

УДК[616.441-002-008.853.2]

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПА ИНТРАТИРЕОИДНЫХ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

¹Бутолина К. М. (*butkar.74@mail.ru*), ¹Ляликов С. А. (*lalikov@tut.by*),
¹Басинский В. А. (*basinsk@gmail.com*), ¹Штабинская Т. Т. (*shtabik@list.ru*),
²Маршалек А. (*amars@ump.edu.pl*)

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

²Университет им. Н. Коперника, Торунь, Польша

Цель исследования – изучение местных иммунных процессов в ткани щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите путем иммуногистохимического анализа фенотипа интратиреоидных лимфоцитов. Выявлена высокая достоверная прямая зависимость количества клеток с фенотипами CD1α+, CD3+, CD4+, CD8+, CD23+, CD25+, инфильтрирующих узловые образования в щитовидной железе при аутоиммунном тиреоидите, от числа этих же клеток, инфильтрирующих ткань, окружающую узлы. Отмечено, что в лимфоидных инфильтратах по сравнению с узловыми образованиями значимо больше В-лимфоцитов и CD8+Т-клеток, а соотношения CD1α/CD3 и CD25/CD3 в строме узлов существенно выше, чем в лимфоидном инфильтрате.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, иммуногистохимия, субпопуляции лимфоцитов.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ), или тиреоидит Хашимото, является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся лимфоплазмодитарной инфильтрацией ткани щитовидной железы (ЩЖ) с образованием лимфоидных фолликулов с центрами размножения. Иммунная реакция сопровождается разрушением фолликулов щитовидной железы, пролиферацией фибробластов, диффузным или очаговым склерозом стромы, а также гиперплазией оксифильных В-клеток Ашкенази-Гюртля.

Изучение роли различных популяций лимфоцитов в патогенезе АИТ привлекает внимание многих исследователей. Однако данные о клеточном составе лимфоидных инфильтратов, экспрессии маркеров клеточного и гуморального иммунитета в ткани щитовидной железы, а также субпопуляций интратиреоидных лимфоцитов противоречивы [2, 7, 8]. По современным представлениям, в основе патогенеза АИТ лежит генетически обусловленный иммунный дефект, ведущий к срыву естественной толерантности к аутоантигенам. Происходит нарушение регулирующей функции Т-клеточной системы иммунитета, нарушение соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов, появление «запрещенного» клона В-лимфоцитов и продукция аутоантител [3]. Ключевую роль в развитии аутоиммунной агрессии и поражении ЩЖ при АИТ играют реакции клеточного иммунитета. Многие авторы при гистологических исследованиях обнаруживают большое количество Т-клеток как в лимфоидных инфильтратах, так и в паренхиме ЩЖ [2]. Внедрение иммуногистохимического (ИГХ) метода исследования раскрывает широкие возможности для определения фенотипа лимфоцитов и изучения морфогенеза аутоиммунного процесса.

Индуктируют направленный иммунный ответ антигенпрезентирующие дендритные CD1α+клетки, активируя Т-лимфоциты, натуральные киллеры и В-лимфоциты. Общим антигеном всех Т-лимфоцитов является поверхностная молекула CD3. Зрелые Т-лимфоциты включают Т-клетки, экспрессирующие рецепторы CD4 или CD8. CD4+ клетки – Т-хелперы (Th) играют, как считается, главную роль в патогенезе АИТ [2, 4]. После антигенной стимуляции они активируются, дифференцируются в различные эффекторные подтипы (Th1, Th2, Th17, Treg) и участвуют в регуляции интенсивности как клеточного, так и гуморального иммунного ответа

[9]. Небольшая субпопуляция CD4+ Т-клеток – регуляторные CD25high+ Т-клетки (Treg) – обладает супрессорными свойствами и участвуют в поддержании иммунной толерантности [4, 5, 10]. CD8+ клетки обеспечивают реакции клеточной цитотоксичности (Т-киллеры). Эффекторами гуморального иммунитета являются В-лимфоциты. Активированные В-лимфоциты экспрессируют маркер CD23.

Изменение количественного состава лимфоцитов, а также нарушение соотношения их субпопуляций при аутоиммунных процессах приводит к дисбалансу продуцируемых лимфоцитами цитокинов, в том числе TGFβ, являющегося мощным индуктором супрессии иммунного ответа. TGFβ регулирует процессы дифференцировки Т-клеток, препятствует развитию цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов и активизирует регуляторные Т-клетки, а также регулирует функции В-лимфоцитов, натуральных киллеров, дендритных клеток, макрофагов, тучных клеток и гранулоцитов [6].

Целью исследования явилось изучение местных иммунных процессов в ткани ЩЖ железы при АИТ путем ИГХ анализа фенотипа интратиреоидных лимфоцитов.

Материалы и методы

Исследован операционный материал щитовидной железы 26 женщин с АИТ в возрасте от 26 до 68 лет. Медиана возраста пациенток составила 50 (46; 63) лет. На парафиновых срезах выполнено ИГХ исследование с использованием мышиных моноклональных антител к антигенам CD3, CD4, CD1α, CD23, CD25, CD8 и TGF-β (фирма «Dako», Дания). Из парафиновых блоков готовились срезы толщиной 3 мкм и переносились на предметные стекла ultra frost+. Срезы высушивались 18 ч при комнатной температуре в вертикальном положении и помещались на 30 мин. в термостат при температуре 60°C. После этого проводилась депарафинация в ксилоле (в батарее из 3 емкостей по 3 мин. в каждой) и обработка в спирте (в батарее из 3-х емкостей спиртов в нисходящей крепости по 3 мин.). Далее предметные стекла со срезами помещались в цитратный буфер pH 6.0 и ставились на 30 мин. в водяную баню при температуре 98°C. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы обрабатывались 3% перекисью водорода в течение 5 минут. Затем наносились первичные антитела в разведении 1:50, и срезы инкубировались в

течение 30 мин. при комнатной температуре. В качестве вторичных антител и пероксидазного комплекса использовали стандартный набор EnVision (фирма «Dako», Дания). Для визуализации реакции применяли раствор диаминобензидина (DAB) (фирма «Dako», Дания), которым срезы обрабатывались в течение 10 минут. Ядра клеток докрасивали гематоксилином и заключали в полистирол под покровное стекло. Контрольный срез оставляли без первой инкубации.

Для количественной оценки результатов ИГХ реакции микропрепараты фотографировались цифровой камерой Leica на объективе 20× в 7 полях зрения. Для интерпретации результатов в среде компьютерной программы «MashaCV» (свидетельство о регистрации № 452, 12.11.2012, РБ) определялся показатель «позитивность» – отношение коричневых пикселей к общему их числу, а также учитывалась ее локализация – в узловых образованиях и в лимфоидных инфильтратах вне узлов. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (SNAXAR207F394425FA-Q). Использовались методы описательной статистики, корреляционный анализ Спирмена (rs), непараметрический тест Манна-Уитни (различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$). Так как распределение ряда показателей отличалось от нормального, представление признака приводилось в формате Me (LQ;UQ), где Me – медиана, а LQ и UQ – нижний и верхний квартили, соответственно.

Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании ткани щитовидной железы при АИТ во всех наблюдениях отмечалась выраженная очаговая и диффузная лимфоидная инфильтрация с наличием лимфоидных фолликулов. В 17 наблюдениях имелись участки узловой гиперплазии с формированием узлов коллоидного строения, которые в 13 случаях были множественными. Размеры одиночных узлов колебались от 1 до 2,5 см (Me=1,5 (1,0; 2,25)). Множественные узлы имели размеры 0,8-3,5 см (Me=1,5 (1,0; 2,0)). Лимфоидная инфильтрация в узлах была умеренной, также сопровождалась формированием лимфоидных фолликулов и локализовалась в краевых отделах узлов.

При ИГХ исследовании экспрессия анализируемых CD3, CD4, CD1α, CD23, CD25, CD8 маркеров характеризовалась светло-коричневым и коричневым мембранным окрашиванием лимфоцитов (рис. 1).

Экспрессия TGFβ антигена выявлялась в цитоплазме тиреоидных клеток и лимфоцитов (рис. 1А), и ее интенсивность в ткани ЩЖ и узлов была практически одинаковой (табл. 1).

Основная масса лимфоцитов в лимфоидных инфильтратах (ЛИ) как в строме узловых образований, так и вне их имела рецепторы к CD3 антигенам. CD3+Т-лимфоциты равномерно распределялись в ЛИ, а также были рассеяны в строме узлов и ткани щитовидной железы, особенно в зонах оксифильноклеточной трансформации эпителия (медиана позитивности экспрессии CD3 в ЛИ ткани ЩЖ (Мели) равнялась 28,38 (23,95; 36,00), в узлах (Меуз) - 16,86 (13,12; 22,73)). В лимфоидных фолликулах CD3+клетки располагались преимущественно по краю лимфоидного фолликула, а также в зародышевых центрах, или диффузно в мелких первичных лимфоидных фолликулах (рис. 1Б, В).

Субпопуляции CD8+ и CD4+Т-лимфоцитов в ЛИ в большинстве наблюдений присутствовали в большом количестве. Соотношение CD4+/CD8+

клеток составило 1/2,4 в ткани ЩЖ и 1/1,9 – в узлах ($p > 0,05$). Отмечалось равномерное распределение CD8+лимфоцитов как в ЛИ ткани ЩЖ, так и узлов, с преобладанием их в ЛИ ткани ЩЖ (Мели=17,46 (13,83; 20,28), Меуз=10,91 (9,55; 13,7)). В лимфоидных фолликулах определялось лишь небольшое количество CD8+клеток (рис. 1Г). Лимфоциты, экспрессирующие CD4 маркер, локализовались преимущественно в ЛИ и лимфоидных фолликулах, а в строме железы располагалось небольшое количество клеток (рис. 1Д). Медиана для CD4 составила 7,38 (5,59; 15,05), а Меуз была 5,85 (3,05; 11,54).

CD25+лимфоциты были самой малочисленной субпопуляцией (Мели=3,27 (1,93; 4,87), Меуз=2,05 (1,46; 2,95)) и были представлены мелкими группами позитивных клеток, относительно равномерно распределенных в ЛИ (рис. 13). Соотношения клеток с фенотипами CD25+/CD4+ в ЛИ ЩЖ и ткани узлов практически не различались ($p > 0,05$), однако доля клеток, экспрессирующих маркер CD25 среди CD3+лимфоцитов, в узловых образованиях была значимо выше, чем в ЩЖ.

Маркер CD1α в 6 случаях на клетках не определялся, а в остальных наблюдениях его экспрессия была очень низкой (Мели=0,15 (0,00; 0,29), Меуз=0,13 (0,08; 0,25), $p > 0,05$). В ЛИ ЩЖ и в ткани узлов определялись одиночные позитивно окрашенные клетки или группы клеток (рис. 1И), но в узловых образованиях соотношение антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов было статистически значимо более высокое, чем в ЩЖ.

В узлах и ткани ЩЖ CD1α+, CD3+, CD8+, CD4+, CD25+-клетки проникали в фолликулы щитовидной железы, располагаясь между тиреоцитами. Единичные клетки определялись в просвете фолликулов.

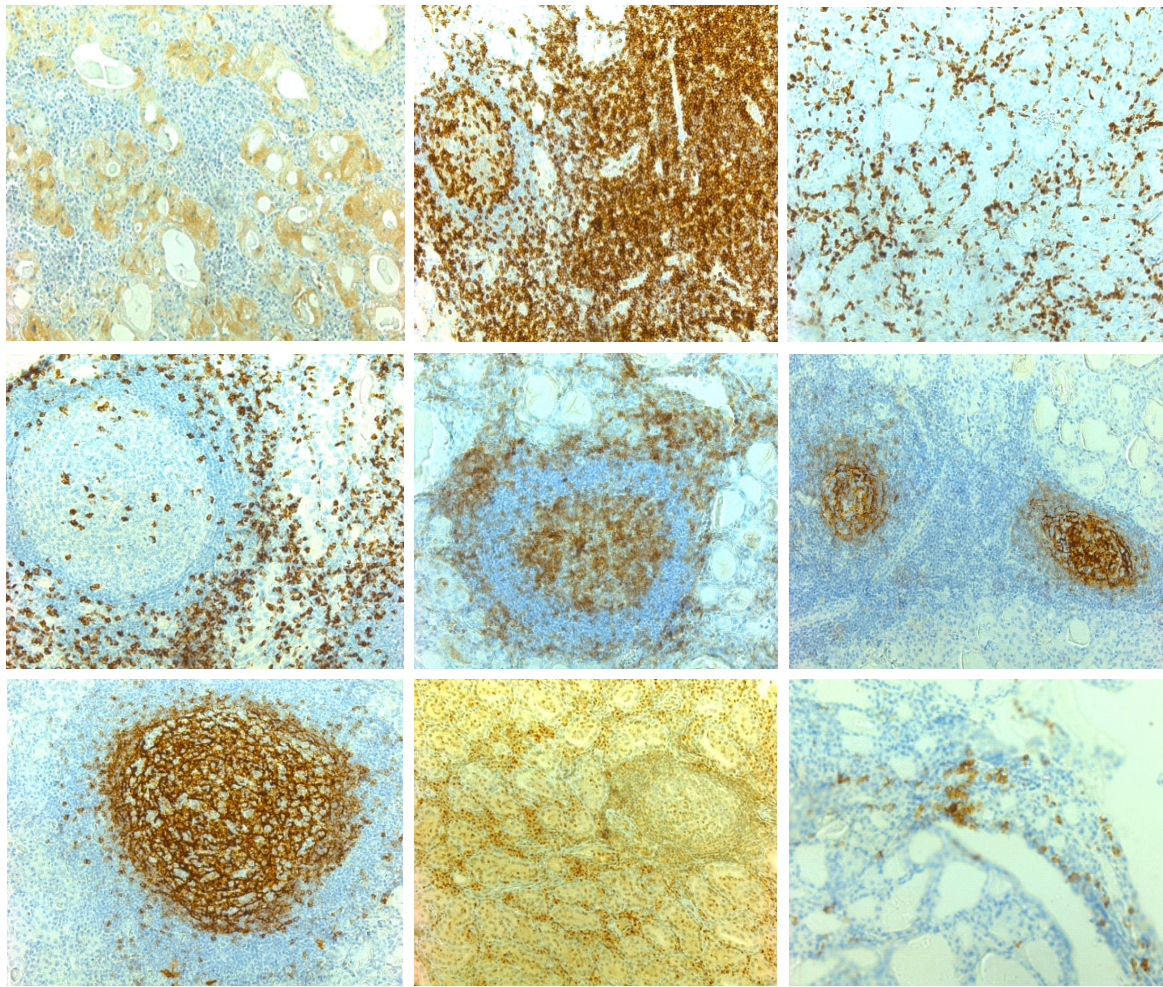
CD23+лимфоциты присутствовали в основном в лимфоидных фолликулах, полностью занимая центр размножения, и лишь небольшое количество клеток располагалось в мантийной зоне фолликулов и в ЛИ (рис. 1Е, Ж). Позитивность CD23 в узловых образованиях была достоверно ниже, чем в окружающей их ткани щитовидной железы.

Таблица 1. - Сравнительная характеристика экспрессии позитивности изучаемых антигенов и их соотношения в узловых образованиях и ткани щитовидной железы при АИТ

	Me (LQ; HQ)		p
	ЛИ	Узлы	
CD4	7,38 (5,59; 15,05)	5,85 (3,05; 11,54)	0,18
CD8	17,46 (13,83; 20,28)	10,91 (9,55; 13,7)	0,001
CD3	28,38 (23,95; 36)	16,86 (13,12; 22,73)	0,001
CD23	9,50 (7; 14,14)	3,47 (2,46; 5,01)	0,001
CD25	3,27 (1,93; 4,87)	2,05 (1,46; 2,95)	0,08
CD1α	0,15 (0; 0,29)	0,13 (0,08; 0,25)	0,58
TGFβ	9,66 (0,95; 22,99)	10,41 (0,33; 21,43)	0,42
CD25/CD4	0,30 (0,19; 0,92)	0,32 (0,18; 0,64)	0,62
CD25/CD3 (%)	7,97 (5,66; 20,80)	17,49 (8,85; 24,53)	0,004
CD1α/CD3	0,005 (0,0; 0,007)	0,011 (0,004; 0,017)	0,006

С помощью корреляционного анализа Спирмена установлено, что между экспрессией маркеров CD1α, CD4, CD8, CD23, CD25, TGFβ в ЛИ, окружающих узлы, и аналогичными маркерами в строме узлов имеются высоко достоверные положительные связи (табл. 2).

Выявлено также наличие статистически значимых положительных корреляционных связей между содержанием CD4+ и CD8+лимфоцитов и в ЛИ



А – экспрессия TGFβ при аутоиммунном тиреоидите; Б, В – экспрессия CD3; Г – экспрессия CD8; Д – экспрессия CD4; Е, Ж – экспрессия CD23; З – экспрессия CD25; И – экспрессия CD1α. Иммунопероксидазная реакция. Ув.×160

Рисунок 1. – Экспрессия иммуногистохимических маркеров при аутоиммунном тиреоидите

и в узлах (табл. 3). В ЛИ установлены достоверные связи между позитивностью CD4 и CD23, а также между CD1α, CD4 и CD23. В узлах корреляционные связи между этими показателями были несущественными.

Не обнаружено достоверных корреляционных связей между количеством CD25+ клеток, численностью других субпопуляций Т-лимфоцитов и экспрессией CD23 (во всех случаях $p > 0,05$). Наличие статистически значимой отрицательной корреляционной связи между экспрессией CD25 и CD3 в ЛИ, а также достоверной прямой связи между позитивностью маркеров CD25 и TGFβ является косвенным подтверждением того, что CD25+ лимфоциты выполняют функции регуляторных клеток.

Таблица 2. – Результаты корреляционного анализа экспрессии маркеров лимфоцитов в узлах и ткани щитовидной железы при АИТ

Корреляционные связи экспрессии маркеров лимфоцитов (Ме)	r_s	p
CD4 (ЛИ) & CD4 (уз)	0,919	<0,001
CD3(ЛИ)& CD3(уз)	0,468	0,058
CD25(ЛИ) & CD25 (уз)	0,959	<0,001
TGFβ (ЛИ) & TGFβ (уз)	0,99	<0,001
CD8 (ЛИ) & CD8(уз)	0,752	<0,001
CD23 (ЛИ) & CD23 (уз)	0,574	0,016
CD1α (ЛИ) & CD1α (уз)	0,979	<0,001

Таблица 3. – Результаты анализа корреляционных связей субпопуляций лимфоцитов при АИТ

Корреляционные связи экспрессии маркеров (Ме) в ЛИ	r_s	p	Корреляционные связи экспрессии маркеров (Ме) в узлах	r_s	p
CD4(ли)&CD8 (ли)	0,701	<0,001	CD4(уз)&CD8(уз)	0,613	0,009
CD4(ли)&CD3(ли)	0,174	0,395	CD4(уз)&CD3(уз)	0,769	<0,001
CD4(ли)&CD23 (ли)	0,489	0,011	CD4(уз)&CD23(уз)	0,475	0,054
CD4(ли)&CD25(ли)	-0,203	0,319	CD4(уз)&CD25(уз)	-0,267	0,3
CD4(ли)&CD1α(ли)	0,455	0,019	CD4(уз)&CD1α(уз)	0,218	0,4
CD4(ли)&TGFβ(ли)	0,142	0,507	CD4(уз)&TGFβ(уз)	0,147	0,602
CD8(ли)&CD3(ли)	0,337	0,092	CD8(уз)&CD3(уз)	0,787	<0,001
CD8(ли)&CD23(ли)	0,317	0,115	CD8(уз)&CD23(уз)	0,360	0,155
CD8(ли)&CD25(ли)	-0,133	0,518	CD8(уз)&CD25(уз)	-0,191	0,462
CD8(ли)&CD1α(ли)	0,370	0,063	CD8(уз)&CD1α(уз)	0,116	0,658
CD8(ли)&TGFβ(ли)	0,106	0,622	CD8(уз)&TGFβ(уз)	0,281	0,311
CD3(ли)&CD23(ли)	0,158	0,44	CD3(уз)&CD23(уз)	0,586	0,013
CD3(ли)&CD25(ли)	-0,427	0,029	CD3(уз)&CD25(уз)	-0,204	0,433
CD3(ли)&CD1α(ли)	0,019	0,926	CD3(уз)&CD1α(уз)	0,229	0,377
CD3(ли)&TGFβ(ли)	-0,285	0,177	CD3(уз)&TGFβ(уз)	0,213	0,446
CD23(ли)&CD1α(ли)	0,389	0,049	CD23(уз)&CD1α(уз)	0,181	0,486
CD23(ли)&CD25(ли)	-0,360	0,071	CD23(уз)&CD25(уз)	-0,287	0,264
CD23(ли)&TGFβ(ли)	-0,080	0,709	CD23(уз)&TGFβ(уз)	-0,091	0,747
CD25(ли)&CD1α(ли)	0,090	0,66	CD25(уз)&CD1α(уз)	0,118	0,651
CD25(ли)&TGFβ(ли)	0,456	0,025	CD25(уз)&TGFβ(уз)	0,574	0,025
CD1α(ли)&TGFβ(ли)	0,254	0,231	CD1α(уз)&TGFβ(уз)	0,152	0,59

При сравнении групп АИТ с узлами и без узловых образований, а также в группах АИТ с одним узлом и многоузловым тиреоидитом различий в распределении лимфоцитов и в экспрессии анализируемых маркеров не выявлено.

Выводы

1. При аутоиммунном тиреоидите количество клеток с фенотипами CD1α+, CD3+, CD4+, CD8+, CD23+, CD25+, инфильтрирующих узловые образо-

вания в щитовидной железе, находится в высоко достоверной прямой зависимости от числа этих же клеток, инфильтрирующих ткань, окружающую узлы.

2. В лимфоидных инфильтратах по сравнению с узловыми образованиями значительно больше В-лимфоцитов и Т-клеток с фенотипом CD8+, однако соотношение антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов, а также доля клеток, обладающих регуляторной активностью среди CD3+лимфоцитов, в строме узлов существенно выше, чем в ЛИ.

Литература

1. Козлов, В. А. Естественные регуляторные Т-клетки и связанные с ними цитокины при хроническом аутоиммунном тиреоидите / В. А. Козлов [и др.] // Иммунология. – 2008. - № 6. - С.357-361.
2. Beń-Skowronek, I. Subpopulacje limfocytów w tkance tarczycowej w autoimmunologicznych i nieautoimmunologicznych chorobach tarczycy u dzieci / I. Beń-Skowronek [et al.] // Endokrynologia Pediatria. – 2007. - №6. – S. 9–20.
3. Bossowski, A. Evaluation of CD4+CD161+CD196+ and CD4+IL-17+ Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease / A. Bossowski [et al.] // Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism. – 2012. - №18. – P.89-95.
4. Khan, F. A. Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect / F. A. Khan [et al.] // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2015. - №8. – P. 6677-6681.
5. Korn, T. IL-17 and Th17 Cells / T. Korn [et al.] // Annual Review of Immunology. – 2009. - №27. - P.485-517.
6. Li, M. O. Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor-beta and interleukin-10 / M. O. Li, R. A. Flavell // Immunity. – 2008. - №28. – P. 468-476.
7. Pearce, E. N. Thyroiditis / E. N. Pearce, A. P. Farwell, L. E. Braverman // The New England Journal of Medicine. – 2003. - №348(26). – P. 2646–2655.
8. Pyzik, A. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? / A. Pyzik [et al.] // Journal of Immunology Research. – 2015. – P. 979-986.
9. Shevach, E. M. Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression / E. M. Shevach // Immunity. – 2009. - №30(5). – P.636-645.
10. Zha, B. Distribution of lymphocyte subpopulations in thyroid glands of human autoimmune thyroid disease / B. Zha [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2014. - № 28(3). – P. 249-254.

Literatura

1. Kozlov, V. A. Estestvenny'e regulatoryny'e T-kletki i svyazanny'e s nimi citokiny' pri khronicheskom autoimmunnom tireoidite / V. A. Kozlov [i dr.] // Immunologiya. – 2008. - № 6. - S.357-361.
2. Beń-Skowronek, I. Subpopulacje limfocytów w tkance tarczycowej w autoimmunologicznych i nieautoimmunologicznych chorobach tarczycy u dzieci / I. Beń-Skowronek [et al.] // Endokrynologia Pediatria. – 2007. - №6. – S. 9–20.
3. Bossowski, A. Evaluation of CD4+CD161+CD196+ and CD4+IL-17+ Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease / A. Bossowski [et al.] // Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism. – 2012. - №18. – P.89-95.
4. Khan, F. A. Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect / F. A. Khan [et al.] // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2015. - №8. – P. 6677-6681.
5. Korn, T. IL-17 and Th17 Cells / T. Korn [et al.] // Annual Review of Immunology. – 2009. - №27. - P.485-517.
6. Li, M. O. Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor-beta and interleukin-10 / M. O. Li, R. A. Flavell // Immunity. – 2008. - №28. – P. 468-476.
7. Pearce, E. N. Thyroiditis / E. N. Pearce, A. P. Farwell, L. E. Braverman // The New England Journal of Medicine. – 2003. - №348(26). – P. 2646–2655.
8. Pyzik, A. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? / A. Pyzik [et al.] // Journal of Immunology Research. – 2015. – P. 979-986.
9. Shevach, E. M. Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression / E. M. Shevach // Immunity. – 2009. - №30(5). – P.636-645.
10. Zha, B. Distribution of lymphocyte subpopulations in thyroid glands of human autoimmune thyroid disease / V. Zha [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2014. - № 28(3). – P. 249-254.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF INTRATHYROIDAL LYMPHOCYTES PHENOTYPE IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS

¹Butolina K. M., ¹Lyalikov S. A., ¹Basinsky V. A., ¹Shtabinskaya T. T., ²Marshalek A.

¹Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

²Nicolaus Copernicus University, Torun, Poland

The purpose of the research was to study the local immune processes in thyroid tissue in patients with autoimmune thyroiditis by immunohistochemistry of intrathyroidal lymphocytes phenotype. A highly reliable direct correlation between the number of cell phenotypes CD1α+, CD3+, CD4+, CD8+, CD23+, CD25+, which infiltrate the nodules in the thyroid gland in patients with autoimmune thyroiditis, and the number of the same cells which infiltrate the tissue surrounding the nodules was identified. It has been noted, that the number of B-lymphocytes and CD8+ T cells is significantly higher in the lymphoid infiltrates as compared to nodules, and the correlation CD1α/CD3 and CD25/CD3 in stroma of nodules is significantly higher than in the lymphoid infiltrate.

Keywords: autoimmune thyroiditis, immunohistochemistry, a subpopulation of lymphocytes.

Поступила: 19.02.2016

Отрецензирована: 29.02.2016