

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация.

Актуальность и цели. Целью исследования явилось выявление иммуногистохимических особенностей структуры щитовидной железы при различных видах фолликулярных опухолей.

Материалы и методы. Были взяты шесть случаев фолликулярного рака и фолликулярной аденомы. В качестве универсальных вторичных антител и системы визуализации использован коммерческий набор EnVision производства фирмы Dako. Затем проводилось докрашивание ядер гематоксилином. Оценку результатов иммуногистохимических реакций проводили с учетом локализации, распространенности и интенсивности окрашивания опухолевых клеток. С целью изучения морфологических особенностей фолликулярных опухолей разной степени злокачественности на срезах, окрашенных гематоксилином-эозином, было проведено морфометрическое исследование с определением количественных параметров.

Результаты и выводы. Исследование показало повышенную экспрессию всех исследованных антигенов в клетках при фолликулярном раке, что отличает его от фолликулярной аденомы. Но при этом, поскольку многие антигены могут выявляться также и при фолликулярной аденоме, недостаточная специфичность не позволяет использовать только один изолированный маркер, поскольку в этом случае повышается риск неправильной диагностики фолликулярной опухоли. Различия в размерах опухолевых клеток и их ядер также могут помочь в дифференциальной диагностике фолликулярной аденомы и фолликулярного рака. Однако только комплексное использование иммуногистохимических и морфометрических методов позволяет в значительной мере повысить точность дифференциальной диагностики опухолей щитовидной железы со сходным морфологическим строением.

Ключевые слова: щитовидная железа, фолликулярная аденома, фолликулярный рак, иммуногистохимия, галектин-3, цитокератин-19, HBME-1.

O. V. Kalmin, I. N. Chairkin, O. O. Kalmin

IMMUNOHISTOCHEMICAL RESEARCH OF FOLLICULAR THYROID TUMORS

Abstract.

Background. The aim of the research was to identify the immunohistochemical features of thyroid structure in different types of follicular tumors.

Materials and methods. 6 cases of follicular cancer and follicular adenoma were observed. A commercial kit EnVision produced by Dako company was used as universal secondary antibodies and a visualization system. After that, nuclei were counterstained by hematoxylin. The evaluation of results of immunohistochemical reactions was performed taking into account the localization, extent and intensity of tumor cells staining. In order to study morphological features of follicular tumors of different degree of malignancy on sections stained with hematoxylin-eosin, the authors conducted a morphometric study with definition of quantitative parameters.

Results and conclusions. The study showed an increased expression of all the investigated antigens in cells in follicular carcinoma, which distinguished it from follicular adenoma. But thus, as long as many antigens can also be identified in follicular adenoma, the insufficient specificity does not allow using only one insulated marker due to an increased risk of wrong diagnosis of follicular tumor. Differences in the sizes of tumor cells and their nuclei can also help in differential diagnosis of follicular adenoma and follicular cancer. However, only the integrated use of immunohistochemical and morphometric methods allows to greatly increase the accuracy of the differential diagnosis of thyroid tumors with a similar morphological structure.

Key words: thyroid gland, follicular adenoma, follicular cancer, immunohistochemistry, galectin-3, cytokeratin-19, HBME-1.

Введение

Термин «фолликулярная опухоль» применим к опухолям и опухолеподобным процессам щитовидной железы, в гистоархитектонике которых присутствуют фолликулярные структуры. Z. W. Baloch и V. A. Livolsi рассматривают в этой группе аденоматозный зоб, аденому, фолликулярный вариант папиллярного рака и фолликулярный рак как образование с характерной фолликулярной архитектурой [1, 2]. В этой группе опухолей наиболее сложной остается диагностика фолликулярного рака, морфологические особенности которого состоят в следующем: отсутствие клеточной и тканевой атипии (привычных признаков злокачественного роста) и инвазия в капсулу и стенку кровеносных сосудов, без чего этот вид карциномы верифицировать невозможно [2–4].

Невозможность исключить рак щитовидной железы приводит к тому, что выполняется либо расширенный объем операции, что не оправданно при доброкачественном узле щитовидной железы, либо минимальный объем оперативного вмешательства, что в случае подтверждения рака щитовидной железы требует повторной операции, а это сопряжено с повышенным риском осложнений [3, 5, 6]. Поэтому для диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы рядом авторов был рекомендован широкий спектр маркеров: тиреоидная пероксидаза, галектин-3, цитокератин 19, HBME-1, тиреокальцитонин, тиреоглобулин, TTF-1, RET, CD15, CD44, PAX8-PPAR gamma 1, p27, кератин-сульфат [7–10]. Однако в процессе иммуногистохимического исследования фолликулярного рака чаще всего применяется достаточно узкий спектр маркеров без проведения сравнительного анализа в зависимости опухолевой прогрессии. Что делает актуальным выбор минимального количества маркеров, обеспечивающих максимальную точность диагностики [11, 12]. Поэтому необходимо использование комплексной диагностики с применением цитологического, гистологического и иммуногистохимического методов исследования.

В связи с этим цель исследования – выявление иммуногистохимических особенностей структуры щитовидной железы при различных видах фолликулярных опухолей

Материалы и методы

Были взяты шесть случаев фолликулярного рака и фолликулярной аденомы. Из удаленных щитовидных желез брались по три фрагмента 0,5×1×1 см,

которые проводились через батарею спиртов возрастающей концентрации с целью обезвоживания, затем заливались парафином. С полученных блоков делались срезы толщиной 5 мкм.

Для иммуногистохимического исследования парафиновые срезы были депарафинированы в ксилоле и регидратированы в серии растворов этанола понижающейся концентрации и фосфатном буфере. Активность эндогенной пероксидазы блокировали методом погружения стекол с гистологическими срезами в 0,3 % раствор перекиси водорода в дистиллированной воде.

Гистологические срезы инкубировали с первичными антителами (табл. 1) во влажной камере при комнатной температуре 1 ч. В качестве универсальных вторичных антител и системы визуализации использован коммерческий набор EnVision производства фирмы Dako. Затем проводилось докрашивание ядер гематоксилином.

Таблица 1

Используемые антитела и степень их разведения

Тип антител и фирма-производитель	Свойства антител	Демаскирующая обработка ткани	Разведение антител
Галектин-3, Novocastra Laboratories	Мышиные моноклональные	Нагревание при 98 °C на водяной бане в растворе для демаскировки антигенов DAKO pH 6,0 20 мин	1:100
HBME-1, Dako	Мышиные моноклональные	Нагревание при 98 °C на водяной бане в растворе для демаскировки антигенов DAKO pH 6,0 20 мин	1:50
Цитокератин-19, Dako	Мышиные моноклональные	Нагревание при 98 °C на водяной бане в растворе для демаскировки антигенов DAKO pH 6,0 20 мин	1:50

Оценку результатов иммуногистохимических реакций проводили с учетом локализации, распространенности и интенсивности окрашивания опухолевых клеток. Позитивной распространенной считали умеренную или интенсивную реакцию цитоплазмы и/или ядер (для галектина-3), цитоплазмы и/или цитоплазматических мембран (для HBME-1 и цитокератина-19) более половины (50 %) опухолевых клеток; позитивной очаговой (+) – умеренную или интенсивную реакцию более 10 %, но менее 50 % опухолевых клеток; сомнительной (+/-) – слабую очаговую реакцию менее 10 % опухолевых клеток. Позитивную реакцию со стороны цитоплазмы эндотелиальных клеток и/или макрофагов не учитывали.

С целью изучения морфологических особенностей фолликулярных опухолей разной степени злокачественности на срезах, окрашенных гематоксилином-эозином, было проведено морфометрическое исследование с определением количественных параметров. При этом измеряли высоту и ширину эпителиальных клеток; высоту и ширину ядер; продольный и поперечный диаметр фолликулов и коллоида. На основании этих данных определялись площадь коллоида, площадь фолликулов, объем эпителиальной клетки, объем ядра, объем цитоплазмы и ядерно-цитоплазматическое отношение.

Все полученные количественные данные были обработаны вариационно-статистическими методами при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics v.21. Для всех изучаемых параметров определяли минимальное и максимальное значения, среднюю арифметическую, ошибку средней, среднее квадратическое отклонение.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование показало, что клетки фолликулярных опухолей достоверно различаются по своим размерным характеристикам. Высота тиреоидного эпителия при фолликулярной аденоме ($7,47 \pm 0,11$ мкм) на 13 % меньше, чем при фолликулярном раке ($8,61 \pm 0,07$ мкм) ($p < 0,05$). Объем клетки при фолликулярном раке на 38 % больше, чем при аденоме ($561,16 \pm 12,48$ и $405,68 \pm 15,17$ мкм³ соответственно) ($p < 0,05$), а объем ядра при фолликулярном раке на 44 % превышает этот параметр при фолликулярной аденоме ($270,43 \pm 8,23$ и $188,09 \pm 7,53$ мкм³ соответственно) ($p < 0,05$). При этом различия в средних размерах фолликулов и площади коллоида не превышают ошибку средней арифметической для этих параметров, что усложняет задачу дифференциальной диагностики (табл. 2).

Таблица 2
Количественные характеристики фолликулярных опухолей

	Группа		<i>p</i>
	Фолликулярная аденома	Фолликулярный рак	
Высота клетки (мкм)	$7,47 \pm 0,11$	$8,61 \pm 0,07$	$<0,05$
Ширина клетки (мкм)	$8,26 \pm 0,13$	$9,09 \pm 0,07$	$>0,05$
Объем клетки (мкм ³)	$405,68 \pm 15,17$	$561,16 \pm 12,48$	$<0,05$
Высота ядра (мкм)	$6,73 \pm 0,12$	$7,77 \pm 0,09$	$>0,05$
Ширина ядра (мкм)	$7,25 \pm 0,12$	$8,11 \pm 0,10$	$>0,05$
Объем ядра (мкм ³)	$188,09 \pm 7,53$	$270,43 \pm 8,23$	$<0,05$
Объем цитоплазмы (мкм ³)	$217,58 \pm 11,66$	$290,73 \pm 10,53$	$<0,05$
Ядерно-цитоплазматический индекс	$0,93 \pm 0,05$	$0,97 \pm 0,05$	$<0,05$
Средний продольный размер фолликулов (мкм)	$126,0 \pm 4,9$	$128,7 \pm 4,7$	$>0,05$
Средний поперечный размер фолликулов (мкм)	$110,8 \pm 4,1$	$113,3 \pm 4,1$	$>0,05$
Средний продольный размер коллоида (мкм)	$118,5 \pm 4,9$	$120,0 \pm 4,7$	$>0,05$
Средний поперечный размер коллоида (мкм)	$103,3 \pm 4,1$	$104,6 \pm 4,1$	$>0,05$
Средняя площадь фолликулов (мкм ²)	$11419,08 \pm 870,52$	$11879,29 \pm 829,66$	$>0,05$
Средняя площадь коллоида (мкм ²)	$10066,65 \pm 824,49$	$10289,53 \pm 771,53$	$>0,05$

Полуколичественные параметры фолликулярных опухолей не имеют ярко выраженных различий, оба типа патологий имеют округлые фолликулы, центрально расположенное ядро, гомогенный коллоид с выраженной краевой

вакуолизацией, фолликулярные раки отличаются большим числом гиперхромных ядер.

В связи со сложностью диагностики фолликулярного рака и фолликулярной аденомы становится актуальным поиск новых методов дифференцирования этих видов патологии. В настоящее время наиболее перспективно в данном направлении выполнение иммуногистохимического исследования, в ходе которого проводится определение экспрессии потенциальных маркеров.

Для подтверждения значимости иммуногистохимических маркеров в диагностике фолликулярных образований были использованы наиболее популярные маркеры: галектин-3, цитокератин-19, HMBE-1.

Окрашивание антителами к галектину-3 показало высокий уровень экспрессии с его накоплением в цитоплазме опухолевых клеток (до 60 % клеток) и в фолликулярных клетках, прилежащих к опухолевому очагу (15 % клеток). Однако оценка экспрессии галектина-3 при аденоме щитовидной железы показала меньший уровень накопления в клетках (15–25 % клеток) (рис. 1, 2).

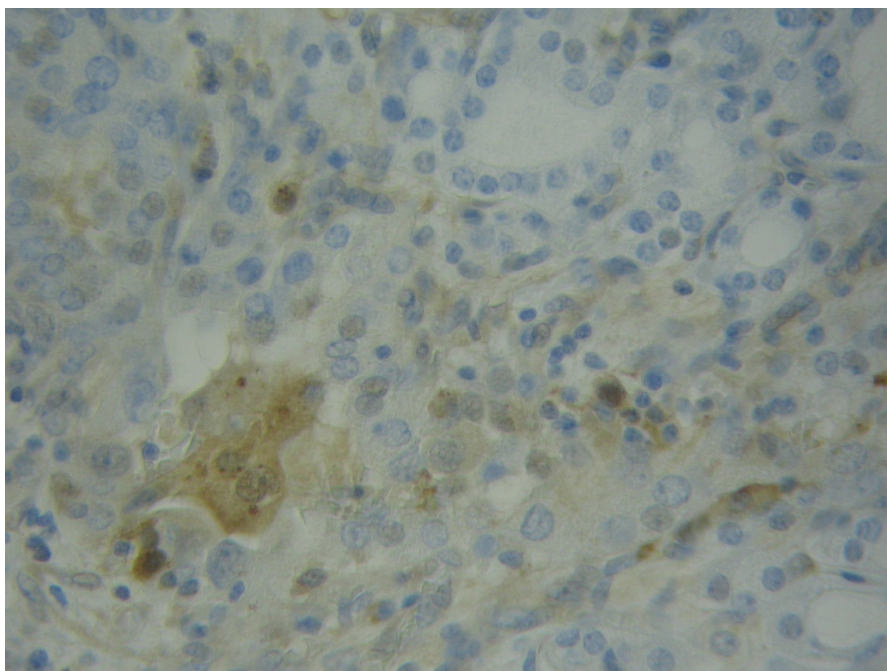


Рис. 1. Фолликулярный рак. Интенсивная экспрессия галектина-3 в опухолевых клетках. Иммуногистохимическая реакция с антителами к галектину-3, $\times 400$

Оценка экспрессии HMBE-1 в клетках фолликулярного рака показала преимущественное накопление белка в строме и капсуле с незначительным распространением в опухолевых клетках (36 % клеток). В исследовании фолликулярной аденомы только в одном случае отмечалась экспрессия HMBE-1 в единичных клетках (2 % клеток) (рис. 3–5).

Накопление цитокератина-19 отмечалось во всех случаях фолликулярного рака и фолликулярной аденомы, различаясь интенсивностью экспрессии. При этом накопление цитокератина преимущественно наблюдалось в цитоплазме фолликулярных тироцитов и у клеток фолликулярного рака

оценивалось как очень интенсивное (до 85 % клеток), в то время как клетки фолликулярной аденомы характеризовались умеренной экспрессией этого белка (32 % клеток) (рис. 6, 7).

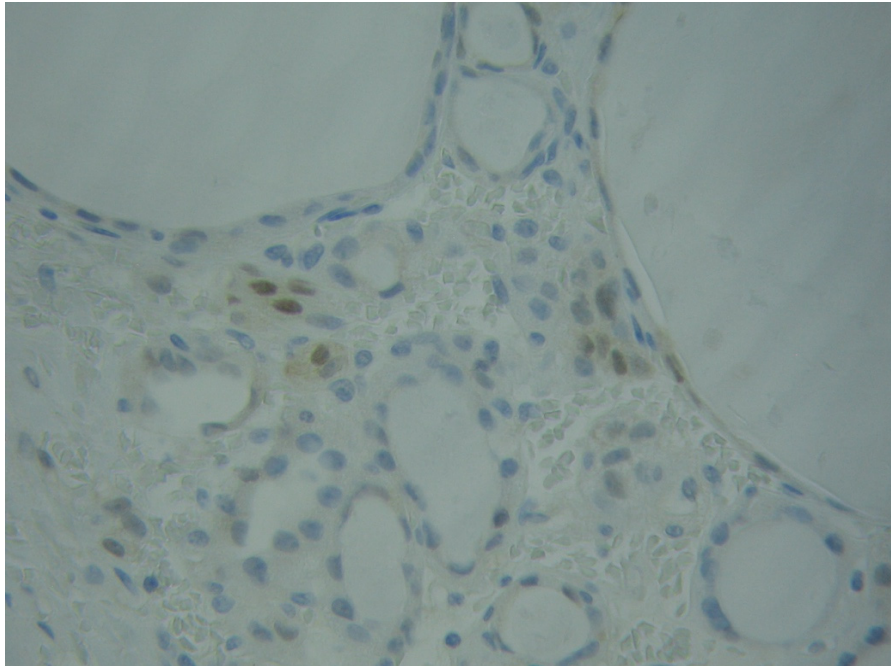


Рис. 2. Фолликулярная аденома. Экспрессия галектина-3 средней интенсивности. Иммуногистохимическая реакция с антителами к галектину-3, $\times 400$

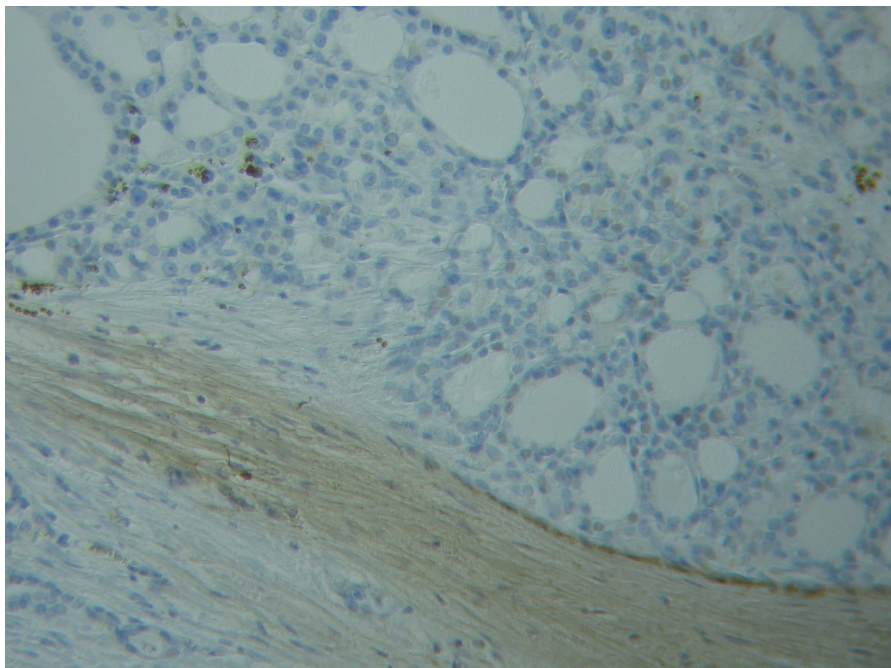


Рис. 3. Фолликулярный рак. Экспрессия HMVE-1 в капсуле опухолевого узла. Иммуногистохимическая реакция с антителами к HMVE-1, $\times 200$

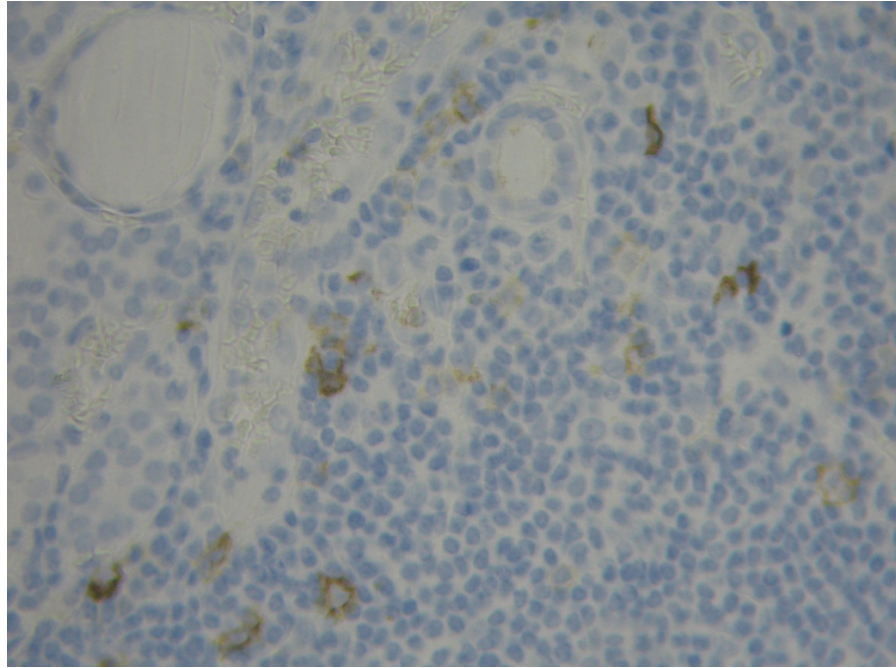


Рис. 4. Фолликулярный рак. Экспрессия HMBE-1 в клетках опухолевого узла. Иммуногистохимическая реакция с антителами к HMBE-1, $\times 400$

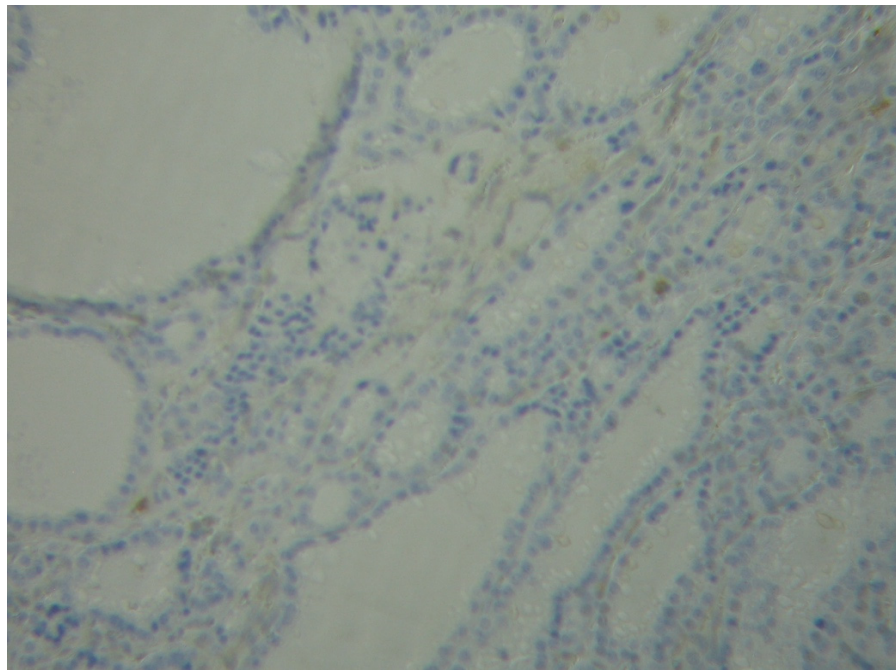


Рис. 5. Фолликулярная аденома. Экспрессия HMBE-1 в единичных клетках опухолевого узла. Иммуногистохимическая реакция с антителами к HMBE-1, $\times 200$

Использование иммуногистохимических методов диагностики опухолей щитовидной железы разной степени злокачественности довольно часто встречается в отечественной и зарубежной литературе, но большой перечень марке-

ров, используемых для диагностики, привел к необходимости выбрать минимальное количество маркеров, достаточных для точной диагностики [1, 2, 8].

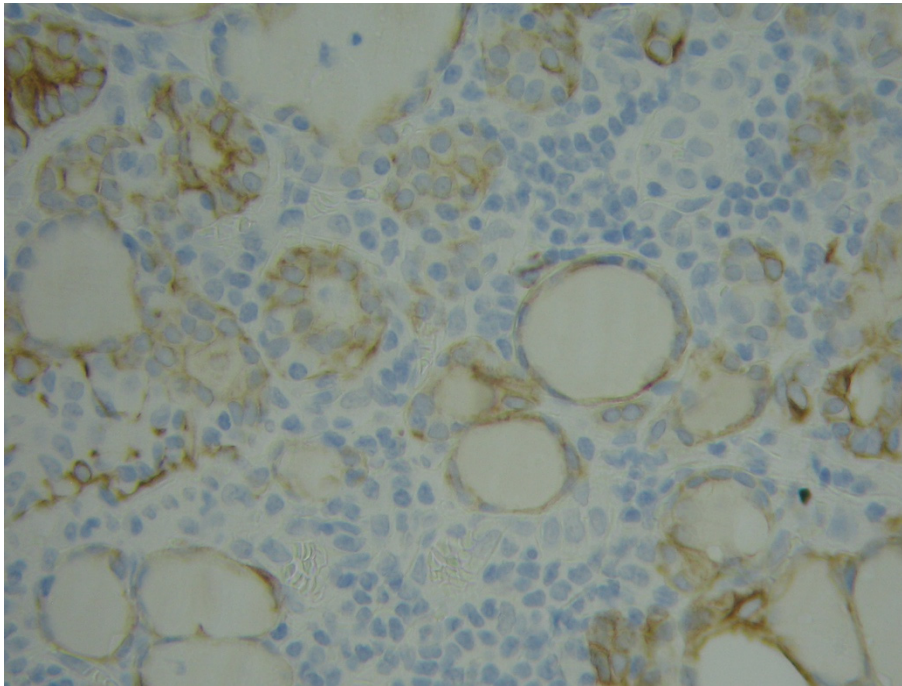


Рис. 6. Фолликулярный рак. Экспрессия цитокератина-19 в клетках опухолевого узла. Иммуногистохимическая реакция с антителами к цитокератину-19, $\times 400$

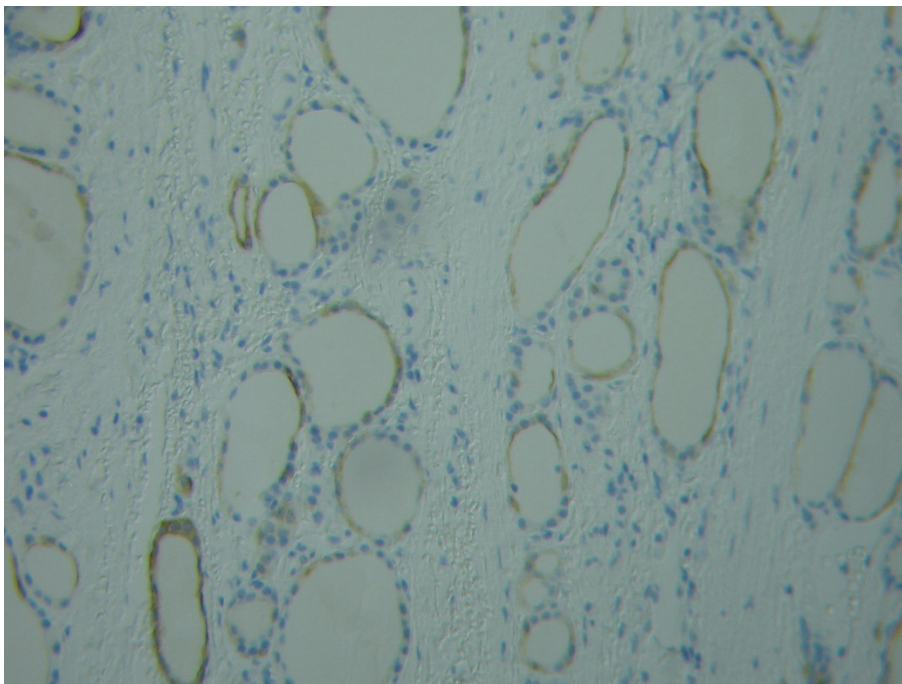


Рис. 7. Фолликулярная аденома. Экспрессия цитокератина-19 средней интенсивности. Иммуногистохимическая реакция с антителами к цитокератину-19, $\times 400$

Довольно часто исследователи используют только один маркер, что ускоряет процесс диагностики, но повышает вероятность ошибки [9, 11]. Эта проблема затрагивалась в работах О. В. Соколовой (2009) и Н. Ю. Двинских (2010), которые также пришли к выводу о повышении точности диагностики при совместном использовании галектина-3, HBME-1 и цитokerатина-19 [2, 12]. В их исследованиях указывается высокая интенсивность экспрессии маркерных белков в опухолях, обладающих высокой пролиферативной активностью (83,9; 77,0 и 89,7 % соответственно), при этом в клетках фолликулярной аденомы экспрессия составляла 9,8; 3,9 и 27,5 % соответственно. Эти данные сходны с результатами, полученными в нашем исследовании, что подтверждает правильность выбора нами иммуногистохимических маркеров. Это позволяет рекомендовать их для проведения дифференциальной диагностики фолликулярных опухолей щитовидной железы в клинической практике.

Заключение

Таким образом, в исследовании выявлена повышенная экспрессия всех исследованных антигенов в клетках при фолликулярном раке, что отличает его от фолликулярной аденомы. Но при этом, поскольку многие антигены могут выявляться также и при фолликулярной аденоме, недостаточная специфичность не позволяет использовать только один изолированный маркер, поскольку в этом случае повышается риск неправильной диагностики фолликулярной опухоли. Различия в размерах опухолевых клеток и их ядер также могут помочь в дифференциальной диагностике фолликулярной аденомы и фолликулярного рака. Однако только комплексное использование иммуногистохимических и морфометрических методов позволяет в значительной мере повысить точность дифференциальной диагностики опухолей щитовидной железы со сходным морфологическим строением.

Библиографический список

1. **Шкурко, О. А.** Иммуногистохимические маркеры (тиреоглобулин, MUC1, β -катенин и циклин d1) и статус онкогена BRAF в дифференциальной диагностике гистологических вариантов папиллярного рака щитовидной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шкурко О. А. – М., 2009. – 26 с.
2. **Двинских, Н. Ю.** Морфологическая и иммуногистохимическая оценка злокачественности опухолей щитовидной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Двинских Н. Ю. – М., 2010. – 29 с.
3. **Рожкова, Е. Б.** Онкомаркеры папиллярного рака щитовидной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Рожкова Е. Б. – М., 2007. – 24 с.
4. **Radu, T. G.** Histological and immunohistochemical aspects of papillary thyroid cancer / T. G. Radu, L. Mogoanta, C. J. Busuioc, C. StĂnescu, F. Grosu // Rom J Morphol Embryol. – 2015. – Vol. 56. – P. 789–795.
5. Identification of thyroid tumor cell vulnerabilities through a siRNA-based functional screening / M. C. Anania, F. Gasparri, E. Cetti, I. Fraietta, K. Todoerti, C. Miranda, M. Mazzoni, C. Re, R. Colombo, G. Ukmar, S. Camisasca, S. Pagliardini, M. Pierotti, A. Neri, A. Galvani, A. Greco // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6. – P. 34629–34648.
6. **Bongiovanni, M.** High-yield thyroid fine-needle aspiration cytology: an update focused on ancillary techniques improving its accuracy / M. Bongiovanni, P. Trimboli, E. D. Rossi // European Journal of Endocrinology. – 2016. – Vol. 174. – P. 53–63.
7. Effect of 3'UTR RET Variants on RET mRNA Secondary Structure and Disease Presentation in Medullary Thyroid Carcinoma / Lucieli Ceolin, Mirian Romitti, Débora

- Rodrigues Siqueira, Carla Vaz Ferreira, Jessica Oliboni Scapineli, Beatriz Assis-Brazil, Rodolfo Vieira Maximiano, Tauanne Dias Amarante, Miriam Celi de Souza Nunes, Gerald Weber, Ana Luiza Maia // PLOS ONE. – 2016. – P. 1–15.
8. Role of GPER1, EGFR and CXCR1 in differentiating between malignant follicular thyroid carcinoma and benign follicular thyroid adenoma / Le Zhao, Xiao-Yun Zhu, Rong Jiang, Man Xu, Ni Wang, George G Chen, Zhi-Min Liu // *Int J Clin Exp Pathol.* – 2015. – Vol. 8 (9). – P. 11236–11247.
 9. **Васильева, О. А.** Возможности использования галектина-3 в лабораторной диагностике / О. А. Васильева, В. Д. Якушина, Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. – № 2. – С. 12–16.
 10. **Cyniak-Magierska, A.** Patterns of cyclin A and B1 immunostaining in papillary thyroid carcinoma / A. Cyniak-Magierska, M. Stasiak, A. Lewiński // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* – 2015. – Vol. 22. – P. 741–746.
 11. **Коган, Е. А.** Определение экспрессии галектина-3 в ткани фолликулярных опухолей щитовидной железы / Е. А. Коган, Н. А. Петунина, Т. В. Чернышова, Д. В. Лукьянченко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 45–49.
 12. **Соколова, О. В.** Дифференциально-диагностические критерии фолликулярных опухолей щитовидной железы разной степени злокачественности : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Соколова О. В. – СПб., 2009. – 22 с.

References

1. Shkurko O. A. *Immunogistokhimicheskie markery (tireoglobulin, MUC1, β -katenin i tsiklin d1) i status onkogeny BRAF v differentsial'noy diagnostike gistologicheskikh variantov papillyarnogo raka shchitovidnoy zhelezy: avtoref. diss. kand. med. nauk* [Immunohistochemical markers (thyreoglobulin, MUC1, β -catenin and cyclin D1) and oncogene BRAF status in differential diagnostics of histological variants of papillary thyroid cancer: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2009, 26 p.
2. Dvinskikh N. Yu. *Morfologicheskaya i immunogistokhimicheskaya otsenka zlokachestvennosti opukholey shchitovidnoy zhelezy: avtoref. dis. kand. med. nauk* [Morphological and immunohistochemical evaluation of thyroid tumor malignancy: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2010, 29 p.
3. Rozhkova E. B. *Onkomarkery papillyarnogo raka shchitovidnoy zhelezy: avtoref. dis. kand. med. nauk* [Oncomarkers of papillary thyroid cancer: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Moscow, 2007, 24 p.
4. Radu T. G., Mogoanta L., Busuioc C. J., Stănescu C., Grosu F. *Rom J Morphol Embryol.* 2015, vol. 56, pp. 789–795.
5. Anania M. C., Gasparri F., Cetti E., Fraietta I., Todoerti K., Miranda C., Mazzoni M., Re C., Colombo R., Ukmar G., Camisasca S., Pagliardini S., Pierotti M., Neri A., Galvani A., Greco A. *Oncotarget.* 2015, vol. 6, pp. 34629–34648.
6. Bongiovanni M., Trimboli P., Rossi E. D. *European Journal of Endocrinology.* 2016, vol. 174, pp. 53–63.
7. Lucieli Ceolin, Mirian Romitti, Débora Rodrigues Siqueira, Carla Vaz Ferreira, Jessica Oliboni Scapineli, Beatriz Assis-Brazil, Rodolfo Vieira Maximiano, Tauanne Dias Amarante, Miriam Celi de Souza Nunes, Gerald Weber, Ana Luiza Maia *PLOS ONE.* 2016, pp. 1–15.
8. Le Zhao, Xiao-Yun Zhu, Rong Jiang, Man Xu, Ni Wang, George G Chen, Zhi-Min Liu *Int J Clin Exp Pathol.* 2015, vol. 8 (9), pp. 11236–11247.
9. Vasil'eva O. A., Yakushina V. D., Ryazantseva N. V., Novitskiy V. V. *Kliniko-laboratornyy konsilium* [Clinical laboratory consultation]. 2011, no. 2, pp. 12–16.

10. Cyniak-Magierska A., Stasiak M., Lewiński A. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2015, vol. 22, pp. 741–746.
11. Kogan E. A., Petunina N. A., Chernyshova T. V., Luk'yanchenko D. V. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* [Clinical and experimental thyroidology]. 2011, vol. 7, no. 1, pp. 45–49.
12. Sokolova O. V. *Differentsial'no-diagnosticheskie kriterii follikulyarnykh opukholey shchitovidnoy zhelezy raznoy stepeni zlokachestvennosti: avtoref. diss. kand. med. nauk* [Differential diagnostic criteria of follicular thyroid tumors of different degrees of malignancy: author's abstract of dissertation to apply for the degree of the candidate of medical sciences]. Saint-Petersburg, 2009, 22 p.

Калмин Олег Витальевич

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой анатомии
человека, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

E-mail: ovkalmin@gmail.com

Kalmin Oleg Vital'evich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of human anatomy,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Чаиркин Иван Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,
кафедра анатомии человека, Первый
Московский государственный
медицинский университет
имени И. М. Сеченова (Россия,
г. Москва, ул. Трубецкая, 8)

E-mail: chairkin@rambler.ru

Chairkin Ivan Nikolaevich

Doctor of medical sciences, professor,
sub-department of human anatomy,
I. M. Sechenov First Moscow State
Medical University (8 Trubetskaya
street, Moscow, Russia)

Калмин Олег Олегович

ассистент, кафедра анатомии человека,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет (Россия,
г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: kalmin.o.o@gmail.com

Kalmin Oleg Olegovich

Assistant, sub-department of human
anatomy, Medical Institute, Penza
State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

УДК 616.441-006.55+.6

Калмин, О. В.

Иммуногистохимическое исследование фолликулярных опухолей щитовидной железы / О. В. Калмин, И. Н. Чаиркин, О. О. Калмин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – № 1 (41). – С. 28–38. DOI 10.21685/2072-3032-2017-1-3