

УДК 616-006.66:616.441

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ АДЕНОМЫ И ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Якубовский С.В.<sup>1</sup>, Кипень В.Н.<sup>2</sup>, Фридман М.В.<sup>1,3</sup>,  
Кондратенко Г.Г.<sup>1</sup>, Лемеш В.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

<sup>2</sup>ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

<sup>3</sup>УЗ «Минский городской клинический онкологический центр», Минск, Беларусь

МикроРНК (миРНК) – разновидность некодирующих РНК, регулирующих экспрессию множества генов на посттранскрипционном этапе. В настоящее время они рассматриваются в качестве важных диагностических и прогностических маркеров опухолей различной локализации.

Целью работы явилось изучение паттерна экспрессии микроРНК в фиксированной формалином и залитой парафином ткани щитовидной железы у пациентов с фолликулярной аденомой и фолликулярной карциномой, а также идентификация потенциальных диагностических маркеров фолликулярной карциномы щитовидной железы.

Использовано 30 образцов фолликулярной аденомы и 9 образцов фолликулярной карциномы ЩЖ. Изучена экспрессия 18 микроРНК (miR-21, miR-31, -125a, -138, -144, -146b, -181b, -187, -197, -199, -200a, -205, -200b, -221, -222, -375, -574, и -885. Для различно экспрессирующихся микроРНК установлены показатели диагностической эффективности, разработана математическая модель дифференциации фолликулярной аденомы и фолликулярной карциномы щитовидной железы.

**Ключевые слова:** микроРНК (миРНК); рак щитовидной железы; фолликулярная аденома; фолликулярная карцинома, фолликулярная опухоль, молекулярные маркеры.

### Введение

Опухоли щитовидной железы широко распространены в популяции. Для пациентов с узлами щитовидной железы ультразвуковое исследование служит основным методом оценки риска злокачественности и его результаты используются для принятия решения о проведении тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ) [1]. Эта процедура характеризуется высокой диагностической эффективностью в выявлении злокачественных новообразований ЩЖ [2]. Однако ультразвуковое исследование и биопсия часто не позволяют уверенно дифференцировать «фолликулярные опухоли» щитовидной железы, характеризующиеся однотипными ультразвуковыми и цитологическими признаками. Эта группа новообразований, характеризующаяся наличием RAS-мутаций, включает ряд нозологий, таких как фолликулярная аденома щитовидной железы (ФА) и фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ) [3]. Последний характеризуется худшим прогнозом, обусловленным высоким риском развития гематогенных метастазов в легких и костях [1]. Невозможность в большинстве случаев дифференцировать

доброкачественные и злокачественные «фолликулярные опухоли» на дооперационном этапе обусловила выбор активной хирургической тактики, предусматривающей диагностическое оперативное вмешательство в объеме гемитиреоидэктомии и возможным удалением остатков тиреоидной ткани при выявлении злокачественных опухолей. Следует отметить, что примерно 60–90 % удаленных «фолликулярных опухолей» по результатам послеоперационного гистологического исследования оказываются фолликулярными аденомами [2]. Последнее указывает на целесообразность поиска новых маркеров, позволяющих дифференцировать фолликулярную аденому и фолликулярную карциному щитовидной железы на дооперационном этапе, что, при отсутствии иных клинических показаний, позволит избежать оперативных вмешательств.

В настоящее время существуют различные подходы к решению этой проблемы, в частности поиск молекулярных маркеров, специфичных для различных фолликулярных опухолей [1]. Активно изучаются возможности применения микроРНК (миРНК) – эндогенных некодирующих малых молекул РНК, регулирующих экспрессию генов, в качестве био-

маркеров различных патологических процессов. Значительное число aberrантно экспрессируемых микроРНК идентифицированы при «фолликулярных опухолях» ЩЖ, что позволяет использовать их для дифференциальной диагностики различных узловых образований ЩЖ и уточнения показаний к оперативному лечению [1].

Целью работы явилось изучение паттерна экспрессии микроРНК, присущего фолликулярной аденоме и фолликулярной карциноме щитовидной железы, для идентификации возможных молекулярных маркеров, позволяющих различить данные опухоли на материале фиксированных формалином и залитых парафином образцов ткани ЩЖ.

## Материалы и методы

### Образцы ткани щитовидной железы

Все образцы представляли операционный материал пациентов, проходивших лечение в УЗ «Минский городской клинический онкологический центр» (г. Минск, Республика Беларусь) в 2021–2023 гг.

Молекулярно-генетические исследования выполнены на базе Государственного научного учреждения «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси» (г. Минск, Республика Беларусь).

Было исследовано 30 образцов ФА и 9 образцов ФРЩЖ, а также 16 образцов нормальной ткани ЩЖ – контрольная группа. Контрольная группа была сформирована из образцов удаленной тиреоидной ткани в тех случаях, когда по результатам тотальной тиреоидэк-

мии, выполненной по поводу карциномы ЩЖ согласно действующим в Республике Беларусь протоколам лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, в контралатеральной доле в ходе предоперационного ультразвукового и послеоперационного макро- и микроскопического исследования признаков патологии не выявлялось.

Для гистологических исследований образцы ткани щитовидной железы фиксировали в 10 %-ном нейтральном забуференном формалине и заключали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Включенные в исследование архивные образцы ткани подвергались повторному экспертному патоморфологическому исследованию. Диагноз ФРЩЖ основывался на наличии инвазии капсулы опухоли и/или кровеносных сосудов в капсуле карциномы или за ее пределами (рис. 1, 2).

### Оценка экспрессии микроРНК

Депарафинизация среза гистологического препарата осуществлялась с использованием толуола и цетана согласно оригинальному протоколу [4]. Выделение микроРНК производилось с использованием набора LRU-100-50 (ООО «Биолабмикс», РФ) по адаптированному протоколу [4].

В образцах ткани щитовидной железы методом количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) определяли содержание 18 микроРНК, которые были выбраны для исследований на основании анализа литературных данных (табл. 1).

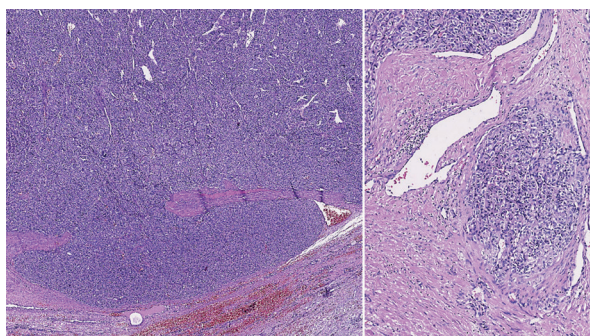


Рис. 1. ФРЩЖ: грибовидная инвазия в капсулу опухоли (слева, x30), опухолевый эмбол в просвете кровеносного сосуда (справа, x100). Гематоксин и эозин

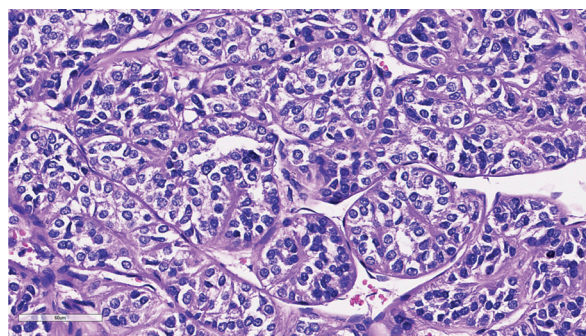


Рис. 2. Ядра опухолевых клеток такие же, как в фолликулярной аденоме, также отсутствуют изменения, характерные для папиллярной карциномы. Гематоксин и эозин, x400

Таблица 1 – Перечень исследованных микроРНК

№	микроРНК	Индивидуальный номер*	Хромосомная локализация**
1	I-miR-021-5p	MIMAT0000076	chr17: 59841266-59841337
2	I-miR-031-5p	MIMAT0000089	chr9: 21512115-21512185
3	I-miR-125a-3p	MIMAT0004602	chr19: 51693254-51693339
4	I-miR-138-5p	MIMAT0000430	chr3: 44114212-44114310
5	I-miR-144-5p	MIMAT0004600	chr17: 28861533-28861618
6	I-miR-146b-5p	MIMAT0002809	chr10: 102436512-102436584
7	I-miR-181b-5p	MIMAT0000257	chr1: 198858873-198858982
8	I-miR-187-3p	MIMAT0000262	chr18: 35904818-35904926
9	I-miR-197-3p	MIMAT0000227	chr1: 109598893-109598967
10	I-miR-199b-5p	MIMAT0000263	chr9: 128244721-128244830
1	I-miR-200b-3p	MIMAT0000318	chr1: 1167104-1167198
12	I-miR-200a-3p	MIMAT0000682	chr1: 1167863-1167952
13	I-miR-205-5p	MIMAT0000266	chr1: 209432133-209432242
14	I-miR-221-3p	MIMAT0000278	chrX: 45746157-45746266
15	I-miR-222-3p	MIMAT0000279	chrX: 45747015-45747124
16	I-miR-375-3p	MIMAT0000728	chr2: 219001645-219001708
17	I-miR-574-3p	MIMAT0003239	chr4: 38868032-38868127
18	I-miR-885-5p	MIMAT0004947	chr3: 10394489-10394562

Примечания. \* <https://www.mirbase.org/>; \*\* GRCh38.

Синтез кДНК осуществляли с использованием набора ArtMMLV Total (АртБиоТех, Беларусь) по протоколу [5].

ПЦР проводили на амплификаторе QuantStudio 5 (Applied Biosystems, США). Для ПЦР использовали мастер-микс «БиоМастер UDG HS-qPCR Lo-ROX (2×)» для кПЦР (ООО «Биолабмикс», РФ), в качестве интеркаллирующего красителя использовали EvaGreen (Jena Bioscience, Германия). Последовательности праймеров представлены в [5].

### Статистический анализ

Для анализа графиков, полученных при проведении кПЦР, использован метод прямого сравнения графиков  $C_p$  (crossing point), реализованный в программе LinRegPCR v.11.0. Оценку изменения уровня экспрессии микроРНК в опытном образце по отношению к контрольному (нормальной ткани щитовидной железы) вычисляли по формуле [6]:

$$Y = 2^{-((Ct(x, \text{опухоль}) - Ct(\text{global}, \text{опухоль})) - (Ct(x, \text{контроль}) - Ct(\text{global}, \text{контроль})))}$$

где  $Ct(x)$  –  $Ct$  для исследуемой микроРНК,  $Ct(\text{global})$  – среднее значения  $Ct$  для всех исследуемых микроРНК,  $Y$  – относительное изменение экспрессии исследуемой микроРНК,

$Ct$  (cycle threshold) – пороговое число цикла ПЦР, на котором происходит обнаружение микроРНК.

Нормализованные значения уровня экспрессии микроРНК ( $\Delta Ct$ ) сравнивали попарно тестом Манна–Уитни–Вилкоксона с поправкой Бонферрони на множественные сравнения ( $p < 0,002(7)$ ). Диагностический потенциал значимо отличающихся микроРНК, оптимальные пороги отсечения (точки разделения по критерию Юдена) и соответствующие этой точке показатели чувствительности и специфичности определены с применением ROC-анализа и вычисления площади под кривой (AUC – area under curve). Логистический регрессионный анализ с применением наиболее информативных потенциальных маркеров использован для создания модели дифференциации опухолей.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2019 и SPSS v.20.0 (IBM, США). Уровень ошибки I рода  $\alpha = 0,05$  был принят значимым для статистических выводов.

### Источники финансирования

Исследование выполнено в рамках государственной программы научных исследований (ГПНИ) «Биотехнологии-2», подпрограмма 3.2 «Геномика, эпигеномика, биоинформатика»,

задание «Изучение молекулярногенетического профиля узловых образований щитовидной железы» №ГР 20220367 от 28.03.2022 (сроки выполнения 2022-2023 гг.).

### Этическая экспертиза

Исследование одобрено Комитетом по био-медицинской этике Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (протокол № 9 от 23.03.2022). Все данные, полученные из медицинских записей, были анонимизированы. В связи с ретроспективным характером исследования и использованием архивных материалов, согласие пациентов не требовалось.

### Результаты

На основании экспериментальных данных были рассчитаны средние значения экспрессии изученных микроРНК в образцах опухолей. Парные сравнительные тесты с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни–Вилкоксона с поправкой Бонферрони позволили установить микроРНК, значимо отличающиеся по экспрессии (табл. 2).

Таким образом, потенциалом для дифференциации выделенных групп обладают 12 микроРНК: miR-31, miR-125a, miR-138, miR-144, miR-146b, miR-181b, miR-187, miR-197, miR-205, miR-221, miR-222, miR-574. Выявленные достоверные различия в экспрессии этих микроРНК между группами позволяют предположить возможность их использования в качестве маркеров дифференциальной диагностики.

Был выполнен ROC-анализ, позволивший изучить диагностический потенциал выявленных микроРНК (рис. 3).

В дальнейшем при помощи J-критерия Юдена были определены точки отсечения, позволившие добиться оптимальных показателей чувствительности и специфичности (табл. 3).

Для достижения максимальных показателей диагностической эффективности на основе четырех информативных (с наибольшим значением AUC) микроРНК (miR-144, -205, -221, -574) с использованием метода логистической регрессии разработана модель, позволяющая дифференцировать ФА и ФРЦЖ, характеризующаяся максимальными показателями диагностической эффективности:

Таблица 2 – Относительные значения экспрессии (Ct) исследуемых микроРНК

miRNA	ФА		ФРЦЖ		p-уровень*
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	
miR-21	3,0629	1,4986	2,6170	0,9683	0,70636614
miR-31	0,3063	0,1971	2,3438	2,6298	<b>0,00090913</b>
miR-125a	0,8572	0,3797	0,4640	0,0971	<b>0,00238394</b>
miR-138	2,0017	0,7074	1,0021	0,4947	<b>0,00034455</b>
miR-144	0,9093	0,3267	0,2518	0,0260	<b>0,00000001</b>
miR-146b	1,4705	0,6366	3,7299	1,6729	<b>0,00182237</b>
miR-181b	2,9734	1,3847	4,7425	0,5963	<b>0,00238394</b>
miR-187	0,8319	0,2001	0,5621	0,2659	<b>0,00803026</b>
miR-197	0,5832	0,2117	0,3427	0,0273	<b>0,00009692</b>
miR-199b	0,5143	0,5961	0,2608	0,0821	0,40193251
miR-200a	2,5643	2,8308	2,9234	2,3807	0,68212629
miR-200b	1,4895	0,3450	2,6590	1,3769	0,11448998
miR-205	1,0911	0,9073	0,3943	0,0926	<b>0,00002727</b>
miR-221	2,4033	0,8012	7,0210	2,1745	<b>0,00000001</b>
miR-222	1,6287	0,5005	3,5316	1,7942	<b>0,00017096</b>
miR-375	0,3519	0,2338	1,7433	2,3789	0,41728390
miR-574	1,2485	0,3764	0,5832	0,1731	<b>0,00000180</b>
miR-885	0,8575	0,3825	0,6824	0,2409	0,28411742

Примечание: \* Mann–Whitney U-test (двусторонний).



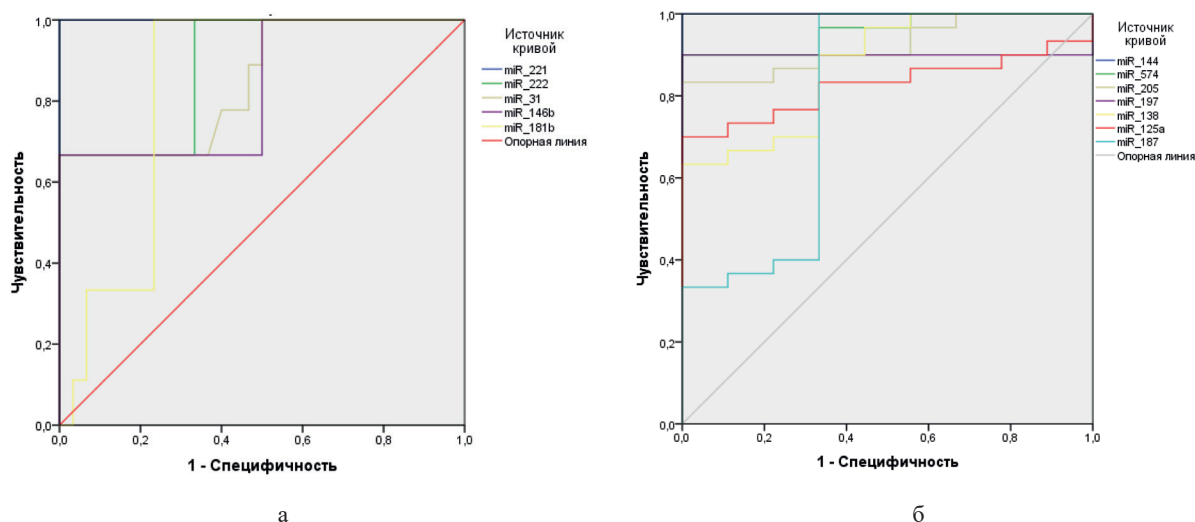


Рис. 3. ROC-кривые оценки диагностического потенциала изученных микроРНК при сравнении ФРЦЖ и ФА для выявления (а) ФРЦЖ и (б) ФА

Таблица 3 – Показатели диагностической эффективности выявленных маркеров

микроРНК	AUC*	Значимость (p)	95% ДИ**	Точка отсечения (Ct)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
<b>Маркеры ФРЦЖ</b>						
miR-221	1,000	0,00000680	1,000-1,000	4,09855	100,0	100,0
miR-222	0,889	0,00046526	0,769-1,000	3,04250	100,0	66,67
miR-31	0,750	0,00163270	0,697-1,000	0,66700	100,0	66,7
miR-146b	0,833	0,00269980	0,666-1,000	3,70335	100,0	66,7
miR-181b	0,826	0,00335344	0,696-0,955	3,81600	76,7	100,0
<b>Маркеры ФА</b>						
miR-144	1,000	0,00000680	1,000-1,000	0,32790	100,0	100,0
miR-574	0,959	0,00003575	0,903-1,000	0,88320	90,0	100,0
miR-205	0,922	0,00014470	0,840-1,000	0,48825	83,3	100,0
miR-197	0,900	0,00031822	0,793-1,000	0,40945	90,0	100,0
miR-138	0,874	0,00076083	0,753-0,995	1,71360	63,3	100,0
miR-125a	0,826	0,00335344	0,700-0,952	0,67960	66,7	100,0
miR-187	0,789	0,00932238	0,584-0,994	0,50785	100,0	66,7

Примечания: \* площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC); \*\* доверительный интервал.

$Y = 1/(1 + 2,7183 \cdot (-4,428 + 21,888 \cdot \text{mir\_144} + 10,916 \cdot \text{mir\_221} - 48,062 \cdot \text{mir\_574} - 23,900 \cdot \text{mir\_205}))$  (AUC = 1,000,  $p < 0,01$ , 95 % ДИ = 0,999–1,0, чувствительность – 100 %, специфичность – 100 %) при значениях экспрессии каждой из используемых в модели микроРНК, соответствующих ранее определенным точкам отсечения.

### Обсуждение

Аберрантная экспрессия микроРНК играет важную роль в пролиферации, дифференцировке, инвазии, миграции и апоптозе клеток, что дает возможность использовать микроР-

НК в качестве биомаркеров в дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы.

«Фолликулярные опухоли» ЩЖ представляют собой группу образований, со сходной архитектурой и молекулярным профилем [3], из которых ФРЦЖ демонстрирует наиболее агрессивное клиническое течение, зависящее от выраженности инвазии в капсулу и/или сосуд. «Фолликулярные опухоли», как правило, характеризуются наличием драйверных RAS-мутаций (NRAS, KRAS и HRAS), которые стимулируют клеточный рост и пролиферацию. Однако, их наличие само по себе имеет низкую прогностическую ценность, поскольку они зачастую выявляются и в ткани ФА [7].

Различный характер агрессивности опухоли лишь в незначительной степени может быть объяснен иными молекулярно-генетическими нарушениями, такими как наличие мутаций Р1К3СА, TP53, и TERT, обнаруживаемых лишь в 10–20 % случаев ФРЦЖ.

Недостаточная эффективность мутационного анализа в дифференциальной диагностике «фолликулярных опухолей», а также тот факт, что aberrантная экспрессия микроРНК играет важную роль в пролиферации, дифференцировке, инвазии, миграции и апоптозе клеток, обусловила предпринятую в данном исследовании попытку изучения профиля экспрессии ряда микроРНК, наиболее характерных для карцином щитовидной железы с фолликулярной архитектурой и играющих значительную роль в процессах канцерогенеза, с целью разработки новых биомаркеров, направленных на решение вышеуказанной проблемы.

В результате выполненного сравнительного анализа экспрессии 18 микроРНК было установлено, что 12 микроРНК (miR-31, -125a, -138, -144, -146b, -181b, -187, -197, -205, -221, -222, -574) характеризуются значимо отличающимися показателями экспрессии в ткани ФА и ФРЦЖ, что потенциально позволяет предположить возможность использования их в качестве диагностических маркеров, позволяющих дифференцировать указанные опухоли.

Выполненный ROC-анализ позволил изучить дискриминаторный потенциал диагностически значимых микроРНК и выбрать наиболее существенные из них для разработки модели дифференциации опухолей (ФА и ФРЦЖ) по характеру экспрессии микроРНК.

Анализ потенциальных генов-мишеней для описываемых микроРНК (TargetScanHuman 8.0 ([www.targetscan.org/](http://www.targetscan.org/); доступ 05 июня 2025 г.) показал, что miR-221 выступает регулятором роста клеток и клеточного цикла, путем модулирования активности ингибиторов циклинзависимой киназы 1В (CDKN1B) и 1С (CDKN1C), а также тканевых ингибиторов металлопротеиназ. Последнее приводит к повышению активности металлопротеиназ, которые разрушают матрицы, в частности базальные мембраны, способствуя инвазии раковых клеток.

MiR-144 супрессорная микроРНК. Ее сверхэкспрессия подавляет пролиферацию, миграцию и инвазию клеток рака щитовидной же-

лезы *in vitro*, вследствие чего *in vivo* в большинстве работ экспрессия miR-144 в ткани ФА характеризовалась более высокими значениями по сравнению с ФРЦЖ.

MiR-205 также характеризуется супрессорной функцией при фолликулярных опухолях, подавляя ангиогенез путем угнетения фактора роста эндотелия сосудов А (vascular endothelial growth factor А (VEGFA)), останавливает клеточный цикл и усиливает апоптоз. Это сопровождается более низкими значениями ее экспрессии в ткани ФРЦЖ по сравнению с ФА.

MiR-574-3p в отличие от miR-574-5p является супрессорной микроРНК, тормозящей синтез VEGFA. Сниженная экспрессия этой микроРНК в ткани фолликулярной карциномы по сравнению с аденомой позволяет использовать ее в качестве одного из диагностических маркеров этого типа опухоли.

Проведенное исследование характеризуется рядом ограничений. Оно включает только два типа опухоли, оставив за рамками работы ряд других новообразований, также относящихся к «фолликулярным» (фолликулярный вариант папиллярной карциномы и другие). Кроме того, нами исследована экспрессия лишь 18 микроРНК из нескольких десятков, ранее продемонстрировавших потенциальное значение в дифференциальной диагностике «фолликулярных опухолей». И, наконец, исследование выполнено на фиксированных в формалине и залитых парафином образцах опухолевой ткани, что не позволяет экстраполировать полученные данные на цитологический материал и обуславливает необходимость дальнейших исследований, направленных на валидацию результатов. Причиной дискордантности результатов молекулярных исследований, выполненных на гистологических и цитологических препаратах, являются малое количество клеточного материала, приводящее к необходимости выполнения большего числа циклов ПЦР для детекции микроРНК, что неизбежно сопровождается увеличением вариативности получаемых значений Ct, используемых в математических моделях дифференцировки опухолей ЩЖ, влияние на сохранность нуклеиновых кислот, в особенности РНК, таких факторов, как длительность хранения цитологического препарата и используемые методы фиксации.

Последнее обуславливает необходимость выполнения аналитической и клинической валидации данных, полученных при изучении гистологических препаратов образцов опухолей щитовидной железы, на материале цитологических препаратов, полученных в ходе выполнения процедуры ТАБ.

### Заключение

1. Изучена профиль экспрессии 18 микроРНК (miR-21, miR-31, -125a, -138, -144, -146b, -181b, -187, -197, -199, -200a, -205, -200b, -221, -222, -375, -574, и -885) на материале фиксированных в формалине и залитых парафином препаратов фолликулярной аденомы и фолликулярной карциномы щитовидной железы.

2. Установлена значимые различия в экспрессии miR-31, -125a, -138, -144, -146b, -181b, -187, -197, -205, -221, -222, -574. Изучены показатели диагностической эффективности дифференциально экспрессирующихся микроРНК, разработана математическая модель дифференциальной диагностики фолликулярной аденомы и фолликулярной карциномы щитовидной железы, позволяющая максимизировать показатели диагностической эффективности предложенных маркеров дифференциальной диагностики.

3. Предложенная модель после выполнения ее валидации на материале цитологических препаратов может способствовать оптимизации хирургической тактики у пациентов с фолликулярными опухолями щитовидной железы.

### Список цитированных источников

1. 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/ B.R. Haugen, E.K. Alexander, K.C. Bible [et al] // *Thyroid*. – 2016. – Vol. 26. – No. 1. – P. 1-133.
2. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology/ S.Z. Ali, Z.W. Baloch, B. Cochand-Priollet [et al] // *Thyroid*. – 2023. – Vol. 33. – No 9. P. 1039–1044.
3. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms / Z.W. Baloch, S.L. Asa, J.A. Barletta [et al] // *Endocr Pathol*. – 2022. – Vol. 33. – No 1. – P. 27–63.
4. Методика определения микроРНК в гистологических препаратах щитовидной железы, фиксированных формалином и залитых парафином / Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси. – Минск : Право и экономика. – 2023. – 32 с.
5. С.В. Якубовский., В.Н. Кипень., М.В. Фридман [и др.] / Экспрессия эпигенетических маркеров при аутоиммунном тиреоидите // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; под ред. С.П. Рубникова, В.А. Филонюка. – Минск : БГМУ. – 2024. – Вып. 14. – Т. 1: Клиническая медицина. – 245 с. – С. 231–238.
6. Pfaffl M.W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR / M.W. Pfaffl // *Nucleic Acids Res*. – 2001. – Vol. 29. – No. 9. – P.45
7. The Italian Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Cytology: Cytohistologic and molecular correlations on 37,371 nodules from a single institution / L. Torregrossa, A.M. Poma, E. Macerola [et al] // *Cancer Cytopathol*. – 2022. – Vol. 130, No 11. – P. 899–912.

### MOLECULAR MARKERS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FOLLICULAR THYROID ADENOMA AND FOLLICULAR THYROID CARCINOMA

Yakubouski S.U.<sup>1</sup>, Kipen V.N.<sup>2</sup>, Fridman M.V.<sup>1,3</sup>, Kandratsenka H.H.<sup>1</sup>, Lemesh V.A.<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>*Belarusian state medical university", Minsk, Belarus*

<sup>2</sup>*The Institute of Genetics and Cytology National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

<sup>3</sup>*Health Care Institution "Minsk City Clinical Cancer Centre", Minsk, Belarus*

MicroRNA (miRNA) are non-coding RNAs that posttranscriptionally regulate the expression of target genes. Therefore, they are considered as possible diagnostic and prognostic markers of various tumors.

To identify potential diagnostic markers of follicular thyroid carcinoma the pattern of microRNA expression in FFPE thyroid tissue specimens of follicular adenoma and follicular carcinoma was evaluated.

A total of 30 samples of follicular adenoma and 9 samples of follicular thyroid carcinoma were used. The expression of 18 microRNAs was studied (miR-21, -31, -125a, -138, -144, -146b, -181b, -187, -197, -199, -200a, -205, -200b, -221, -222, -375, -574, and -885). For differentially expressed microRNAs, diagnostic performance indicators have been established, and a four-miRNA diagnostic signature for differentiating follicular adenoma and follicular thyroid carcinoma has been developed.

**Keywords:** microRNA (miRNA); thyroid cancer; follicular adenoma; follicular carcinoma, follicular tumor, molecular markers.