

ГИСТОСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТИРЕОПАТИЧЕСКОГО АМИЛОИДОЗА

Е.Т. ЧЕХОЕВА, Н.В. СОКОЛОВСКИЙ, Ч.Д. ГАЛАВАНОВ

ФГБУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия, e-mail: 2013chehoevalena@mail.ru

Аннотация. В статье описываются проблемы изучения амилоидоза, его экспериментального моделирования с целью дальнейшей разработки новых более эффективных методов профилактики и лечения. **Целью исследования** являлось создание новой экспериментальной модели генерализованного амилоидоза с преимущественным поражением щитовидной железы у крыс с описанием методик и полученными морфологическими данными. **Материалы и методы исследования:** данная модель инициировалась однократным введением селективной тиреопатической амилоидогенной смеси, состоящей из 40% полного адьюванта Фрейнда, 30% яичного куриного альбумина и 30% гомогенизированной ткани щитовидной железы от особей другой видовой принадлежности (кроликов) по 0,1 мл в пять точек инъекций (внутрибрюшинно и подкожно в паховые и подмышечные области слева и справа). Морфологически эффективность полученной модели подтверждалась наличием выраженной, конгофилии стромально-сосудистых структур, а также яблочно-зеленым и кирпично-красным свечением амилоидных масс при поляризационной микроскопии. **Новизна и эффективность** данного научного исследования были подтверждены руководством Федеральной службы по интеллектуальной собственности с последующей выдачей патента на изобретение. **Выводы:** таким образом, предложенная авторами методика моделирования экспериментальной амилоидной тиреопатии может применяться в последующих научных исследованиях для более глубокого изучения патогенеза, что даст возможность разработать более эффективные способы профилактики и лечения этой коварной патологии.

Ключевые слова: щитовидная железа, экспериментальный амилоидоз, тиреопатия, патоморфология.

HISTOSTRUCTURAL CHARACTERISTIC OF THE MODEL EXPERIMENTAL THYREOPATHIC AMYLOIDOSIS

E.T. CHEKHOEVA, N.V. SOKOLOVSKY, CH.D. GALAVANOV

Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North Ossetian State Medical Academy"
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia, e-mail: 2013chehoevalena@mail.ru

Abstract. The article describes the problems of studying amyloidosis, its experimental modeling in order to further develop new more effective methods of prevention and treatment. **The research purpose** was to create a new experimental model of generalized amyloidosis with a predominant thyroid lesion in rats with a description of the methods and the obtained morphological data. **Materials and methods:** this model was initiated by a single injection of a selective thyroopathic amyloidogenic mixture consisting of 40% full Freund's adjuvant, 30% egg chicken albumin and 30% homogenized thyroid tissue from individuals of another species (rabbits) of 0.1 ml at five injection points (intraperitoneal and subcutaneous in the inguinal and axillary areas on the left and right). Morphologically, the effectiveness of the obtained model was confirmed by the presence of pronounced congophilia of stromal-vascular structures, as well as apple-green and brick-red glow of amyloid masses under polarization microscopy. **The novelty and effectiveness** of this scientific research were confirmed by the management of the Federal Service for Intellectual Property with the subsequent grant of a patent for the invention. **Conclusions:** the method of modeling experimental amyloid thyroidopathy proposed by the authors can be used in subsequent scientific studies for a deeper study of the pathogenesis, which will make it possible to develop more effective ways to prevent and treat this insidious pathology.

Keywords: thyroid gland, experimental amyloidosis, thyroopathy, pathomorphology.

Введение. Амилоидоз является стромально-сосудистой белковой дистрофией, характеризующейся постепенным накоплением и отложением в межтканевом веществе особого аномального вещества, состоящего из нерастворимых фибриллярных белковых скоплений с широкой антипараллельной β-складчатой структурой.

К. Рокитанский в 1842 г. при изучении гепатоспленомегалии у больных с хроническими воспалительными заболеваниями и при так называемой «сальной» болезни ввел термин «амилоид» для обозна-

чения вещества, обнаруженного им в тканях, так как по своим физико-химическим характеристикам оно было близко к крахмалу (с лат. «*amylum*» – крахмал). После этого Р. Вирхов в 1854 г. предложил для его выявления окраску йодом, которая окрашивала амилоид в синий цвет, что на тот момент подтверждало теорию полисахаридной природы амилоида. И только спустя 100 лет с помощью электронной микроскопии было установлено, что амилоид является аномальной белковой субстанцией фибриллярной структуры с кросс β-конформацией. Именно благодаря ей определяются оптические свойства амилоида, приводящие к двойному лучепреломлению в поляризованном свете.

К сожалению, в настоящее время в клинической практике проблеме изучения амилоидоза уделяется недостаточное внимание, что вероятнее всего, связано с отсутствием патогномичной симптоматики и техническими сложностями диагностики [14] данной нозологии, требующими инвазивных инструментальных методов исследования, что порой, может быть связано с повышенной, иногда не обоснованной, травматизацией пациента. Также амилоидоз зачастую скрывается под «масками» других заболеваний [8] и, протекая параллельно с ними, клинически никак себя не проявляет так, например, его довольно часто можно диагностировать у пациентов с медулярным раком щитовидной железы.

Для диагностики амилоидоза используется несколько основных методов. Наиболее распространенным и экономически более выгодным является метод специфического окрашивания конго-красным с последующей микроскопией в поляризованном свете, который подтвердил свою эффективность в ходе многолетнего применения. Но прогресс, как известно, не стоит на месте, и сейчас всё чаще применяется более современный метод типирования амилоида с помощью иммуногистохимического исследования, которое, несмотря на более высокую стоимость, набирает популярность за счет повышенной точности. Данная методика основана на выявлении клеточного или тканевого компонента (антигена) в ходе реакции образования комплемента, при этом иммуногистохимический анализ срезов тканей проводится в условиях сохранения морфологической структуры клеток.

Применяемые на данный момент в клинической практике методы профилактики, диагностики и лечения амилоидоза остаются малоэффективными [2, 4, 6, 11], что требует разработки новых способов моделирования этой коварной патологии на животных и поиска менее травматичных способов забора биоматериала с целью более глубокого изучения этиологии и патогенеза, что даст толчок для разработки концептуально иных, более эффективных способов профилактики и лечения.

В настоящее время существует множество теорий, пытающихся ответить на вопросы о возникновении и формировании амилоидных частиц. Одной из основных теорий развития амилоидоза является аутоиммунная, которая базируется на извращенном синтезе белка амилоида в ходе реакции образования комплемента (комплекса антиген + антитело). Исходя из этого, для экспериментального моделирования амилоидоза целесообразно было применять в качестве антигена белковые фракции от особей другой видовой принадлежности, что способствовало развитию выраженного иммунного ответа с запуском извращенного синтеза, приводящего к образованию амилоида.

Сегодня для экспериментального изучения разработано значительное количество способов моделирования различных форм амилоидоза у животных [1, 3, 5, 7, 9, 10, 12], со своими достоинствами и недостатками, при этом в литературных источниках специфического способа моделирования экспериментальной амилоидной тиреопатии нам найти не удалось.

Цель исследования – создание новой, более эффективной и менее затратной, модели амилоидной тиреопатии у старых крыс-самцов линии «*Wistar*» с последующей морфологической оценкой состояния тканей щитовидной железы и других внутренних органов.

Новизна исследования. В ходе научной работы нами была разработана новая методика моделирования тиреопатического амилоидоза путем однократного введения старым крысам-самцам линии «*Wistar*» селективной тиреопатической смеси. Также, вопреки устоявшемуся мнению о крайней труднительности моделирования экспериментального тиреопатического амилоидоза на крысах (из-за высокого уровня у них метаболических процессов), впервые была доказана возможность их эффективного использования в качестве объекта исследования. Для этого в эксперимент отбирались именно старые крысы, у которых на фоне сенильной брадитрофии и иммунодепрессии вероятность получения положительного результата была значительно выше. Еще одним нововведением в методику моделирования экспериментальной амилоидной тиреопатии у крыс было применение гомогената тканей щитовидной железы от животных другой видовой принадлежности, что способствовало избирательной аутоиммунной атаке на нужный нам орган-мишень. Тем самым удалось добиться значительно больших морфологических изменений в щитовидной железе с минимальным поражением других органов и систем. По результатам данных исследований получен патент на изобретение [13].

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование проводилось на старых крысах самцах линии «*Wistar*», так как в условиях сенильной брадитрофии и иммунодепрессии вероятность получения искомого результата была значительно выше. Лабораторные животные во время проведения научного исследования находились в виварии в условиях, близких к естественным со свободным доступом к пище и воде.

Известно, что при парентеральном введении различных видов чужеродного белка в организм происходит активация иммунной системы, в том числе с формированием аллергических реакций. При этом, если антигенный состав белка имеет какую-либо органную специфичность, то вероятность развития аутоиммунного поражения именно этого органа будет значительно выше. Поэтому, для получения экспериментальной модели системного амилоидоза с преимущественным поражением щитовидной железы у крыс, было решено взять одним из компонентов амилоидогенной смеси нативный яичный альбумин для медиации каскада аллергических реакции, а также гомогенат ткани щитовидной железы другой видовой принадлежности (кроликов) для формирования именно органоспецифического (тиреопатического) аутоиммунного ответа. Кролики являются относительно крупными животными по сравнению с крысами с более крупной щитовидной железой, что способствует приготовлению большего количества амилоидогенной смеси с использованием меньшего числа животных. Таким образом, применение в эксперименте указанных животных является более выгодным с экономической точки зрения.

В настоящее время широкое распространение в экспериментальных исследованиях получило применение адьювантов, которые используются для усиления и пролонгирования иммунного ответа при введении в комбинации с антигеном. Всё большую популярность в последнее время набирает официальный препарат «адьювант Фрейнда», выпускаемый в виде двух форм – «полный адьювант Фрейнда», который содержит инактивированные туберкулезные микобактерии, суспензированные в масляной фазе водной эмульсии и «не полный адьювант Фрейнда», лишенный микобактериального компонента. Таким образом добавление адьюванта Фрейнда к амилоидогенной смеси снимает необходимость ежедневного введения антигена, что положительно сказывается на чистоте эксперимента в связи с меньшей травматизацией животных и уменьшением у них стрессорной нагрузки, а также ведет к значительному снижению трудозатрат в ходе выполнения эксперимента.

В ходе проведенных серий экспериментального исследования было доказано, что для запуска каскада патологических аутоиммунных реакций организма, ведущих к аномальному синтезу и накоплению амилоидных масс в стромально-сосудистых структурах щитовидной железы крыс, было необходимо и достаточно применения селективной тиреопатической амилоидогенной смеси, состоящей из 40 % полного адьюванта Фрейнда, 30% яичного куриного альбумина и 30% гомогенизированной ткани щитовидной железы кролика. Для достижения оптимального эффекта селективная тиреопатическая амилоидогенная смесь вводилась парентерально однократно в пять точек инъекций: внутрибрюшинно, а также подкожно в паховые и подмышечные области слева и справа по 0,1 мл в каждую точку.

Для последующего морфологического исследования внутренних органов экспериментальные животные выводились из эксперимента путем дислокации шейных позвонков. Все научные исследования с использованием экспериментальных животных проводились авторами с четким соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации, в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием экспериментальных животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 267).

Морфологическому изучению подвергались ткани щитовидной железы, десен, сердца, почек, печени, толстого и тонкого кишечника, семенников и головного мозга с применением общеизвестных методик окрашивания микропрепаратов – гематоксилином и эозином, а также конго-красным с последующим изучением в поляризованном свете.

Исследования органов экспериментальных животных (старые крысы-самцы линии *Wistar* в возрасте 18-24 мес.) проводились на 15, 30, 45 и 60-й день с момента введения селективной тиреопатической амилоидогенной смеси. На 15 и 30-й день эксперимента каких-либо значимых морфологических признаков наличия амилоидоза выявлено не было. На 45-й день отмечалась незначительная конгофилия, преимущественно в периваскулярных пространствах. Достоверные изменения были получены лишь на 60-й день эксперимента.

Для гистологического исследования производилась фиксация тканей в 10% нейтральном формалине с последующей заливкой в парафин, после чего на микротоме готовились срезы толщиной 4–5 микрон. Окрашивание микропрепаратов производилось растворами гематоксилина и эозина, а для идентификации белка-амилоида использовался специфический краситель – конго-красный с реактивами *A* (раствор конго красного по Хайману), *B* (дифференцирующий щелочной раствор), *C* (раствор фосфатного буфера) и *D* (гематоксилин Майера). Срезы изучались в световом микроскопе *Carl Zeiss Primo Star* под увеличением $\times 40$, $\times 250$, $\times 400$ с применением методики поляризационной микроскопии.

Все серии экспериментальных исследований проводились в 4 группах (табл. 1).

Характеристика серий экспериментального исследования

Номер серии	Название серии	Характеристика	Количество животных, масса тела, возраст
1.	Контрольная	Данная группа животных содержалась в равнозначных условиях, что и животные из других групп, но им не вводились дополнительно ни какие вещества	20 крыс-самцов линии «Wistar» возраст 18-24 мес., масса тела 350-380 г.
2.	Подбор оптимального процентного содержания полного адьюванта Фрейнда в составе селективной тиреопатической амилоидогенной смеси	Эта группа животных была разбита на 3 подгруппы по 20 крыс, в которых селективная тиреопатическая амилоидогенная смесь вводилась однократно по 0,1 мл в каждую из пяти точек инъекций (внутрибрюшинно, подкожно в паховые и подмышечные области слева и справа) с шагом уменьшения процентного содержания полного адьюванта Фрейнда на 10 %. При снижении процентного содержания полного Адьюванта Фрейнда (от исходного 50%) в составе селективной тиреопатической амилоидогенной смеси на 10% отмечалось сохранение амилоидогенного эффекта, а при дальнейшем уменьшении концентрации уже на 20% необходимого эффекта достигнуть не удалось. Таким образом, была подобрана оптимальная концентрация полного адьюванта Фрейнда в составе селективной тиреопатической амилоидогенной смеси, которая равна 40%	60 крыс-самцов линии «Wistar» возраст 18-24 мес., масса тела 350-380 г.
3.	Подбор оптимальной дозировки селективной тиреопатической амилоидогенной смеси	Была разбита на 6 подгрупп по 10 крыс, в которых селективная тиреопатическая амилоидогенная смесь вводилась однократно в каждую из пяти точек инъекций (внутрибрюшинно, в паховые и подмышечные области подкожно слева и справа) с шагом уменьшения на 0,05 мл в каждую точку инъекции от исходного 0,3 мл. Первые пять групп оказались результативными, а шестая группа морфологически никак себя не выявила	60 крыс-самцов линии «Wistar» возраст 18-24 мес., масса тела 350-380 г.
4.	Опытная	В данной группе старым крысам-самцам однократно вводили селективную тиреопатическую амилоидогенную смесь, состоящую из 30% гомогенизированной ткани щитовидной железы кролика, 30% яичного куриного альбумина и 40% полного адьюванта Фрейнда по 0,1 мл в каждую из пяти точек инъекции: внутрибрюшинно, подкожно в паховые и подмышечные области слева и справа	60 крыс-самцов линии «Wistar» возраст 18-24 мес., масса тела 350-380 г.

Результаты и их обсуждение. К 60-му дню от начала эксперимента в опытной группе у животных после введения селективной амилоидогенной смеси отмечались значительные отличия относительно интактной группы, которые заключались в следующем: шерсть становилась тусклой, отмечалась диффузно-очаговая алопеция, кожа стала плотной, сухой с фокусами гиперкератоза, крысы стали гиподинамичными, апатичными, резко снизился аппетит, во время утреннего кормления они с неохотой передвигались по клетке. Морфологически в щитовидной железе отмечались: выраженная, преимущественно периваскулярная конгофилия стромальных структур (рис. 1), дающая яблочно-зеленое и кирпично-красное свечение в поляризованном свете (рис. 2). Также отмечались очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов (рис. 3), в том числе со светлыми центрами, застойное венозное полнокровие. Тиреоидные фолликулы имели разные формы и размеры – от микрофолликулов до кистозно-расширенных с большим количеством эозинофильного коллоида, имела место пролиферация тиреоцитов с формированием интрафолликулярных папиллярных структур. В других органах также отмечались признаки амилоидного поражения стромально-сосудистых структур, однако они не коррелировали в своем морфологическом отношении с выраженностью изменений в щитовидной железе, что подтвердило эффективность применения гомогената щитовидной железы от особей другой видовой принадлежности для моделирования генерализованного амилоидоза с преимущественным поражением щитовидной железы.

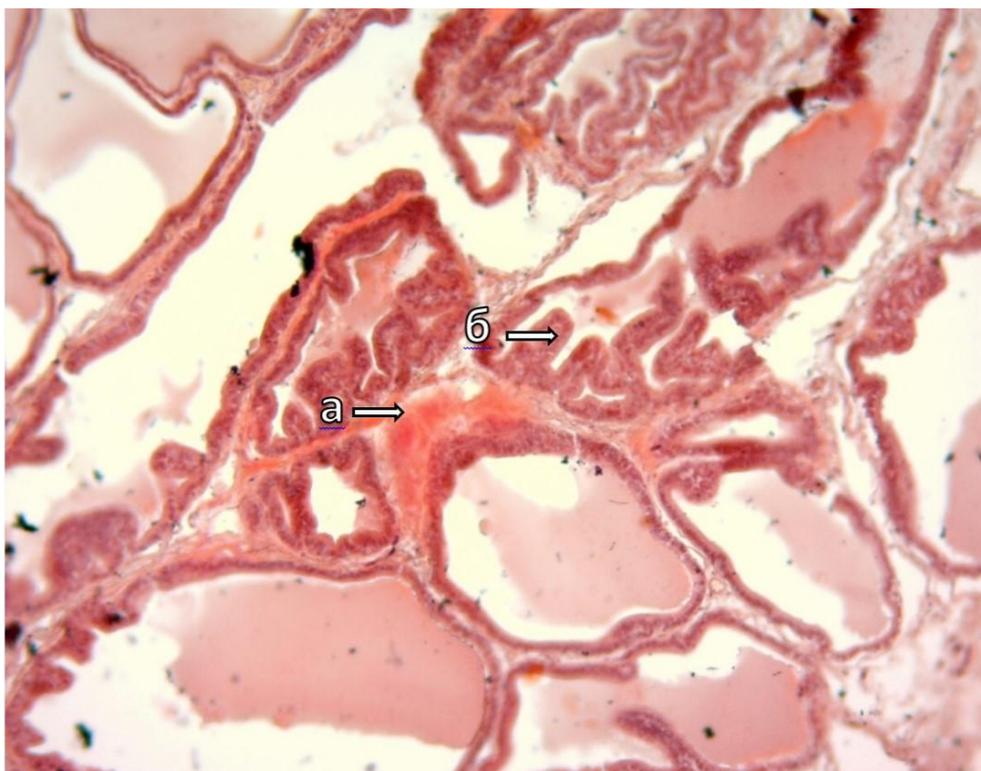


Рис. 1. Ткань щитовидной железы крысы линии Вистар с выраженной конгофилией стромально-сосудистых элементов (а). Отмечается интрафолликулярная пролиферация с формированием папиллярных структур (б). Окраска – конго красный, $\times 250$

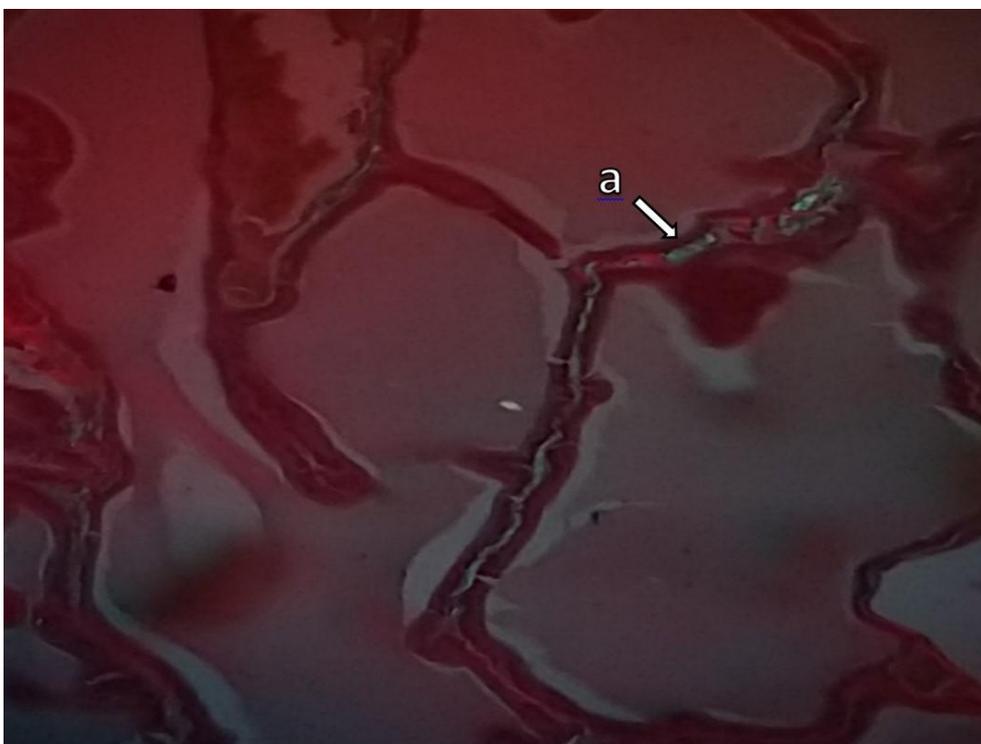


Рис. 2. Ткань щитовидной железы в поляризационном микроскопе. Обнаруживается дихроизм (двухцветность): красноватое и зелено-желтое свечение (а) амилоидных масс в стромально-сосудистых структурах. Окраска – конго красный, микроскопия в поляризованном свете, $\times 400$

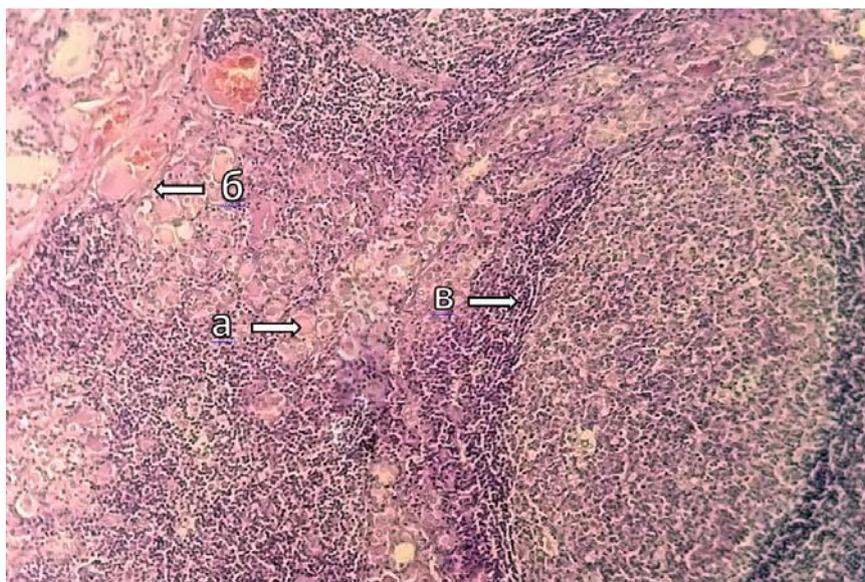


Рис. 3. Ткань щитовидной железы крысы с многочисленными фолликулами (а), заполненные эозинофильным коллоидом с наличием в стенке сосудов гомогенных эозинофильных масс (б). В строме определяется лимфоцитарная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами (в). Окраска – гематоксилин и эозин, $\times 40$

Выводы:

1. По результатам научно-экспериментальных серий исследований с последующей морфологической оценкой результатов доказана возможность получения эффективной модели экспериментальной амилоидной тиреопатии, что подтверждается патентом на изобретение № 2732008 от руководства Федеральной службы по интеллектуальной собственности [13].
2. Данная методика моделирования экспериментальной амилоидной тиреопатии может быть использована в образовательных целях, а также лабораторных и иных научных исследованиях для выявления и изучения ранее неизвестных патогенетических механизмов, что даст возможность в дальнейшем разработать более эффективные способы профилактики и лечения этой коварной патологии.

Литература

1. Беликова А.Т., Брин В.Б., Козырев К.М. Новая модель экспериментального амилоидоза // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. №2 (125). С. 12–15.
2. Беликова А.Т., Брин В.Б., Козырев К.М. Способ профилактики системного амилоидоза и его нефропатической формы у экспериментальных животных. Патент на изобретение 2473134. 2013. Заявка № 2011111891/14, 29.03.2011.
3. Брин В.Б., Беликова А.Т., Козырев К.М. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных. Патент на изобретение 2446482 С1, 2012. Заявка № 2010146365/14, 13.11.2010.
4. Брин В.Б., Беликова А.Т., Козырев К.М. Способ профилактики системного амилоидоза и его нефропатической формы у экспериментальных животных. Патент на изобретение 247313 С1, 2013. Заявка № 2011112243/14, 30.03.2011.
5. Габуева А.А., Брин В.Б., Козырев К.М. Функционально-морфологическая характеристика новой модели амилоидной нефропатии у крыс // Вестник МАНЕБ. 2010. Т.15, №2. С. 77–80.
6. Габуева А.А., Брин В.Б., Козырев К.М. Способ профилактики системного амилоидоза и его нефропатической формы у экспериментальных животных. Патент на изобретение 2410764 С1, 2011. Заявка № 2009137449/14, 09.10.2009.
7. Закс Т.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Соколовский Н.В. Патологическая и гистоструктурная оценка модели кардиопатического типа экспериментального амилоидоза. Влияние мелаксена // Вестник новых медицинских технологий. 2012 Т. 19, № 4.С. 149–152.
8. Склянова М.В., Калягин А.Н., Щербаков Г.И., Зимина И.А. Амилоидоз в практике ревматолога // Сибирский медицинский журнал. 2009. №3. С. 150–152.
9. Соколовский Н.В., Козырев К.М., Закс Т.В. Морфологическая характеристика модели экспериментального генерализованного амилоидоза у крыс // Владикавказский медико-биологический вестник. 2012. Т. 15, № 23. С. 104–108.
10. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Закс Т.В., Кабисов О.Т., Пантелеева Н.В. Патологическая и гистоструктурная оценка модели системного экспериментального амилоидоза // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2012. № 1. Публикация 2-70. URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2012-1/4159.pdf>.

11. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Закс Т.В. Способ профилактики экспериментальной кардиопатии. Патент на изобретение 2531139 С1, 30.04.2013. Заявка № 20142013120239/14, 2013.
12. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Кабисов О.Т. Способ моделирования экспериментальной амилоидной кардиопатии у крыс. Патент на изобретение 2556571 С1, 2015. Заявка №2013155856/14, 16.12.2013.
13. Чехоева Е.Т., Соколовский Н.В., Епхийев А.А. Способ моделирования экспериментальной амилоидной тиреопатии у крыс. Патент на изобретение 2732008 С1, 2020. Заявка № 2020114645, 14.04.2020.
14. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases: assessment, diagnosis, and referral // Heart. 2011. Vol. 97. P. 75–84.

References

1. Belikova AT, Brin VB, Kozyrev KM. Novaya model' eksperimental'nogo amiloidoza [A new model of experimental amyloidosis]. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2011;2(125):12-5. Russian.
2. Belikova AT, Brin VB, Kozyrev KM. Sposob profilaktiki sistemnogo amiloidoza i ego nefropaticheskoy formy u eksperimental'nyh zhivotnyh [A method for the prevention of systemic amyloidosis and its nephropathic form in experimental animals]. Russian Federation Patent na izobretenie № 2473134. 2013. Zayavka № 2011111891/14, 29.03.2011.
3. Brin VB, Belikova AT, Kozyrev KM. Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u zhivotnyh [A method for modeling experimental amyloidosis in animals]. Russian Federation Patent na izobretenie 2446482 С1, 2012. Zayavka № 2010146365/14, 13.11.2010.
4. Brin VB, Belikova AT, Kozyrev KM. Sposob profilaktiki sistemnogo amiloidoza i ego nefropaticheskoy formy u eksperimental'nyh zhivotnyh [Method of prevention of systemic amyloidosis and its nephropathic form in experimental animals]. Russian Federetaion Patent na izobretenie № 247313. 2013. Zayavka № 2011112243/14, 30.03.2011.
5. Gabueva AA, Brin VB, Kozyrev KM. Funkcional'no-morfologicheskaya harakteristika novej modeli amiloidnoj nefropatii u krysov [Functional and morphological characteristics of a new model of amyloid nephropathy in rats]. Vestnik MANEB. 2010;15(2):77-80. Russian.
6. Gabueva AA, Brin VB, Kozyrev KM. Sposob profilaktiki sistemnogo amiloidoza i ego nefropaticheskoy formy u eksperimental'nyh zhivotnyh [Method of prevention of systemic amyloidosis and its nephropathic form in experimental animals]. Russian Federation Patent na izobretenie 2410764. С1, 2011. Zayavka № 2009137449/14, 09.10.2009.
7. Zaks TV, Brin VB, Kozyrev KM, Sokolovskij NV. Patofiziologicheskaya i gistostrukturnaya ocenka modeli kardipaticheskogo tipa eksperimental'nogo amiloidoza [Pathophysiological and histostructural assessment of a model of the cardiopathic type of experimental amyloidosis. The effect of melaxen]. Vliyanie melaksena. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2012;19(4):149-52. Russian.
8. Sklyanova MV, Kalyagin AN, SHCHerbakov GI, Zimina IA. Amiloidoz v praktike vracha [Amyloidosis in the practice of a rheumatologist]. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2009;3:150-2. Russian.
9. Sokolovskij NV, Kozyrev KM, Zaks TV. Morfologicheskaya harakteristika modeli eksperimental'nogo generalizovannogo amiloidoza u krysov [Morphological characteristics of the experimental generalized amyloidosis model in rats]. Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik. 2012;15(23):104-8. Russian.
10. Sokolovskij NV, Brin VB, Kozyrev KM, Zaks TV, Kabisov OT, Panteleeva NV. Patofiziologicheskaya i gistostrukturnaya ocenka modeli sistemnogo eksperimental'nogo amiloidoza [Pathophysiological and histostructural assessment of the model of systemic experimental amyloidosis]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie. 2012;1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2012-1/4159.pdf>.
11. Sokolovskij NV, Brin VB, Kozyrev KM, Zaks TV. Sposob profilaktiki eksperimental'noj kardipatii [Method of prevention of experimental cardiopathy]. Russian Federetaion Patent na izobretenie № 2531139 S1, 30.04.2013. Zayavka № 20142013120239/14, 2013.
12. Sokolovskij NV, Brin VB, Kozyrev KM, Kabisov OT. Sposob modelirovaniya eksperimental'noj amiloidnoj kardipatii u krysov [A method for modeling experimental amyloid cardiopathy in rats]. Russian Federation Patent na izobretenie 2556571 S1, 2015. Zayavka №2013155856/14, 16.12.2013.
13. CHEkhoeva ET, Sokolovskij NV, Ephiev AA. Sposob modelirovaniya eksperimental'noj amiloidnoj tireopatii u krysov [Method for modeling experimental amyloid thyropathy in rats]. Russian Federation Patent na izobretenie 2732008 S1, 2020. Zayavka №2020114645, 14.04.2020.
14. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases: assessment, diagnosis, and referral. Heart. 2011;97:75-84.

Библиографическая ссылка:

Чехоева Е.Т., Соколовский Н.В., Галаванов Ч.Д. Гистоструктурная характеристика модели экспериментального тиреопатического амилоидоза // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-6.pdf> (дата обращения: 09.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-6*

Bibliographic reference:

Chekhoeva ET, Sokolovsky NV, Galavanov ChD. Gistostrukturnaya harakteristika modeli jeksperimental'nogo tireopaticheskogo amiloidoza [Histostructural characteristic of the model experimental thyreopathic amyloidosis]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jun 09];3 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-6

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>