

DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-1.54

Значення передопераційної цитологічної діагностики у виконанні завдань Українсько-Американського проєкту дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні, спричинених аварією на Чорнобильській АЕС

Ю.М. Божок,
Г.В. Зелінська,
В.М. Шпак

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України

Резюме. Найбільша в історії людства техногенна катастрофа 1986 р. на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), яка призвела до масштабного викиду значної кількості радіонуклідів йоду в атмосферу та опромінення великої популяції, надала унікальну можливість вивчення впливу іонізуючого випромінювання на здоров'я людей. Основним довгостроковим наслідком аварії на ЧАЕС стало різке збільшення захворюваності на рак щитоподібної залози (ЩЗ) у мешканців радіоактивно забруднених територій України, що зумовило низку вітчизняних і міжнародних досліджень. Для вивчення наслідків опромінення за співробітництва ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та Національного інституту раку США (National Cancer Institute, USA) було започатковано «Українсько-Американський Науковий проєкт вивчення раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС». **Метою** нашої роботи стала оцінка внеску передопераційної цитологічної діагностики в ефективність моніторингу, діагностики та лікування пухлин ЩЗ, а саме папілярної тиреоїдної карциноми (ПТК) у пацієнтів із когорти Українсько-Американського проєкту. **Матеріал і методи.** Усі сонографічно підозрілі ураження ЩЗ направляли на проведення тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) із подальшим цитологічним дослідженням. Пунктати фіксували метанолом та забарвлювали за Романовським-Гімза. Цитологічні висновки формували згідно з системою

цитологічних звітів – Bethesda. **Результати.** За період 1998-2023 рр., у рамках Українсько-Американського когортного дослідження, у 197 прооперованих членів когорти, яким виконали передопераційну ТАПБ, післяопераційне гістопатологічне дослідження встановило ПТК. У 81,7% із них цитологічно було також виявлено ПТК або підозру на неї, у 14,72% цитологічно виявлена фолікулярна неоплазія (ФН). Залежно від того, чи вважалася цитологічна інтерпретація ФН «позитивною» чи «негативною», чутливість цитологічного визначення ПТК ЩЗ становила 96,4% та 81,7% відповідно. Не було виявлено різниці за цитоморфологічними характеристиками ПТК між пацієнтами з когорти та пацієнтами з вільних від радіаційного забруднення територій. Аналіз частоти мікроядер у тиреоцитах пунктатів ПТК пацієнтів виявив відсутність залежності між опроміненням радіоактивним йодом та появою мікроядер в епітеліальних клітинах ПТК. Показана суттєва статистично вірогідна різниця в частоті появи мікроядер між ПТК та доброякісними вузлами з А-клітин ($p < 0,01$). Отримані результати свідчать, що мікроядра можуть бути використані як маркер малігнізації епітелію в складних для цитологічної діагностики випадках відсутності псевдовключень цитоплазми в ядро. **Висновки.** Чутливість цитологічного визначення ПТК в Українсько-Американському когортному дослідженні раку ЩЗ за період 1998-2023 рр. становила 96,4% та 81,7% відповідно, залежно від того, чи вважалася цитологічна інтерпретація ФН «позитивною» чи «негативною». Аналіз цитологічних препаратів утворень пацієнтів із когорти та пацієнтів із «чистих» або вільних від радіаційного забруднення територій не виявив між ними різниці за цитоморфологічними характеристиками, включаючи наявність мікроядер у ПТК ЩЗ. Мікроядра не можна розглядати як маркер «радіаційних карцином», але можна використовувати як цитологічний маркер малігнізації А-клітин, оскільки існує статистично вірогідне збільшення їхньої кількості в ПТК.

Ключові слова: цитологічна діагностика, тонкогількова аспіраційна пункційна біопсія, папілярна тиреоїдна карцинома, Українсько-Американське когортне дослідження.

Результатом аварії на ЧАЕС було потрапляння значної кількості радіоактивних речовин у навколишнє середовище. Радіоактивні ізотопи йоду, переважно ^{131}I , стали основним дозоутворювальним чинником для населення, особливо дітей та підлітків. Найважливішим наслідком катастрофи для здоров'я стало величезне збільшення кількості випадків раку ЩЗ, переважно ПТК, серед тих, хто зазнав опромінення в дитинстві та підлітковому віці [1, 2]. Через 4-5 років після аварії науковці України та Білорусії опублікували дані про драматичне зростання числа випадків раку ЩЗ серед дитячого населення в регіонах, найближчих до ЧАЕС [3-5].

Це стало передумовою для розгортання широкомасштабного довготривалого аналітичного дослідження ризику раку ЩЗ. Для вивчення віддалених наслідків опромінення в ранньому віці, було проведено проспективне когортне дослідження в рамках Українсько-Американської програми «Науковий проєкт вивчення раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» за участю ДУ «Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (ІЕОР, Україна) і Національного інституту раку США (National Cancer Institute, NCI, USA).

Раніше було показано, що група учасників проєкту з вузловими утвореннями ЩЗ, які пройшли ТАПБ з приводу тиреоїдної патології, є репрезентативною для всієї когорти, оскільки відсутнє селективне вибуття за дозою опромінення ЩЗ та статтю учасника, віком і типом місця проживання на момент аварії на ЧАЕС [6].

Першим етапом сучасного алгоритму діагностики та лікування пухлин ЩЗ є цитологічна передопераційна цитологічна діагностика, що дозволяє ефективно визначити основні типи злоякісних новоутворень ЩЗ [7-9].

Метою роботи стала оцінка внеску передопераційної цитологічної діагностики в ефективність моніторингу, діагностики та лікування пухлин ЩЗ у пацієнтів із когорти Українсько-Американського проєкту, а саме ПТК.

Матеріал і методи

Пацієнтів зазначеної когорти обстежували на наявність утворень ЩЗ, за допомогою пальпації та ультразвукового дослідження. Усі сонографічно підозрілі ураження (на основі гіпоехогенності, неправильної форми/контуру, наявності мікрокальцифікатів, вертикальної

орієнтації), направляли на проведення ТАПБ із подальшим цитологічним дослідженням. ТАПБ утворів ЩЗ проводили під ультразвуковим контролем використовуючи голку 21-го калібру. Наявність достатньої кількості епітеліальних клітин визначалася на місці за допомогою дослідження цитологом нативних (незбарвлених) мазків із діафрагмою конденсора світлового мікроскопа зменшеною до 50% апертури. Мазки фіксували протягом 5 хвилин у метанолі, а потім 30 хвилин забарвлювали барвником Романовського-Гімза, розведеним у 0,067 М фосфатному з рН=6,4. Адекватними вважались пункції, які давали 2 мазки з щонайменше 8-10 групами добре збережених фолікулярних епітеліальних клітин. Цитологічні висновки формували згідно з системою цитологічних звітів – Bethesda (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology – BSRTC), яка є міжнародним стандартом термінології для опису результатів ТАПБ ЩЗ [7, 8]. Пацієнтів направляли на хірургічне втручання, якщо результати ТАПБ були підозрілими на наявність ПТК чи ФН. Наявність мікроядер визначали за допомогою планохроматичного об'єктиву $\times 40$. Для визначення відсотка клітин із мікроядрами досліджували 400 або 1000 клітин (у різних серіях).

У нашому аналізі до уваги бралися виключно результати останньої перед хірургічним лікуванням ТАПБ. Через те, що під час завершальної процедури ТАПБ було пропунктовано від одного до 4 вузлів, аналізувались цитологічні висновки для 197 окремих вузлів В підрахунки включені випадки, в яких пунктували 1-2 вузли. У випадках за наявності 2 вузлів, гістологічний діагноз ідентифікувався відносно кожного з них.

Статистичне опрацювання виконували, використовуючи непараметричний метод Колмогорова-Смирнова та метод кореляційного аналізу за Спирменом. Розрахунки виконані в пакеті Statistics.12. Різницю в результатах вважали вірогідною за $p < 0,05$.

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964-2013). Комісія з біомедичної етики

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 48/6-КЕ від 25.03.2024) порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила.

Результати та обговорення

Протягом періоду спостереження основна когорта мала чотири активні скринінги обстеження в період 1998-2023 рр. та налічувала 13 209 пацієнтів, співвідношення жінок-чоловіків було наступним: 6499 чоловіків та 6710 жінок. ТАПБ утворів ЩЗ була проведена 1443 особам, серед яких 407 чоловіків та 1036 жінок. Кількість процедур ТАПБ становила 2478, співвідношення чоловіків до жінок – 4/25. Загальна кількість пропунктованих утворів - 3240.

На 25.02.2026 було прооперовано 428 осіб. Серед прооперованих осіб, 357 була проведена доопераційна ТАПБ, серед них було 114 чоловіків та 243 жінок. У 234 з них після операції гістологічно було діагностовано рак ЩЗ, при цьому у 222 пацієнтів була верифікована гістологічно ПТК. 12 прооперованих особам ТАПБ не проводилась.

Для визначення ефективності передопераційної цитологічної діагностики використовується декілька статистичних показників – чутливість, специфічність, прогностична цінність та інші. Серед них чутливість – це співвідношення кількості визначених за допомогою ТАПБ випадків певного типу новоутворень до гістологічно визначених після операції новоутворень такого типу у хворих, які проходили. У **таблиці 1** представлено розподіл різних категорій цитологічних висновків для новоутворень, які надалі були прооперовані.

Оскільки цитологічний висновок «Фолікулярна неоплазія» (Bethesda-4) не дозволяє диференціювати доброякісні та злоякісні пухлини мікрофолікулярної будови, деякі автори вважають ФН «позитивним» висновком, яке включає великий ризик малігнізації та потребує оперативного видалення утвору. Водночас, інші автори вважають подібну цитологічну категорію «негативною» [9, 10]. У нашому дослідженні окремо представлені результати аналізу з використанням кожного з зазначених вище підходів (**Табл. 2**).

Таблиця 1. Розподіл цитологічних заключень для вузлів із морфологічним діагнозом ПТК**Table 1.** Distribution of cytological findings for nodes with a morphological diagnosis of PTC

Група цитологічних діагнозів Group of cytological diagnoses	Кількість осіб, n (%) Number of persons, n (%)
Доброякісні вузли (Бетесда-2) Benign nodes (Bethesda-2)	7 (3,55)
Фолікулярна неоплазія або підозра на неї (Бетесда-4) Follicular neoplasm or suspicion on of it (Bethesda-4)	29 (14,72)
Підозра на ПТК (Бетесда-5) Suspicion on papillary thyroid carcinoma (Bethesda-5)	62 (31,47)
ПТК (Бетесда-6) Papillary thyroid carcinoma (Bethesda-6)	99 (50,26)
Разом In total	197 (100,00)

Таблиця 2. Загальна чутливість цитологічного визначення ПТК відповідно до використання двох підходів до цитологічної інтерпретації ФН**Table 2.** Overall sensitivity of cytological detection of papillary thyroid cancer according to the use of two approaches to cytological interpretation of follicular neoplasm

Підхід Approach	Чутливість Sensitivity
ПТК+ підозра на ПТК PTC + suspicion of PTC	$(99+62/197) \times 100\%$ 81,7%
ПТК + підозра на ПТК + ФН PTC + suspicion of PTC + Follicular neoplasm	$(99+62+29/197) \times 100\%$ 96,4%

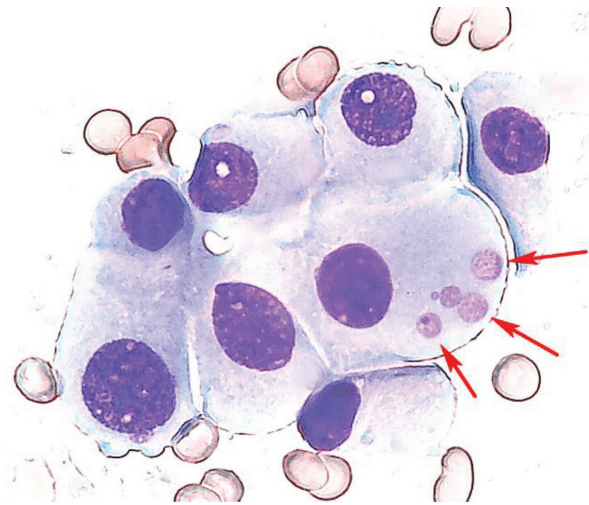
Коли ми розглядали ФН як «позитивний» результат, загальна чутливість була високою (96,4%), коли ФН розглядали як «негативний» результат, чутливість знизилася до 81,7%. За даними світової літератури, показники чутливості для раку ЩЗ коливаються в межах 60–95% [11, 12].

Аналіз цитологічних препаратів, отриманих у результаті ТАПБ прооперованих згодом утворень пацієнтів із когорти та пацієнтів із вільних від радіаційного забруднення територій не виявив між ними різниці за цитоморфологічними характеристиками ПТК. Цитологічні мазки пункційного матеріалу ПТК членів когорти демонстрували типові показники ПТК – неправильну форму ядра, порошокподібний хроматин, внутрішньоядерні псевдовключення, чіткі

межі клітин, характерне розташування клітин в епітеліальних шарах та інш.

Як відомо, у пацієнтів, яких лікували зовнішніми дозами радіотерапії 25–40 Гр [13], або внутрішньо терапевтичними дозами ^{131}I , що зазвичай складають до 100 Гр для ЩЗ [14, 15], відбуваються серйозні ядерні та цитоплазматичні зміни у фолікулярних клітинах. Ми не спостерігали таких змін у членів когорти, ймовірно тому, що вони отримували значно меншу середню дозу опромінення – 0,79 Гр [16]. Іншими словами, результати наших досліджень не надали переконливих доказів наявності специфічних цитологічних ознак для радіаційно-асоційованих злоякісних новоутворень ЩЗ.

Наша наступна спроба знайти цитологічні особливості, пов'язані з радіаційно-асоційованими ураженнями ЩЗ, була зосереджена на мікроядрах, оскільки ці структури часто спостерігаються при раку [17], а частота їх появи в клітинах людини зростає зі збільшенням дози іонізуючого опромінювання [18, 19]. Це невеликі субклітинні структури округлої форми, оточені мембраною і зазвичай розташовані поблизу ядра клітини (Рис. 1).

**Рис. 1.** Мікроядра (вказані стрілкою) в клітині епітелію з пунктату ПТК. Забарвлення за Романовським-Гімза. Об. 100, ок.3,3.**Fig. 1.** Micronuclei (indicated by an arrow) in an epithelial cell from a punctate of papillary thyroid carcinoma. Romanovsky-Giemsa staining. Volume 100, approx. 3,3.

Наразі вважається, що мікроядра містять генетичний матеріал, втрачений із геному через порушення сегрегації хромосом під час поділу клітин [20]. Також відомо, що терапія за допо-

могою ^{131}I призводить до збільшення частоти мікроядер у лімфоцитах периферичної крові [21].

Дослідження *in vitro* на лініях клітин, чутливих до тиреоїдних гормонів показали, що утворення клітин із мікроядрами лінійно залежало від концентрації $^{125}\text{I}\text{-T}_3$ в культуральному середовищі та здатності клітин поглинати мічений гормон [22]. Також було встановлено збільшення частоти бінклеарних лімфоцитів із мікроядрами в дітей, які проживають на територіях, забруднених ^{137}Cs після аварії на ЧАЕС [23]. Що стосується мікроядер у тиреоцитах, то на час проведення наших досліджень була відома лише одна робота, в якій повідомлялось про наявність мікроядер у клітинах фолікулярного епітелію в пунктах токсичних зобів, карцином та ділянок лімфоцитарного тиреоїдиту [24]. На жаль, у цій роботі не подано конкретних цифр частот, з якими зустрічаються мікроядра в різних типах новоутворень ЩЗ.

Виходячи з викладеного вище можна припустити, що в пацієнтів, які мали в анамнезі вплив радіоактивного йоду, спостерігатиметься збільшення частоти появи мікроядер у клітинах ПТК. Для перевірки цього припущення ми провели порівняння частот появи мікроядер у фолікулярному епітелії карцином ЩЗ пацієнтів, які перебували з тими, що не перебували під дією радіоактивного йоду.

Було проведено два дослідження, у першому з яких підраховували відсоток клітин із мікроядрами серед 400 тиреоцитів у пунктах кожної з 49 ПТК, 34 яких належали пацієнтам, що перебували в зоні забруднення радіоактивним йодом під час аварії на ЧАЕС (Житомирській, Київській, Чернігівській, Рівненській областях), а 15 – знаходились поза цією зоною (Вінницька, Одеська, Івано-Франківська, Миколаївська, Херсонська, Донецька, Чернівецька, Хмельницька область та Крим). Як видно з **рисунка 2**, вірогідної різниці між зазначеними групами щодо відсотка тиреоцитів із мікроядрами немає ($t=1,044, p>0,3$).

Аналогічні підрахунки було зроблено в другому дослідженні, але тут підраховували відсоток клітин із мікроядрами серед 1000 тиреоцитів у пунктах кожної з 37 ПТК. 26 із них належали пацієнтам, що перебували в зоні, забрудненій радіоактивним йодом під час аварії на ЧАЕС (Київська, Черкаська, Житомирська, Чернігівська області). Інші 11 пацієнтів знаходились у «чистих» областях – Полтавській, Сумській,

Миколаївській, Дніпропетровській та Криму). Як видно з **рис. 3**, і в цьому дослідженні не спостерігається вірогідної різниці між зазначеними групами ($t=0,62032, p>0,5$).

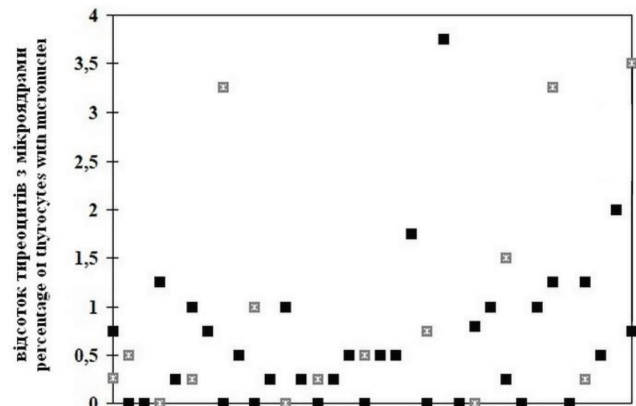


Рис. 2. Розподіл ПТК за відсотком клітин фолікулярного епітелію з мікроядрами в пацієнтів, що перебували (чорні квадрати) та не перебували (сірі квадрати) на радіаційно забруднених територіях (1-ше дослідження).

Fig. 2. Distribution of papillary thyroid carcinomas by percentage of follicular epithelial cells with micronuclei in patients who were (black squares) and did not (gray squares) in areas contaminated with radioactive iodine (Study 1).

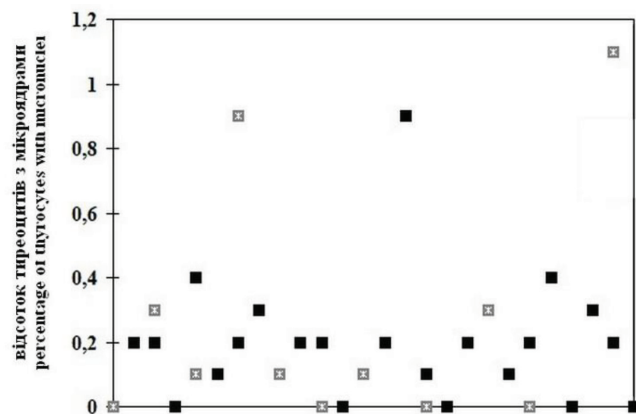


Рис. 3. Розподіл ПТК за відсотком клітин фолікулярного епітелію з мікроядрами в пацієнтів, що перебували (чорні квадрати) та не перебували (сірі квадрати) на радіаційно забруднених територіях (2-е дослідження).

Fig. 3. Distribution of papillary thyroid carcinomas by percentage of follicular epithelial cells with micronuclei in patients who were (black squares) and did not (gray squares) in areas contaminated with radioactive iodine. Study 2.

Отже, можна зробити висновок, що опромінення радіоактивним йодом не є головною причиною появи мікроядер в епітеліальних клітинах ПТК. Відповідно, мікроядра не можуть розглядатись як маркер «радіаційних карцином».

Тому постає питання, чи пов'язана поява мікроядер із процесами канцерогенезу в ЩЗ? Щоб отримати відповідь ми провели дослідження мікроядер на матеріалі пункційних біопсій новоутворень з А-клітин ЩЗ.

Для визначення частот, з якими з'являються мікроядра в тиреоцитах новоутворень, були досліджені цитологічні препарати пунктатів 41 гістологічно верифікованих ПТК та 48 доброякісних вузлів (вузлових зобів та аденоматозних зобів). У цитологічних препаратах пунктатів кожного новоутворення підраховували відсоток клітини з мікроядрами серед 1000 тиреоцитів.

Проведені дослідження показали суттєву різницю в прояві мікроядер між ПТК та доброякісними вузлами з А-клітин ($p < 0,01$). Максимальний відсоток тиреоцитів із мікроядрами в доброякісних пухлинах не перевищував 0,2%, а в злоякісних сягав 1,1%. У пунктатах переважної більшості доброякісних вузлів (81,25%) мікроядра взагалі були відсутні, у той час, як у злоякісних пухлинах мікроядра не спостерігались лише у 26,8% випадків (рис. 4).

Отримані нами дані підтвердили пізніше інші співавтори [25]. Виходячи з цього можемо припустити, що мікроядра з'являються в клітинах фолікулярного епітелію внаслідок процесів, пов'язаних із канцерогенезом.

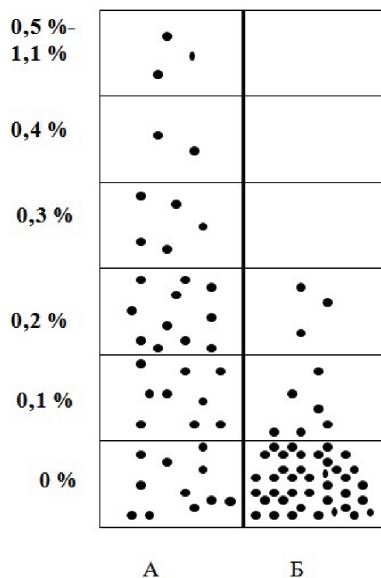


Рис. 4. Розподіл ПТК (А) та доброякісних новоутворень ЩЗ (Б) за відсотком клітин із мікроядрами у фолікулярному епітелії.

Fig. 4. Distribution of papillary thyroid carcinomas (A) and benign thyroid neoplasms (B) by the percentage of cells with micronuclei in the follicular epithelium.

Щоб докладніше проаналізувати це явище, ми визначали відсоток клітин із мікроядрами (підраховували 1000 тиреоцитів) в пунктах 17 ПТК ЩЗ та їх метастазів у регіональні лімфатичні вузли. Результати представлено на **рис. 5** попарно для кожної первинної пухлини та її метастазу. Як бачимо, при індивідуальному порівнянні в більшості випадків відсоток клітин із мікроядрами не збігається в первинних пухлинах та їх метастазах. При цьому відсоток клітин із мікроядрами в метастазі може бути як більшим, так і меншим ніж у первинній пухлині. При статистичному аналізі ми не знайшли вірогідної різниці в середньому рівні мікроядер між групами первинних вузлів та метастазів ($t = 0,2628$, $p > 0,5$). Також відсутня кореляція у відсотках мікроядер при попарному порівнянні первинних пухлин та їхніх метастазів (коефіцієнт кореляції – 0,01406). Тим часом, ми спостерігали випадки, коли клітини з мікроядрами становили більший відсоток у метастазах, ніж у первинній пухлині. Тому здається, що утворення мікроядер – постійний процес, що відбувається протягом усього часу існування пухлини.

Різний відсоток клітин із мікроядрами в первинних пухлинах та їх метастазах можна пояснити різною схильністю окремих клонів злоякісних клітин до фрагментації генетичного матеріалу у вигляді мікроядер. Суттєва й статистична вірогідна різниця в прояві мікроядер між ПТК та доброякісними вузлами дає можливість

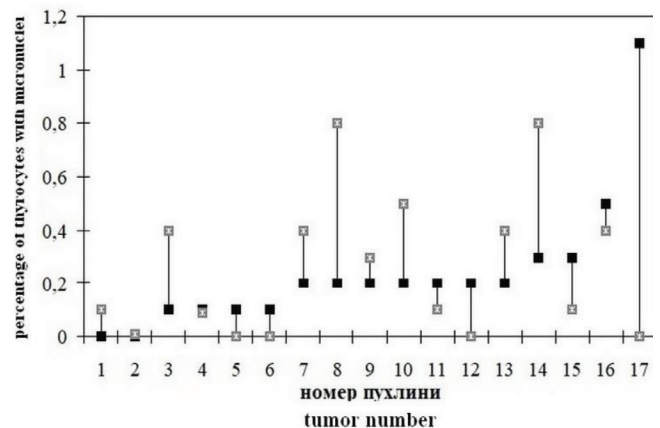


Рис. 5. Відсоток тиреоцитів із мікроядрами в епітелії ПТК (чорні квадрати) та їх метастазів (сірі квадрати).

Fig. 5. Percentage of thyrocytes with micronuclei in the epithelium of papillary thyroid carcinomas (black squares) and their metastases (gray squares).

розглядати мікроядра як маркер малігнізації А-клітин ЩЗ. Дійсно, якщо взяти за межу 0,1%, то в досліджуваній нами групі (рис. 6) всі пухлини, що мали більший відсоток клітин із мікроядрами, можна визначати як злоякісні з похибкою у 12,5%. Похибка зменшиться до 0, якщо за межу взяти 0,2% клітин із мікроядрами.

Цінність мікроядер як маркера малігнізації фолікулярного епітелію була б більшою, якби мікроядра з'являлися в клітинах незалежно від наявності інших маркерів малігнізації, насамперед – псевдовключень цитоплазми в ядро. Щоб з'ясувати, чи існує взаємозв'язок між проявом цих двох маркерів, у наступному дослідженні визначали відсоток тиреоцитів із мікроядрами та відсоток тиреоцитів із псевдовключеннями цитоплазми в ядро в пунктатах 41-ї ПТК (по 1000 клітин на кожному). Результати представлено на рисунку 6 попарно (% клітин із псевдовключеннями та % клітин із мікроядрами) для кожної ПТК. Статистична обробка показала відсутність суттєвої кореляції між проявами цих двох маркерів малігнізації (коефіцієнт кореляції – 0,2383). Це дає підставу вважати їх незалежними один від одного.

Отримані результати свідчать, що за допомогою мікроядер можна визначати малігнізацію фолікулярного епітелію в тих випадках ПТК, коли на препаратах відсутні клітини з псевдовключеннями цитоплазми в ядро. Мікроядра легко визначати на стандартних цитологічних препаратах, пофарбованих за методом Романовського-Гімза. Тому, такий маркер може знайти

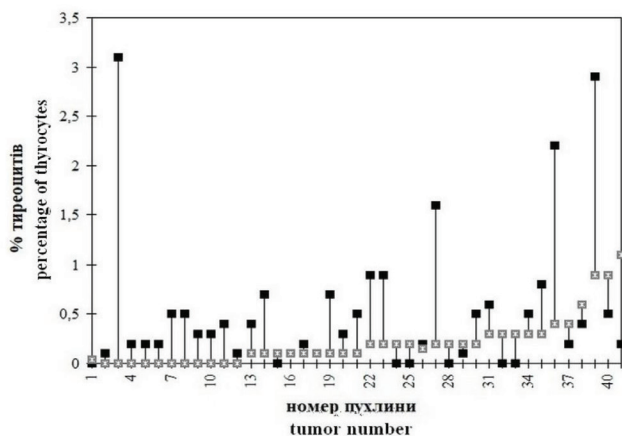


Рис. 6. Відсоток клітин із псевдовключеннями (чорні квадрати) та мікроядрами (сірі квадрати) в епітелії ПТК.

Fig. 6. Percentage of cells with pseudo-inclusions (black squares) and micronuclei (gray squares) in the epithelium of papillary thyroid carcinomas.

практичне використання в цитологічній діагностиці ПТК.

На основі викладених досліджень ми отримали патент на спосіб доопераційної цитологічної діагностики ПТК із використанням мікроядер [26].

Висновки

1. Чутливість цитологічного визначення папілярної тиреоїдної карциноми відповідно Українсько-Американського когортного дослідження раку ЩЗ 1998-2023 рр. становила 96,4% та 81,7% відповідно, залежно від того, чи вважалася цитологічна інтерпретація фолікулярної неоплазії «позитивною» чи «негативною».
2. Аналіз цитологічних препаратів, отриманих у результаті тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії прооперованих згодом утворів пацієнтів із когорти та пацієнтів із вільних від радіаційного забруднення територій не виявив між ними різниці за цитоморфологічними характеристиками папілярних тиреоїдних карцином.
3. Не отримано статистично вірогідної різниці в частоті мікроядер у пунктатах між групою пацієнтів, що перебували та не перебували на територіях, забруднених радіоактивним йодом, тобто мікроядра не можна розглядати як маркер «радіаційних карцином».
4. Доведена статистично вірогідна різниця в частоті мікроядер у пунктатах між папілярними тиреоїдними карциномами та доброякісними вузлами, що дає можливість використання мікроядер як надійного маркера малігнізації А-клітин щитоподібної залози, який проявляється незалежно від іншого маркера малігнізації – псевдовключень цитоплазми в ядро.

Перспективи подальших досліджень

Подальші наші дослідження будуть зосереджені на підвищенні точності діагностики та зменшенні кількості невизначених результатів тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії, як найбільш точного методу передопераційної діагностики вогнищевих утворень щитоподібної залози.

Список використаної літератури

1. Williams D. Health consequences of the Chernobyl accident. Science. 2001 Jun 15;292(5524):2010-2011. doi: 10.1126/science.292.5524.2010.

2. Hatch M, Ron E, Bouville A, Zablotska L, Howe G. The Chernobyl disaster: cancer following the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Epidemiol Rev.* 2005;27:56-66. doi: 10.1093/epirev/mxi012.
3. Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova TI, Demidchik EP, Ito M, LiVolsi V, et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness. *Br J Cancer.* 2004 Jun 1;90(11):2219-2224. doi: 10.1038/sj.bjc.6601860.
4. Bogdanova TI, Zurnadzhly LY, Greenebaum E, McConnell RJ, Robbins J, Epstein OV, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: pathology analysis of thyroid cancer cases in Ukraine detected during the first screening (1998-2000). *Cancer.* 2006 Dec 1;107(11):2559-66. doi: 10.1002/cncr.22321.
5. Bozhok Y, Greenebaum E, Bogdanova TI, McConnell RJ, Zelinska A, Brenner AV, et al. NA cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: cytohistopathologic correlation and accuracy of fine-needle aspiration biopsy in nodules detected during the first screening in Ukraine (1998-2000). *Cancer.* 2009 Apr 25;117(2):73-81. doi: 10.1002/ency.20002.
6. Замотаєва ГА, Лапкіра ОВ, Пастер ІІІ. Селективне вибуття та репрезентативність в тиреоїдному когортному дослідженні: аналіз проходження тонкогोलкової аспіраційної пункційної біопсії та хірургічного лікування пацієнтами з вузловими утвореннями щитоподібної залози. *Ендокринологія.* 2025 Грудень 30;30(4):325-41 (Zamotayeva HA, Lapikura OV, Pasteur IP. Selective attrition and representativeness in the thyroid cohort study: analysis of fine-needle aspiration biopsy and surgical treatment among participants with thyroid nodules. *Endokrynologia.* 2025 Dec 30;30(4):325-41. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.325.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
8. Zhu Y, Song Y, Xu G, Fan Z, Ren W. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC): A report of 2,781 cases in a Chinese population. *Chin J Cancer Res.* 2020 Apr;32(2):140-48. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.02.
9. Puztaszeri MP, Auger M, Stelow EB, Yang GC, Sanchez MA, LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma, variants, and related tumors. In: *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: definitions, criteria, and explanatory notes.* Ali SZ, Cibas ES, eds. Springer International Publishing: Cham, Switzerland; 2018. 119-56. doi: 10.1007/978-3-319-60570-8_8.
10. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2023 Sep;33(9):1039-1044. doi: 10.1089/thy.2023.0141.
11. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of «follicular neoplasms»: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2002 Jan;26(1):41-4. doi: 10.1002/dc.10043.
12. Lind P, Jacobson A, Nordenström E, Johansson L, Wallin G, Daskalakis K. Diagnostic sensitivity of fine-needle aspiration cytology in thyroid cancer. *Sci Rep.* 2024 Oct 16;14(1):24216. doi: 10.1038/s41598-024-75677-7.
13. Pretorius HT, Katikineni M, Kinsella TJ, Barsky SH, Brennan MF, Chu EW, et al. Thyroid nodules after high-dose external radiotherapy. Fine-needle aspiration cytology in diagnosis and management. *JAMA.* 1982 Jun 18;247(23):3217-20.
14. Centeno BA, Szyfelbein WM, Daniels GH, Vickery AL Jr. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland in patients with prior Graves' disease treated with radioactive iodine. Morphologic findings and potential pitfalls. *Acta Cytol.* 1996 Nov-Dec;40(6):1189-97. doi: 10.1159/000333979.
15. Bajnok L, Mezosi E, Nagy E, Szabo J, Sztojka I, Varga J, et al. Calculation of the radioiodine dose for the treatment of Graves' hyperthyroidism: is more than seven-thousand rad target dose necessary? *Thyroid.* 1999 Sep;9(9):865-9. doi: 10.1089/thy.1999.9.865.
16. Likhtarev I, Bouville A, Kovgan L, Luckyanov N, Voillequé P, Cherpurny M. Questionnaire- and measurement-based individual thyroid doses in Ukraine resulting from the Chernobyl nuclear reactor accident. *Radiat Res.* 2006 Jul;166(1 Pt 2):271-86. doi: 10.1667/RR3545.1.
17. Fenech M, Kirsch-Volders M, Natarajan AT, Surrallés J, Crott JW, Parry J, et al. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis.* 2011 Jan;26(1):125-32. doi: 10.1093/mutage/geq052.
18. Gantenberg HW, Wuttke K, Streffer C, Müller WU. Micronuclei in human lymphocytes irradiated in vitro or in vivo. *Radiat Res.* 1991 Dec;128(3):276-81.
19. Tolbert PE, Shy CM, Allen JW. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. *Mutat Res.* 1992 Feb;271(1):69-77. doi: 10.1016/0165-1161(92)90033-i.
20. Fischer AH. The diagnostic pathology of the nuclear envelope in human cancers. *Adv Exp Med Biol.* 2014;773:49-75. doi: 10.1007/978-1-4899-8032-8_3.
21. Gutiérrez S, Carbonell E, Galofré P, Creus A, Marcos R. Micronuclei induction by 131I exposure: study in hyperthyroidism patients. *Mutat Res.* 1997 Jan 3;373(1):39-45. doi: 10.1016/s0027-5107(96)00185-6.
22. Ludwikow G, Ludwikow F, Johanson KJ. Kinetics of micronucleus induction by 125I-labelled thyroid hormone in hormone-responsive cells. *Int J Radiat Biol.* 1992 May;61(5):639-53. doi: 10.1080/09553009214551451.
23. Zotti-Martelli L, Migliore L, Panasiuk G, Barale R. Micronucleus frequency in Gomel (Belarus) children affected and not affected by thyroid cancer. *Mutat Res.* 1999 Mar 15;440(1):35-43. doi: 10.1016/s1383-5718(99)00012-1.
24. Nilsson G. Micronuclei studied in fine needle goitre aspirates. *Acta Pathol Microbiol Scand A.* 1978 May;86(3):201-4. doi: 10.1111/j.1699-0463.1978.tb02033.x.
25. Çelik NGK, Altınboğa AA, Ünal TDK. Micronucleus and nuclear budding help to identify malignancy in thyroid fine needle aspiration cytology. *Cytopathology.* 2026 Jan;37(1):76-85. doi: 10.1111/cyt.13505.
26. Божок ЮМ, Соколов ОО, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, патентовласник. Спосіб доопераційної діагностики папілярних карцином щитовидної залози. Патент України № 59554А від 15.09.2003.

Список скорочень

ІЕОР – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

ПТК – папілярна тиреоїдна карцинома

ТАПБ – тонкогोलкова аспіраційна пункційна біопсія

ФН – фолікулярна неоплазія

ЧАЕС – Чорнобильська атомна електростанція

ЩЗ – щитоподібна залоза

THE IMPORTANCE OF PREOPERATIVE CYTOLOGICAL DIAGNOSTICS IN FULFILLING THE TASKS OF THE UKRAINIAN-AMERICAN PROJECT FOR STUDING CANCER AND OTHER THYROID DISEASES IN UKRAINE CAUSED BY THE CHORNOBYL ACCIDENT

Yu.M. Bozhok, G.V. Zelinska, V.M. Shpak

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The largest man-made disaster of human history in 1986 at Chernobyl Nuclear Power Plant (ChNPP) resulted in a massive release of significant amounts of radioiodine into the atmosphere and the irradiation of a large population. This event provided a unique opportunity to study the impact of ionizing radiation on human health. The main long-term consequence of the Chornobyl accident was a sharp increase in thyroid cancer incidence among residents of radioactively contaminated areas of Ukraine, which prompted a

number of domestic and international studies. To study the effects of radiation exposure, SI «Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» and the National Cancer Institute of USA launched the «Ukrainian-American Research Project for the Study of Thyroid Cancer and Other Diseases in Ukraine as a Result of the Chornobyl Accident». **The aim** of our work was to evaluate the contribution of preoperative cytological diagnostics to the effectiveness of monitoring, diagnosis and treatment of thyroid tumors, namely papillary thyroid carcinoma (PTC) in patients from the Ukrainian-American Project cohort. **Material and methods.** All sonographically suspicious thyroid lesions were referred for fine-needle aspiration biopsy (FNAB) followed by cytological examination. The punctures were fixed in methanol and stained according to Romanovsky-Giemsa. Cytological reports were formed using the Bethesda cytology reporting system. **Results.** Between 1998 and 2023, within the framework of the Ukrainian-American Cohort Study, postoperative histopathology revealed PTC in 197 operated cohort members who underwent preoperative FNAB. In 81.7% of these patients, cytological testing also revealed PTC or a suspicion of it, and in 14.72%, follicular neoplasia was cytologically detected. Depending on whether the cytological interpretation of follicular neoplasia was considered «positive» or «negative», the sensitivity of cytological detection of PTC in the thyroid was 96.4% and 81.7%, respectively. No differences in the cytomorphological characteristics of PTC were found between patients in the cohort and territories free from radiation contamination. Analysis of the micronuclei frequency in thyrocytes from PTC punctates from patients with radioactive iodine-contaminated and from «clean» areas revealed no statistically significant difference, demonstrating absence of a relationship between radioactive iodine exposure and the appearance of micronuclei in PTC epithelial cells. Analysis of the frequency of micronuclei in punctate thyrocytes of PTC patients revealed no relationship between radioactive iodine exposure and the appearance of micronuclei in PTC epithelial cells. A significant statistically significant difference in the frequency of micronuclei was demonstrated between PTCs and benign A-cell nodules ($p < 0.01$). These results suggest that micronuclei can be used as a marker of epithelial malignancy in cases where cytological diagnosis is challenging and where cytoplasmic pseudoinclusions within the nucleus are absent. **Conclusions.** The sensitivity of cytological detection of thyroid PTC in the Ukrainian-American Thyroid Cancer Cohort Study for the period 1998-2023 was 96.4% and 81.7%, respectively, depending on whether the cytological interpretation of follicular neoplasia was considered «positive» or «negative». Analysis of cytological preparations from patients in the cohort and from patients in unaffected areas revealed no differences in cytomorphological characteristics, including the presence of micronuclei in PTC. Micronuclei cannot be considered as a marker of «radiation carcinomas», but they can be used as a cytological marker of A-cell malignancy, since there is a statistically significant increase in their number of PTC.

Keywords: cytological diagnostics, Fine-needle Aspiration Biopsy, papillary thyroid carcinoma, Ukrainian-American cohort study

Для цитування: Божок ЮМ, Зелінська ГВ, Шпак ВМ. Значення передопераційної цитологічної діагностики у виконанні завдань Українсько-Американського проекту дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні, спричинених аварією на Чорнобильській АЕС. Ендокринологія. 2026;31(1):54-62. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-1.54.

Адреса для листування: Божок Юрий Михайлович, yubozhok@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Божок Юрий Михайлович, д-р біол. наук, гол. наук. співр. лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0003-0017-978; Зелінська Ганна Володимирівна, д-рка біол. наук, провідна наукова співробітниця лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Шпак Віктор Михайлович, старший науковий співробітник відділу з питань медичних наслідків аварії на ЧАЕС та міжнародних відносин, ORCID: 0000-0002-6983-5490.

Особистий внесок: Божок Ю.М. – концепція та дизайн досліджень, аналіз літератури, написання статті, Зелінська Г.В. – концепція та дизайн досліджень, аналіз літератури, написання статті, Шпак В.М. – статистичний аналіз, написання статті.

Фінансування: Дослідження виконувалось у рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: реєстраційний номер 0120U10064) і за фінансової підтримки Українсько-Американської програми «Науковий проєкт вивчення раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС».

Декларація з етики: автори заявили про відсутність конфлікту інтересів або фінансових зобов'язань

Стаття: надійшла до редакції 19.03.2026 р.; перероблена 24.03.2026 р.; прийнята до друку 09.04.2026 р.; надрукована 20.04.2026 р.

For citation: Bozhok YuM, Zelinska GV, Shpak VM. The importance of preoperative cytological diagnostics in fulfilling the tasks of the Ukrainian-American project for studying cancer and other thyroid diseases in Ukraine caused by the Chornobyl accident. *Endokrynologia*. 2026;31(1):54-62. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-1.54.

Correspondence address: Bozhok Yuriy Mykhailovych, yubozhok@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska St., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Bozhok Yuriy Mykhailovych, Dr. of Biological Sciences, Chief Scientific Associate of the Laboratory of Functional and Ultrasound Diagnostics, ORCID: 0000-0003-0017-978; Zelinska Hanna Volodymyrivna, Dr. of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Functional and Ultrasound Diagnostics, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Shpak Viktor Mykhailovych, Senior Researcher of the Department of Medical Consequences of the Chornobyl Accident and International Relations, ORCID: 0000-0002-6983-5490.

Personal Contribution: Bozhok Yu.M. – concept and design of research, literature analysis, writing of the article, Zelinska H.V. – concept and design of research, literature analysis, writing of the article, Shpak V.M. – statistical analysis, writing of the article.

Funding: The study was carried out within the framework of budget funding according to the research plan of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (registration number 0120U10064) and with financial support from the Ukrainian-American Program «Scientific Project to Study Cancer and Other Thyroid Diseases in Ukraine as a Result of the Chornobyl Nuclear Power Plant Accident».

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interest or financial obligations

Article: received March 19, 2026; revised March 24, 2026; accepted April 09, 2026; published April 20, 2026.