

Повышение эффективности диагностики рака щитовидной железы в трудных диагностических условиях с помощью методов молекулярной диагностики

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Разработать диагностический калькулятор оценки экспрессии значимых для онкогенеза рака щитовидной железы (ЩЖ) профильных микроРНК (миРНК), внедрить его в клиническую практику и оценить эффективность предложенного способа ранней диагностики злокачественных новообразований ЩЖ в неопределенных после тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) диагностических ситуациях.

Материал и методы. Разработанный ранее «Способ диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы» (патент RU 2820815 C1) апробирован на 284 пациента диспансерной группы с узловыми образованиями ЩЖ по результатам УЗИ и неопределенным заключением после ТАБ. Число пациентов с папиллярной карциномой ЩЖ составило 83 (29,2%), фолликулярной карциномой 43 (15,1%) и с доброкачественной патологией ЩЖ (фолликулярная аденома) – 158 (55,6%) человек. Методом ПЦР в режиме реального времени проводили оценку экспрессии миРНК-146b и –574–3p в цитологических образцах узловых образований ЩЖ после ТАБ.

Результаты. У больных раком ЩЖ экспрессия миРНК-146b по сравнению с пациентами с доброкачественной патологией была выше ($p=0,007$), а экспрессионная активность миРНК-574–3p ниже ($p=0,013$). Для оценки индекса реципрокной парной дисрегуляции экспрессии миРНК-146b и миРНК-574–3p в клетках ЩЖ рекомендовано определение соотношения величин экспрессии соответствующих молекул. Если индекс соотношения экспрессии миРНК-146b и миРНК-574–3p выше 4,5, то формируют заключение о злокачественном новообразовании ЩЖ. Диагностический коэффициент, рассчитываемый по разработанной формуле по методу логистической регрессии, также позволяет при сопоставлении с разделительным уровнем диагностировать злокачественное новообразование ЩЖ. Предложенные методы отличаются высокой информативностью.

Вывод. Оценка экспрессии миРНК-146b и миРНК-574–3p в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, позволяет улучшить диагностику злокачественной патологии при мутационно-негативных узлах ЩЖ с неопределенными результатами ТАБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия, малые некодирующие молекулы РНК, дифференциальная диагностика, молекулярные маркеры.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Improving the efficiency of thyroid cancer diagnostics in difficult diagnostic conditions using molecular diagnostic methods

A. B. Alnikin¹, O. I. Kit², M. A. Engibaryan², A. A. Demidova¹, A. Yu. Maksimov², N. N. Timoshkina²

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 develop a diagnostic calculator for assessing the expression of profile microRNAs (miRNAs) that are significant for the oncogenesis of thyroid cancer, to introduce it into clinical practice and to evaluate the effectiveness of the proposed method for early diagnosis of malignant neoplasms of the thyroid gland in uncertain diagnostic situations after fine-needle aspiration biopsy (FNAB).

Material and methods. The previously developed «Method for Diagnosing Malignant Neoplasms of the Thyroid Gland» (patent RU 2820815 C1) was tested on 284 patients of the dispensary group with nodular formations of the thyroid gland according to the results of ultrasound and an uncertain conclusion after FNAB. The number of patients with papillary thyroid carcinoma was 83 (29,2%), follicular carcinoma 43 (15,1%) and with benign thyroid pathology (follicular adenoma) – 158 (55,6%) people. The expression of miRNA-146b and –574–3p in cytological samples of thyroid nodules after FNAB was assessed using the real-time PCR method.

Results. In thyroid cancer patients, the expression of miRNA-146b was higher ($p=0,007$) compared to patients with benign pathology, while the expression activity of miRNA-574–3p was lower ($p=0,013$). To assess the index of reciprocal paired dysregulation of miRNA-146b and miRNA-574–3p expression in thyroid cells, it is recommended to determine the ratio of the expression values of the corresponding molecules. If the ratio index of miRNA-146b and miRNA-574–3p expression is higher than 4.5, then a conclusion is made about a malignant neoplasm of the thyroid gland. The diagnostic coefficient calculated by the developed formula using the logistic regression method also allows diagnosing malignant neoplasm of the thyroid gland when compared with the cutoff level. The proposed methods are highly informative.

Conclusion. Evaluation of the expression of miRNA-146b and miRNA-574–3p in the cells of thyroid nodules obtained by FNAB allows improving the diagnosis of malignant pathology in mutation-negative thyroid nodules with uncertain FNAB results.

KEYWORDS: thyroid cancer, fine-needle aspiration biopsy, small non-coding RNA molecules, differential diagnostics, molecular markers.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Среди злокачественных эндокринных опухолей рак щитовидной железы встречается чаще других [1]. Злокачественная трансформация может наблюдаться как

в фолликулярных, так и в парафолликулярных клеточных элементах щитовидной железы (ЩЖ). В первом случае формируются дифференцированные опухоли – папиллярные,

фолликулярные карциномы ЩЖ, Гюртле-клеточные онкоцитарные опухоли и более редкие анапластические карциномы, а во втором случае – медуллярные карциномы ЩЖ [2]. Ультразвуковое исследование ЩЖ с последующей тонкоигльной аспирационной биопсией (ТАБ) визуализируемых узловых образований и цитологическим исследованием аспирата позволяет провести раннюю диагностику рака ЩЖ [3]. На основании цитологии аспирационных биоптатов трудно определиться с гистологическим типом опухоли и прогнозировать дальнейшее течение злокачественного заболевания [4]. На данном диагностическом этапе главной задачей является разграничение доброкачественной и злокачественной патологии ЩЖ. Но, к сожалению, после ТАБ узловых образований ЩЖ в 25–32 % вопрос о дифференцировке между доброкачественными и злокачественными образованиями остается нерешенным [5]. Неопределенные цитологические результаты являются основанием для проведения молекулярно-генетического исследования клеток из узлов ЩЖ на предмет выявления мутаций генов BRAF V600E, HMGA2, NRAS, HRAS, KRAS, хромосомных перестроек RET/PTC и PAX8/PPARG. Однако и такое углубленное цитологическое и молекулярно-генетическое исследование не позволяет в 21 % случаев добиться ясности [6] и тогда рекомендуется повторное выполнение ТАБ ЩЖ в динамике.

МикроРНК (миРНК) представляют собой эндогенные некодирующие РНК длиной от 19 до 25 нуклеотидов и играют важную роль в посттранскрипционной регуляции активности генов [7]. В целом, миРНК подавляют экспрессию генов-мишеней, уменьшая таким образом количество специфических белков, модулируя многие физиологические процессы, способствуя, в том числе, неопластической трансформации клеток [8]. Первая опубликованная информация о роли миРНК в онкогенезе щитовидной железы появилась в 2005 году [9], за ней последовали множество других исследований, посвященных этому вопросу [10–13]. миРНК проявляют хорошую стабильность в различных биологических образцах человека, включая фиксированные формалином ткани, аспирационные биоптаты, плазму и сыворотку крови [14,15]. Специфические паттерны экспрессии миРНК выявлены в большом количестве исследований [16,17]. Так, в работах многих авторов имеются сведения о сверхэкспрессии miRNA-146b, miRNA-221, miRNA-222 и miRNA-181b в раковых клетках папиллярных карцином [18,19]. Три из этих четырех микроРНК, miRNA-146b, miRNA-221 и miRNA-222, также активируются при фолликулярных карциномах, клеточной карциноме Гюртле и анапластическом раке ЩЖ [20,21]. Целью нашего исследования явилось разработать диагностический калькулятор оценки экспрессии значимых для онкогенеза рака ЩЖ профильных миРНК, внедрить его в клиническую практику и оценить эффективность предложенного способа ранней диагностики злокачественных новообразований ЩЖ в неопределенных после ТАБ диагностических ситуациях.

Материалы и методы

Ранее нами на 267 больных с узловыми образованиями ЩЖ по итогам ультразвукового, цитологического и молекулярно-генетического исследования был разработан

«Способ диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы» (патент RU2820815 С 1). Больным под контролем ультразвукового исследования осуществляли ТАБ узлов ЩЖ с последующей цитологией аспирата. При неопределенном результате цитологического исследования мутационно-негативных узлов ЩЖ методом ПЦР в режиме реального времени оценивали экспрессию миРНК-146b и миРНК-574–3p в клетках оставшегося аспирата. Полученные значения подставляли в разработанную с помощью метода бинарной регрессии формулу расчета и по диагностическому коэффициенту К разграничивали доброкачественные и злокачественные новообразования ЩЖ.

После начала отсчета срока действия патента разработанный способ был внедрен в клиническую практику отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Разработанная модель была апробирована на 284 пациентах диспансерной группы с узловыми образованиями ЩЖ по результатам УЗИ и неопределенным заключением после ТАБ.

Критерии включения больных в диспансерную группу: узловые образования ЩЖ по результатам ультразвукового исследования; неопределенное цитологическое заключение по материалам ТАБ (III–V категория по классификации Bethesda); последующее хирургическое лечение с гистологическим исследованием операционных образцов ткани ЩЖ.

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

В диспансерной группе наблюдали 56 женщин и 228 мужчин. Возраст мужчин варьировал от 28 до 74 лет, в среднем составив $45,9 \pm 1,2$ года. Возраст женщин колебался от 21 до 77 лет, среднее значение $47,1 \pm 0,99$ год. Число пациентов с папиллярной карциномой ЩЖ составило 83 (29,2 %), фолликулярной карциномой 43 (15,1 %) и с доброкачественной патологией ЩЖ (фолликулярная аденома) – 158 (55,6 %) человек. При этом, I стадия рака ЩЖ диагностирована у 103 (81,7 %), II у 23 (18,3 %).

Цитологический материал после ТАБ узлов ЩЖ высушивали на стекле естественным образом и окрашивали по Майн-Грюнвальду-Гимзе, а далее исследовали с помощью световой микроскопии. Для выделения миРНК использовали химический метод с помощью набора реагентов PureLink RNA Mini Kit (Thermo Scientific, США). Общую концентрацию выделенной миРНК и оценку ее качества проводили на спектрофотометре NanoDrop 2000C (Thermo Scientific, США). Осуществляли обратную транскрипцию миРНК в кДНК с последующим мониторингом накопления продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Для относительной количественной оценки экспрессии профильных миРНК в качестве внутреннего контроля по рекомендации компании «Exiqon» использовали референсную молекулу миРНК-7a (Let-7a). Для оценки экспрессии миРНК-146b и –574–3p в цитологических образцах применяли специфические праймеры компании «Альгимед-Техно» (Беларусь). Количественную оценку экспрессии маркеров осуществляли с помощью метода $dCt = 2^{(Ct_{\text{миРНК-X}} - Ct_{\text{миРНК-7a}})}$.

ПЦР в режиме реального времени проводили с использованием системы TaqMan Fast Advanced system (ThermoScientific, США) в соответствии с инструкциями производителя.

Модель расчета диагностического коэффициента при разграничении доброкачественной и злокачественной патологии проводили с помощью бинарной логистической регрессии. Изучаемые показатели представляли в виде медианы, межквартильного диапазона, средней выборочной и ошибки средней. Проверку на нормальность распределения осуществлял с помощью критерия Шапиро-Уилкса. В работе применяли метод описательной статистики, ROC анализа, оценивали информативность лабораторных тестов с помощью принципов доказательной медицины, реализованные в модулях программы STATISTICA (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены результаты оценки экспрессии миРНК-146b и миРНК-574-3p в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ с нормализацией относительно референсной молекулы миРНК-7a. У больных раком ЩЖ экспрессия миРНК-146b по сравнению с пациентами с доброкачественной патологией была выше ($p=0,007$), а экспрессионная активность миРНК-574-3p ниже ($p=0,013$) (таблица 1).

По разработанному нами способу использовали формулу расчета диагностического коэффициента К, имеющую следующее математическое выражение:

$$K = \frac{\exp(7,25 \cdot X1 - 5,0 \cdot X2 - 6,74)}{1 + \exp(7,25 \cdot X1 - 5,0 \cdot X2 - 6,74)}$$

где К – диагностический коэффициент, X1 – экспрессия миРНК-146b в клетках аспирата, X2 – экспрессия миРНК-574-3p в клетках аспирата ЩЖ при ТАБ.

При значении коэффициента $K \geq 0,54$ диагностируют злокачественное новообразование ЩЖ. В клинической группе чувствительность предложенного нами метода составляла 93,75 %, а специфичность 93,33 %.

Диагностическая информативность способов диагностики, разработанных на основе анализа результатов обследования в клинической группе, может отличаться при дальнейшем использовании модели во врачебной практике. Данная ситуация ведет к обязательному изучению эффективности разработок в диспансерной группе при их практическом использовании.

В диспансерной группе из 284 больных диагностический коэффициент К превышал разделительный уровень 0,54 у 127 больных (положительный тест), а у 157 больных был отрицательным ($K < 0,54$). Сопоставление результатов теста с гистологическим исследованием операционных образцов ткани выявило, что из 126 больных раком ЩЖ положительный тест имел место у 123 пациентов, а отрицательный тест из 158 пациентов с доброкачественными образованиями ЩЖ выявлен у 154 человек. Параметры диагностической информативности использования разработанной модели в диспансерной группе отражены в таблице 2.

Таким образом, предложенный способ дооперационной диагностики рака ЩЖ в трудных диагностических условиях после ультразвукового и цитологического исследования в клинической практике показал высокую эффективность.

Таблица 1
Экспрессия миРНК-146b, -574-3p в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, у пациентов диспансерной группы. Нормализация относительно референсной miR-7a

Диагноз после гистологической верификации	миРНК-146b		миРНК-574-3p	
	M±m	Me [25–75]	M±m	Me [25–75]
Доброкачественные опухоли ЩЖ (n=158)	0,97±0,08		0,85±0,10	
Рак ЩЖ (n=126)	1,59±0,13		0,16±0,03	
p	0,007		0,013	

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

Таблица 2
Диагностическая информативность разработанного способа дооперационной диагностики злокачественных заболеваний ЩЖ в диспансерной группе

Диагностическая информативность	Результаты расчета диагностического коэффициента К по формуле
Истинно положительные результаты	123
Ложноположительные результаты	3
Истинно отрицательные результаты	154
Ложноотрицательные результаты	4
Правильно верифицированные состояния	277
Диагностическая чувствительность	97,6
Диагностическая специфичность	97,5
Диагностическая точность	97,5
Прогностическая ценность положительного теста	96,9
Прогностическая ценность отрицательного теста	98,1
p	p<0,001

Для удобства расчета в табличном процессоре Excel был создан файл со встроенной математической функцией, позволяющий после введения в ячейки данных экспрессии двух миРНК, автоматически рассчитать значение диагностического коэффициента (рисунок).

Вносить данные пациента только в желтую область			
Параметры	миРНК-146b	миРНК-574-3p	
Коэффициенты	7,25	-5,0	
Данные больных	1,84	0,2	
const	-6,74	13,340	Σ 5,6
exp	270,43	0,996	
Расчетное значение диагностического коэффициента			
Заключение: Злокачественный процесс			

Рисунок. Окно автоматизированного расчета в табличном процессоре Excel значения диагностического коэффициента.

Таблица 3

Диагностическая информативность оптимизации дооперационной диагностики злокачественных заболеваний щитовидной железы по итогам исследования реципрокной дисрегуляции в парах миРНК в диспансерной группе

Диагностическая информативность	Оценка реципрокной дисрегуляции в паре миРНК-146b/ миРНК-574-3p
Истинно положительные результаты	122
Ложноположительные результаты	4
Истинно отрицательные результаты	152
Ложноотрицательные результаты	6
Правильно верифицированные состояния	274
Диагностическая чувствительность	96,8
Диагностическая специфичность	97,4
Диагностическая точность	96,5
Прогностическая ценность положительного теста	95,3
Прогностическая ценность отрицательного теста	96,2
p	p<0,001

Однако, 9 из 14 врачей, работающих с формулой, высказали мнение, что несмотря на автоматизированный расчет, удобнее пользоваться референсными интервалами для оценки величины отдельных показателей либо выполнять простые арифметические расчеты. В связи с пожеланиями, «Способ диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы» был несколько адаптирован для удобства клиницистов.

После оценки экспрессии миРНК-146b и миРНК-574-3p в клетках узловых образований ЩЖ, рекомендовано определить индекс реципрокной парной дисрегуляции двух молекул. Индекс реципрокной парной дисрегуляции экспрессии миРНК в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, в паре миРНК-146b/ миРНК-574-3p находили как соотношение величин экспрессии соответствующих молекул. Индекс реципрокной дисрегуляции в паре миРНК-146b/ миРНК-574-3p у больных раком ЩЖ по сравнению с пациентами с доброкачественной патологией был статистически значимо выше ($9,7 \pm 0,83$ против $1,15 \pm 0,06$, $p < 0,001$).

Методом ROC анализа был найден разделительный уровень индекса, составивший 4,5. Если индекс соотношения концентрации двух молекул выше 4,5 ($p < 0,001$), то формировали заключение о реципрокной дисрегуляции в паре миРНК-146b/миРНК-574-3p и диагностировали злокачественное новообразование щитовидной железы.

Частота реципрокной дисрегуляции в изучаемой паре миРНК в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, составила у больных раком ЩЖ 96,8% ($n=122$), а у пациентов с доброкачественными образованиями ЩЖ – 3,8% ($n=6$).

Диагностическая информативность изучения реципрокной дисрегуляции миРНК, экспрессирующихся в клетках узлов ЩЖ, была высокой (таблица 3).

Это послужило основанием для рекомендации в трудных диагностических ситуациях после УЗИ и ТАБ для повышения эффективности дооперационной диагностики злокачественных

заболеваний щитовидной железы исследовать экспрессию миРНК-146b и миРНК-574-3p с последующим расчетом соотношения их экспрессионной активности в паре.

Предложенная модификация ранее разработанного способа имела высокую диагностическую информативность и при отсутствии компьютерного оснащения помогала врачу оптимизировать трудную диагностическую ситуацию.

Выводы

Оценка экспрессии миРНК-146b и миРНК-574-3p в клетках узловых образований ЩЖ, полученных при ТАБ, позволяет улучшить диагностику злокачественной патологии при мутационно-негативных узлах ЩЖ с неопределенными результатами ТАБ.

Для оценки индекса реципрокной парной дисрегуляции экспрессии миРНК-146b и миРНК-574-3p в клетках ЩЖ находят соотношение величин экспрессии соответствующих молекул. Если индекс соотношения экспрессии миРНК-146b и миРНК-574-3p выше 4,5, то формируют заключение о злокачественном новообразовании ЩЖ.

Диагностический коэффициент К, рассчитываемый по формуле

$$K = \frac{\exp(7,25 \times X1 - 5,0 \times X2 - 6,74)}{1 + \exp(7,25 \times X1 - 5,0 \times X2 - 6,74)}$$

где X1 – экспрессия миРНК-146b и X2 – экспрессия миРНК-574-3p в клетках аспирата ЩЖ при ТАБ, позволяет при значении коэффициента $K \geq 0,54$ диагностировать злокачественное новообразование ЩЖ.

Список литературы / References

- Grussendorf M., Ruschenburg J., Brabant G. Malignancy rates in thyroid nodules: A long-term cohort study of 17,592 patients. *Eur. Thyroid. J.* 2022; 11: e220027. DOI: 10.1530/ETJ-22-0027.
- Miranda-Filho A., Lortet-Tieulent J., Bray F., Cao B., Franceschi S., Vaccarella S., Dal Maso L. Thyroid Cancer Incidence Trends by Histology in 25 Countries: A Population-Based Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9: 225–234. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9.
- Titov S., Demenkova P. S., Lukyanov S. A. Preoperative detection of malignancy in fine needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier. *J Clin Pathol.* 2020; 73(11): 722–727. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206445.
- Paschke K., Cantara S., Crescenzi A., Jarzab B., Musholt T. J., Sobrinho Simões M. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *Eur. Thyroid. J.* 2017; 6: 115–129. DOI: 10.1159/000468519.
- Ali S. Z., Baloch Z. W., Cochand-Priollet B., Schmitt F. C., Vielh P., Vander Laan P. A. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2023; 33: 1039–1044. DOI: 10.1089/thy.2023.0141.
- Hlozek J., Pekova B., Rotnagl J., Holy R., Astl J. Genetic Changes in Thyroid Cancers and the Importance of Their Preoperative Detection in Relation to the General Treatment and Determination of the Extent of Surgical Intervention – A Review. *Biomedicines.* 2022; 10: 1515. DOI: 10.3390/biomedicines10071515.
- 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.
- Knyazeva, M., Korobkina E., Karizky A., Sorokin M., Buzdin A., Vorobyev S., Malek A. Reciprocal dysregulation of miR-146b and miR-451 contributes in malignant phenotype of follicular thyroid tumor. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17): 5950. DOI: 10.3390/ijms21175950.
- He H., Jazdzewski K., Li W., Liyanarachchi S., Nagy R., Volinia S. et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2005; 102(52): 19075–19080. DOI: 10.1073/pnas.0509603102.
- Баных Я. А., Князева М. С., Гаранин А. Ю., Кашуба К. Е., Забегина Л. М., Шаронова Т. В. с соавт. Возможности дифференциальной диагностики фолликулярных неоплазий щитовидной железы путем анализа малых некодирующих РНК // Вопросы онкологии. 2024; 70(2): 189–201.
- Bandyk Ya. A., Knyazeva M. S., Garaniin A. Y., Katsuba K. E., Zabegina L. M., Sharonova T. V. et al. Possibilities for differential diagnosis of thyroid follicular neoplasia by evaluation of small noncoding RNA. *Voprosy Onkologii (Problems in Oncology).* 2024; 70(2): 189–201. (In Rus.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-189-201.
- Титов С. Е., Лукьянов С. А., Сергийко С. В., Верякина Ю. А., Ильина Т. Е., Козорезова Е. С., Воробьев С. Л. Проблемы диагностики фолликулярного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. 2023; 13(3): 10–23.
- Titov S. E., Lukyanov S. A., Sergiyko S. V., Veriyaskina Yu. A., Ilyina T. E., Kozorezov E. S., Vorobyov S. L. Problems of follicular thyroid carcinoma diagnostics. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2023; 13(3): 10–23. (In Rus.). DOI: 10.17650/2222-1468-2023-13-3-10-23.
- Wei Z. L., Gao A. B., Wang Q., Lou X. E., Zhao J., Lu Q. J. MicroRNA-221 promotes papillary thyroid carcinoma cell migration and invasion via targeting RECK and regulating epithelial-mesenchymal transition. *Oncotargets Ther.* 2019; 12: 2323–2333. DOI: 10.2147/OTT.S190364.

13. Castagna M.G., Marzocchi C., Pili T., Forleo R., Pacini F., Cantara S. MicroRNA expression profile of thyroid nodules in fine-needle aspiration cytology: A confirmatory series. *J. Endocrinol. Invest.* 2019;42:97–100. DOI: 10.1007/s40618-018-0880-6.
14. Малек А.В., Князева М.С., Киль Ю.В. Способ анализа микроРНК в образцах биологического материала. Патент на изобретение RU2783509 С 1, 14.11.2022.
Malek A.V., Knyazeva M.S., Kil Yu. V. Method for analyzing microRNA in samples of biological material. Patent for invention RU2783509 С 1, 14.11.2022. (in Russ.).
15. Makarova J.A., Shkurnikov M.U., Wicklein D., Lange T., Samatov T.R., Turchinovich A.A., Tonevitsky A.G. Intracellular and extracellular microRNA: An update on localization and biological role. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*. 2016; 51(3–4): 33–49. DOI: 10.1016/j.proghi.2016.06.001.
16. Silaghi C.A., Lozovanu V., Georgescu C.E., Georgescu R.D., Susman S., Năsu B.A. et al. Thyroseq v3. Afirmă GSC, and microRNA Panels Versus Previous Molecular Tests in the Preoperative Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 2021; 12: 649522. DOI: 10.3389/fendo.2021.649522.
17. Santos M.T., Rodrigues B.M., Shizukuda S., Oliveira A.F., Oliveira M., Figueiredo D.L. et al. Clinical decision support analysis of a microRNA-based thyroid molecular classifier: A real-world, prospective and multicentre validation studies. *EBioMedicine*. 2022; 82: 104137. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104137.
18. Rosignolo F., Memeo L., Monzani F. et al. MicroRNA-based molecular classification of papillary thyroid carcinoma. *International Journal of Oncology*. 2017; 50(5): 1767–1777. DOI: 10.3892/ijco.2017.3960.
19. Napoli F., Rapa I., Mortara U., Massa F., Izzo S., Rigutto A. et al. MicroRNA profiling predicts positive nodal status in papillary thyroid carcinoma in the preoperative setting. *Cancer Cytopathol.* 2022; 130: 695–704. DOI: 10.1002/cncy.22585.
20. Забегина Л.М., Титов С.Е., Иванов М.К., Назарова И.В., Малек А.В. МикроРНК из ТПО (+) экзосом – потенциальный маркер для дифференцировки злокачественных и доброкачественных форм фолликулярных опухолей щитовидной железы. *Гены и клетки*. 2020; 15(3): 49–50.
Zabegina L.M., Titov S.E., Ivanov M.K., Nazarova I.V., Malek A.V. MicroRNA from TPO (+) exosome as potential marker for differentiating malignant and benign forms of follicular thyroid tumors. *Geny i kletki (Genes & Cells)*. 2020; 15(3): 49–50. (in Russ.). DOI: 10.23868/gc122630
21. Sheikholeslami S., Shabani N., Shivaee S., Tavangar S.M., Yeganeh M., Hedayati M. Overexpression of miR-129–1, miR-146b, miR-183, and miR-197 in follicular thyroid carcinoma and adenoma tissues. *Mol. Cell Probes*. 2020; 51: 1–6. DOI: 10.1016/j.mcp.2020.101536.

Статья поступила / Received 02.08.24

Получена после рецензирования / Revised 28.11.24

Принята в печать / Accepted 02.12.24

Сведения об авторах

Альникин Александр Борисович, к.м.н., главный врач клиники¹.
E-mail: alnkin_ab@rostgmu.ru. ORCID: 000-0002-6853-766X

Кит Олег Иванович, д.м.н., академик РАН, генеральный директор².
E-mail: onko-sekretar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Енгибарян Марина Александровна, д.м.н., проф., заведующая отделением опухолей головы и шеи². E-mail: mloi@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

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

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

Автор для переписки: Демидова Александра Александровна. 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. Повышение эффективности диагностики рака щитовидной железы в трудных диагностических условиях с помощью методов молекулярной диагностики. *Медицинский алфавит*. 2024; (32): 19–23. <https://doi.org/10.33667>

About authors

Alnkin Alexandr B., PhD Med, chief physician of the Clinic¹.
E-mail: alnkin_ab@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-6853-766X

Kit Oleg Ivanovich, 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: mloi@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 of Laboratory of Molecular Oncology².
E-mail: n_timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361

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

²Federal 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

For citation: Alnkin A.B., Kit O.I., Engibaryan M.A., Demidova A.A., Maksimov A. Yu., Timoshkina N.N. Improving the efficiency of thyroid cancer diagnostics in difficult diagnostic conditions using molecular diagnostic methods. *Medical alphabet*. 2024; (32): 19–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-32-19-23>

