

Научный обзор
УДК 616.441-008.63
DOI: 10.17816/pmj39580-92

ПОСТРАНСКРИПЦИОННЫЕ МИКРО-РНК В ДИАГНОСТИКЕ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.А. Лукьянов**, *С.В. Сергийко*, *Т.Е. Ильина

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Россия

POST-TRANSCRIPTIONAL MICRO-RNAs IN DIAGNOSTICS AND PERSONALIZATION OF TREATMENT IN PATIENTS WITH THYROID TUMORS: LITERARY REVIEW

S.A. Lukyanov**, *S.V. Sergiyko*, *T.E. Ilyina

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Среди нерешенных проблем в лечении пациентов с узловой патологией щитовидной железы остается большое количество диагностических операций, связанное с трудностями цитологической диагностики фолликулярных неоплазий, ограниченными возможностями в дооперационной оценке злокачественного потенциала рака щитовидной железы. Снижение эффективности таргетной терапии у больных радиоодрезистентным раком щитовидной железы происходит из-за способности опухоли активировать параллельные пролиферативные сигнальные пути. Предполагается, что ключ к решению этих проблем находится в понимании различных генетических изменений опухолевой клетки, таких как точечные мутации, вставки и делеции, слияния генов, перестройки или транслокации генов. Особое место в этом списке занимают микро-РНК. Это класс малых некодирующих РНК, которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов и тем самым участвуют в дифференцировке, пролиферации, ангиогенезе клеток, устойчивости к апоптозу и активации метастазирования рака щитовидной железы. Данный обзор содержит информацию о микро-РНК, выявляемых при различных типах

© Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Ильина Т.Е., 2022

тел. +7 351 262 19 54

e-mail: 11111@mail.ru

[Лукьянов С.А. (*контактное лицо) – ассистент кафедры общей и детской хирургии, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5559-9872>; eLibrary SPIN: 9933-8710; Сергийко С.В. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общей и детской хирургии, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6694-9030>; eLibrary SPIN: 5558-1362; Ильина Т.Е. – ассистент и аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4186-8108>].

© Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Ilyina T.E., 2022

tel. +7 351 262 19 54

e-mail: 11111@mail.ru

[Lukyanov S.A. (*contact person) – Assistant, Department of General and Pediatric Surgery, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5559-9872>; eLibrary SPIN: 9933-8710; Sergiyko S.V. – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General and Pediatric Surgery, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6694-9030>; eLibrary SPIN: 5558-1362; Ilyina T.E. – Assistant, post-graduate student, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after V.L. Kovalenko, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4186-8108>].

опухолей щитовидной железы, представляющих диагностический, прогностический и терапевтический интерес. В то время как некоторые из них уже внедрены в рутинную практику, другие являются новыми и требуют дополнительных исследований перед клиническим применением.

Ключевые слова. Фолликулярная опухоль, рак щитовидной железы, молекулярно-генетическое тестирование.

Among the unsolved problems in the treatment of patients with nodular thyroid pathology, there is a large number of diagnostic operations associated with difficulties in cytological diagnostics of follicular neoplasia, limited by opportunities in preoperative assessment of the malignant potential of thyroid cancer. A decrease in the effectiveness of targeted therapy in patients with radioiodoresistant thyroid cancer occurs due to the ability of the tumor to activate parallel proliferative signaling pathways. It is assumed that the key to solving these problems lies in understanding various genetic changes in the tumor cell, such as point mutations, insertions and deletions, gene merges, rearrangements or gene translocations. A special place in this list is occupied by microRNAs. It is a class of small non-coding RNAs, which regulate post-transcriptional gene expression and thereby participate in cell differentiation, proliferation, angiogenesis, apoptosis resistance and activation of thyroid cancer metastasis. This review contains information about microRNAs detected in various types of thyroid tumors of diagnostic, prognostic and therapeutic interest. While some of them have been introduced into routine practice, others are new and require additional research before clinical use.

Keywords. MicroRNAs, thyroid cancer, molecular genetic testing.

ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самым распространенным заболеванием эндокринной системы и имеет тенденцию к увеличению во всех странах мира [1]. РЩЖ встречается примерно в 3 раза чаще у женщин, чем у мужчин [2], и обычно представлен в виде узловых образований, которые выявляются у 19–35 % населения по данным ультразвуковых исследований и у 8–65 % по данным аутопсии [3–6].

Сложность в диагностике новообразований щитовидной железы обусловлена тем, что они варьируются от доброкачественной фолликулярной аденомы (ФА) и новообразований низкого риска с пограничным или неопределенным статусом до злокачественных опухолей. Новообразования низкого риска включают неинвазивную фолликулярную опухоль с ядрами папиллярного типа (NIFTP) и опухоли щитовидной железы с неопределенным злокачественным потенциалом. К РЩЖ относятся высокодифференцированные опухоли фолликулярно-клеточного происхождения, включающие папиллярный рак (ПР), фолликулярный рак

(ФР), онкоцитарные (Гортле-клеточные) карциномы (ГКК) и низкодифференцированные карциномы щитовидной железы. Анапластическая карцинома щитовидной железы (АР) представляет собой недифференцированную злокачественную опухоль фолликулярного происхождения из клеток щитовидной железы, которая является одной из самых агрессивных среди всех злокачественных опухолей человека. Медулярная карцинома щитовидной железы (МР) возникает из парафолликулярных С-клеток, продуцирующих кальцитонин [7].

Поскольку рак щитовидной железы охватывает широкий спектр опухолей, различающихся по своим молекулярным, гистологическим особенностям и клиническому течению, существует необходимость в выявлении надежных маркеров для его точной диагностики и лечения.

Во-первых, такие маркеры необходимы для улучшения дооперационной диагностики узлов щитовидной железы, так как 15–30 % пациентов по результатам предоперационного цитологического заключения попадают в группу «неопределенных» заключений (III и IV группа по классификации

Bethesda, 2017) и подвергаются в последующем хирургическому лечению. При этом от 70 до 80 % узлов щитовидной железы в конечном итоге по результатам послеоперационного гистологического исследования оказываются доброкачественными, а сама операция – ненужной [8–10].

Во-вторых, более чем у 90 % больных РЩЖ опухоли являются высокодифференцированными и имеют хороший прогноз с 5-летней выживаемостью от 91 до 98 % [11]. Тем не менее у 7 % пациентов наблюдаются рецидивы заболевания после хирургического лечения и терапии радиоактивным йодом, которые снижают качество и продолжительность жизни больных [12]. Ключевым вопросом персонализации тактики ведения пациентов с РЩЖ является прогнозирование риска рецидива заболевания на дооперационном этапе. Существующие системы стратификации риска рецидива базируются в основном на клинических данных (экстра-тиреоидный рост, гистологический тип опухоли и др.), которые в большинстве случаев не доступны на дооперационном этапе, и поэтому ограничивают применение органосохраняющих операций [13].

В-третьих, несмотря на благоприятный прогноз РЩЖ, 15–20 % случаев дифференцированных форм рака щитовидной железы и АР остаются устойчивыми к стандартным методам лечения, включая терапию радиоактивным йодом. Около 30 % случаев МР имеют рецидивы после операции [14]. Понимание молекулярных механизмов развития РЩЖ привело к созданию таргетных препаратов и методов лечения (сорафениб и леватиниб для радиойодрефрактерного дифференцированного РЩЖ и вандетаниб и кабозантиниб для МР). Эти передовые методы лечения оказывают определенное действие, блокируя клеточные пути пролиферации клеток. Однако их способность улучшать общую выживаемость пациентов по-

прежнему сдерживается рядом факторов, среди которых – способность опухоли активировать параллельные пролиферативные сигнальные пути, отличные от каскадов, блокируемых данными препаратами, и сверхэкспрессия некоторых рецепторов тирозинкиназы [15]. Эти факты побуждают к поиску новых стратегий лечения запущенных случаев РЩЖ.

В последние годы активно обсуждается роль малых некодирующих регуляторных РНК в онкогенезе различных опухолей. Эти молекулы ответственны за так называемый феномен РНК-интерференции. У простейших РНК-интерференция обеспечивает защиту от вирусов. У более развитых организмов этот механизм отвечает за активность генов. Суть РНК-интерференции заключается в подавлении экспрессии гена на стадии транскрипции или трансляции с помощью комплементарных микро-РНК, поэтому функции этих молекул крайне разнообразны – фактически они выступают основными небелковыми регуляторами синтеза белков. Микро-РНК не отменяют, а дополняют «классическую» схему регуляции генов (индукторы, супрессоры, компактизация хроматина и т.д.) и тем самым играют важную роль в различных биологических процессах, включая развитие, дифференцировку, апоптоз и пролиферацию клеток [16–18].

ДООПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОСНОВАНИИ ЭКСПРЕССИИ МИКРО-РНК

Накопленные знания в оценке генетического профиля при различных типах опухолей щитовидной железы позволили создать коммерческие диагностические панели молекулярно-генетического тестирования (МГТ) для дооперационной диагностики РЩЖ. Основной целью молекулярно-генетического тестирования является исследование

неопределенных цитологических заключений ТАБ и выявление пациентов, которые могут избежать ненужных хирургических операций, при этом минимизируя риск наличия рака. Для этого требуется, чтобы тест обладал высокой чувствительностью и высоким отрицательным прогностическим значением (ПЦОР). Еще несколько лет назад такое использование молекулярного тестирования в основном ограничивалось академическими исследованиями. В настоящее время, согласно клиническим рекомендациям Американской тиреоидологической ассоциации (АТА) 2020 г., применение молекулярно-генетического тестирования уже можно рассматривать как альтернативу операции при неопределенных результатах ТАБ. Наиболее изученными и применяемыми молекулярно-генетическими тестами (МГТ) на рынке США на сегодня являются Afirma GSC, ThyGenXpThyraMir и ThyroSeq [19].

Молекулярное тестирование на дооперационной стадии на данный момент не стандартизовано. Используется несколько подходов: выявление соматических точечных замен (например, в генах BRAF и RAS) и транслокаций (например, RET-PTC, PAX8-PPAR γ) [20, 21]. Другие подходы подразумевают использование профиля экспрессии белок-кодирующих генов [22] или микроРНК [23] для диагностики узлов с неопределенным цитологическим заключением. Есть также варианты, объединяющие анализ соматических мутаций, уровней мРНК и микроРНК [24]. В России на сегодняшний день известен МГТ «Тиройд-ИНФО», который разработан и валидизирован коллективом авторов из Института молекулярной и клеточной биологии (ИМКБ СО РАН). Данный диагностический тест позволяет выявлять и типировать злокачественные опухоли ЩЖ с помощью анализа нескольких молекулярных маркеров в цитологических препаратах: онкогена HMGA2, миРНК-146b, -221, -375, -31 и

-551b, соотношения митохондриальной и ядерной ДНК, а также определения мутации BRAF V600E [25].

Считается, что для клинического применения МГТ должен «пропускать» не более 5 % злокачественных опухолей щитовидной железы на дооперационном этапе (как при цитологическом заключении Bethesda II), что соответствует предсказательной ценности отрицательного результата (ПЦОР) 95 % и указано в руководящих требованиях NCCN для определения тактики ведения пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы [26]. Доля ложноположительных заключений (ПЦПР) цитологического исследования узлов щитовидной железы, отнесенных к категории «неопределенных» (Bethesda III, IV) и, как следствие, количество диагностических операций составляет более 70 %, то есть положительная предсказательная ценность не превышает 30 %. Таким образом, любое МГТ, где ПЦПР будет выше 30 % уже имеет огромное клиническое значение для снижения количества ненужных операций.

Одним из первых МГТ была панель из семи генов, предназначенная для оценки точечных мутаций в гене BRAF (V600E и K601E), H-, K- и N-RAS, а также перестройки RET/PTC 1/3 и PAX8/PPARg [27, 28]. Это исследование выявило генетические изменения в 70 % образцов рака щитовидной железы. В результате были созданы два коммерческих теста: ThyGenX+ThyraMIR (расширена панелью из 10 микро-РНК) и ThyroSeq (представляет собой расширенную мультигенную панель). Первоначальный отчет о клинической валидации ThyGenX+ThyraMIR представлял собой многоцентровое исследование, включавшее 109 цитологических образцов с заключением Bethesda III и Bethesda IV и с известным гистопатологическим послеоперационным заключением [29]. Чувствительность и специфичность бы-

ли 89 и 85 % соответственно. Текущая версия расширила панель по определению ДНК и РНК и теперь называется ThyGeNEXT+ThyraMIR. Исследование этого МГТ, проведенное на основании анализа 197 пунктатов щитовидной железы, показало повышение чувствительности до 95 % и специфичности до 90 % [24].

Другой коммерческий МГТ ThyroSeq был оценен в двух вариантах: ThyroSeq v2 протестирован на 56 генах, связанных с щитовидной железой, включая точечные мутации, слияния генов и экспрессию генов, ThyroSeq v3 расширил число тестируемых генов до 112, включая изменения числа копий в 10 областях генома [20]. Многоцентровое проспективное слепое исследование ThyroSeq v3, включающее 247 образцов Bethesda III и Bethesda IV, показало чувствительность 94 %, специфичность 82 % с распространенностью рака 28 % [30].

Используя другую стратегию, Afirma (GSC) представила панель на основе РНК, которая была специально отобрана для ассоциации с доброкачественными узлами [31]. После первоначальных исследований по валидации были добавлены дополнительные маркеры экспрессии для медуллярного рака щитовидной железы, Гюртле-клеточных опухолей, мутации BRAF и слияний RET / PTC. Это МГТ получило название Afirma (GSC) [19]. Многоцентровое исследование, включающее 265 образцов Bethesda III, IV и V, показало, что чувствительность данного теста составила 91 %, а специфичность 68 % [32].

Наиболее полно диагностическую ценность зарубежных МГТ раскрывает метаанализ 2021 г., проведенный на основании 35 исследований, опубликованных с 2012 по 2019 г., который обобщает данные от 7565 пациентов [33]. Показатели отечественного МГТ «Тиройд-ИНФО» можно считать сопоставимыми с зарубежными аналогами [25] (таблица).

Сравнение зарубежных и отечественного МГТ

Диагностические характеристики	Чувствительность, %	Специфичность, %
Тиройд-ИНФО	89 (74–97)	94,1 (90–96)
Afirma (GSC)	91 (79–98)	68 (60–76)
ThyGenX+ThyraMir	89 (73–97)	85 (75–92)
ThyroSeq version 3	94 (86–98)	82 (75–87)

МИКРО-РНК КАК МАРКЕРЫ АГРЕССИВНОСТИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поскольку ПР является наиболее распространенным раком щитовидной железы, большинство исследований экспрессии микро-РНК было проведено в образцах именно этой опухоли. Было показано, что в сравнении с доброкачественными опухолями при ПР постоянно повышена экспрессия микро-РНК-21, -127, -136, -146b, -221, -222 и -181b [34, 35]. Из них установлено, что сверхэкспрессия микро-РНК-221, -222 и -146b была связана с неблагоприятными клинико-патологическими признаками, такими как экстракapsулярная инвазия, наличие метастазов, более поздняя стадия заболевания [36]. Повышенная экспрессия микро-РНК-136, -21 и -127 была связана с отдаленными метастазами и персистенцией рака [37]. Также имеются данные о снижении экспрессии определенных микро-РНК в ПР. К ним относятся микро-РНК-145, -451, -613 и -137 [36].

При ФР данные литературы об экспрессии различных микро-РНК ограничены. Обнаружено, что при фолликулярном раке щитовидной железы, как и при ПР, повышено содержание микро-РНК-146b и -221 [38]. В образцах ФР и ГКК также повышена экспрессия микро-РНК-182, -183, -221, -222 и -125a-3p, и понижена микро-РНК-542-5p, -574-3p, -455 и -199a по сравнению с нормальной тканью щитовидной железы. микро-РНК-885-5p повышена только при ГКК [39]. Существует мало данных о прогностической роли микро-

РНК при ФР. Показано, что широкоинвазивный ФР и высокая частота метастазирования с большей вероятностью ассоциируются с более высокими уровнями микро-РНК-221-3р, -222-3р, -222-5р, -10b и -92a. Прогнозировать метастатический потенциал минимально инвазивного ФР можно с помощью микро-РНК-10b [40].

АР также демонстрирует повышенную экспрессию микро-РНК-146b, -221 и -222. Еще для этого типа рака характерно снижение экспрессии микро-РНК семейств -200 (-200a, -200b и -200c) и -30 (-30a, -30b, -30c, -30d и -30e). Обе эти микро-РНК регулируют эпителиально-мезенхимальный переход [36, 41, 42].

Для МР характерна повышенная экспрессия микро-РНК-21, -183 и -375, что также связано с плохим клиническим прогнозом [43–45].

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРО РНК ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поскольку нарушение регуляции микро-РНК можно наблюдать при многих заболеваниях, возросла возможность их использования в качестве терапевтических средств. Недавние исследования, проведенные на людях и животных, показывают, что микро-РНК могут стать новым видом терапии [46]. Такие характеристики микро-РНК, как малый размер, и их химическая устойчивость, и относительно простая молекулярная структура, делают эти вещества привлекательными с точки зрения разработки новых лекарственных средств. Эффект, который повышенная экспрессия микро-РНК оказывает на жизнедеятельность клетки, может быть устранен с помощью ингибиторов или антимикро-РНК. Это синтетическими молекулы, которые могут быть использованы для предотвращения связывания микро-РНК со своей мишенью.

Напротив, когда экспрессия микро-РНК снижена, можно её увеличить доставкой в клетку соответствующих синтетических микро-РНК [47]. Пока ни в одном исследовании не сообщалось о клиническом применении микро-РНК для лечения рака щитовидной железы, хотя его сильный потенциал упоминался во многих доклинических исследованиях. Например, ингибирование микро-РНК-339 и -146b повышает экспрессию натрий-йод-импортера в опухолях щитовидной железы, что позволяет клеткам РЩЖ увеличить поглощение радиоактивного йода и тем самым может усилить эффект от проводимой радиоiodтерапии [48].

Различные биотехнологические и фармацевтические компании уже начали разрабатывать продукты, использующие микро-РНК-терапию. Однако ученые столкнулись с двумя проблемами, которые необходимо устранить для реализации данной идеи [49]. В отличие от ДНК, молекулы РНК очень нестабильны, поскольку они содержат химическую группу 2'-ОН. Другая проблема заключается в том, что необходима точная доставка РНК в органы-мишени. Решение этих проблем возможно путем создания для доставки специфических лизосом, содержащих лечебные микро-РНК [50].

Выводы

Многочисленные публикации убедительно доказали целесообразность применения молекулярно-генетических исследований для дифференциальной диагностики узлов щитовидной железы у пациентов с «неопределенными» цитологическими заключениями, при этом прогностическая ценность отечественной тест-системы «Тиройд-Инфо» оказалась сопоставимой с зарубежными аналогами. Все это указывает на необходимость включения данного вида исследования в российские клинические рекомендации и медицинские

стандарты диагностики и лечения пациентов с узловой патологией щитовидной железы. Возможность прогнозирования риска рецидива и агрессивности течения РЩЖ на основании оценки уровня экспрессии различных микро-РНК можно считать уже доказанной, однако до внедрения этих данных в клиническую практику необходимы обобщающие метаанализы накопленных исследований. Первые попытки использования микро-РНК в качестве терапевтических препаратов и мишеней при РЩЖ также являются многообещающими.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Guth S., Theune U., Aberle J., Galach A., Bamberger C.M. Very High Prevalence of Thyroid Nodules Detected by High Frequency (13 MHz) Ultrasound Examination. *Eur. J. Clin. Investig.* 2009; 39: 699–706.
2. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doberty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., et al. 2015 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. *Thyroid.* 2016; 26: 1–133.
3. Keh S.M., El-Shummar S.K., Palmer T., Abban S.F. Incidence of Malignancy in Solitary Thyroid Nodules. *J. Laryngol. Otol.* 2015; 129: 677–681.
4. Kakudo K., Bychkov A., Bai Y., Li Y., Liu Z., Jung C.K. The New 4th Edition World Health Organization Classification for Thyroid Tumors, Asian Perspectives. *Pathol. Int.* 2018; 68: 641–664.
5. Suteau V., Munier M., Briet C., Rodien P. Sex Bias in Differentiated Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (23): 12992.
6. Dean D.S., Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22 (6): 901–911.
7. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organ. International Agency for Research on Cancer (IARC); Lyon, France 2017; Chapter 2 Tumours of the Thyroid Gland: 65–143.
8. Onenerk A.M., Pusztaszeri M.P., Canberk S., Faquin W.C. Triage of the Indeterminate Thyroid Aspirate: What Are the Options for the Practicing Cytopathologist? *Cancer Cytopathol.* 2017; 125: 477–485.
9. Baloch Z.W. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36: 425–437.
10. Сергийко С.В., Лукьянов С.А., Тумов С.Е., Веряскина Ю.А. Молекулярно-генетическое тестирование в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы с цитологическим заключением фолликулярная опухоль Bethesda IV. *Практическая медицина* 2019; 17 (4): 149–152.
11. Goldfarb M., Casillas J. Unmet information and support needs in newly diagnosed thyroid cancer: comparison of adolescents/young adults (AYA) and older patients. *J Cancer Surviv* 2014; 394–401.
12. Hirsch D., Levy S., Tsvetov G., Gorshtein F., Slutzky-Sbraga I., Akirov A., Robenshtok E., Shimon L., Benbassat C. Long-term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer and distant metastases. *Endocr Pract.* 2017; 23 (10): 1193–1200.
13. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doberty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K. G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L. 2015 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. *Thyroid* 2016; 26: 1–33.

14. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures*. Atlanta: G.A.C.S 2017.

15. *Bikas A. et al.* Targeted therapies in thyroid cancer: an extensive review of the literature. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016: 1–15.

16. *Mansoori B., Mobammadi A., Shirjang S. and Baradaran B.* Micro-RNAs: The new potential biomarkers in cancer diagnosis, prognosis and cancer therapy. *Cell Mol Biol (Noisy-legrand)* 2015; 61: 1–10.

17. *Fire A., Xu S., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mello C.C.* Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391: 806–311.

18. *Ren B.* Transcription: Enhancers make non-coding RNA. *Nature* 2010; 465: 173–174.

19. *Kelly L.M., Barila G., Liu P., Evdokimova V.N., Trivedi S., Panebianco F., Gandhi M., Carty S.E., Hodak S.P., Luo J.* Identification of the Transforming STRN-ALK Fusion as a Potential Therapeutic Target in the Aggressive Forms of Thyroid Cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; 111: 4233–4238.

20. *Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Тутмов С.Е.* Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований. *Опухоли головы и шеи* 2020; 10 (1): 93–100.

21. *Boufraqech M., Klubo-Gwiezdzinska J., Kebebew E.* MicroRNAs in the Thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 30: 603–619.

22. *Park J.-L., Kim S.-K., Jeon S., Jung C.-K., Kim Y.-S.* MicroRNA Profile for Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Thyroid Cancer. *Cancers*. 2021; 13: 632.

23. *Wojtas B., Ferraz C., Stokowy T., Hauptmann S., Lange D., Dralle H., Musholt T., Jarzab B., Paschke R., Eszlinger M.* Differential MiRNA Expression Defines Migration and Re-

duced Apoptosis in Follicular Thyroid Carcinomas. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 388: 1–9.

24. *Dettmer M., Vogetseder A., Durso M.B., Moch H., Komminoth P., Perren A., Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N.* MicroRNA Expression Array Identifies Novel Diagnostic Markers for Conventional and Oncocytic Follicular Thyroid Carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: E1–E7.

25. *Jikuzono T., Kawamoto M., Yoshitake H., Kikuchi K., Akasu H., Isbikawa H., Hirokawa M., Miyauchi A., Tsuchiya S., Shimizu K.* The MiR-221/222 Cluster, MiR-10b and MiR-92a Are Highly Upregulated in Metastatic Minimally Invasive Follicular Thyroid Carcinoma. *Int. J. Oncol.* 2013; 42: 1858–1868.

26. *Fuziwara C.S., Kimura E.T.* MicroRNA Deregulation in Anaplastic Thyroid Cancer Biology. *Int. J. Endocrinol.* 2014; 2014: 743450.

27. *Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Тутмов С.Е.* Новые возможности дооперационной диагностики анапластического рака щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи* 2021; 11 (1): 34–40.

28. *Abraham D., Jackson N., Gundara J.S., Zhao J., Gill A.J., Delbridge L., Robinson B.G., Sidhu S.B.* MicroRNA Profiling of Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer Identifies Predictors of Nodal Metastasis, Prognosis, and Potential Therapeutic Targets. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 4772–4781.

29. *Pennelli G., Galuppini F., Barollo S., Cavedon E., Bertazza L., Fassan M., Guzzardo V., Pelizzo M.R., Rugge M., Mian C.* The PDCD4/MiR-21 Pathway in Medullary Thyroid Carcinoma. *Hum. Pathol.* 2015; 46: 50–57.

30. *Chu Y.-H., Lloyd R.V.* Medullary Thyroid Carcinoma: Recent Advances Including MicroRNA Expression. *Endocr. Pathol.* 2016; 27: 312–324.

31. *Chudova D., Wilde J.I., Wang E.T.* Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 5296–5304.

32. *Alexander E.K., Kennedy G.C., Baloch Z.W.* Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules

with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012; 367: 705–715.

33. *Silaghi C.A., Lozovanu V., Georgescu C.E.* Thyroseq v3, Afirma GSC, and microRNA Panels Versus Previous Molecular Tests in the Preoperative Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 649522.

34. *Patel K.N., Yip L., Lubitz C.C.* The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg.* 2020; 271 (3): e21–e93.

35. *Nikiforova M.N., Mercurio S., Wals A., Barbi de Moura M., Callenberg K., Santana-Santos L., Gooding W.E., Yip L., Ferris R.L., Nikiforov Y.E.* Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer* 2018; 124: 1682–1690.

36. *Beaudenon-Huibregtse S., Alexander E.K., Guttler R.B.* Centralized molecular testing for oncogenic gene mutations complements the local cytopathologic diagnosis of thyroid nodules. *Thyroid* 2014; 24: 1479–1487.

37. *Patel K.N., Angell T.E., Babiarz J., Barth N.M., Blevins T., Dub Q.Y., Ghossein R.A., Harrell R.M., Huang J., Kennedy G.C., Kim S.Y., Kloos R.T., LiVolsi V.A., Randolph G.W., Sadow P.M., Shanik M.H., Sosa J.A., Traweek S.T., Walsb P.S., Whitney D., Yeh M.W., Ladenson P.W.* 2018 Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Surg* Published online 2018; 1153.

38. *Santos M.T.D., Buzolin A.L., Gama R.R., Silva E.C.A.D., Dufloth R.M., Figueiredo D.L.A., Carvalho A.L.* Molecular Classification of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific New miRNA-Based Classifier Test Using Fine-Needle Aspiration Smear Slides. *Thyroid.* 2018; 22.

39. *Lupo M.A., Walts A.E., Sistrunk J.W.* Multiplatform molecular test performance in

indeterminate thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 2020; 48 (12): 1254–1264.

40. *Titov S., Demenkov 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.

41. *Haddad R.I., Nasr C., Bischoff L.* NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16 (12): 1429–1440.

42. *Nikiforov Y.E., Steward D.L., Robinson-Smith T.M.* Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (6): 2092–2098.

43. *Cantara S., Capezzone M., Marchisotta S.* Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1365–1369.

44. *Labourier E., Shifrin A., Busseniers A.E.* Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2743–2750.

45. *Steward D.L., Carty S.E., Sippel R.S.* Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 204–212.

46. *Christopher A.F., Kaur R.P., Kaur G., Kaur A., Gupta V., Bansal P.* MicroRNA therapeutics: discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspectives in Clinical Research* 2016; 7 (2): 68–74.

47. *Li Z., Rana T.M.* Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. *Nature Reviews Drug Discovery* 2014; 13 (8): 622–638.

48. *Wójcicka A., Kolanowska M., Jaź-dżewski K.* Mechanisms IN endocrinology:

microRNA in diagnostics and therapy of thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2016; 174 (3): R89–R98.

49. *Bonneau E., Neveu B., Kostantin E., Tsongalis G.J., De Guire V.* How close are miRNAs from clinical practice? a perspective on the diagnostic and therapeutic market. *EJIFCC* 2019; 30 (2): 114–127.

50. *Krystal Santiago, Yan Chen Wongworawat, Salma Kban.* Differential MicroRNA-Signatures in Thyroid Cancer Subtypes. *Journal of Oncology* 2020; 2020: 14.

REFERENCES

1. *Guth S., Theune U., Aberle J., Galach A., Bamberger C.M.* Very High Prevalence of Thyroid Nodules Detected by High Frequency (13 MHz) Ultrasound Examination. *Eur. J. Clin. Investig.* 2009; 39: 699–706.
2. *Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doberty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., et al.* 2015 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. *Thyroid.* 2016; 26: 1–133.
3. *Keb S.M., El-Shummar S.K., Palmer T., Absan S.F.* Incidence of Malignancy in Solitary Thyroid Nodules. *J. Laryngol. Otol.* 2015; 129: 677–681.
4. *Kakudo K., Bychkov A., Bai Y., Li Y., Liu Z., Jung C.K.* The New 4th Edition World Health Organization Classification for Thyroid Tumors, Asian Perspectives. *Pathol. Int.* 2018; 68: 641–664.
5. *Suteau V, Munier M, Briet C, Rodien P.* Sex Bias in Differentiated Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (23): 12992.
6. *Dean D.S., Gharib H.* Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22 (6): 901–911.
7. *Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J.* WHO Classification of Tumours of Endocrine Organ. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, France: 2017; Chapter 2 Tumours of the Thyroid Gland: 65–143.
8. *Onenerk A.M., Pusztaszeri M.P., Canberk S., Faquin W.C.* Triage of the Indeterminate Thyroid Aspirate: What Are the Options for the Practicing Cytopathologist? *Cancer Cytopathol.* 2017; 125: 477–485.
9. *Baloch Z.W.* Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008; 36: 425–437.
10. *Sergiyko S.V., Lukyanov S.A., Titiv S.E., Veryaskina Yu.A.* Molecular-genetic testing in differential diagnostics of node lesions in thyroid gland with cytological conclusion of «follicular tumor Bethesda IV». *Practical medicine* 2019; 17 (4): 149–152 (in Russian).
11. *Goldfarb M., Casillas J.* Unmet information and support needs in newly diagnosed thyroid cancer: comparison of adolescents/young adults (AYA) and older patients. *J Cancer Surviv* 2014; 394–401.
12. *Hirsch D., Levy S., Tsvetov G., Gorshtein F., Slutzky-Shraga I., Akirov A., Robenshtok E., Shimon I., Benbassat C.* Long-term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer and distant metastases. *Endocr Pract.* 2017; 23 (10): 1193–1200.
13. *Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doberty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., Pacini F., Randolph G.W., Sawka A.M., Schlumberger M., Schuff K.G., Sherman S.I., Sosa J.A., Steward D.L., Tuttle R.M., Wartofsky L.* 2015 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. *Thyroid* 2016; 26: 1–33.

14. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Atlanta: G.A.C.S 2017.

15. Bikas A. et al. Targeted therapies in thyroid cancer: an extensive review of the literature. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 1–15.

16. Mansoori B., Mohammadi A., Shirjang S., Baradaran B. Micro-RNAs: The new potential biomarkers in cancer diagnosis, prognosis and cancer therapy. *Cell Mol Biol (Noisy-legrand)* 2015; 61: 1–10.

17. Fire A., Xu S., Montgomery M.K., Kostas S.A., Driver S.E., Mello C.C. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1998; 391: 806–311.

18. Ren B. Transcription: Enhancers make non-coding RNA. *Nature* 2010; 465: 173–174.

19. Kelly L.M., Barila G., Liu P., Evdokimova V.N., Trivedi S., Panebianco F., Gandbi M., Carty S.E., Hodak S.P., Luo J. Identification of the Transforming STRN-ALK Fusion as a Potential Therapeutic Target in the Aggressive Forms of Thyroid Cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; 111: 4233–4238.

20. Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E., Reshetov I.V., Veryaskina Yu.A., Vazhenin A.V., Gostimsky A.V., Ippolitov L.I., Rogova M.O. Stratification of papillary thyroid cancer relapse risk based on the results of molecular genetic studies. *Head and Neck Tumors (HNT)* 2020; 10 (1): 93–100 (in Russian).

21. Boufraquech M., Klubo-Gwiedzinska J., Kebebew E. MicroRNAs in the Thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 30: 603–619.

22. Park J.-L., Kim S.-K., Jeon S., Jung C.-K., Kim Y.-S. MicroRNA Profile for Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Thyroid Cancer. *Cancers*. 2021; 13: 632.

23. Wojtas B., Ferraz C., Stokowy T., Hauptmann S., Lange D., Dralle H., Musholt T., Jarzab B., Paschke R., Eszlinger M. Differential MiRNA Expression Defines Migration and Reduced Apoptosis in Follicular Thyroid Carcinomas. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 388: 1–9.

24. Dettmer M., Vogetseder A., Durso M.B., Moch H., Komminoth P., Perren A., Nikiforov Y.E., Nikiforova M.N. MicroRNA Expression Array Identifies Novel Diagnostic Markers for Conventional and Oncocytic Follicular Thyroid Carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: E1–E7.

25. Jikuzono T., Kawamoto M., Yosbitake H., Kikuchi K., Akasu H., Ishikawa H., Hirokawa M., Miyauchi A., Tsuchiya S., Shimizu K. The MiR-221/222 Cluster, MiR-10b and MiR-92a Are Highly Upregulated in Metastatic Minimally Invasive Follicular Thyroid Carcinoma. *Int. J. Oncol.* 2013; 42: 1858–1868.

26. Fuziwara C.S., Kimura E.T. MicroRNA Deregulation in Anaplastic Thyroid Cancer Biology. *Int. J. Endocrinol.* 2014; 2014: 743450.

27. Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E., Veryaskina Yu.A., Mudunov A.M., Dobrokhotova V.Z., Kozorezova E.S., Vorobyov S.L., Vazhenin A.V., Romanchisben A.F., Vabalaite K.V., Vilkova A.S., Timofeeva N.I., Ilina T.E. New opportunities for preoperative diagnosis of anaplastic thyroid cancer. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2021; 11 (1): 34–40 (in Russian).

28. Abraham D., Jackson N., Gundara J.S., Zhao J., Gill A.J., Delbridge L., Robinson B.G., Sidhu S.B. MicroRNA Profiling of Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer Identifies Predictors of Nodal Metastasis, Prognosis, and Potential Therapeutic Targets. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 4772–4781.

29. Pennelli G., Galuppini F., Barollo S., Cavedon E., Bertazza L., Fassan M., Guzzardo V., Pelizzo M.R., Rugge M., Mian C. The PDCD4/MiR-21 Pathway in Medullary Thyroid Carcinoma. *Hum. Pathol.* 2015; 46: 50–57.

30. Chu Y.-H., Lloyd R.V. Medullary Thyroid Carcinoma: Recent Advances Including MicroRNA Expression. *Endocr. Pathol.* 2016; 27: 312–324.

31. Chudova D., Wilde J.I., Wang E.T. Molecular classification of thyroid nodules using high-dimensionality genomic data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 5296–5304.

32. Alexander E.K., Kennedy G.C., Baloch Z.W. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012; 367: 705–715.
33. Silaghi C.A., Lozovanu V., Georgescu C.E. Thyroseq v3, Afirma GSC, and microRNA Panels Versus Previous Molecular Tests in the Preoperative Diagnosis of Indeterminate Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 649522. Published 2021 May 13.
34. Patel K.N., Yip L., Lubitz C.C. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg.* 2020; 271 (3): e21-e93.
35. Nikiforova M.N., Mercurio S., Wals A., Barbi de Moura M., Callenberg K., Santana-Santos L., Gooding W.E., Yip L., Ferris R.L., Nikiforov Y.E. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer* 2018; 124: 1682–1690.
36. Beaudenon-Huibregtse S., Alexander E.K., Guttler R.B. Centralized molecular testing for oncogenic gene mutations complements the local cytopathologic diagnosis of thyroid nodules. *Thyroid* 2014; 24: 1479–1487.
37. Patel K.N., Angell T.E., Babiarz J., Barth N.M., Blevins T., Dub Q.Y., Ghossein R.A., Harrell R.M., Huang J., Kennedy G.C., Kim S.Y., Kloos R.T., LiVolsi V.A., Randolph G.W., Sadow P.M., Shanik M.H., Sosa J.A., Tra-week S.T., Walsh P.S., Whitney D., Yeh M.W., Ladenson P.W. 2018 Performance of a Genomic Sequencing Classifier for the Preoperative Diagnosis of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *JAMA Surg* Published online 2018; 1153.
38. Santos M.T.D., Buzolin A.L., Gama R.R., Silva E.C.A.D., Dufloth R.M., Figueiredo D.L.A., Carvalho A.L. Molecular Classification of Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: Development and Validation of a Highly Sensitive and Specific New miRNA-Based Classifier Test Using Fine-Needle Aspiration Smear Slides. *Thyroid.* 2018; 22.
39. Lupo M.A., Walts A.E., Sistrunk J.W. Multiplatform molecular test performance in indeterminate thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 2020; 48 (12): 1254–1264.
40. Titov S., Demenkov 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.
41. Haddad R.I., Nasr C., Bischoff L. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16 (12): 1429–1440.
42. Nikiforov Y.E., Steward D.L., Robinson-Smith T.M. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (6): 2092–2098.
43. Cantara S., Capezzone M., Marchisotta S. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1365–1369.
44. Labourier E., Shifrin A., Busseniers A.E. Molecular testing for miRNA, mRNA, and DNA on fine-needle aspiration improves the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 2743–2750.
45. Steward D.L., Carty S.E., Sippel R.S. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 204–212.
46. Christopher A.F., Kaur R.P., Kaur G., Kaur A., Gupta V., and Bansal P. MicroRNA therapeutics: discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspectives in Clinical Research* 2016; 7 (2): 68–74.

47. Li Z. and Rana T.M. Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. *Nature Reviews Drug Discovery* 2014; 13 (8): 622–638.

48. Wójcicka A., Kolanowska M., Jażdżewski K. Mechanisms IN endocrinology: microRNA in diagnostics and therapy of thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2016; 174 (3): R89–R98.

49. Bonneau E., Neveu B., Kostantin E., Tsongalis G.J., De Guire V. How close are miRNAs from clinical practice? a perspective on the diagnostic and therapeutic market. *EJIFCC*, 2019; 30 (2): 114–127.

50. Krystal Santiago, Yan Chen Wong-worawat, Salma Khan, Differential MicroRNA-Signatures in Thyroid Cancer Subtypes. *Journal of Oncology* 2020; 2052396: 14.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 27.05.2022

Принята к публикации: 01.09.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Лукьянов, С.А. Посттранскрипционные микро-РНК в диагностике и персонализации лечения больных опухолями щитовидной железы: обзор литературы / С.А. Лукьянов, С.В. Сергийко, Т.Е. Ильина // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 5. – С. 80–92. DOI: 10.17816/pmj39580-92

Please cite this article in English as: Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Ilyina T.E. Post-transcriptional Micro-RNAs in diagnostics and personalization of treatment in patients with thyroid tumors: LITERARY REVIEW. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 5, pp. 80-92. DOI: 10.17816/pmj39580-92