

## АЛГОРИТМ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (клинический опыт)

**ЗИМА ДМИТРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0003-4732-0311; хирург Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

**БЕЗРУКОВ ОЛЕГ ФИЛИППОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-0161-8959; докт. мед. наук, зав. хирургическим отделением Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

**ГОЛУБИНСКАЯ ЕЛЕНА ПЕТРОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-3917-924X; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

**ЗЯБЛИЦКАЯ ЕВГЕНИЯ ЮРЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8216-4196; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, e-mail: evgu79@mail.ru

**МАКАЛИШ ТАТЬЯНА ПАВЛОВНА**, ORCID ID: 0000-0003-1884-2620; канд. биол. наук, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

**МАКСИМОВА ПОЛИНА ЕВГЕНЬЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-5920-8664; студентка IV курса первого медицинского факультета Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

**НЕПРИТИМОВА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0001-8989-3615; младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

**Реферат. Введение.** На сегодняшний день среди хирургов сложились две противоположные точки зрения по поводу хирургического вмешательства на ранних стадиях рака щитовидной железы. Так как после введения в клиническую практику тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием биоптата количество больных с ранними стадиями папиллярного рака, которые подвергаются оперативным вмешательствам, возросло. Среди всех методов диагностики новообразований щитовидной железы ведущее значение в настоящее время уделяется тонкоигольной аспирационной биопсии. **Цель работы** – показать результаты нашего клинического опыта применения алгоритма морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы с учетом региональных особенностей и предложенного вспомогательного иммуногистохимического метода. **Материал и методы.** Из материала тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы изготавливали клеточный блок, полутонкие срезы с которого окрашивали иммуногистохимическими методами на наличие экспрессии маркеров пролиферации (Ki67) и апоптоза (Fas). Под микроскопом при увеличении 100× проводили оценку и подсчет положительно окрашенных клеток, высчитывали соотношение этих значений. **Результаты и их обсуждение.** Проанализировав результаты окраски на экспрессию маркеров апоптоза и пролиферации и сравнив их с результатами патоморфологического исследования материала, из которого был получен пунктат, нами был разработан алгоритм диагностики при верификации «сомнительных» изменений, например: папиллярные структуры, плазмодицитозность цитоплазмы, наличие внутриядерных борозд, нагромождение ядер и их укрупнение. Проводилась иммуноцитохимическая или иммуногистохимическая реакция с маркерами Ki67, Fas-R для определения злокачественного потенциала (Z-индекса). **Выводы.** Изолированная оценка иммуноцитохимических реакций с маркерами Fas или Ki67 на материале тонкоигольной аспирационной биопсии не является диагностически значимой. Однако может быть использована в комплексе с цитологическими характеристиками мазка для прогностической оценки злокачественного потенциала новообразования. **Ключевые слова:** щитовидная железа, патология, рак, морфологическая диагностика, хирургия.

**Для ссылки:** Алгоритм морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы (клинический опыт) / Д.В. Зима, О.Ф. Безруков, Е.П. Голубинская [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 4. – С.73–77. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).73-77.

# AN ALGORITHM FOR MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF NODULAR GROWTHS IN THE THYROID GLAND (clinical experience)

**ZIMA DMITRY V.**, ORCID ID: 0000-0003-4732-0311; surgeon of Clinical medical multidisciplinary center of St. Luke (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Simferopol, Lenin av., 5/7

**BEZRUKOV OLEG F.**, ORCID ID: 0000-0002-0161-8959; D. Med. Sci., the Head of the Department of surgical of clinical medical multidisciplinary center of St. Luke (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Simferopol, Lenin av., 5/7

**GOLUBINSKAYA ELENA P.**, ORCID ID: 0000-0003-3917-924X; D. Med. Sci., leading researcher of Central research laboratory of Medical academy named after S.I. Georgievsky (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Simferopol, Lenin av., 5/7

**ZYABLITSKAYA EVGENIA YU.**, ORCID ID: 0000-0001-8216-4196; D. Med. Sci., leading researcher of Central research laboratory of Medical academy named after S.I. Georgievsky (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Simferopol, Lenin av., 5/7, e-mail: evgu79@mail.ru

**MAKALISH TATYANA P.**, ORCID ID: 0000-0003-1884-2620; C. Biol. Sci., junior researcher of Central research laboratory of Medical academy named after S.I. Georgievsky (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Simferopol, Lenin av., 5/7

**MAXIMOVA POLINA E.**, ORCID ID: 0000-0001-5920-8664; fourth year student of First medical faculty of the Medical academy named after S.I. Georgievsky (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Lenina av., 5/7

**NEPRITIMOVA ELENA A.**, ORCID ID: 0000-0001-8989-3615; junior researcher of Central research laboratory of Medical academy named after S.I. Georgievsky (structural unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, 295051, Lenin av., 5/7

**Abstract. Background.** To date, there are two opposing views among surgeons regarding surgical intervention in the early stages of thyroid cancer. Since after the introduction of fine-needle aspiration biopsy with cytological examination of biopsy sample into clinical practice the number of patients with early stages of papillary cancer who undergo surgical interventions has increased. Among all methods of diagnosis of thyroid neoplasms the leading role is currently given to fine-needle aspiration biopsy. **Aim.** The aim of the study was to demonstrate the results of our clinical experience of applying the algorithm of morphological diagnostics of thyroid nodular masses with regard to regional peculiarities and the proposed adjuvant immunohistochemical method. **Material and methods.** Thin aspiration biopsy material of the thyroid gland was used to make a cell block, semi-thin sections from which were stained by immunohistochemical methods for the expression of proliferation (Ki67) and apoptosis (Fas) markers. Positive stained cells were assessed and counted under a microscope at 100× magnification, and the ratio of these values was calculated. **Results and discussion.** Having analyzed the results of staining for the expression of apoptosis and proliferation markers and compared them with the results of pathomorphological examination of the material from which the clot was obtained, we developed a diagnostic algorithm for verification of «doubtful» changes, e.g.: papillary structures, cytoplasmic plasmacytoid, presence of intranuclear furrows, piling of nuclei and their enlargement, immunocytochemical or immunohistochemical reaction with Ki67, and Fas-R markers to determine the malignant potential (Z-index) is being performed. **Conclusion.** Isolated assessment of immunocytochemical reactions with Fas or Ki67 markers on fine-needle aspiration biopsy material is not diagnostically significant. However, it can be used in combination with cytological characteristics of a smear for prognostic assessment of malignant potential of a neoplasm.

**Key words:** thyroid gland, pathology, cancer, morphological diagnosis, surgery.

**For reference:** Zima DV, Bezrukov OF, Zyablitskaya EYu, Makalish TP, Maximova PE, Nepritimova EA. An algorithm for morphological diagnosis of nodular growths in the thyroid gland (clinical experience). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 73-77. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(4).73-77.

**Введение. Актуальность исследования.** Высокая заболеваемость и динамика патоморфоза рака щитовидной железы требуют постоянного совершенствования диагностических подходов [1, 4–9]. На сегодняшний день среди хирургов сложились две противоположные точки зрения по поводу хирургического вмешательства на ранних стадиях рака щитовидной железы. Так как после введения в клиническую практику тонкоигольной аспирационной биопсии с цитологическим исследованием биоптата количество больных с ранними стадиями папиллярного рака, которые подвергаются оперативным вмешательствам, возросло [2, 3, 10]. При этом остается группа пациентов в так называемой «серой зоне», не позволяющей дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования на основании клеточных характеристик в цитопрепаратах, в том числе из-за субъективности цитологической оценки, но определяющая раз-

личную хирургическую и терапевтическую тактику ведения пациентов [11, 12].

**Цель работы** – показать результаты нашего клинического опыта применения алгоритма морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы с учетом региональных особенностей и предложенного вспомогательного иммуногистохимического (ИГХ) метода (рис. 1).

**Материал и методы.** В исследовании участвовал 61 пациент (как мужчины, так и женщины) в возрасте от 30 до 75 лет, которые обратились в клинику эндокринной хирургии Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» для тиреоидэктомии. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие. Во время предоперационного УЗИ-исследования отбиралась

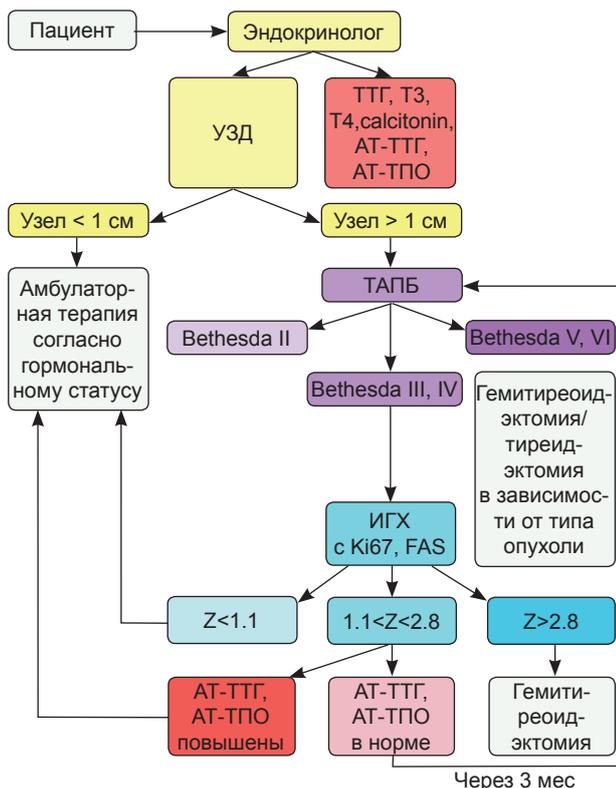


Рис. 1. Алгоритм морфологической диагностики узловых образований щитовидной железы  
Fig. 1. Algorithm for morphological diagnosis of thyroid nodules

ТАПБ по стандартной методике [13]. Материал биопсии доставлялся в лабораторию в шприце в течение 30 мин после взятия. Сразу же после поступления содержимое шприца выдавливали в пробирку-эппендорф, содержащую 0,5 мл сыворотки, и добавляли 50 мкл хлорида кальция, после чего помещали в термостат на 30 мин. Полученный сгусток, содержащий биопсийный материал, фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 2 ч и подвергали гистологической проводке по стандартной методике из инструкции и руководства пользователя приборов для гистологической фирмы Leica (Австрия) и Millestone (Италия) (вырезная станция LeecLTD, гистологический процессор Logos, заливная станция, автоматический микротом и микроскоп Leica). Из парафинового блока изготавливали тонкие срезы, окрашивали их гематоксилин-эозином в ручном стандартном протоколе согласно инструкции к реагентам (Бивитрум, Россия). Для иммуногистохимического исследования использовали срезы с тех же блоков, уложенные на высокоадгезивные стекла. Протокол ИГХ-исследования соответствовал рекомендациям, указанным производителями антител и иммуноштейнеру Bond Max (Leica, Австрия). Использовали антитела Ki67 (клон MM1, RTU; Novocastra, Великобритания) и Fas (ab82419, концентрат, разведение 1:200; Abcam, США). Окрашенные препараты просматривали под микроскопом DM 2000 (Leica, Германия) с объективами Plan10×, Plan40×. Расчет индекса соотношения проводили по формуле

$$Z = \text{Fas}/(\text{Ki67}+1),$$

где Z – индекс; Fas и Ki67 – среднее количество позитивных клеток, окрашенных соответствующим маркером, по 10 полям зрения в препарате.

Операционный материал, поступивший от этих же больных, фиксировали в формалине и подвергали тем же процедурам, что и материал ТАПБ. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

**Результаты и их обсуждение.** В результате наших исследований было определено, что максимально эффективным является мультидисциплинарный подход к пациентам с узловыми образованиями щитовидной железы, включающий совместный консилиум врача-эндокринолога, ультразвуковой диагностики, хирурга и цитоморфолога. При обращении пациента с жалобами, характерными для патологии щитовидной железы, врач-эндокринолог должен собрать детальный анамнез с прицельным выяснением стрессовых факторов риска, назначить определение комплексного статуса тиреоидных гормонов с антителами к ТТГ, ТПО, а также кальцитонином. После этого происходит маршрутизация пациента к врачу ультразвуковой диагностики (УЗД), который и будет проводить ТАПБ при наличии узла размером более 1 см. При заполнении направления на цитологическое исследование дополнительно прикрепляется максимально подробное описание локализации и ультразвуковых характеристик пунктируемого узла. В случаях с подозрением на онкопатологию (доброкачественную/злокачественную) материал направляется для проведения иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования с формированием cell-block.

При верификации «сомнительных» изменений, например: папиллярные структуры, плазмоцитоплазматность цитоплазмы, наличие внутриядерных борозд, нагромождение ядер и их укрупнение проводилась ИЦХ-реакция с маркерами Ki67, Fas-R для определения злокачественного потенциала (Z-индекса).

При определении Z-индекса менее 1,1 рекомендовано динамическое наблюдение пациента с повторной ТАПБ в случаях увеличения размеров узла или изменении его экзогенности.

При показателе Z-индекса более 2,8, гипозоногенности узла, а также нормальных показателей АТ-ТПО, АТ-ТТГ рекомендована гемитиреоидэктомия с ревизией региональных лимфоузлов. При подозрении на метастатическое поражение – регионарная лимфодиссекция с тиреоидэктомией. В случаях изоэзоногенных ультразвуковых характеристик узла, наличии биохимических показателей аутоиммунного тиреоидита рекомендовано проведение жидкостной цитологии для исключения папиллярной карциномы (рис. 2).

**Выводы.** Диссонанс между возможностью и удобством использования морфологических и ИГХ-методов на догоспитальном этапе, а также отсутствие диагностически значимых критериев и дифференциальных маркеров, принципиально важных для выбора тактики оперативного лечения, определяет актуальность и социальную значимость работы.

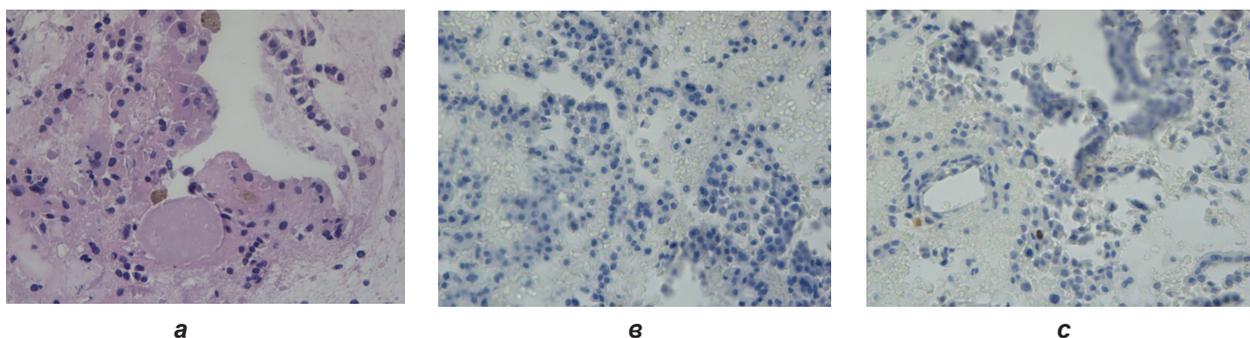


Рис. 2. Фрагмент cell-block. Материал с подозрением на неоплазию. Z-индекс менее 1,1.

Рекомендовано динамическое наблюдение. Увеличение 400х: а – гематоксилин-эозин;

б – ИГХ-реакция с маркером Fas; с – ИГХ-реакция с маркером Ki67. Система детекции Polymer Refine Detection

Fig. 2. Cell-block fragment. Material with suspected neoplasia. Z-index is less than 1.1.

Dynamic observation is recommended. Magnification 400х: а – hematoxylin and eosin; б – IHC reaction with Fas marker;

с – IHC reaction with Ki67 marker. Polymer Refine Detection System

Изолированная оценка ИЦХ-реакций с маркерами Fas или Ki67 на материале ТАПБ не является диагностически значимой. Однако может быть использована в комплексе с цитологическими характеристиками мазка для прогностической оценки злокачественного потенциала новообразования. Так, низкие значения Fas и повышенные Ki67 на фоне отсутствия признаков аутоиммунного тиреоидита свидетельствуют об активации неопластических процессов.

При наличии цитологических характеристик фолликулярной опухоли низкие показатели Fas и повышенные Ki67 сигнализируют о большей вероятности наличия фолликулярной карциномы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что дальнейшее исследование выбранных маркеров перспективно в поисках достоверных признаков дифференциальной диагностики онкопатологии щитовидной железы.

**Прозрачность исследования** Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках государственного задания № FZEG-2020-0060 Минобрнауки России в сфере научной деятельности по теме «Алгоритмы молекулярно-генетической диагностики злокачественных новообразований и подходы к их таргетной терапии с применением клеточных и генетических технологий», а также частично программы развития КФУ по теме АААА-А18-118112690030-2 «Патофизиологические механизмы неопластических и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и оптимизация их цитологической и гистологической диагностики». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules / J. Feldkamp, D. Führer, M. Luster [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2016. – Vol. 113 (20). – 353–359. – DOI: 10.3238/arztebl.2016.0353.

2. Габаудзе, Д.И. Спорные вопросы в диагностике и хирургическом лечении пациентов с «фолликулярной неоплазией» щитовидной железы / Д.И. Габаудзе, Л.И. Ипполитов // Голова и шея. – 2019 – № 2. – С.70–74. – DOI: 10.25792/HN.2019.7.2.70–74.

3. Михайлова, М.В. Диагностическая и лечебная тактика при «фолликулярной опухоли» щитовидной железы / М.В. Михайлова, И.Н. Зубаровский, С.К. Осипенко // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – № 2. – С.77–80. – DOI: org/10.24884/0042-4625-2015-174-2-77-80.

4. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика фолликулярных опухолей щитовидной железы / Н.Ю. Орлинская, Н.М. Хмельницкая, А.А. Федоров, Е.Л. Бедерина // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 2, вып. 37. – С.135–138.

5. Vargas-Pinto, S. Lobectomy Compared to Total Thyroidectomy for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review / S. Vargas-Pinto, A. Minerva, R. Arenas // Journal of Surgical Research. – 2019. – Vol. 242. – P.244–251. – DOI: org/10.1016/j.jss.2019.04.036.

6. Ahmed, S.A. 1870P – Thyroid lobectomy versus total thyroidectomy among early-stage papillary thyroid carcinoma patient / S.A. Ahmed, M.A. Basha, S.M. Elshafie // Annals of Oncology. – 2019. – Vol. 30. – P.758. – DOI: org/10.1093/annonc/mdz267.007.

7. Chernock, R.D. Immunohistochemistry of thyroid gland carcinomas: clinical utility and diagnostic pitfalls / R.D. Chernock // Diagnostic Histopathology. – 2016. – Vol. 22 (5). – P.184–190. – DOI: org/10.1016/j.mpdhp.2016.04.008

8. Возможности иммуногистохимического исследования для оценки пролиферативной активности ткани щитовидной железы / С.Н. Стяжкина, Е.Л. Порываева, М.Н. Климентов, А.В. Леднева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С.21.

9. Калмин, О.В. Иммуногистохимическое исследование фолликулярных опухолей щитовидной железы / О.В. Калмин, И.И. Чаиркин, О.О. Калмин // Известия высших учебных заведений. – 2017. – Т. 1, вып. 41. – С.28–38.

10. The role of CD95 and CD95 ligand in cancer / M.E. Peter, A. Hadji, A.E. Murmann [et al.] // Cell Death Differ. – 2015. – Vol. 22 (5). – P.885–886. – DOI: 10.1038/cdd.2015.3.

11. Гельцер, Б.И. Эволюция взглядов на патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и перспективы их таргетной терапии / Б.И. Гельцер, В.В. Здор, В.Н. Котельников // Клиническая медицина. – 2017. – № 6. – С.524–534.

12. Fas/CD95 prevents autoimmunity independently of lipid raft localization and efficient apoptosis induction / A.C. Cruz, M. Ramaswamy, C. Ouyang [et al.] // *Nat Commun.* – 2016. – Vol. 7. – P.13895. – DOI: 10.1038/ncomms13895.
  13. Воробьев, С.Л. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы (цитология для патологов, патология для цитологов) / С.Л. Воробьев. – Санкт-Петербург: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2014. – 102 с.
- REFERENCES**
1. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. *Dtsch Arztebl Int.* 2016; 113 (20): 353–359. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0353.
  2. Gabaidze DI, Ippolitov LI. Spornyyevoprosy v diagnostike i hirurgicheskom lechenii pacientov s «follikulyarnoj neoplaziej» shchitovidnoj zhelezy [Controversial issues in the diagnosis and surgical treatment of patients with «follicular neoplasia» of the thyroid gland]. *Golova i sheya [Head and neck]*. 2019; 2: 70-74. DOI: 10.25792/HN.2019.7.2.70–74.
  3. Mihajlova MV, Zubarovskij IN, Osipenko SK. Diagnosticheskaya i lechebnaya taktika pri «follikulyarnoj opuholi» shchitovidnoj zhelezy [Diagnostic and therapeutic tactics for «follicular tumor» of the thyroid gland]. *Vestnik hirurgii imyni II Grekova [II Grekov Bulletin of surgery]*. 2015; 2: 77-80. DOI: 10.24884/0042-4625-2015-174-2-77-80.
  4. Orlinskaya NYu, Hmel'nickaya NM, Fedorov AA, Bedarina EL. Kliniko-morfologicheskaya i immunogistohimicheskaya harakteristika follikulyarnyh opuholej shchitovidnoj zhelezy [Clinical, morphological and immunohistochemical characteristics of thyroid follicular tumors]. *Medicinskij al'manah [Medical almanac]*. 2015; 2 (37): 135-138.
  5. Vargas-Pinto S, Minerva A, Arenas R. Lobectomy Compared to Total Thyroidectomy for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Journal of Surgical Research*. 2019; 242: 244-251. DOI: 10.1016/j.jss.2019.04.036.
  6. Ahmed SA, Basha MA, Elshafie SM. 1870P – Thyroid lobectomy versus total thyroidectomy among early-stage papillary thyroid carcinoma patient. *Annals of Oncology*. 2019; 30: 758. DOI: 10.1093/annonc/mdz267.007.
  7. Rebecca D Chernock. Immunohistochemistry of thyroid gland carcinomas: clinical utility and diagnostic pitfalls. *Diagnostic Histopathology*. 2016; 22 (5): 184-190. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2016.04008
  8. Styazhkina SN, Poryvaeva EL, Klimentov MN, Ledneva AV. Vozmozhnosti immunogistohimicheskogo issledovaniya dlya ocenki proliferativnoj aktivnosti tkani shchitovidnoj zhelezy [Possibilities of immunohistochemical studies to assess the proliferative activity of thyroid tissue]. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*. 2017; 2: 21.
  9. Kalmin OV, Chairkin II, Kalmin OO. Immunogistohimicheskoe issledovanie follikulyarnyh opuholej shchitovidnoj zhelezy [Imunohistochemical study of thyroid follicular tumors]. *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij [Proceedings of higher educational institutions]*. 2017; 1 (41): 28-38.
  10. Peter ME, Hadji A, Murmann AE, Brockway S, Putzbach W, Pattanayak A, Ceppi P. The role of CD95 and CD95 ligand in cancer. *Cell Death Differ.* 2015; 22 (5): 885-886. DOI: 10.1038/cdd.2015.3.
  11. Gel'cer BI, Zdor VV, Kotel'nikov VN. Evolyuciya vzglyadov na patogenez autoimmunnyh zabolovanij shchitovidnoj zhelezy i perspektivy ih targetnoj terapii [Evolution of views on the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases and the prospects for their targeted therapy]. *Klinicheskaya medicina [Clinical medicine]*. 2017; 6: 524-534.
  12. Cruz AC, Ramaswamy M, Ouyang C, Klebanoff CA, Sengupta P, Yamamoto TN, Meylan F, Thomas SK, Richoz N, Eil R, Price S, Casellas R, Rao VK, Lippincott-Schwartz J, Restifo NP, Siegel RM. Fas/CD95 prevents autoimmunity independently of lipid raft localization and efficient apoptosis induction. *Nat Commun.* 2016; (7): 13895. DOI: 10.1038/ncomms13895.
  13. Vorob'ev SL. Morfologicheskaya diagnostika zabolovanij shchitovidnoj zhelezy (citologiya dlya patologov, patologiya dlya citologov) [Morphological diagnostics of thyroid diseases (cytology for pathologists, pathology for cytologists)]. SPb: Izdatel'sko-poligraficheskaya kompaniya «KOSTA» [SPb: Publishing and printing company «KOSTA»]. 2014; 102 p.