



¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Институт
молекулярной
и клеточной
биологии
СО РАН

³ АО «Вектор-Бест»

⁴ Новосибирский
государственный
университет

⁵ Институт
цитологии
и генетики
СО РАН

Молекулярно-генетический анализ в стратификации риска рака щитовидной железы

М.О. Рогова¹, Н.С. Мартиросян, к.м.н.¹, Л.В. Трухина, к.м.н.¹,
Н.Б. Парамонова, к.м.н.¹, Л.И. Ипполитов, к.м.н.¹, М.Э. Тельнова, к.м.н.¹,
Н.А. Петунина, д.м.н., проф.¹, С.Е. Титов, к.б.н.²⁻⁴, Ю.А. Веряскина, к.б.н.^{2, 5}

Адрес для переписки: Марина Олеговна Рогова, aniram12med@yandex.ru

Для цитирования: Рогова М.О., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В. и др. Молекулярно-генетический анализ в стратификации риска рака щитовидной железы // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 26. С. 32–36.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-26-32-36

Цель исследования: провести сравнительный анализ гистологических образцов в группе доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы путем проведения молекулярно-генетического тестирования: определение мутации BRAFV600E, экспрессии гена HMGA2, микроРНК (miR, miRNA). Выявить возможную корреляцию данных маркеров с неблагоприятным онкологическим прогнозом.

Материал и методы. В исследование включено 112 пациентов, прооперированных по поводу узловой патологии щитовидной железы. У всех больных определяли уровень экспрессии 12 miRNA методом реакции обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени, а также мутацию BRAFV600E и экспрессию гена HMGA2.

Результаты. Точечная мутация BRAFV600E обнаружена в 68% случаев папиллярного рака и не встречалась при фолликулярном и медулярном раке щитовидной железы, а также при доброкачественных образованиях, таким образом, ее можно считать специфическим диагностическим маркером папиллярного рака щитовидной железы. Мутацию V600E в гене нельзя признать надежным прогностическим маркером, так как не установлена зависимость с агрессивными характеристиками опухоли.

По результатам нашего исследования, рак щитовидной железы ассоциировался с повышением уровня экспрессии онкогенных miR146, miR221, miR155, miR375, miR31, miR551 и снижением экспрессии онкосупрессорных miR7 и miR145. Были определены онкогенные и онкосупрессорные miRNA для разных гистологических вариантов рака щитовидной железы. При папиллярном раке выявлено повышение экспрессии онкогенов miR31, miR155, miR551 и miR146, фолликулярном – miR183, медулярном – miR7 и miR375.

Вывод. В клинической практике возможно применение профилей экспрессии miRNA для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, молекулярно-генетическое тестирование, miRNA, HMGA2, BRAFV600E.

В последние годы одной из актуальных диагностических проблем в области эндокринологии является определение характера узлов щитовидной железы (ЩЖ) на дооперационном этапе. Согласно данным, при пальпации узловые образования в ЩЖ выявляются лишь у 5–7% взрослого населения [1]. Золотым стандартом предоперационной диагностики узловых образований ЩЖ на сегодняшний день остается тонкоигольная аспирационная биопсия, однако в 20% случаев она не позволяет получить точный цитологический диагноз. Большинство таких пациентов подвергаются хирургическому вмешательству, при этом менее 20% узлов оказываются злокачественными [2]. Именно поэтому продолжается поиск новых дополнительных диагностических маркеров, а также маркеров агрессивности течения рака щитовидной железы (РЩЖ). Одним из перспективных направлений считается исследование уровня экспрессии miRNA. Однако следует отметить, что вопрос о возможности определения профилей экспрессии miRNA для повышения точности диагностики РЩЖ все еще остается открытым. В последние годы опубликованы как положительные [3–6], так и негативные результаты [5] исследований в отношении этой проблемы. МикроРНК представляют собой малые (19–25 нуклеотидов), неко-



дирующие молекулы РНК, которые обычно функционируют как отрицательные регуляторы экспрессии генов, кодирующих белок [7]. Установлено, что miRNA участвует в развитии нескольких типов опухолей в основном за счет аномальных уровней экспрессии зрелых транскриптов miRNA по сравнению с соответствующими незатронутыми тканями [8]. Показано, что как стимуляция онкогенных miRNA (например, miR155, miR21), так и подавление функционирующих как супрессоры опухолевого роста miRNA (например, miR15a, miR16) способствуют развитию опухолевого процесса [9–12]. Н. Не и соавт. в 2005 г. получили предварительные доказательства потенциальной роли miRNA при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) [13]. Исследователи отметили сверхэкспрессию нескольких miRNA в опухолевой ткани по сравнению со здоровой тканью ЩЖ. В список активирующих (до 19,3 раза) miRNA вошли miR146, miR221/222, miR155, miR34 и miR181. Вскоре эти данные были подтверждены в других работах [14]. Исследователи пришли к выводу, что в патогенезе ПРЩЖ участвуют повышенная регуляция нескольких miRNA, измененное ингибирование их мишеней, а также изменение последовательности генов, направленных на miRNA, могут способствовать их регуляции [13, 14]. Различные miRNA дерегулируются при фолликулярном раке ЩЖ (ФРЩЖ) и анапластической карциноме [15, 16]. Это доказывает, что каждый тип РЩЖ имеет специфические признаки экспрессии определенных miRNA.

В ретроспективном исследовании С.К. Chou и соавт. в 2010 г. было показано, что некоторые miRNA (miR-221/222 и miR-146b) связаны с клинически агрессивными видами ПРЩЖ [17]. Однако остается актуальным проведение более крупного проспективного клинического исследования.

Целью нашего исследования стал сравнительный анализ гистологических образцов в группе доброкачественных и злокачественных

образований щитовидной железы с помощью молекулярно-генетического тестирования (определение мутации BRAFV600E, экспрессии гена HMGA2, микроРНК (miR, miRNA)) для выявления возможной корреляции данных маркеров с неблагоприятным онкологическим прогнозом.

Материал и методы

В ретроспективное исследование типа «случай – контроль» включены 112 пациентов, прооперированных с подозрением на РЩЖ (цитологическое заключение Bethesda III–VI) в 2018 г. на базе отделения онкологической хирургии № 1 Университетской клинической больницы № 1 Сеченовского Университета.

Всем пациентам проводилось дооперационное цитологическое исследование с интерпретацией результатов по системе Bethesda (2009 г.), ультразвуковое исследование ЩЖ, устанавливался тиреоидный статус. Результаты цитологического исследования, а также клиничко-лабораторные данные были сопоставлены с данными гистологического исследования. В качестве прогностических ультразвуковых признаков оценены наличие/отсутствие кальцинатов, неровность/нечеткость контура, гипозоногенность узлового образования. Окончательный диагноз установлен на основании гистологического заключения. Все образцы цитологического и гистологического исследования верифицированы одним специалистом. РЩЖ классифицирован клинически по системе TNM (Американский объединенный комитет по раку (AJCC), 8-е изд., 2017 г.). По результатам послеоперационного гистологического исследования пациентов разделили на две группы. В первую группу вошли лица со злокачественными образованиями ЩЖ (n = 54), во вторую – с доброкачественными образованиями ЩЖ (n = 58). Из 58 больных у 30 диагностирована фолликулярная аденома, у 28 – коллоидный зоб.

В рамках нашего исследования к признакам агрессивного течения

опухоли относили мультицентричность, инвазию в капсулу узла и капсулу щитовидной железы, инвазию в лимфатические сосуды, наличие регионарных или отдаленных метастазов. Отдельно оценивали все известные случаи рецидива – 13% (n = 7).

В ходе дальнейшего исследования на базе Института молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук для всех типов опухолей и образований проведено молекулярно-генетическое тестирование. Из материала гистологических препаратов выделены образцы ДНК и РНК и проанализированы уровни экспрессии гена HMGA2, 12 miRNA (miR144, miR145, miR146, miR155, miR183, miR199, miR221, miR31, miR551, miR375, miR451, miR7) методом реакции обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). Мутация BRAFV600E с помощью аллель-специфичной ПЦР с гидролизующим зондом [18].

Уровень относительной экспрессии miRNA рассчитывали с помощью метода 2-ΔCq. Повышенным или пониженным уровнем miRNA в исследуемом образце считали изменение уровня в пять раз или более относительно нормального (контрольного образца) в большую или меньшую сторону.

Исследование проводилось с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан (указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288). Проведение исследования было одобрено локальным комитетом по этике Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (регистрационный номер 02-17).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Исследованные количественные показатели представляли в виде медианы (Me). Для сопоставле-



Таблица 1. Определение мутации BRAFV600E в гистологических образцах

Гистологический диагноз	Количество случаев, абс.	Количество от общей выборки, %	Наличие мутации, абс. (%)
Фолликулярная аденома	30	26,7	abs
Коллоидный зоб	28	25,15	abs
Фолликулярный рак	3	2,67	abs
Папиллярный рак	47	41,9	32 (68)
Медуллярный рак	2	1,78	abs
Анапластический рак	1	0,9	abs
Низкодифференцированный рак	1	0,9	abs

Примечание. abs – отсутствие мутации.

ния групп по количественным признакам применяли непараметрические методы: U-критерий Манна – Уитни, критерий Краскала – Уоллиса. Для сравнения частот использовали χ^2 и точный критерий Фишера. Оптимальные уровни показателей чувствительности и специфичности определяли методом наибольшей суммы. Различия между группами считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 2. Сравнительный анализ экспрессии miRNA в различных гистологических вариантах узловых образований ЩЖ

miRNA	УКЗ	ФА	ПРЩЖ	ФРЩЖ	МРЩЖ	p
145	+	+	-	-	-	0,0001
31	-	-	+	-	-	0,0001
155	-	-	+	-	-	0,0001
183	-	-	-	+	-	0,002
551	-	-	+	-	-	0,0001
146	-	-	+	-	-	0,0001
7	+	+	-	-	+	0,0001
199	+	-	-	-	-	0,008
375	-	-	-	-	+	0,0001

Примечание. (+) – повышение экспрессии, (-) – снижение экспрессии.

Таблица 3. Сравнение экспрессии miRNA в группах доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ

miRNA	Доброкачественные образования	Злокачественные образования	p
551	-	+	0,0001
375	-	+	0,0001
155	-	+	0,0001
146	-	+	0,0001
221	-	+	0,03
31	-	+	0,0001
145	+	-	0,0001
7	+	-	0,0001

Примечание. (+) – повышение экспрессии, (-) – снижение экспрессии.

Результаты исследования и их обсуждение

На дооперационном этапе неопределенный цитологический диагноз (Bethesda III и IV) имели 40,7% пациентов, Bethesda V – 25,9%. По результатам гистологического исследования в первой группе выявлено 47 случаев ПРЩЖ, три случая ФРЩЖ, два – медуллярного РЩЖ (МРЩЖ) и два случая анапластического РЩЖ (АРЩЖ). Средний возраст пациентов составил 51,3 [19–79] года. В данной группе статистически значимо преобладали женщины – 85,15%. Средний объем ЩЖ составил 33,0 [6,1–156,0] мл. Большинство (68,5%) пациентов имели узлы более 1 см. В трети случаев это были микрокарциномы. Выбор объема операции был обусловлен результатами цитологического исследования, наличием или отсутствием признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов, а также размерами и количеством узлов. В 70,3% случаев оперативное лечение выполнено в объеме тиреоидэктомии, в том числе в 42,6% с лимфодиссекцией, в 29,6% случаев – гемитиреоидэктомии. В первой группе с помощью TNM установлено, что большинство пациентов имели РЩЖ на стадии T1 (n = 28) или T2 (n = 4). У оставшихся пациентов (n = 22) диагностированы стадии T3 и T4. Гистологически агрессивные характеристики имели 50,7% опухолей. У семи (13,7%) пациентов обнаружена инвазия в капсулу узла, у троих (5,8%) – инвазия в лимфатические сосуды, у восьми (15,6%) отмечалась мультицентричность. Еще у восьми (15,6%)

опухоль прорастала в капсулу ЩЖ. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов отмечалось у 20 (38,9%) пациентов. У 34 (61,1%) больных не было выявлено данных о метастатическом процессе. Отдаленные метастазы обнаружены у пациента с АРЩЖ. Нами проведен молекулярно-генетический анализ 112 образцов послеоперационного гистологического исследования на наличие мутации BRAFV600E, а также корреляционный анализ BRAFV600E с морфологическими характеристиками опухоли и клинико-anamнестическими данными пациентов (табл. 1).

Мутация BRAFV600E в 68% случаев определялась лишь в группе с гистологическим диагнозом «папиллярная карцинома». При других гистологических вариантах РЩЖ такая не выявлена.

Достоверной связи между метастатическим поражением лимфоузлов, а также гистологическими агрессивными характеристиками опухоли и статусом BRAFV600E в нашем исследовании не установлено.

Анализ зависимости BRAF-положительного статуса от пола пациентов показал, что таковая присутствовала у семи (87,5%) из восьми мужчин, у 25 (78,1%) из 32 женщин ($p < 0,05$). Данные о связи BRAF-положительных опухолей с возрастом пациентов в ходе исследования не получено.

BRAF-положительный статус определялся в 80% случаев при микрокарциномах и в 52,6% – при опухолях более 1 см. У шести (50%) из 12 пациентов с микрокарциномами имела место инвазия в капсулу узла ЩЖ, у пяти (41,6%) опухоль не выходила за пределы капсулы, у трех (25%) – мультицентричное распространение опухоли, инвазия в капсулу ЩЖ – у двух (16,6%) пациентов, у одного (8,3%) зафиксированы метастазы в регионарные лимфоузлы и лишь у одного (8,3%) больного – инвазия в лимфатические сосуды.

Таким образом, полученные данные еще раз подтверждают, что размер узлового образования не всегда коррелирует со степенью агрессивности РЩЖ и только



по размеру узлового образования невозможно принимать решение об объеме оперативного вмешательства.

Результаты по частоте выявления BRAFV660E-мутации при ПРЩЖ соответствуют данным других исследователей. Так, в исследовании М.А. Быкова, проведенном в 2015 г., частота определения BRAF600E-мутации при ПРЩЖ составила 59,4% [19]. Автором также была показана достоверная связь данной мутации с агрессивными характеристиками опухоли. Однако это не соответствует нашим результатам. В других исследованиях также получены противоречивые данные о корреляции BRAF-мутации с агрессивными характеристиками опухоли [20, 21].

В исследуемых образцах первой группы проведен сравнительный анализ экспрессии 12 микроРНК, а также ультразвуковых и клинических характеристик узловых образований. При опухолях с таким ультразвуковым признаком, как нечеткость/неровность контуров, с достоверно большей частотой определялась экспрессия гена HMGA2 ($p = 0,01$) и повышенная экспрессия miR31 ($p = 0,02$). Гипоэхогенная структура была связана с пониженной экспрессией miR144 ($p = 0,01$) и miR155 ($p = 0,006$). В случае метастатического поражения регионарных лимфатических узлов с высокой достоверностью отмечалась пониженная экспрессия

miR7 ($p = 0,0001$) по сравнению с опухолями без экстрапиреоидного распространения. В случае рецидивирующего течения также определяли пониженную экспрессию miR7 ($p = 0,003$).

HMGA2 выявляли достоверно с более высокой частотой у мужчин ($p = 0,008$), экспрессия трех miRNA, miR146, miR221 и miR551 у них также была выше ($p = 0,001$, $p = 0,03$, $p = 0,02$). Корреляция с возрастом прослеживалась в отношении экспрессии miR221 и miR451. У пациентов 45 лет и старше отмечалась повышенная экспрессия miR221 ($p = 0,035$) и достоверно сниженная – miR451 ($p = 0,017$).

При распределении образцов по гистологическим вариантам в нашем исследовании были определены онкогенные и онкосупрессорные miRNA для каждого из гистологических диагнозов. Нами установлены онкогены ПРЩЖ – miR31, miR155, miR551, miR146, ФРЩЖ – miR183, МРЩЖ – miR7 и miR375. В случае узлового коллоидного зоба (УКЗ) с высокой достоверностью отмечалась повышенная экспрессия онкосупрессорных miR199, miR145 и miR7, фолликулярной аденомы (ФА) – повышенный уровень экспрессии miR145 и miR7 (табл. 2). Расчет осуществляли с использованием теста Манна – Уитни. Уровень статистической значимости различий между группами составил менее 0,05.

По результатам сравнительного анализа в группе злокачественных образований выявлены ста-

статически значимые различия по уровню экспрессии онкогенных miR146, miR221, miR155, miR375, miR31, miR551 и онкосупрессорных miR7 и miR145 ($p = 0,0001$) по сравнению с группой доброкачественных образований ЩЖ (табл. 3). При расчете использовали тест Манна – Уитни. Уровень статистической значимости различий между группами составил менее 0,05.

Вывод

Проведенное нами исследование позволило оценить возможность использования молекулярно-генетических маркеров в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ. Исследованные нами маркеры применимы также для цитологического материала, полученного методом тонкоигольной аспирационной биопсии, и могут применяться в клинической практике. Совершенствование методов дооперационной диагностики РЩЖ должно способствовать выбору оптимального объема оперативного лечения, уменьшению количества диагностических и повторных операций. ⚙

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки в отношении данной публикации.

Литература

1. *Фадеев В.В.* Узловой зоб: дискуссионные проблемы и негативные тенденции клинической практики // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2007. Т. 3. № 2. С. 5–14.
2. *Miki H., Oshimo K., Inoue H. et al.* Diagnosis and surgical treatment of small papillary carcinomas of the thyroid gland // J. Surg. Oncol. 1993. Vol. 54. № 2. P. 78–80.
3. *Mazeh H., Mizrahi I., Halle D. et al.* Development of a microRNA-based molecular assay for the detection of papillary thyroid carcinoma in aspiration biopsy samples // Thyroid. 2011. Vol. 21. № 2. P. 111–118.
4. *Chen Y.T., Kitabayashi N., Zhou X.K. et al.* MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma // Mod. Pathol. 2008. Vol. 21. № 9. P. 1139–1146.
5. *Nikiforova M.N., Tseng G.C., Steward D. et al.* MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. № 5. P. 1600–1608.
6. *Sheu S.Y., Grabellus F., Schwertheim S. et al.* Differential miRNA expression profiles in variants of papillary thyroid carcinoma and encapsulated follicular thyroid tumours // Br. J. Cancer. 2010. Vol. 102. № 2. P. 376–382.
7. *Adeniran A.J., Zhu Z., Gandhi M. et al.* Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas // Am. J. Surg. Pathol. 2006. Vol. 30. № 2. P. 216–222.



8. *Barbarotto E., Schmittgen T.D., Calin G.A.* MicroRNAs and cancer: profile, profile, profile // *Int. J. Cancer.* 2008. Vol. 122. № 5. P. 969–977.
9. *Bartel D.P.* MicroRNAs: target recognition and regulatory functions // *Cell.* 2009. Vol. 136. № 2. P. 215–233.
10. *Nikiforova M.N., Lynch R.A., Biddinger P.W. et al.* RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 5. P. 2318–2326.
11. *Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M. et al.* Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. № 24. P. 15524–15529.
12. *Eis P.S., Tam W., Sun L. et al.* Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. № 10. P. 3627–3632.
13. *He H., Jazdzewski K., Li W. et al.* The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. № 52. P. 19075–19080.
14. *Pallante P., Visone R., Ferracin M. et al.* MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas // *Endocr. Relat. Cancer.* 2006. Vol. 13. № 2. P. 497–508.
15. *Visone R., Pallante P., Vecchione A. et al.* Specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas // *Oncogene.* 2007. Vol. 26. № 54. P. 7590–7595.
16. *Weber F., Teresi R.E., Broelsch C.E. et al.* A limited set of human MicroRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 9. P. 3584–3591.
17. *Chou C.K., Chen R.F., Chou F.F. et al.* miR-146b is highly expressed in adult papillary thyroid carcinomas with high risk features including extrathyroidal invasion and the BRAF(V600E) mutation // *Thyroid.* 2010. Vol. 20. № 5. P. 489–494.
18. *Titov S.E., Ivanov M.K., Demenkov P.S. et al.* Combined quantitation of HMGA2 mRNA, microRNAs, and mitochondrial-DNA content enables the identification and typing of thyroid tumors in fine-needle aspiration smears // *BMC Cancer.* 2019. Vol. 19. № 1. P. 1010.
19. *Быков М.А.* Мутация гена BRAFV600E: возможности использования в лечении папиллярного рака щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015.
20. *Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Тутов С.Е. и др.* Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований // *Опухоли головы и шеи.* 2020. Т. 10. № 1. С. 93–100.
21. *Howell G.M., Nikiforova M.N., Carty S.E. et al.* BRAF V600E mutation independently predicts central compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. № 1. P. 47–52.

Molecular Genetic Analysis in Thyroid Cancer Risk Stratification

M.O. Rogova¹, N.S. Martirosian, PhD¹, L.V. Trukhina, PhD¹, N.B. Paramonova, PhD¹, L.I. Ippolitov, PhD¹, M.E. Telnova, PhD¹, N.A. Petunina, MD, PhD, Prof.¹, S.Ye. Titov, PhD²⁻⁴, Yu.A. Veryaskina, PhD^{2,5}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Institute of Molecular and Cell Biology of RAS Siberian Branch

³ Vector-Best, JSC

⁴ Novosibirsk State University

⁵ Institute of Cytology and Genetics of RAS Siberian Branch

Contact person: Marina O. Rogova, aniram12med@yandex.ru

Summary: to conduct a comparative analysis of histological samples in the group of benign and malignant thyroid formations using molecular genetic testing: determination of the BRAFV600E mutation, expression of the HMGA2 gene, microRNA (miR, miRNA). To identify possible correlation of these markers with an unfavorable cancer prognosis.

Material and methods. The study included 112 patients who underwent surgery for nodular pathology of the thyroid gland. In all patients, the level of 12 miRNA expression was determined by reverse transcription reaction followed by real-time polymerase chain reaction, as well as the presence of BRAFV600E mutation and HMGA2 gene expression.

Results. The BRAFV600E mutation can be considered a specific diagnostic marker for papillary thyroid cancer. According to the results of our study, the BRAFV600E mutation was not found in patients with follicular and medullary thyroid cancer, as well as in individuals with benign thyroid formations. The BRAF mutation is not a reliable prognostic marker, since the relationship with aggressive tumor characteristics has not been proved. The model obtained in our study based on the determination of miR7m2 and 451am2 expression levels showed moderate prognostic value. The diagnostic value of our model based on determining the expression level of miR146bm3, 221m2, 375m4, 7m2 was high. Therefore, determining the level of expression of oncogenic miR31, -146b, -155, -357, -551b can be recommended as a differential diagnosis of benign and malignant thyroid formations.

Conclusion. In clinical practice, miRNA expression profiles can be used for differential diagnosis of benign and malignant thyroid formations.

Key word: thyroid cancer, molecular genetic testing, miRNA, HMGA2, BRAFV600E