

Оптимизация тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы в сложных диагностических ситуациях

А. Б. Альникин¹, О. И. Кит², М. А. Енгибарян², А. А. Демидова¹, А. Ю. Максимов²,
Н. Н. Тимошкина², А. А. Рогачев¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России»,
г. Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выделить наиболее информативные комбинации малых некодирующих молекул РНК (миРНК), сопряженные со злокачественными образованиями щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов с узловыми образованиями при неопределенном заключении по материалам тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) и отсутствием генных мутаций.

Материалы и методы. В исследование включены 83 пациента с узловыми образованиями ЩЖ по результатам ультразвукового исследования с неопределенным цитологическим заключением по материалам ТАБ (III–V категории по классификации Bethesda) и отсутствием мутаций V600E гена BRAF, генов NRAS, HRAS, KRAS при молекулярно-генетическом исследовании аспирата. Методом ПЦР реального времени в аспирате определена экспрессионная активность миРНК. С помощью кластерного анализа выделены однородные группы миРНК, сопряженные со злокачественным поражением ЩЖ у пациентов.

Результаты. В клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, со злокачественным поражением сопряжено усиление экспрессионной активности миРНК-146b, -221, -222, -885-5p и снижение экспрессии миРНК-455-3p и миРНК-574-3p. Реципрокные изменения экспрессионной активности в парах миРНК-146b/миРНК-574-3p, миРНК-221/миРНК-455-3p, миРНК-222/миРНК-574-3p, миРНК-885-5p/миРНК-574-3p более информативны при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ, чем оценка экспрессии отдельных миРНК.

Вывод. При неопределенном цитологическом заключении по материалам ТАБ узловых образований ЩЖ (III–V категории по классификации Bethesda) и отрицательных результатах молекулярно-генетического исследования в отношении мутаций генов дальнейший диагностический поиск рекомендуется направить на определение экспрессии в аспирате миРНК-146b, -221, -222, -885-5p, -455-3p, -574-3p.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия, малые некодирующие молекулы РНК, молекулярно-генетические исследования, дифференциальная диагностика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimization of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodes in complex diagnostic situations

A. B. Alnikin, O. I. Kit, M. A. Engibaryan, A. A. Demidova, A. Yu. Maksimov,
N. N. Timoshkina, A. A. Rogachev

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

Purpose of the study. To identify the most informative combinations of small non-coding RNA molecules (miRNA) associated with malignant tumors of the thyroid gland (TG) in patients with nodular formations with an uncertain conclusion based on fine needle aspiration biopsy (FNA) and the absence of gene mutations.

Materials and methods. The study included 83 patients with thyroid nodules according to the results of ultrasound examination with an indefinite cytological conclusion based on FAB materials (category III–V according to the Bethesda classification) and the absence of V600E mutations in the BRAF gene, NRAS, HRAS, KRAS genes in the molecular genetic study of the aspirate. Expression activity of miRNA was determined by real-time PCR in aspirate. Using cluster analysis, homogeneous groups of miRNAs associated with malignant thyroid lesions in patients were identified.

Results. In the cells of thyroid nodules obtained during FNA, malignant lesions are associated with an increase in the expression activity of miRNA-146b, -221, -222, -885-5p and a decrease in the expression of miRNA-455-3p and miRNA-574-3p. Reciprocal changes in expression activity in pairs miRNA-146b/miRNA-574-3p, miRNA-221/miRNA-455-3p, miRNA-222/miRNA-574-3p, miRNA-885-5p/miRNA-574-3p are more informative when differential diagnosis of benign and malignant thyroid formations than assessing the expression of individual miRNAs.

Conclusion. With an uncertain cytological conclusion based on the FAB data of thyroid nodules (categories III–V according to the Bethesda classification) and negative results of a molecular genetic study regarding gene mutations, it is recommended to direct further diagnostic search in determining the expression in the aspirate of miRNA-146b, -221, -222, -885-5p, -455-3p, -574-3p.

KEYWORDS: thyroid cancer, fine needle aspiration biopsy, small non-coding RNA molecules, molecular genetic studies, differential diagnosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interests.

Основной целью обследования пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ) является исключение злокачественных опухолей. Тонкоигольная

аспираторная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием биоптата представляет собой один из наиболее чувствительных и специфичных методов

для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований ЩЖ [1]. По данным Ohori N. P. с соавт., от 35 до 45% ТАБ ЩЖ остаются безрезультатными, что объясняется неясной цитологической картиной (категории III–V по классификации Bethesda) [2]. Неопределенность результатов цитологической диагностики обуславливает сложности в выборе тактики ведения пациентов.

Для оптимизации дифференциальной диагностики в цитологическом материале дополнительно проводят генетические исследования по выявлению мутаций генов BRAF V600E, HMGA2, NRAS, HRAS, KRAS, хромосомных перестроек RET/PTC и PAX8/PPARG с помощью разработанных коммерческих диагностических панелей [3]. Однако отсутствие мутаций и хромосомных перестроек не исключают наличия рака ЩЖ у пациентов [3]. Последующее хирургическое вмешательство с гистологическим исследованием операционных образцов ткани является основным инструментом для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными заболеваниями, определения гистологического типа рака ЩЖ [4].

Среди молекулярных маркеров оценка экспрессии и концентрации микроРНК (миРНК) является перспективной ввиду стабильности молекул в биологической среде [5]. Экспрессия миРНК изменяется при раке ЩЖ в зависимости от гистологического типа опухоли [6]. Идентификация и валидация панели миРНК имеет высокую практическую значимость для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных узлов ЩЖ у пациентов в сложных диагностических ситуациях [7]. Комбинация одновременного определения в аспирате ЩЖ мутаций генов и концентрации опухолеспецифичных для ЩЖ миРНК успешно осуществляется в мировой клинической практике с помощью совмещенных панелей ThyGenX и ThyraMIR [8, 9]. Однако по-прежнему актуальным является выявление наиболее информативных кластеров из большого количества миРНК, наиболее специфичных для злокачественных образований ЩЖ, когда все остальные дооперационные методы диагностики не дают четкого диагностического заключения о природе поражения железы.

Целью работы явилось выделить наиболее информативные комбинации миРНК, сопряженные со злокачественными образованиями ЩЖ у пациентов с узловыми образованиями при неопределенном заключении по материалам ТАБ и отсутствием генных мутаций.

Материалы и методы

В исследование включены 83 пациента (22 мужчины со средним возрастом $49,2 \pm 3,4$ года и 61 женщина со средним возрастом $45,9 \pm 4,2$ года) с узловыми образованиями ЩЖ.

Критерии включения больных в исследование: узловые образования ЩЖ по результатам ультразвукового исследования; неопределенное цитологическое заключение по материалам ТАБ (III–V категория по классификации Bethesda); отсутствие мутаций V600E гена BRAF, а также генов NRAS, HRAS, KRAS при молекулярно-генетическом

исследовании аспирата; последующее хирургическое лечение с гистологическим исследованием операционных образцов ткани ЩЖ.

Критерии исключения: специфическое противоопухолевое лечение, онкологические заболевания иной локализации.

Ультразвуковое исследование ЩЖ осуществляли на аппарате Minifocus 1402 фирмы «BK Medical» (Дания) датчиком, работающим с частотой 12 МГц.

При тонкоигольной аспирационной биопсии использовали одноразовые иглы 21G (длина 5 см) и иглы 20G (длина 10 см) в зависимости от глубины залегания узла. Цитологический материал на стекле высушивали естественным образом и окрашивали по Майн-Грюнвальду-Гимзе, а далее исследовали с помощью световой микроскопии.

Заключение об отсутствии мутаций V600E гена BRAF, а также генов NRAS, HRAS, KRAS, хромосомных перестроек RET/PTC и PAX8/PPARG формировали по итогам молекулярно-генетического исследования аспирата методом обратной гибридизации продуктов мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью диагностической панели ThyGenX TEST (Interpace Diagnostic, США).

Тотальную микроРНК выделяли из аспирата, полученного при ТАБ ЩЖ, с помощью набора реагентов PureLink RNA Mini Kit (Thermo Scientific, США). Общую концентрацию и оценку качества выделенной РНК проводили на спектрофотометре NanoDrop 2000C (Thermo Scientific, США).

При дальнейшем гистологическом исследовании операционных образцов ткани у 17 больных была диагностирована папиллярная карцинома ЩЖ, у 9 – фолликулярный вариант папиллярной карциномы ЩЖ, у 5 – фолликулярная карцинома ЩЖ и у 52 пациентов – доброкачественные образования ЩЖ (у 50 пациентов фолликулярная аденома и у 2 – оксифильная аденома). В результате 31 больной составила группу со злокачественными образованиями ЩЖ и 52 пациента с доброкачественными узлами ЩЖ. Гистологическое исследование операционных образцов расценивали как золотой стандарт диагностики, с которым сравнивали результаты оценки экспрессии миРНК в цитологическом материале до операции. То есть проводили ретроспективный анализ результатов молекулярных исследований после получения гистологического заключения относительно операционных образцов ткани.

С целью предварительного начального профайлинга опухоль-ассоциированных миРНК для ЩЖ были приготовлены так называемые пулы. Из 52 образцов РНК, полученных из доброкачественных узлов ЩЖ, смешанных в эквиволярных количествах, готовили пул «доброкачественных узлов ЩЖ». Аналогично объединяли РНК в пул «злокачественные узлы» от 31 больного.

В полученных пулах РНК на первом этапе методом ПЦР реального времени оценивали экспрессию 170 миРНК с помощью диагностической панели ПЦР miRCURY LNA miRNA (QIAGEN Sciences LLC, США).

Далее оценка концентрации миРНК с наиболее выраженными изменениями по результатам исследования в двух пулах исследовалась в цитологическом материале, полученном при ТАБ, отдельно в 83 образцах методом dCt.

Таблица 1
Экспрессия миРНК в образцах доброкачественных и злокачественных узлов ЩЖ. Нормализация относительно референсной miR-7a

миРНК	Доброкачественные опухоли, Ме [25–75]	Злокачественные опухоли, Ме [25–75]	р
7–2–3p	1,07 [0,9–1,17]	0,48 [0,39–1,03]	0,012
30d	0,89 [0,75–1,04]	0,46 [0,28–0,57]	0,034
139–5p	1,23 [1,04–1,45]	3,95 [3,44–4,31]	<0,001
145–5p	1,17 [1,01–1,32]	4,10 [3,63–5,06]	<0,001
146b	0,82 [0,72–0,91]	9,56 [8,54–10,16]	<0,001
148b–3p	1,70 [1,4–1,97]	5,29 [4,73–5,68]	<0,001
155	1,62 [1,34–1,94]	8,39 [7,39–9,44]	<0,001
182	1,34 [1,01–1,51]	3,54 [2,62–3,97]	0,004
183	1,33 [1,04–1,48]	3,31 [3,07–3,74]	0,008
199a–5p	1,26 [1,03–1,4]	0,72 [0,23–1,32]	0,002
199a–3p	1,06 [0,82–1,62]	0,81 [0,68–0,9]	0,009
187	1,29 [1,15–1,45]	5,63 [4,81–6,28]	<0,001
197	1,72 [1,36–2,26]	5,08 [4,07–6,09]	<0,001
221	1,47 [1,26–1,73]	11,35 [10,38–12,09]	<0,001
222	1,52 [1,4–1,69]	15,07 [13,81–16,46]	<0,001
224	1,76 [1,42–2,11]	6,38 [5,68–6,88]	<0,001
455–3p	1,17 [0,98–1,36]	0,47 [0,42–0,64]	0,003
455–5p	1,18 [1,1–1,45]	0,69 [0,6–0,81]	0,005
484	0,95 [0,78–1,15]	2,90 [2,06–3,22]	<0,001
542–5p	1,22 [1,02–1,43]	0,54 [0,33–0,86]	0,006
574–3p	1,32 [1,05–1,7]	0,16 [0,14–0,2]	<0,001
885–5p	1,32 [1,16–1,48]	22,87 [20,74–23,44]	<0,001

Примечание: Ме – медиана, [25–75] – межквартильный диапазон.

Таблица 2
Кратность изменения экспрессии миРНК в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, у пациентов при злокачественном поражении по отношению к доброкачественному поражению железы

миРНК	dCt _о /dCt _{ао}	р
7–2–3p	0,7	0,012
30d	0,5	0,034
139–5p	3,1	<0,001
145–5p	3,6	<0,001
146b	11,3	<0,001
148b–3p	3,2	<0,001
155	5,2	<0,001
182	2,6	0,004
183	2,6	0,008
199a–5p	0,7	0,002
199a–3p	0,7	0,009
187	4,3	<0,001
197	2,9	<0,001
221	7,6	<0,001
222	9,9	<0,001
224	3,6	<0,001
455–3p	0,4	0,003
455–5p	0,6	0,005
484	2,8	<0,001
542–5p	0,5	0,006
574–3p	0,1	<0,001
885–5p	17,2	<0,001

В качестве референсной молекулы по данным компании «Exiqon» использовали миРНК-7a (Let-7a): (dCt = 2^(Ct_{миРНК-Х} – Ct_{миРНК-7a})). Для оценки экспрессии миРНК в цитологических образцах использовали набор компании «Альгимед-Техно» (Беларусь).

На заключительном этапе проводили сравнительный анализ экспрессии миРНК в клетках узловых злокачественных и доброкачественных образований ЩЖ. С помощью кластерного анализа выделяли кластеры, наиболее значимые для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями ЩЖ.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью модулей описательной статистики и кластерного анализа Statistica 12.0 (StatSoft, США) и ROC-анализа программы MedCalc (Software Ltd, США).

Результаты и обсуждение

Существуют убедительные доказательства участия миРНК в канцерогенезе, включая дифференцировку, пролиферацию и апоптоз. миРНК могут функционировать либо как опухолевые супрессоры, либо как онкогены и имеют тканеспецифический паттерн экспрессии при различных онкологических заболеваниях [10].

На начальном этапе исследования при сравнительном анализе экспрессии 170 миРНК в двух пулах с помощью панели «Exiqon» наиболее выраженные изменения были обнаружены для 22 миРНК: миРНК-7-2-3p, -30d, -139-5p, -145-5p, -146b, -148b-3p, -155, -182, -183, -199a-5p, -199a-3p, -187, -197, -221, -222, -224, -455-3p, -455-5p, -484 -542-5p, -574-3p, -885-5p.

В последующем анализ экспрессии 22 молекул проводили в 83 образцах доброкачественных и злокачественных узлов ЩЖ пациентов. Величины медианы и межквартильного диапазона концентрации миРНК в образцах представлены в *таблице 1*.

Относительные величины экспрессии или кратность изменения экспрессии миРНК в клетках злокачественных опухолей по отношению к аналогичному показателю в доброкачественных опухолях, представленные в *таблице 2*, позволили определить направленность сдвигов изучаемых показателей при их сравнительном анализе.

По результатам сравнительного анализа в опухолевых образцах злокачественных образований ЩЖ экспрессия миРНК-139-5p, -145-5p, -146b, -148b-3p, -155, -182, -183, -187, -197, -221, -222, -224, -484, -885-5p по отношению к аналогичной величине в доброкачественных узлах ЩЖ статистически значимо повышалась (p<0,05), а экспрессия миРНК-7–2–3p, -30d, -182, -183, -199a-5p, -199a-3p, -455–3p, -455–5p, -542–5p снижалась (p<0,05).

Использование кластерного анализа для классификации молекулярных маркеров позволило выделить два кластера из комплекса изучаемых миРНК, максимально отличных друг от друга. Элементы, входящие в один кластер максимально схожи. Евклидово расстояние между объектами позволяет выделить среди элементов одного и того же кластера показатели с наибольшей однородностью. Чем выше евклидово расстояние, тем разнороднее

Таблица 3

Показатели площади под ROC-кривой для оценки экспрессии миРНК в цитологическом материале при дифференциальной диагностике между доброкачественными и злокачественными образованиями ЩЖ

миРНК	cut-off	AUC	p
миРНК-146b	>1,17	0,876±0,0474	<0,0001
миРНК-221	>2,06	0,877±0,041	<0,0001
миРНК-222	>12,6	0,742±0,062	<0,001
миРНК-885-5p	>1,75	0,834±0,0511	<0,0001
миРНК-455-3p	<0,51	0,793±0,052	<0,0001
миРНК-574-3p	<0,26	0,776±0,054	<0,001

Примечание: cut-off – дифференциально-разделительная точка; AUC – площадь под ROC-кривой.

объекты, и чем ниже, тем они более однородные. Среди первого кластера миРНК наиболее однородны и близки друг к другу по системообразующим свойствам четыре миРНК: миРНК-146b, –221, –222, –885–5p. Именно эти четыре миРНК первого кластера (миРНК с повышенной экспрессией в ткани узла ЩЖ при злокачественном процессе) в большей мере презентуют группировку маркеров. Среди миРНК второго кластера миРНК-455–3p и миРНК-574–3p имели наиболее выраженную самостоятельность, выполняли роль доминирующего компонента и наилучшим образом характеризовали кластер миРНК, экспрессия которых снижалась в ткани железы при злокачественном процессе.

ROC-анализ позволил определить разделительную точку cut-off с целью дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей ЩЖ по показателю концентрации отдельных миРНК в цитологическом материале, полученном при ТАБ. По величине площади под ROC кривой (AUC) сравнивали диагностическую информативность определения концентрации каждой молекулы по отдельности (табл. 3).

Информативность оценки экспрессии миРНК в клетках злокачественных опухолей, полученных при ТАБ, по отношению к аналогичному показателю в доброкачественных опухолях при дифференциальной диагностике изменялась в следующем порядке: миРНК-221 > миРНК-146b > миРНК-885–5p > миРНК-455–3p > миРНК-574–3p > миРНК-222.

Поиск оптимальных соотношений миРНК с реципрокными изменениями уровней экспрессии при злокачественном процессе для повышения информативности при проведении дифференциальной диагностики проводили путем анализа евклидова расстояния между величинами экспрессии различных миРНК в цитологическом материале. Реципрокными считали изменения экспрессии одной миРНК из пары выше разделительного уровня, а другой миРНК ниже точки cut-off. По результатам анализа были выделены следующие пары миРНК с наибольшей реципрокностью: миРНК-146b/миРНК-574–3p (евклидово расстояние 19,2); миРНК-221/миРНК-455–3p (евклидово расстояние 18,0); миРНК-222/миРНК-574–3p (евклидово расстояние 17,3); миРНК-885–5p/миРНК-574–3p (евклидово расстояние 21,2).

Диагностическая чувствительность выявления больных со злокачественной опухолью ЩЖ при неопределенной цитологии по материалам ТАБ в случае, если экспрессия миРНК-146b в цитологическом материале превышала 1,17, а экспрессия миРНК-574–3p была ниже 0,26, составила 93,75 %, а специфичность 98,04 % (рис.). Площадь под кривой ROC имела высокое значение 0,954±0,029 (доверительный интервал 95 % 0,884–0,988, p<0,001).

Оценка реципрокной дисрегуляции экспрессии миРНК в клетках при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ при III–V категории по классификации Bethesda сопровождалась повышением информативности по сравнению с анализом экспрессии отдельных миРНК.

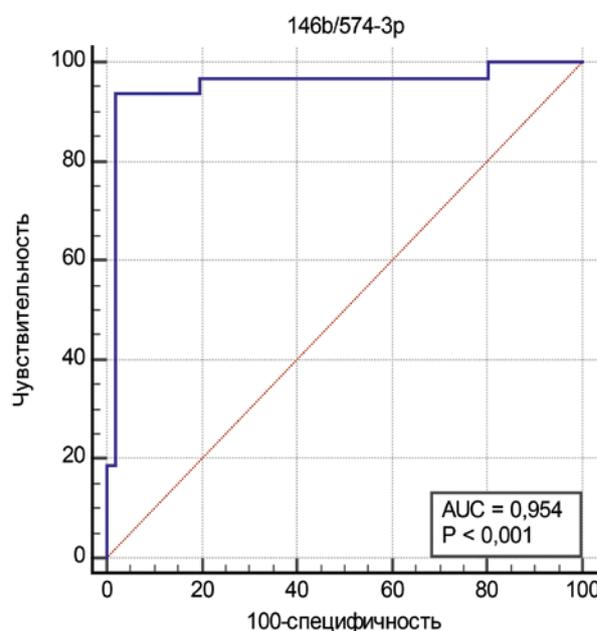


Рисунок. ROC-кривая и опорная диагональная линия (отмечена пунктиром) соотношения величин чувствительности и специфичности разделения пациентов со злокачественными и доброкачественными образованиями ЩЖ при реципрокном изменении концентрации миРНК-146b и миРНК-574–3p в цитологическом материале узлов ЩЖ

При неопределенной цитологии по ТАБ и отрицательных результатах в отношении мутаций генов при молекулярно-генетическом исследовании оптимизация дифференциальной диагностики у больных с узловыми образованиями ЩЖ видится в оценке экспрессии дополнительных молекулярных маркеров, в частности миРНК. В работе выявлены миРНК, экспрессия которых по отдельности, а также при совместном учете экспрессионной активности реципрокных пар молекул позволяет повысить эффективность ТАБ в сложной диагностической ситуации. Повышение экспрессии миРНК-146b, –221, –222, –885–5p и снижение активности миРНК-455–3p и миРНК-574–3p в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, относительно установленных разделительных уровней позволяет с высокой информативностью сформировать заключение в пользу злокачественного процесса с дальнейшим выстраиванием стратегии лечебных мероприятий, принятых при раке ЩЖ.

Выводы

1. При неопределенном цитологическом заключении по материалам ТАБ узловых образований ЩЖ (III–V категории по классификации Bethesda) и отрицательных результатах молекулярно-генетического исследования в отношении мутаций генов дальнейший диагностический поиск рекомендуется направить на определение в клетках аспирата экспрессии миРНК-146b, –221, –222, –885–5p, –455–3p, –574–3p.
2. Со злокачественным поражением сопряжено усиление в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, экспрессионной активности миРНК-146b, –221, –222, –885–5p и снижение экспрессии миРНК-455–3p и миРНК-574–3p.
3. Реципрокные изменения экспрессии в клетках аспирата в парах миРНК-146b/миРНК-574–3p, миРНК-221/миРНК-455–3p, миРНК-222/миРНК-574–3p, миРНК-885–5p/миРНК-574–3p более информативны при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ, чем оценка экспрессии отдельных миРНК.
4. Диагностическая чувствительность выявления больных со злокачественной опухолью ЩЖ при неопределенной цитологии по материалам ТАБ в случае, если экспрессия миРНК-146b в цитологическом материале превышает 1,17, а экспрессия миРНК-574–3p ниже 0,26, составляет 93,75%, а специфичность 98,04%.

Список литературы / References

1. Бельцевич Д. Г., Мудунов А. М., Ванушко В. Э., Румянцев П. О., Мельниченко Г. А., Кузнецов Н. С. и др. Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020; 22 (4): 30–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200507
2. Belcevic D. G., Mudunov A. M., Vanushko V. E., Romyancev P. O., Mel'nichenko G. A., Kuznetsov N. S. et al. Differentiated thyroid cancer. Clinical guidelines. *Sovremennaya onkologiya* (Modern Oncology). 2020; 22 (4): 30–44. (In Russ.). Doi: 10.26442/18151434.2020.4.200507
3. Ohoi N. P., Schoedel K. E. Variability in the atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance diagnosis in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: sources and recommendations. *Acta Cytol*. 2011; 55 (6): 492–498. DOI: <https://doi.org/10.1159/000334218>.
4. Михайлова А. А., Шестаков А. В., Чубакова К. А., Колоколова Е. В., Елисеев В. Ю., Костяева М. Я. и др. Современные концепции молекулярного патогенеза рака щитовидной железы. Успехи молекулярной онкологии. 2021; 8 (2): 8–22. DOI: 10.17650/2313-805X2021-8-2-8-22

5. Mihajlova A. A., Shestakov A. V., Chubakova K. A., Kolokolova E. V., Eliseev V. Yu., Kostyaeva M. Ya. et al. Modern concepts of molecular pathogenesis of thyroid cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* (Advances in molecular oncology). 2021; 8 (2): 8–22. DOI: 10.17650/2313-805X2021-8-2-8-22
6. Качко В. А., Семкина Г. В., Платонова Н. М., Ванушко В. Э., Абросимов А. Ю. Диагностика новообразований щитовидной железы. Эндокринная хирургия. 2018; 12 (3): 109–127. DOI: <https://doi.org/10.14341/serg9977>
7. Качко В. А., Семкина Г. В., Платонова Н. М., Ванушко В. Э., Абросимов А. Ю. Diagnosis of neoplasms of the thyroid gland. *Endocrine surgery* (Endokrinnaya hirurgiya). 2018; 12 (3): 109–127. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/serg9977>
8. Семина Е. В., Рысенкова К. Д., Трояновский К. Э., Шмакова А. А., Рубина К. А. МикроРНК в онкологии: от механизмов регуляции экспрессии генов до перепрограммирования метастатической ниши. *Биохимия*. 2021; 86 (5): 672–688. DOI: 10.31857/S0320972521050055
9. Semina E. V., Rysenkova K. D., Troyanovskij K. E., Shmakova A. A., Rubina K. A. MicroRNA in oncology: from mechanisms of gene expression regulation to reprogramming of the metastatic niche. *Biohimiya* (Biochemistry). 2021; 86 (5): 672–688. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0320972521050055
10. Сердюкова О. С., Титов С. Е., Малахина Е. С., Рымар О. Д. МикроРНК – перспективные молекулярные маркеры обнаружения рака в узлах щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018; 14 (3): 140–148. <https://doi.org/10.14341/ke19774>
11. Serdyukova O. S., Titov S. E., Malahina E. S., Rymar O. D. MicroRNAs are promising molecular markers for detecting cancer in thyroid nodules. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* (Clinical and experimental thyroidology). 2018; 14 (3): 140–148. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/ke19774>
12. Pishkari S., Paryan M., Hashemi M., Baldini E., Mohammadi-Yeganeh S. The role of microRNAs in different types of thyroid carcinoma: a comprehensive analysis to find new miRNA supplementary therapies. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41 (3): 269–283. DOI: 10.1007/s40618-017-0735-6
13. Титов С. Е., Иванов М. К., Цивликова Е. В., Ганжа М. С., Малахина Е. С., Малеко А. В. и др. Анализ относительной экспрессии гена HMGAD2 и онкогенной микроРНК-221 в цитологических препаратах, полученных при тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы. Успехи молекулярной онкологии. 2017; 4: 24–31. DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-4-24-31
14. Titov S. E., Ivanov M. K., Civiikova E. V., Ganzha M. S., Malahina E. S., Maleko A. V. et al. Analysis of the relative expression of the HMGAD2 gene and oncogenic microRNA-221 in cytological preparations obtained by fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* (Advances in molecular oncology). 2017; 4: 24–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-4-24-31
15. Князева М. С., Забегина Л. М., Сидина Е. И., Карицкий А. А., Цырлина Е. В., Артемьева А. С. и др. Особенности профиля экспрессии микроРНК ткани анапластического рака щитовидной железы. Вопросы онкологии. 2021; 67 (1): 70–76. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-1-70-76
16. Knyazeva M. S., Zabegina L. M., Sidina E. I., Karickij A. A., Cyrlina E. V., Artem'eva A. S. et al. Peculiarities of microRNA expression profile in anaplastic thyroid cancer tissue. *Issues of oncology* (Voprosy onkologii). 2021; 67 (1): 70–76. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-1-70-76
17. Брага Э. А., Пронина И. В., Филиппова Е. А., Бурденный А. М., Лукина С. С., Логинов В. И., Кушлинский Д. Н. и др. Функциональная и клиническая значимость метилирования и экспрессии группы генов микроРНК в опухолях больших метастатическим раком яичников. Клиническая лабораторная диагностика. 2023; 68 (1): 56–64. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-56-64>
18. Braga E. A., Pronina I. V., Filippova E. A., Burdennyi A. M., Lukina S. S., Loginov V. I., Kushlinsky D. N. et al. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2023; 68 (1): 56–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-56-64>

Статья поступила / Received 04.12.23

Получена после рецензирования / Revised 11.03.24

Принята в печать / Accepted 10.04.24

Сведения об авторах

Альник Александр Борисович, к.м.н., главный врач клиники¹.
E-mail: alnikin_ab@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-6853-766X

Кит Олег Иванович, д.м.н., академик РАН, генеральный директор².
E-mail: onko-sekretar@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3061-6108

Енгибарян Марина Александровна, д.м.н., проф., заведующая отделением опухолей головы и шеи². E-mail: mioi@list.ru. ORCID: 0000-0001-7293-2358

Демидова Александра Александровна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской физики, математики и информационных технологий¹.
E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-3545-9359

Максимов Алексей Юрьевич, д.м.н., проф., заместитель генерального директора². E-mail: aleksei.maxim0w@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1397-837X

Тимошкина Наталья Николаевна, к.м.н., зав. лабораторией молекулярной онкологии². E-mail: n_timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361

Рогачев Артем Андреевич, врач-хирург хирургического отделения¹.
E-mail: artem.rogachev.92.92@mail.ru. ORCID: 0009-0006-0881-5732

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения России», г. Ростов-на-Дону, Россия

Автор для переписки: Демидова Александра Александровна. E-mail: alald@inbox.ru

About authors

Alnikin Alexandr B., PhD Med, chief physician of the clinic¹.
E-mail: alnikin_ab@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-6853-766X

Kit Oleg I., DM Sci (habil.), Academician of the Russian Academy of Sciences, general director². E-mail: onko-sekretar@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3061-6108

Engibaryan Marina A., DM Sci (habil.), Professor, head of Dept of Head and Neck Tumours². E-mail: mioi@list.ru. ORCID: 0000-0001-7293-2358

Demidova Alexandra A., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Medical Physics, Mathematics and Information Technology¹.
E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-3545-9359

Maksimov Alexey Yu., DM Sci (habil.), professor, deputy general director².
E-mail: aleksei.maxim0w@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1397-837X

Timoshkina Natalia N., PhD Med, Head, laboratory of Molecular oncology².
E-mail: n_timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361

Rogachev Artem A., surgeon at Surgical Dept¹. E-mail: artem.rogachev.92.92@mail.ru. ORCID: 0009-0006-0881-5732

¹ Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

² Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia», Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Demidova Alexandra A. E-mail: alald@inbox.ru

Для цитирования: Альникин А. Б., Кит О. И., Енгибарян М. А., Демидова А. А., Максимов А. Ю., Тимошкина Н. Н., Рогачев А. А. Оптимизация тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы в сложных диагностических ситуациях. Медицинский алфавит. 2024; (17): 22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-22-26>

For citation: Alnikin A. B., Kit O. I., Engibaryan M. A., Demidova A. A., Maksimov A. Yu., Timoshkina N. N., Rogachev A. A. Optimization of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid nodes in complex diagnostic situations. *Medical alphabet*. 2024; (17): 22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-17-22-26>

