

ВИСНОВОК

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів
дисертації Підченко Наталії Сергіївни**

«ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ»

**на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина
з галузі знань 22 Охорона здоров'я**

1. Обґрунтування вибору теми дослідження та її зв'язок із планами наукових робіт університету.

Проблема лікування та подальшого післялікувального моніторингу раку щитоподібної залози (РЩЗ) — одна з найактуальніших проблем сучасної радіології та онкології. За останні 30 років відзначається підвищення рівня захворюваності на РЩЗ майже вдвічі. Особливо високий темп поширення захворюваності відзначається внаслідок значної кількості випадків диференційованих варіантів пухлини (90–95 %) — папілярного та фолікулярного раку. Проблема ефективності лікування злоякісних новоутворень щитоподібної залози та їхнього метастазування пов'язана не тільки з морфологічними, клінічними та молекулярно-біологічними особливостями самих пухлин, а також із недостатнім вивченням впливу чинників ризику, зокрема, інсулінорезистентності (ІР), абдомінального ожиріння, збільшення індексу маси тіла, високої калорійності раціону та зменшення вживання поліненасичених жирів, канцерогени довкілля, які значуще пов'язані з молекулярними змінами, специфічними для РЩЗ. Для оцінювання ризику несприятливих результатів лікування захворювання та індивідуальної корекції тактики лікування нині триває пошук різних маркерів

прогнозу та рецидивування (зокрема, і молекулярно-генетичних) та нових підходів до індивідуалізації лікування ПРЩЗ.

У зв'язку із цим визнано важливим дослідження ролі ІР як потенційного чинника ризику та прогнозу розвитку рецидивування у хворих на тиреоїдну карциному.

Відомо, що інсулін-сенсibiliзатори можуть сприятливо впливати на перебіг ПРЩЗ в інсулінорезистентних пацієнтів, одним із яких є метформін. Поміж багатьох ефектів метформін зменшує печінковий глюконеогенез, тим самим знижуючи рівень циркулюючого інсуліну; зменшує ІР. Також метформін є активатором аденозин-монофосфатактивуючої протеїнкінази (АМРК), який спричиняє пригнічення mTOR внаслідок прямого фосфорилування, що активує комплекс TSC1/TSC2, який призводить до зниження рівня білка, і тим самим зменшує зростання новоутворень.

Зважаючи на викладене, отримання адекватної характеристики ПРЩЗ у хворих з ІР з огляду на світовий досвід і власні дослідження дасть змогу розв'язати актуальну проблему підвищення ефективності комплексного лікування ПРЩЗ та зменшення рецидивування пухлини.

Отже, розроблення науково обґрунтованих рекомендацій на тлі отримання нових знань про особливості молекулярно-морфологічних характеристик пухлини дасть змогу підвищити ефективність комплексного протипухлинного лікування ПРЩЗ у хворих з ІР.

Таким чином, **мета дослідження** полягала в підвищенні ефективності комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю шляхом обґрунтування використання метформіну, зважаючи на особливості системи інсуліноподібних факторів росту, вміст інсуліну.

Відповідно до поставленої мети сформульовані такі **завдання дослідження:**

1. Проаналізувати стан вуглеводного обміну у хворих на ПРЩЗ за клініко-лабораторними показниками (цукор крові натще, інсулін, С-пептид,

індекс Нома, глікозильований гемоглобін), зокрема, частоту виявлення ІР, та провести аналіз зв'язку цих показників з морфологічними характеристиками.

2. Визначити експресію ключових компонентів системи інсуліноподібного фактора росту (ІФР-I) у сироватці крові хворих на папілярний рак щитоподібної залози та оцінити вплив метформіну на рівень ІФР-I в процесі протипухлинного лікування.

3. Проаналізувати особливості рецидивування пухлини папілярного раку щитоподібної залози залежно від клініко-морфологічними характеристики первинної пухлини

4. Оцінити рівні інсуліноподібного фактора росту (ІФР-2) та визначити його роль в прогнозуванні пухлинної агресії та рецидивування.

5. Індивідуалізувати програму протипухлинного комплексного лікування з використанням метформіну у хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю на підставі отриманих даних.

6. Оцінити ефективність комплексного протипухлинного лікування в поєднанні з метформіном у хворих на ПРЩЗ з інсулінорезистентністю.

Об'єктом дослідження у дисертаційній роботі було: комплексне лікування папілярного раку щитоподібної залози у хворих з інсулінорезистентністю та без останньої.

Предмет дослідження: інсулінорезистентність, експресія інсуліноподібних факторів росту, вплив метформіну на ефективність лікування папілярного раку щитоподібної залози.

Методи дослідження: комплекс клінічних, анамнестичних (аналіз історій хвороб), біохімічних (цукор крові натще, інсулін, С-пептид, індекс Нома, глікозильований гемоглобін), гістологічних, імуногістохімічних, імуноферментних (ІФР-I, ІФР-II), променевих (ультразвукове дослідження, спіральна рентгенівська комп'ютерна томографія), радіонуклідних (сцинтиграфія з ^{131}I та $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом) досліджень, статистичні методи обробки результатів.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ХНУ імені В.Н. Каразіна за темою «Удосконалення діагностики та індивідуалізація лікування у онкологічних хворих», шифр НДР: MF 2-20, № держреєстрації НДР:0120U105762, а також відповідно до плану науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробка нових технологій індивідуалізації комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози з інсулінорезистентністю» (номер державної реєстрації: 0119U102523), де автор була відповідальним виконавцем.

Наукові положення, розроблені особисто дисертантом, та їх новизна.

Наукова новизна результатів дослідження, отриманих особисто здобувачем, полягає у наступному:

У дисертаційній роботі наведено нове рішення науково-практичної задачі в онкології – підвищення ефективності комплексного лікування хворих на папілярний рак щитоподібної залози (ПРЦЗ) з ІР шляхом обґрунтування використання метформіну на тлі особливостей системи інсуліноподібних факторів росту та рівню інсуліну.

Доповнено наукові дані щодо частоти ІР у хворих на ПРЦЗ перед проведенням спеціального лікування, а саме, РЙТ, яка призводить до компенсаторної гіперінсулінемії та гіперсекреції ІФР-1.

Отримано новітні знання щодо ролі кореляційного зв'язку між рівнями ІФР-1, інсуліну та індексу НОМА-ІР в процесі комплексного лікування з додаванням метформіну хворим на ПРЦЗ з ІР. Доведено ефективність метформіну щодо подолання ІР та зниження рівня ІФР-1.

Вперше у всіх хворих на ПРЦЗ без ІР виявлено достовірне збільшення індексу НОМА-ІР у 1,3–1,5 раза в динаміці протипухлинного лікування між

першим та другим курсами РІТ, що свідчить про наростання ІР, особливо в групах хворих з більш агресивними формами пухлини.

Доведено, що включення метформіну до стандартної схеми протипухлинної терапії в групі хворих на ПРЦЗ з ІР, сприяє зниженню індексу НОМА-ІР у 1,5 раза до досягнення референтних значень, що сприяє подоланню ІР та суттєво підвищує ефективність протипухлинної терапії.

Науково-обґрунтовано, що компонент інсуліноподібного фактору росту (ІФР-2) є маркером негативного прогнозу щодо ризику розвитку метастатичного ураження ПРЦЗ.

Вперше обґрунтовано і визначено ефективність розробленої індивідуалізованої програми лікування хворих на ПРЦЗ з ІР з додаванням метформіну, що дає змогу зменшити або подолати ІР і дає можливість підвищити результативність протипухлинного лікування .

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Здобувач самостійно провела інформаційний пошук наукової літератури за темою дисертації, підготувала аналітичний огляд літератури з проблеми дослідження. Формулювання мети, завдань, висновків та практичних рекомендацій проводилось разом із керівником дисертаційної роботи. Автор провела ретроспективний аналіз клінічного матеріалу з історій хвороб, які зберігаються в архіві ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», біохімічних та морфологічних показників ІР у хворих на ПРЦЗ. Здобувач брала участь у лікуванні хворих із використанням метформіну. За консультативною допомогою наукового керівника автор провела оброблення отриманих первинних даних. Здобувач самостійно написала та оформила розділи дисертації, сформулювала висновки. У спільних публікаціях з іншими дослідниками автору належать частини, що стосуються теми дисертації.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються.

Обґрунтованість та достовірність наукових результатів, одержаних Підченко Н.С., при проведенні досліджень за темою дисертаційної роботи, забезпечується використанням новітніх підходів і методів на підставі оцінки клініко-лабораторних параметрів хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ) з інсулінорезистентністю, розроблено індивідуалізовану програму протипухлинного комплексного лікування з використанням метформіну.

Основні результати дисертаційного дослідження опубліковані в індексованих наукових журналах та доповідалися на міжнародних наукових конференціях. Висновки дисертаційної роботи є обґрунтованими.

Рівень теоретичної підготовки здобувача, його особистий внесок у вирішення конкретного наукового завдання.

Дисертантом розроблено та обґрунтовано доцільність впровадження індивідуалізованої програми комплексного протипухлинного лікування в поєднанні з метформіном у хворих на РЩЗ з ІР. Визначення мети та завдань дослідження, застосування сучасних методів спільно з науковим керівником систематизовано та проаналізовано, визначено та опрацьовано результати дослідження, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації. Здобувач показала високий рівень обізнаності з результатами наукових досліджень інших учених за темою дисертації. У спільних публікаціях з іншими дослідниками автору належать частини, що стосуються теми дисертації. Автором визначено й здійснено комплексну лікувально-діагностичну програму.

Наукове та практичне значення роботи.

Вирішено актуальне наукове завдання – доведено важливість комплексу діагностичних заходів щодо виявлення ІР у хворих на ПРЦЗ на етапах протипухлинного лікування для своєчасного корегування виявлених порушень. Обґрунтовано доцільність визначення інсуліноподібних факторів росту (ІФР-2) для прогнозу пухлинної агресії та рецидивування у хворих на ПРЦЗ з ІР. Розроблено та обґрунтовано доцільність впровадження індивідуалізованої програми комплексного протипухлинного лікування в поєднанні з метформіном у хворих на ПРЦЗ з ІР. Результати дисертаційної роботи впроваджено у клінічну практику ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» та педагогічний процес кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Практичні рекомендації

Комплекс діагностичних заходів щодо виявлення інсулінорезистентності у хворих на ПРЦЗ на етапах протипухлинного лікування є незаперечно важливим для своєчасного корегування виявлених порушень, що є доведеним за результатами дослідження.

Є доцільним визначення інсуліноподібних факторів росту (ІФР-2) для прогнозу пухлинної агресії та рецидивування у хворих на ПРЦЗ з інсулінорезистентністю.

Для індивідуалізації комплексного протипухлинного лікування розроблено та обґрунтовано програму лікування з додаванням метформіну хворим на ПРЦЗ з інсулінорезистентністю.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. **Підченко НС.** Застосування L-тироксину при лікуванні патологій щитоподібної залози та проблеми контролю терапії (огляд літератури. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2020; 28(4): 387-402. doi: 10.46879/ukroj.4.2020.387-402 *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*
2. **Pidchenko NS, Krasnoselskyi MV, Mitriaieva NA, Grebenik LV, Astapieva OM, Grushka GV, Paskevych OI, Fedulenkova YY, Myroshnychenk MS.** Insulin-like growth factors in the serum of patients with papillary thyroid cancer. *Wiadomości Lekarskie.* 2021;74(8):1925-1930. doi: 10.36740/WLek202108126 *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел із зазначеної проблеми, виконано набір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку)*
3. **Pidchenko NS, Astapieva OM, Vasyliiev LY, Grushka GV, Paskevych OI, Pushkar OS, Pidlisnyi RA, Fedulenkova YY, Myroshnychenko MS.** Aggressive course of differentiated thyroid gland cancer in a patient with insulin resistance: case analysis from practice. *Wiadomości Lekarskie.* 2022; 75(11 pt 2): 2878-2883. doi: 10.36740/WLek202211227 *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*
4. **Підченко НС, Васильєв ЛЯ, Астап'єва ОМ.** Показники вуглеводного обміну у динаміці протипухлинного лікування з використанням метформіну у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2023; 31(4)6: 427-439.

doi:10.46879/ukroj.3.2020.00-00 (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел із зазначеної проблеми, виконано набір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. **Підченко НС, Мітряєва НА.** Вміст інсуліноподібних факторів росту в крові у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. У: Актуальні питання сучасної медицини. Матер. XVIII міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців, присвяченої 25-річчю від дня заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (м. Харків 22–22 квітня 2021 р.), Харків, 2021, с. 128-129. (Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)
2. **Підченко НС, Астап'єва ОМ, Грушка ГВ.** Взаємозв'язок між статевими гормонами екстрену та передачею сигналів інсуліноподібного фактора росту у хворих на папілярний рак щитоподібної залози. В: Сучасні питання променевої діагностики та радіонуклідного лікування в онкології та терапії. Матер. науково-практ. конф. (м. Харків, 25 травня 2021 р. Харків, 2021, с. 16-17. (Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)
3. **Астап'єва ОМ, Ткаченко ГІ, Підченко НС.** Агресивний перебіг місцево розповсюдженого диференційованого тироїдного раку (клінічний випадок). Мат. VIII з'їзду українського товариства фахівців з ядерної медицини (18-19 вересня 2023 р), с. 57–58. (Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)
4. **Васильєв ЛЯ, Підченко НС, Мітряєва НА.** Деякі компоненти інсуліноподібного фактору росту при папілярному раку щитовидної залози

Мат. VIII з'їзд Українського товариства фахівців з ядерної медицини (18-19 вересня 2023 р), с. 64–65. *(Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

5. **Pidchenko NS**, Krasnoselskyi MV, Mitriaieva NA, Hrebinyk L, Astapieva O, Hrushka H, Dunaieva IP, Paskevich OI, Fedulenkova YuYa. The role of the signaling system of insulin-like growth factors in the progress of papillar thyroid cancer. In: Scientific Collection «InterConf». 2022; 119: 124–132. Available from: <https://archive.interconf.center/index.php/conference-proceeding/article/view/1079> *(Здобувачу належить ідея дослідження, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

Оцінка мови та стилю дисертації.

Матеріал дисертації викладено в логічній послідовності та доступно для сприйняття. Дисертація написана науковим стилем мовлення, структура дисертації відповідає алгоритму здійсненого автором дослідження. Зміст, структура, оформлення дисертації та кількість публікацій відповідають вимогам відповідно постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» (постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, зі змінами, внесеними згідно з постановою Кабінету Міністрів України від 21.03.2022 року № 341).

Відповідність змісту дисертації спеціальності з відповідної галузі знань, з якої вона подається до захисту.

За своїм фаховим спрямуванням, науковою новизною і практичною значимістю дисертаційна робота Підченко Н.С. відповідає спеціальності 222

– Медицина. Здобувачем повністю виконано освітню та наукову складову освітньо-наукового рівня вищої освіти.

Рекомендація дисертації до захисту.

Враховуючи високий рівень виконаних досліджень, а також актуальність теми роботи, наукову новизну результатів та практичне значення, робота Підченко Наталії Сергіївни на тему «Профілактика ранніх та лікування пізніх променевих ушкоджень шкіри з використанням фотомагнітної та фотодинамічної терапії (клініко-експериментальне дослідження)» рекомендується до захисту в спеціалізованій вченій раді для здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина з галузі знань 22 – Охорона здоров'я.

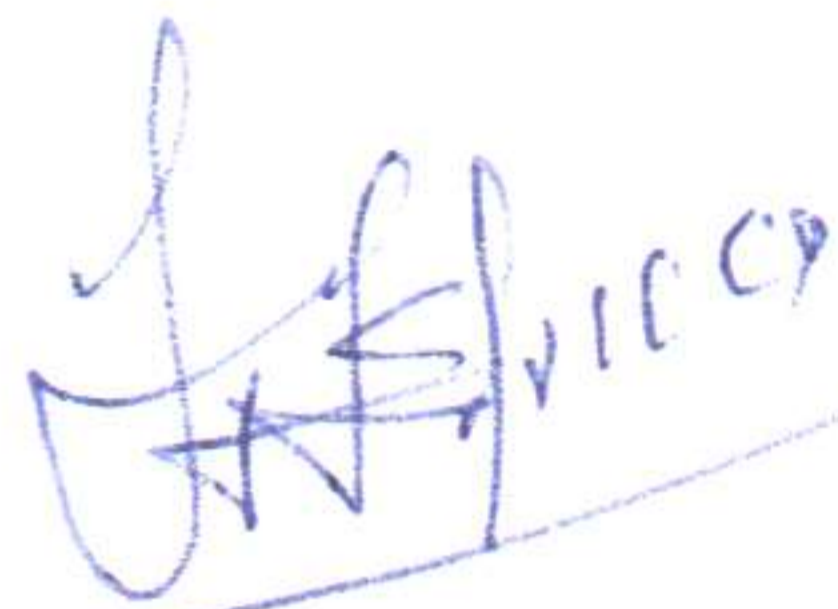
Головуючий

доктор медичних наук,

професор, завідувач

кафедри онкології, радіології

та радіаційної медицини



Микола КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ

Секретар,

асистент кафедри онкології,

радіології та радіаційної медицини



Микита ГАВРИЛЕНКО

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу
кадрів

