

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Альникин А.Б.¹, Максимов А.Ю.², Енгибарян М.А.², Демидова А.А.¹

ОПТИМИЗАЦИЯ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ



<https://elibrary.ru/zbrtfx>

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», 344022, Ростов-на-Дону, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава РФ, 344019, Ростов-на-Дону, Россия

Цель работы - повысить информативность тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) узловых образований щитовидной железы (ЩЖ) для дифференциальной диагностики доброкачественной и злокачественной патологии путём дополнительного исследования белков в смыве аспирата из иглы после пунктирования узлов. Клиническую группу составили 138 пациентов с неопределёнными результатами после цитологического исследования аспирата узлов ЩЖ, полученного при тонкоигольной биопсии (категория III-V по Bethesda). По итогам гистологического исследования операционных образцов рак ЩЖ идентифицирован у 63 больных, доброкачественная патология у 75 пациентов. При проведении ТАБ остаток из иглы смывали двукратно 1 мл физиологического раствора и методом ИФА определяли концентрацию белков фибронектина 1 и секретируемого белка 1, родственного Frizzled. Для доказательства связи изменения концентрации изучаемых белков в аспирате с онкогенезом, определяли экспрессию генов FN1 и SFRP1 в опухолевых клетках операционных образцов тканей, содержание одноименных белков в гомогенате опухоли. Установлена прямая статистически значимая корреляционная зависимость между концентрацией веществ в аспирате, гомогенате опухоли, экспрессией генов в опухолевых клетках. У больных раком ЩЖ по сравнению с пациентами с доброкачественной патологией концентрация фибронектина 1 в аспирате в 2,7 раза выше ($p < 0,001$), уровень SFRP1 ниже на 35,5% ($p < 0,001$). Дифференциально разделительный уровень в аспирате для диагностики злокачественных заболеваний ЩЖ для фибронектина 1 составил более 57,4 нг/мл (чувствительность 92,06% и специфичность 94,67%, $p < 0,001$), для SFRP1 ниже 92,5 нг/мл (чувствительность 90,48% и специфичность 89,33%, $p < 0,001$). Диагностическая информативность анализа концентрации фибронектина 1 и SFRP1 в аспирате, полученном при ТАБ узлов, высокая и может быть использована для разграничения доброкачественной и злокачественной патологии ЩЖ.

Ключевые слова: рак щитовидной железы; тонкоигольная аспирационная биопсия; фибронектин 1; секретируемый белок 1, родственник Frizzled

Для цитирования: Альникин А.Б., Максимов А.Ю., Енгибарян М.А., Демидова А.А. Оптимизация тонкоигольной аспирационной биопсии узлов щитовидной железы с помощью методов лабораторной диагностики. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (2): 97-101.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-2-97-101>

EDN: ZBRTFX

Для корреспонденции: Демидова Александра Александровна, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой; e-mail: alald@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.05.2024

Принята к печати 25.06.2024

Опубликовано 25.02.2025

Alnikin A.B.¹, Maksimov A.Yu.², Engibaryan M.A.², Demidova A.A.¹

OPTIMIZATION OF FINE-NEEDLE ASPIRATION BIOPSY OF THYROID NODES USING LABORATORY DIAGNOSTICS METHODS

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 344002, Rostov-on-Don, Russia;

²National Medical Research Center of Oncology» of Ministry of Health of the Russian Federation, 344019, Rostov-on-Don, Russia

The purpose of the work was to increase the information content of fine-needle aspiration biopsy (FNA) of thyroid nodules for the differential diagnosis of benign and malignant pathology by additional study of proteins in the aspirate washout from the needle after puncture of the nodes. The clinical group consisted of 138 patients with indeterminate results after cytological examination of thyroid nodule aspirate obtained by fine-needle biopsy (Bethesda category III-V). Based on the results of histological examination of surgical samples, thyroid cancer was identified in 63 patients, and benign pathology in 75 patients. During FNA, the residue from the needle was washed off twice with 1 ml of saline solution and the concentration of fibronectin 1 proteins and secreted protein 1, related to Frizzled, was determined by enzyme immunoassay. To prove the connection of changes in the concentration of the studied proteins in the aspirate with oncogenesis, the expression of the FN1 and SFRP1 genes in tumor cells of surgical tissue samples, the content of the proteins of the same name in the tumor homogenate were determined. As a result, a direct statistically significant correlation was established between the concentration of substances in the aspirate, tumor homogenate, and gene expression in tumor cells. In patients with thyroid cancer, compared with patients with benign pathology, the concentration of fibronectin 1 in the aspirate is 2.7 times higher ($p < 0,001$), and the SFRP1 level is 35.5% lower ($p < 0,001$). The differential separation level in aspirate for the diagnosis of malignant thyroid diseases for fibronectin 1 was more than 57.4 ng/ml (sensitivity 92.06% and specificity 94.67%, $p < 0,001$), and for SFRP1 below 92.5 pg/ml (sensitivity 90.48% and specificity 89.33%, $p < 0,001$). Thus, the diagnostic information content of the analysis of the concentration of fibronectin 1 and SFRP1 in the aspirate obtained with TAB nodes is high and can be used to distinguish benign and malignant thyroid pathology.

Key words: thyroid cancer; fine needle aspiration biopsy; fibronectin 1; Frizzled-related secreted protein 1

For citation: Alnikin A.B., Maksimov A.Yu., Engibaryan M.A., Demidova A.A. Optimization of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodes using laboratory diagnostics methods. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (2): 97-101 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-2-97-101>

EDN: ZBRTFX

For correspondence: Demidova A.A., doctor of Medical Sciences, Associate Professor, head of department; e-mail: alald@inbox.ru

Information about authors:

Alnikin A.B., <https://orcid.org/0000-0002-6853-766X>;

Maksimov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>;

Engibaryan M.A., <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>;

Demidova A.A., <https://orcid.org/0000-0003-3545-9359>.

Acknowledgments. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interest. *The authors declare no conflicts of interests.*

Received 29.05.2024

Accepted 25.06.2024

Published 25.01.2025

Введение. Основными способами диагностики рака щитовидной железы (ЩЖ) являются ультразвуковой метод и цитологическое исследование образцов, полученных с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии [1]. Благодаря быстрому развитию высокопроизводительных методов лабораторной диагностики в клиническую практику внедрено использование новых перспективных биомаркеров рака ЩЖ, дополняющих стандартные методы исследования [2,3]. В сложных диагностических условиях при «неопределённом» цитологическом заключении после тонкоигольной аспирационной биопсии узлов ЩЖ дополнительное лабораторное исследование маркеров в различных биологических средах может повысить информативность при проведении дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными заболеваниями железы [4]. В качестве онкомаркера для диагностики медулярного рака ЩЖ рассматривают кальцитонин сыворотки крови, от концентрации тиреоглобулина в крови зависит стратегия радиоiodтерапии при дифференцированных раках ЩЖ [5,6]. Появляются публикации, где предлагается проводить дифференциальную диагностику между доброкачественной и злокачественной патологией ЩЖ на основании анализа концентрации тиреоглобулина, галектина-3, раково-эмбрионального антигена, хорионического гонадотропина в смыве аспирата из иглы при пунктировании узлов [7-9]. Развитие методики тонкоигольной аспирационной биопсии видится в дальнейшем целенаправленном поиске информативных биомаркеров, которые наряду с цитологическим заключением позволят дифференцировать доброкачественную и злокачественную патологию ЩЖ.

Цель работы - повысить информативность тонкоигольной аспирационной биопсии узловых образований ЩЖ для дифференциальной диагностики доброкачественной и злокачественной патологии путём дополнительного исследования белков в смыве аспирата из иглы после пунктирования узлов.

Материал и методы. 477 больным с узловыми образованиями ЩЖ после УЗИ с категорией TI-RADS 3 ($n=81$) и 4a ($n=396$) проводили тонкоигольную аспирационную биопсию узлов и отбирали в клиническую группу пациентов с неопределёнными результатами

после цитологического исследования (категория III-V по Bethesda) [10]. Клиническая группа включала 138 пациентов: 124 человека с категорией по Bethesda III-IV и 14 больных с категорией по Bethesda V.

Критерии включения пациентов в исследование: узловые образования ЩЖ по результатам ультразвукового исследования; неопределённое цитологическое заключение после тонкоигольной аспирационной биопсии (III-V категория по классификации Bethesda); хирургическое лечение с гистологическим исследованием операционных образцов ткани ЩЖ; отсутствие локорегионарных или отдалённых метастазов.

Критерии исключения: противоопухолевое лечение до операции; онкологические заболевания иной локализации; нарушение пациентом кратности обследований в динамике.

Сложная диагностическая ситуация больных клинической группы обусловлена неопределённым заключением по итогам УЗИ и тонкоигольной аспирационной биопсии, отсутствием экстратиреоидной инвазии опухоли, поражения локорегиональных или отдалённых лимфоузлов.

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие для участия в исследовании. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Соблюдались этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

При проведении тонкоигольной аспирационной биопсии необходимая часть аспирата использована для цитологических мазков. Далее остаток из иглы смывали двукратно 1 мл физиологического раствора и помещали содержимое в пробирку, центрифугировали и отбирали супернатант. Для определения концентрации белков фибронектина 1 и SFRP₁ в смыве иглы для биопсии осуществляли иммуноферментный анализ. Использовали набор Fibronectin ELISA Kit (Technoclonе, США) и набор Human Secreted Frizzled-Related Protein 1 (SFRP₁) ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., США). Считывание поглощения образцов проводили при 450 нм с

использованием микропланшетного спектрофотометра Synergy H₁ (BioTek, США).

Ввиду сложной диагностической ситуации все 138 больных были прооперированы. По итогам гистологического исследования операционных образцов опухолевых образований у 63 больных верифицирован рак ЩЖ, у 75 больных доброкачественные заболевания ЩЖ. Результаты дооперационной оценки концентрации белков фибронектина I и SFRP₁ в смыве иглы ретроспективно сравнивали с гистологическим заключением опухолевых узлов как с золотым стандартом диагностики.

У больных раком ЩЖ оценку экспрессии фибронектина I и SFRP₁ раковыми клетками осуществляли путём определения концентрации мРНК соответствующих генов методом ПЦР в реальном времени в опухолевых срезах операционных образцов. Концентрацию фибронектина I и SFRP₁ измеряли непосредственно в опухолевых гомогенатах. С помощью корреляционного анализа оценивали тесноту связи между концентрацией белков в аспирате на дооперационном этапе обследования и их уровнем в опухолевой ткани.

При оценке экспрессии генов *FN₁* и *SFRP₁* в опухолевых клетках операционных образцов ЩЖ РНК выделяли с использованием набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, США) для ткани. ПЦР-РВ осуществляли с использованием красителя SYBR GREEN (Qiagen, США) и термо-

циклера LightCycler 480 (Roche Diagnostics, Германия). Уровни экспрессии генов *FN₁* и *SFRP₁* в опухолевой ткани сопоставляли с референсным геном *GAPDH* и выражали в относительных единицах.

Гомогенат операционных образцов опухоли и участка ткани из перифокальной зоны готовили с помощью гомогенизатора Bio-Gen PRO200 (PRO Scientific Inc., США) при скорости 10 тыс. об/мин. Гомогенизацию проводили в фосфатно-солевом буфере PBS (EURx, Польша) в соотношении 9:1 (объём PBS/вес ткани). После центрифугирования отбирали супернатант.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программ Statistica 12.0 (StatSoft, США) и MedCalc (Software Ltd, США).

Результаты и обсуждение. Клиническую группу больных ($n=138$) составили 31 (22,5%) мужчина и 107 (77,5%) женщин. Возраст мужчин варьировал от 25 до 79 лет, в среднем составив $50,4 \pm 3,7$ года. Возраст женщин колебался от 21 до 76 лет, среднее значение $46,2 \pm 4,5$ года. Соотношение между злокачественными и доброкачественными образованиями ЩЖ составило 63 (45,7%) и 75 (54,3%). I стадия рака ЩЖ диагностирована у 49 (77,8%), II у 14 (22,2%) пациентов.

Распределение больных в зависимости от стадии рTNM по итогам послеоперационного обследования представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных раком ЩЖ клинической группы ($n=63$) в зависимости от стадии (AJCC, 8-е издание, 2017)

Стадия	Число больных	
	Абс.	%
T1aN0M0	7	11,1
T1bN0M0	13	20,6
T2N0M0	24	38,1
T3aN0M0	19	30,2
Всего	63	100,0

У больных клинической группы отсутствовали экстрапериоидная инвазия опухоли, локорегиональные и отдалённые метастазы. Папиллярная карцинома ЩЖ встречалась в 69,8% ($n=44$), включая фолликулярный вариант папиллярной карциномы ЩЖ у 12 больных, фолликулярная карцинома в 20,6% ($n=13$), медуллярный рак ЩЖ в 9,5% ($n=6$).

Всем пациентам клинической группы проводили радикальное хирургическое лечение.

Белки фибронектин I и SFRP₁ при отсутствии опухолевого процесса в организме выполняют различные функции и не являются специфическими маркерами злокачественного процесса. При существенном изменении экспрессии белков раковыми клетками, их значимость для онкогенной трансформации и прогрессирования злокачественных опухолей может измениться. Например, белок галектин-3, отвечая за широкий круг биологических функций, включая регуляцию воспаления, фиброгенеза, пролиферацию миофибробластов и ремоделирования камер сердца, длительное время использовался как маркер сердечно-сосудистой патологии. В последнее время доказанный факт его усиленной экспрессии опухолевыми клетками при фолликулярном раке ЩЖ послужил основанием для оценки

его концентрации в биоптате при диагностике данного злокачественного заболевания [6].

Фибронектин I представлен гликопротеином внеклеточного матрикса, определяющим пролиферацию, адгезию, распространение, миграцию, дифференцировку и апоптоз клеток, в том числе онкогенную трансформацию [11]. Фибронектин I участвует в развитии карцином посредством усиления сродства рецепторов $\alpha 4 \beta 1$ с интегринами. Доказано, что экспрессия фибронектина I в раковых клетках карцином желудка, молочной железы, толстой кишки, светлоклеточного рака почки повышается [12]. Адгезия клеток карциномы к фибронектину усиливает туморогенность и придаёт устойчивость к химиотерапевтическим агентам, индуцирующим апоптоз. Фибронектин I рассматривают как потенциальный биомаркер радиорезистентности, его экспрессию анализируют при формировании прогноза течения злокачественного заболевания [13]. Многие сигнальные пути вовлечены в патогенез рака ЩЖ, в том числе и передача сигналов Wnt [14]. Секретируемый белок семейства Frizzled (Secreted Frizzled-Related Protein 1, SDFRP 1) является важным представителем семейства секретируемых белков, связанных с Frizzled и выступает как антагонист сигнального пути Wnt, что

объясняет его участие в онкогенезе [15].
 Величины относительного коэффициента изменения экспрессии генов в опухолевых клетках по отношению

к перифокальной зоне железы у больных клинической группы с учётом гистотипа опухоли представлены в табл. 2.

Таблица 2

Относительный коэффициент изменения экспрессии генов в опухолевых клетках (Me [25-75]) у пациентов с раком ЩЖ различного гистотипа по отношению к перифокальной зоне железы

Ген	Относительная экспрессия $dCt_{\text{оп}}/dCt_{\text{УЗТ}}$			p
	ПК/УЗТ (n=44)	ФК/УЗТ (n=13)	МК/УЗТ (n=6)	
<i>SFRP1</i>	0,78 [0,66-0,87]*	0,67 [0,53-0,75]*	0,52 [0,41-0,65]*	0,136
<i>FN1</i>	3,01 [2,56-3,34]*	1,89 [1,62-1,97]*	2,01 [1,87-2,21]*	0,001

Примечание. УЗТ – условно здоровая ткань, ПК – папиллярная карцинома, ФК – фолликулярная карцинома, МК – медуллярная карцинома. * – статистически значимые различия по сравнению с условно здоровой тканью при $p < 0,05$, p – доверительная вероятность различия показателя в трех группах.

У больных раком ЩЖ независимо от гистологического типа опухоли экспрессия гена *FN1* в сравнении с перифокальной тканью железы повышалась, экспрессия гена *SFRP1* снижалась. Усиленная экспрессия гена *FN1* и снижение экспрессии гена *SFRP1* в раковых клетках лежали в основе изменения синтеза одноименных белков опухолевыми клетками при злокачественном заболевании ЩЖ. Концентрация фибронектина 1 в гомогенате фрагмента опухоли из операционных образцов, составила 128,9 [110,3-156,5] нг/мл, *SFRP1* 97,4 [90,1-112,5] пг/мл.

У всех больных клинической группы в смыве аспирата, полученном при пункции узлов ЩЖ, непосредственно определяли концентрацию двух белков – фибронектина 1 и *SFRP1*. У больных с доброкаче-

ственными и злокачественными образованиями ЩЖ концентрация фибронектина 1 в пункционном аспириате соответствовала 33,8 [21,4-50,5] мкг/мл и 92,9 [74,1-115,4] мкг/мл, соответственно. У больных раком ЩЖ концентрация биомаркера в 2,7 раза выше по сравнению с пациентами с доброкачественной патологией ($p < 0,001$).

У больных раком ЩЖ уровень *SFRP1* в аспириате (72,1 [45,3-93,5] пг/мл) ниже на 35,5% ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с доброкачественными опухолями (111,7 [91,4-133,6] пг/мл).

Уровни содержания фибронектина 1 и *SFRP1* в аспирационном биоптате узлов у больных раком ЩЖ в зависимости от гистологического типа опухоли представлены в табл. 3.

Таблица 3

Концентрация фибронектина 1 и *SFRP1* в аспирационном биоптате узлов у больных раком ЩЖ в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистотип опухоли	<i>SFRP1</i> аспирата, пг/мл	Фибронектин 1 аспирата, нг/мл
ПК (n=32)	67,4 [53,3-89,2]	84,9 [74,0-110,5]
ФК (n=13)	80,3 [67,4-94,9]	91,8 [77,3-114,8]
ФВ ПК (n=12)	78,4 [61,6-93,8]	93,6 [79,5-115,2]
МК (n=6)	46,8 [43,1-57,5]	115,4 [110,4-119,1]
p	0,002	0,295

Примечание. ПК – папиллярная карцинома, ФК – фолликулярная карцинома, ФВ – фолликулярный вариант, МК – медуллярная карцинома.

У пациентов с медуллярной карциномой ЩЖ концентрация *SFRP1* в аспириате имела наименьшее значение, что обусловило статистически значимое различие ($p = 0,002$) в четырёх подгруппах в зависимости от гистологического типа опухоли. Содержание фибронектина 1 в аспириате не зависело от гистологического типа опухоли.

Коэффициент корреляции между уровнями изучаемых белков в гомогенате опухоли и аспириате, полученном при биопсии, составил для фибронектина $R = 0,79$ ($p = 0,001$) и для *SFRP1* $R = 0,72$ ($p = 0,004$). Коэффициент корреляции между экспрессией активной генов *FN1*, *SFRP1* и концентрацией одноименных белков в аспириате соответствовал для фибронектина $R = 0,73$ ($p = 0,003$) и для *SFRP1* $R = 0,67$ ($p = 0,009$). Между экспрессией генов *FN1*, *SFRP1* в опухолевых клетках, а также концентрацией соответствующих белков в гомо-

генате опухоли, с одной стороны, и содержанием этих же белков в аспириате, полученном при тонкоигольной биопсии, установлена статистически значимая прямая связь. Данное обстоятельство явилось обоснованием для оптимизации диагностических возможностей тонкоигольной аспирационной биопсии путём определения концентрации белков фибронектина 1 и *SFRP1* в аспириате.

С помощью ROC анализа оценена диагностическая информативность определения содержания фибронектина 1 и *SFRP1* в аспириате, полученном при тонкоигольной биопсии узлов ЩЖ. Большим со злокачественными образованиями ЩЖ присвоен ранг 1, с доброкачественными опухолями ранг 0. Сопоставлена чувствительность и специфичность разделения пациентов на два ранга при различных концентрациях фибронектина 1 и *SFRP1* в пункционном аспириате.

При уровне фибронектина 57,4 нг/мл чувствительность и специфичность имели максимальные значения. Данный уровень считали дифференциально разделительным. При превышении фибронектина 1 более 57,4 нг/мл в аспирате, полученном при ТАБ, диагноз рака ЩЖ устанавливали с чувствительностью 92,06% и специфичностью 94,67% ($p < 0,001$).

Дифференциальный разделительный уровень SFRP₁ в пункционном аспирате при диагностике рака ЩЖ составил 92,5 пг/мл. При снижении концентрации SFRP₁ ниже 92,5 пг/мл, диагноз рака ЩЖ устанавливали с диагностической чувствительностью 90,48% и специфичностью 89,33% ($p < 0,001$).

Диагностическая информативность определения фибронектина 1 и SFRP₁ в аспирате, полученном при тонкоигольной аспирационной биопсии, высокая и может быть использована для разграничения доброкачественной и злокачественной патологии ЩЖ.

Заключение. При неопределённом цитологическом заключении после тонкоигольной биопсии узлов ЩЖ рекомендуется при повторной пункции смыв из иглы рассматривать как информативную биологическую среду для определения концентрации биомаркёров. В супернатанте аспириата, полученном при тонкоигольной аспирационной биопсии, необходимо определять концентрацию белков фибронектина 1 и секретируемого белка 1, родственного Frizzled. Определение концентрации белков в аспирате расширяет диагностическую информативность биопсии узлов ЩЖ. При превышении в аспирате фибронектина 1 более 57,4 нг/мл, чувствительность диагностического заключения о раке ЩЖ составляет 92,06%, специфичность 94,67% ($p < 0,001$). При снижении в аспирате концентрации SFRP₁ ниже 92,5 пг/мл, диагноз рака ЩЖ устанавливается с диагностической чувствительностью 90,48% и специфичностью 89,33% ($p < 0,001$).

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 3, 6, 8-15 С.М.)
REFERENCES

1. Тагиль А.О., Борсуков А.В. Вакуумная тонкоигольная аспирационная биопсия как метод раннего выявления рака щитовидной железы. *Медицинский алфавит*. 2024; (7): 34-40.
2. 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.
4. Качко В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Абросимов А.Ю. Диагностика новообразований щитовидной железы. *Эндокринная хирургия*. 2018; 12(3): 109-27.
5. Александров Ю.К., Яновская Е.А., Шубин Л.Б., Дякив А.Д. Эффективность стратификационных систем в диагностике узловых заболеваний щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2019; 65(4): 216-26.
7. Олифинова О.С., Кналян С.В. Роль онкомаркеров в дифференциальной диагностике узловых заболеваний щитовидной железы.

Новости хирургии. 2015; 23(3): 326-31.

REFERENCES

1. Tagil` A.O., Borsukov A.V. Vacuum fine-needle aspiration biopsy as a method of early detection of thyroid cancer. *Meditsinskiy alfavit*. 2024; (7): 34-40. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-7-34-40. (in Russian)
2. Михайлова А.А., Шестаков А.В., Чубакова К.А., Колоколова Е.В., Елисеев В.Ю., Костяева М.Я. et al. Modern concepts of the molecular pathogenesis of thyroid cancer. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2021; 8(2): 8-22. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-8-22. (in Russian)
3. Lupo M., Walts A., Sistrunk J., Giordano T.J., Sadow P.M., Massoll N. et al. Multiplatform molecular test performance in indeterminate thyroid nodules. *Diagn. Cytopathol*. 2020; 48(12): 1254-64. DOI: 10.1002/dc.24564.
4. Качко В.А., Семкина Г.В., Абросимов А.Ю., Платонова Н.М., Ванушко В.Э. Diagnosis of thyroid neoplasms: state of the art on 2018. *Endokrinnaya khirurgiya*. 2018; 12(3): 109-27. DOI: 10.14341/serg9977. (in Russian)
5. Александров Ю.К., Яновская Е.А., Шубин Л.Б., Дякив А.Д. The effectiveness of risk stratification systems in diagnosis of nodular thyroid disorders. *Problemy endokrinologii*. 2019; 65(4): 216-26. DOI: 10.14341/probl10087. (in Russian)
6. Macvanin M.T., Gluvic Z.M., Zaric B.L., Essack M., Gao X., Ise-novic E.R. New biomarkers: prospect for diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1218320. DOI:10.3389/fendo.2023.1218320.
7. Олифинова О.С., Кналян С.В. The role of tumor markers in the differential diagnosis of nodular thyroid diseases. *Novosti Khirurgii*. 2015; 23 (3): 326-31. (in Russian)
8. Fanfone D., Stanicki D., Nonclercq D., Port M., Vander Elst L., Laurent S. et al. Molecular imaging of galectin-1 expression as a biomarker of papillary thyroid cancer by using peptide-functionalized imaging probes. *Biol. (Basel)*. 2020; 9: 53. DOI: 10.3390/biology9030053.
9. Nangia-Makker P., Hogan V., Raz A. Galectin-3 and cancer stemness. *Glycobiology*. 2018; 28: 172-81. DOI: 10.1093/glycob/cwy001.
10. 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(9): 1039-44. DOI: 10.1089/thy.2023.0141.
11. Wang P., Shang J., Zhao J., Wang K., Guo L., Gu J., Wang W. SRY-related HMG box-2 role in anaplastic thyroid cancer aggressiveness is related to the fibronectin 1 and PI3K/AKT pathway. *Mol. Med. Rep*. 2020; 21(3):1201-7. DOI: 10.3892/mmr.2020.10907.
12. da Silveira Mitteldorf C.A., de Sousa-Canavez J.M., Leite K.R., Massumoto C., Camara-Lopes L.H. FN1, GALE, MET, and QPCT overexpression in papillary thyroid carcinoma. Molecular analysis using frozen tissue and routine fine-needle aspiration biopsy samples. *Diagn. Cytopathol*. 2011; 39: 556-61. DOI: 10.1002/dc.21423.
13. Sponziello M., Rosignolo F., Celano M., Maggisano V., Pecce V., De Rose R.F. et al. Fibronectin-1 expression is increased in aggressive thyroid cancer and favors the migration and invasion of cancer cells. *Mol. Cell Endocrinol*. 2016; 431: 123-32. DOI: 10.1016/j.mce.2016.05.007.
14. Duchartre Y., Kim Y.M., Kahn M. The Wnt signaling pathway in cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2016; 99:141-9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.12.005.
15. Gazdzicka J., Swietek A., Hudy D., Dabrowska N., Gofabek K., Rydel M. et al. Concentration of secreted frizzled-related proteins (SFRPs) in non-small cell lung carcinoma subtypes - a preliminary study. *Curr. Oncol*. 2023; 30: 9968-80. DOI: 10.3390/curroncol30110724.