях повышенной минерализации питьевой воды // Актуальные проблемы науки и образования: XXIII научно-практическая конференция, посвященная 150-летию со дня рождения П. А. Столыпина / Труды, в 2 т. Пенза: Изд-во ПГУ, 2012. Т. 1. С. 210-213.
3. Калмин О.О., Калмин О.В. Структура патологии щитовидной железы в Пензенской области в 2011–2012 гг. // Вестник Пензенского государственного университета. 2013. № 1. С. 78-83.
4. Калмин О.О., Калмин О.В. Морфологическая характеристика узловой зобной трансформации щитовидной железы // Актуальные проблемы медицинской науки и образования: IV Межрегиональная научная конференция / Материалы. Пенза: Изд-во ПГУ, 2013. С. 59-64.

5. Калмин О.О. Частота патологии щитовидной железы в г. Пензе и Пензенской области в 2011-2012 гг. // VII Международная научная конференция молодых ученых-медиков / Материалы, в 3 т. Курск: Изд-во КГМУ, 2013. Т. 1. С. 515-519.
6. Калмин О.О., Калмин О.В. **Особенности микроструктуры щитовидной железы при некоторых видах ее патологии** // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2013. № 4 (28). С. 103-111.
7. Калмин О.О., Калмин О.В. Морфологические особенности щитовидной железы при некоторых видах тиреоидной патологии // Современные проблемы отечественной медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской области: III Международная научно-практическая конференция / Материалы. Пенза: Изд-во ПГУ, 2013. С. 291-296.
8. Калмин О.О. Калмин О.В. **Математическое моделирование показателей структуры щитовидной железы при тиреоидной патологии** // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. Т. 10. № 1. С. 38-44.
9. Калмин О.О. Калмина О.А. **Сравнительный морфометрический анализ щитовидной железы в патологических состояниях** // Морфология. 2014. № 3. С. 85-86.
10. Калмин О.О. Калмин О.В. Применение дискриминантного анализа в морфологической диагностике патологии щитовидной железы // Медико-физиологические проблемы экологии человека: V Всероссийская конференция с международным участием / Материалы. Ульяновск, 2014. С. 89-90.
11. Калмина О.А., Калмин О.О. **Взаимосвязь содержания микроэлементов окружающей среды и частоты тиреоидной патологии у жителей Пензенской области** // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2015. № 1 (33). С. 34-44.
12. Калмин О.В., Хайруллин Р.М., Калмин О.О. **Корреляционные отношения минеральной загрязненности окружающей среды и тиреоидной патологии у жителей Пензенской области** // Якутский медицинский журнал. 2015. № 2 (50). С. 79-81.
13. Калмин О.О. Изучение влияния содержания микроэлементов окружающей среды на частоту тиреоидной патологии // X Международная (XIX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых / Материалы. Москва, 2015. С. 630.
14. Калмин О.О. Морфометрический анализ щитовидной железы при различных формах ее патологии // Фундаментальная наука и клиническая меди-

цина - Человек и его здоровье: XVIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 20-летию медицинского факультета СПбГУ / Тезисы. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2015. С. 225-226.

15. Калмин О.В., Калмин О.О. Морфометрическая характеристика щитовидной железы при различных формах ее патологии // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2015): V Международная научная конференция / Сборник статей. Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. С. 25-27.
16. Калмин О.О., Калмина О.А. Выявление закономерностей влияния минерализации компонентов окружающей среды на частоту тиреоидной патологии у жителей Пензенской области // Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2015. Т. 5. № 7. С. 1044-1048.
17. Хайруллин Р.М., Калмин О.В., Калмин О.О. **Особенности структуры щитовидной железы при тиреоидной патологии** // Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Т. 11. № 2. С. 113-117.
18. Калмин О.В., Чаиркин И.Н., Калмин О.О. **Анализ структуры тиреоидной патологии в 2011-2012 гг. В Пензе и Пензенской области** // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016. № 3 (39). С. 120-131.
19. Калмин О.В., Чаиркин И.Н., Калмин О.О. **Имуногистохимическое исследование фолликулярных опухолей щитовидной железы** // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017. № 1 (41). С. 28-38.
20. Калмин О.В., Калмин О.О. Использование иммуногистохимических методов в диагностике опухолей щитовидной железы // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2017): VI Международная научная конференция / Сборник статей. Пенза: Изд-во ПГУ, 2017. С. 35-39.

### **Апробация работы**

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на II Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны» (Пенза, 2012); XXIII научно-практической конференции, посвященной 150-летию со дня рождения П. А. Столыпина (Пенза, 2012); IV Межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2013); VII Международной научной конференции молодых

ученых-медиков (Курск, 2013); III Международной научно-практической конференции «Современные проблемы отечественной медико-биологической и фармацевтической промышленности» (Пенза, 2013); XII конгрессе международной ассоциации морфологов и VII съезде Всероссийского научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (Тюмень, 2014); V Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2014); X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2015); XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, посвященной 20-летию медицинского факультета СПбГУ (Санкт-Петербург, 2015); V Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2015); научной интернет-конференции «Современные аспекты макро- и микроморфологии», посвященной 90-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Сперанского Валентина Сергеевича (Саратов, 2015); VI Международной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2017).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

### **Заключение**

Диссертационная работа О.О. Калмина на тему «Морфологическая, иммуногистохимическая и морфометрическая характеристика зоба, аденом и карцином щитовидной железы» по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013. (в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016.) и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Калмина Олега Олеговича на тему «Морфологическая, иммуногистохимическая и морфометрическая характеристика зоба, аденом и карцином щитовидной железы» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 14.03.02 – Патологическая анатомия.



Заключение принято на совместном заседании кафедр «Анатомия человека», «Клиническая морфология и судебная медицина с курсом онкологии», «Физиология человека» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки РФ.

Присутствовало на заседании 20 чел.

Результаты голосования: «за» - 20 чел., «против» - нет, «воздержались» - нет, протокол № 6 от 15 января 2018 г.

Заведующая кафедрой «Клиническая морфология и судебная медицина с курсом онкологии» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» к.м.н., доцент

М.Г. Федорова

Подпись доц. М.Г. Федоровой заверяю.

Ученый секретарь ИГи



О.С. Дорофеева