

ИЗУЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ФОРМИРОВАНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ НА ЭТАПЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

Усманова Т. Э., Ильченко Ф. Н., Кубышкин А. В., Мальченко А. Г.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Усманова Тамара Эскандеровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии №2, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: tamila.asp.doc@mail.ru

For correspondence: Tamila E. Usmanova, PhD, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: tamila.asp.doc@mail.ru

Information about authors:

Usmanova T. E., <http://orcid.org/0000-0001-5050-9487>

Ilchenko F. N., <http://orcid.org/0000-0003-3703-6595>

Kubishkin A. V., <http://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

Malchenko A. G., <http://orcid.org/0000-0003-0747-0956>

РЕЗЮМЕ

Несмотря на достижения современной диагностики заболеваний молочных желез (МЖ), проблема эффективности хирургического лечения пациентов с доброкачественными узловыми образованиями молочных желез (ДУОМЖ), а также вопросы профилактики рецидивов в послеоперационном периоде остаются актуальными. Цель исследования: изучение во взаимосвязи иммуногистохимических (ИГХ) маркеров (индекс пролиферации Ki-67, рецепторы к эстрогену (ER), общий лейкоцитарный антиген CD45) с целью определения их роли как прогностических маркеров формирования ДУОМЖ для повышения эффективности хирургического лечения этих пациентов. Материал и методы. В исследование было включено 38 пациентов с ДУОМЖ. Всем больным на дооперационном этапе проводили трепан-биопсию узлового образования МЖ. ИГХ исследование биоптатов МЖ выполняли по стандартизированной методике с использованием серийных парафиновых срезов толщиной 4-5 мкм на автостейнере DAKO. Результаты. Средний возраст больных составил $31,72 \pm 0,81$ лет. После изучения результатов гистологического исследования ДУОМЖ было определено 2 клинические группы: 1 группа (n=23) – ДУОМЖ, ассоциированные с воспалением, 2 группа (n=15) – ДУОМЖ без воспалительных изменений в тканях. В ДУОМЖ 1-й группы выявили наибольшую экспрессию клеток CD45+, а также значимое повышение экспрессии индекса пролиферации Ki-67 и увеличение пула клеток, имеющих рецепторы к эстрогену. Обсуждение. Хроническое воспаление и превалирование эстрогенов в тканях МЖ повышают риск неблагоприятного исхода гиперпластических изменений как в послеоперационном периоде (возникновение рецидивов ДУОМЖ), так и на этапе диспансерного наблюдения пациенток (малигнизации ДУОМЖ). Заключение. ИГХ маркеры (CD45, Ki-67, ER) можно считать прогностически значимыми локальными маркерами в формировании и прогрессировании гиперпластических процессов в тканях МЖ. Патогенетически обоснованный подход к лечебно-диагностической тактике у больных с ДУОМЖ может значительно снизить риск рецидивов узловой патологии МЖ в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: молочные железы, доброкачественные узловые образования молочной железы, иммуногистохимия, воспалительная реакция, трепан-биоптат.

STUDY OF LOCAL GROWTH FACTORS OF NODULAR FORMATIONS OF THE BREAST AT THE STAGE OF PREOPERATIVE EXAMINATION

Usmanova T. E., Ilchenko F. N., Kubyshekin A. V., Malchenko A. G.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Despite the achievements of modern diagnostics of breast diseases, the problem of the effectiveness of surgical treatment of patients with benign nodular formations of the breast (BNFB), as well as the issues of prevention of relapses in the postoperative period remain relevant. Aim: to study the relationship between immunohistochemical (IHC) markers (proliferation index Ki-67, estrogen receptors (ER), common leukocyte antigen CD45) in order to determine their role as prognostic markers of BNFB formation to improve the effectiveness of surgical treatment of these patients. Material and methods. The study included 38 patients with BNFB. All patients underwent preoperative trephine biopsy of nodular formation in the breast. IHC examination of BNFB biopsy specimens was performed according to a standardized method using serial paraffin sections 4-5 μ m thick on a DAKO autostainer. Results. The average age of patients was $31,72 \pm 0,81$ years. After studying the results of the histological examination of the BNFB, 2 clinical groups were determined: group 1 (n=23) – BNFB, associated with inflammation, group 2 (n=15) – BNFB without inflammatory changes in tissues. In the BNFB of the 1st group,

the highest expression of CD45+ cells was revealed, as well as a significant increase in expression of the Ki-67 proliferation index and an increase of the pool of cells with estrogen receptors. Discussion. Chronic inflammation and prevalence of estrogens in breast tissues increase the risk of unfavorable outcome of hyperplastic changes both in the postoperative time (recurrence of BNFB) and at the stage of dispensary observation of patients (malignancy of BNFB). Conclusion. IHC markers (CD45, Ki-67, ER) can be considered prognostically significant local markers in the formation and progression of hyperplastic processes in the breast tissues. Pathogenetically substantiated approach to treatment and diagnostic tactics in patients with BNFB can significantly reduce the risk of relapses of nodular pathology of the breast in the postoperative period.

Key words: breast, benign nodular formations of the breast, immunohistochemistry, inflammatory reaction, trephine biopsy.

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает занимать лидирующие позиции среди всех онкологических заболеваний и представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. РМЖ является наиболее распространенной гормонозависимой опухолью репродуктивной системы женщины [1; 2].

Наряду с неуклонным ростом количества женщин с РМЖ, отмечается и повышение уровня заболеваемости женского населения любых возрастных категорий доброкачественными узловыми образованиями молочных желез (ДУОМЖ), что является не менее значимой проблемой здравоохранения [3]. Несмотря на достижения современной диагностики заболеваний молочных желез (МЖ), проблема эффективности хирургического лечения пациентов с ДУОМЖ, а также вопросы профилактики рецидивов в послеоперационном периоде остаются актуальными. В клинической практике сохраняется подход к лечебной тактике ДУОМЖ, включающий только лишь оперативное вмешательство, при этом не раскрываются и не решаются вопросы этиопатогенеза формирования гиперпластических изменений в МЖ. На сегодняшний день достаточно глубоко изучены вопросы взаимосвязи гормонального дисбаланса в организме женщины и возникновения патологических изменений в МЖ. При этом основным фактором принято считать избыточную эстрогенную стимуляцию в сочетании с недостаточностью прогестеронового влияния [3; 4; 5]. При этом нередко у больных с узловой патологией в МЖ уровень эстрадиола в крови бывает в пределах референсных значений [6].

Следовательно, нельзя исключить присутствие других патогенетических механизмов, которые повышают риск возникновения гиперпластических и дистрофических изменений в тканях МЖ с формированием диффузной или узловой формы мастопатии. В настоящее время большинство исследований в этом направлении связано с поиском для больных с РМЖ диагностических методов, направленных на определение ИГХ, гистологической и молекулярно-генетической характеристики опухоли, изучением тканевых маркеров формирования гиперпластических изменений при ДУОМЖ [7; 8].

В связи с выше сказанным целью нашего исследования было изучить во взаимосвязи такие иммуногистохимические (ИГХ) маркеры как индекс пролиферации Ki-67, рецепторы к эстрогену и общий лейкоцитарный антиген CD45 с определением их роли как прогностических маркеров формирования ДУОМЖ для повышения эффективности хирургического лечения этих пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения цели исследования были изучены результаты уточняющего морфологического обследования 38 пациентов с ДУОМЖ, прошедших лечение на базе хирургического отделения Клинического медицинского многопрофильного центра Св. Луки КФУ им. В. И. Вернадского. Проведенное исследование одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол №11 от 16.11.2023 г.)

Для исследования использован материал, полученный при проведении толстоигольной биопсии узловых новообразований МЖ. Для определения группы контроля в работу был взят аутопсийный материал женщин репродуктивного возраста, не имеющих в анамнезе и по результатам аутопсии патологию в МЖ.

Трепан-биопсию выполняли с 5-го по 10-й день менструального цикла. Для проведения толстоигольной биопсии использовали биопсийный пистолет фирмы «Bard Magnum», иглы длиной 16 см 14 G или 12 G, аппарат УЗИ Toshiba Xario SSA-660A с линейными датчиками 7,5 и 10,0 МГц для ультразвуковой навигации во время проведения процедуры.

Критерии включения в исследование были следующие: репродуктивный возраст больных; клинические признаки ДУОМЖ, подтвержденного на дооперационном этапе результатами УЗИ, маммографии.

Критериями исключения явились: возраст больных; диагноз РМЖ по результатам объективного и инструментального (УЗИ, маммография) исследования; период беременности или лактации.

При проведении гистологического исследования трепан-биоптатов ДУОМЖ оценивали

структурные компоненты железистого слоя МЖ (железистые дольки, жировые включения, млечные протоки, фиброзная ткань) и их соотношение между собой. Отдельно изучили степень патологических изменений в тканях ДУОМЖ, таких как воспаление и пролиферацию протокового эпителия. Для подтверждения степени выраженности воспалительных изменений в тканях ДУОМЖ провели ИГХ определение экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45.

Для проведения ИГХ исследования биоптатов ДУОМЖ выполняли серию парафиновых срезов толщиной от 4 до 5 мкм с фиксацией их на покрытые полизином адгезивные стекла. После этого стекла размещали в автостейнере (Dako Autostainer Instruments). Процесс демаскировки антигенов проводили в условиях камеры Паскаля (время экспозиции – 3 минуты) с повышением температуры до 115°C с дальнейшим ее постепенным снижением [9]. С помощью цифровой камеры OLYMPUS C 5050Z, установленной на микроскопе OLYMPUS CX 41, выполнены качественные фотографии микропрепаратов.

ER на клетках определили по результатам ИГХ реакции с применением первичных кроличьих моноклональных антител к рецепторам эстрадиола (Clone SP1).

Для выявления пула клеток лимфоидного ряда ИГХ реакцию выполняли с применением мышинного моноклонального антитела к рецепторам общего лейкоцитарного антигена CD45 (Clone 2B11 + PD7/26).

Результаты ИГХ исследования оценивали с учётом распределения в препарате и определения общего количества клеток с трансмембранной экспрессией CD45+ в строме МЖ.

Пролиферативную активность изучали с помощью моноклональных антител Ki-67 (клон MIB-1), которые способны распознавать ядерный антиген в пролиферативных клетках. Присутствие антигена Ki-67 характерно только для активных делящихся клеток [1; 9; 10].

Все полученные результаты были проанализированы с помощью лицензированного программного обеспечения «Statistica 12» (StatSoft Inc.). Критерий Шапиро-Уилка применили для анализа проверки распределения на нормальность, W-критерий Вилкоксона - для сравнения центральных тенденций двух независимых выборок, критерий Крускала-Уоллиса - для множественного сравнения данных различных ИГХ маркеров в группах исследования, критерий Даннета – для сравнения групп исследования с группой контроля, T-критерий Стьюдента – для сравнения средних двух независимых выборок при нормальном распределении. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все больные – женщины репродуктивного возраста, от 15 до 49 лет. Средний возраст больных составил $31,72 \pm 0,81$ лет.

По результатам морфологического исследования трепан-биоптатов ДУОМЖ было выделено 2 клинические группы. 1 группа исследования ($n=23$) – ДУОМЖ с воспалительными изменениями в тканях. Воспаление в тканях было подтверждено позитивной реакцией общего лейкоцитарного антигена CD45. Значимое присутствие маркера CD45 выявлено в клетках воспалительного инфильтрата тканей МЖ - лейкоцитах и лимфоцитах. Воспалительный инфильтрат наиболее часто визуализировали вокруг железистых структур и в строме тканей ДУОМЖ. Экспрессия маркера CD45 составила $134,3 \pm 8,4$ % клеток лимфоидного ряда в исследуемых полях зрения (рис 1, табл. 1).

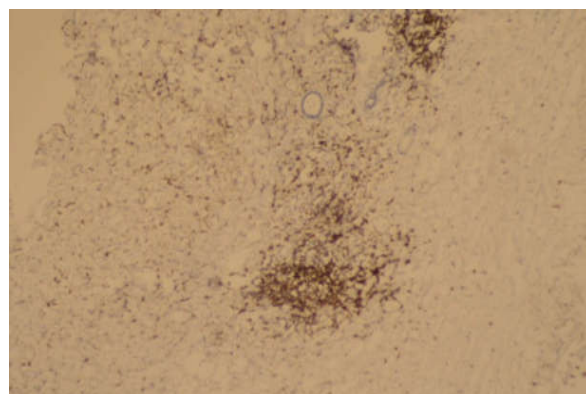


Рис. 1. Выраженная экспрессия маркера CD45 в строме и вокруг железистых структур в группе 1. ИГХ. Система визуализации EnVision™ FLEX+ Ув. x 100
Fig. 1. High expression of CD45 marker in the stroma and around glandular structures in group 1. IHC. Visualization system EnVision™ FLEX+ Magn. X 100

2-я группа ($n=15$) – это ДУОМЖ без воспалительных изменений в тканях с наличием единичных клеток воспалительного ряда, что подтвердилось низким уровнем экспрессии CD45+ клеток - $9,5 \pm 1,5$ % (в 14,1 раз меньше при сравнении со значениями в 1-й группе исследования) (табл. 1).

Уровень экспрессии CD45+ клеток в группе контроля ($n=10$) составил $2,0 \pm 0,3$ %, что было в 67,15 и 4,75 раз меньше показателя данного маркера воспаления в 1-й и 2-й группе соответственно.

Продолжительность заболевания (от момента выявления узлового образования в МЖ до проведения трепан-биопсии) в 1-й группе исследования составила $19,46 \pm 7,60$ месяцев, во 2-й группе – $14,0 \pm 6,4$ месяцев.

Таблица 1. Уровень экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45 в трепан-биоптатах МЖ у больных с ДУОМЖ (M±m), (%).

Table 1. The level of expression of total leukocyte antigen CD45 in trepan-biopsates of the breast at patients with BNFB (M±m), (%).

№	Группа больных	CD45
1	ДУОМЖ, ассоциированные с воспалением (n=23)	134,3±8,4 */***
2	ДУОМЖ без воспалительных изменений в тканях (n=15)	9,5±1,5*
3	Контроль (n=10)	2,0±0,3

Примечание: 1. * достоверность различий по отношению к контролю; 2. *** — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

Note: 1. * the validity of differences in relation to control; 2. *** — the validity of differences between groups ($p < 0.05$).

Одновременное изучение маркера пролиферации Ki-67 и общего лейкоцитарного антигена CD45 позволило установить прямо пропорциональную связь между воспалением и степенью пролиферативной активности клеток в МЖ при различных состояниях её тканей.

Позитивная ИГХ реакция с Ki-67 в 1-й группе исследования была в пределах от 16 до 37 на 100 эпителиальных клеток, составив $24,6 \pm 1,6$ % позитивных клеток (табл. 2, рис. 2). При проведении анализа экспрессии маркера Ki-67 увидели, что пролиферативная активность наиболее яркой была в многоядном эпителии, выстилающем протоки в ДУОМЖ, ассоциированных с локальными воспалительными изменениями в тканях.

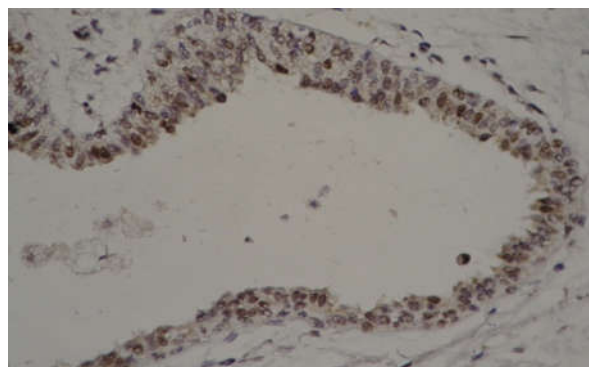


Рис. 2. Экспрессия Ki-67 в группе 1. ИГХ. Система визуализации EnVision™ FLEX+ Ув. X 400

Fig. 2. Ki-67 expression in group 1. IHC. Visualization system EnVision™ FLEX+ Magn. X 400

Во 2-й группе исследования позитивная реакция с Ki-67 была слабо выраженной, в среднем от 3 до 10 позитивных клеток на 100 эпителиальных клеток. Экспрессию Ki-67 визуализировали в протоках с уплощенным эпителием, в одно- и двухрядном эпителии кистозной выстилки, т. е.

митотическую активность наблюдали только в позитивно окрашенных эпителиальных клетках кистозно-расширенных протоков, что составило в среднем $7,4 \pm 1,0$ % (табл. 2).

Следующим этапом было изучение уровня экспрессии рецепторов к эстрогену. Так, в 1-й группе на фоне выраженной воспалительной реакции и высокой пролиферативной активности показатели экспрессии рецепторов к эстрогену составили $167,5 \pm 5,4$ баллов (рис. 3, табл. 2), что было достоверно выше значения в группе контроля — $90,5 \pm 5,3$ баллов и показателя во 2-й группе — $127,6 \pm 5,2$ баллов ($p < 0,05$) (табл. 2).

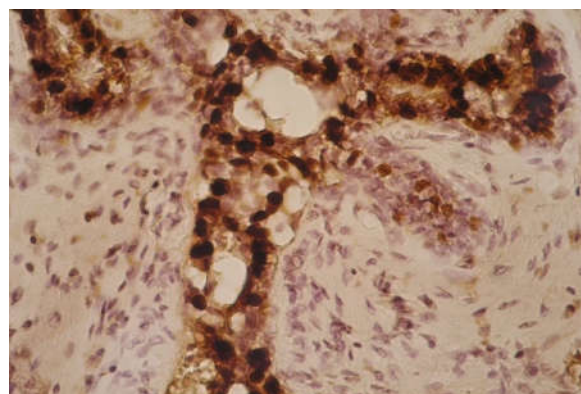


Рис. 3. Экспрессия рецепторов к эстрогену в группе 1. ИГХ. Система визуализации EnVision™ FLEX+ Ув. X 400

Fig. 3. Expression of estrogen receptors in group 1. IHC. Visualization system EnVision™ FLEX+ Magn. X 400

Таким образом, при ДУОМЖ отмечали повышение экспрессии рецепторов к эстрогену, особенно значимое в трепан-биоптатах с воспалительными изменениями в тканях МЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Решающая роль в возникновении узловой патологии в тканях МЖ принадлежит экспрессии ре-

Таблица 2. Уровень экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45, индекса пролиферации Ki-67 и рецепторов к эстрогену в трепан-биоптатах молочных желез у больных с ДУОМЖ (M±m), (баллы).

Table 2. The level of expression of total leukocyte antigen CD45, index of proliferation Ki-67 and estrogen receptors in trepan-biopsates of the breast at patients with BNFB (M±m), (scores).

№	Группа больных	CD45	Ki-67	Рецепторы к эстрогену
1	ДУОМЖ, ассоциированные с воспалением (n=23)	134,3±8,4 */***	24,6±1,6*/***	167,5±5,4*/***
2	ДУОМЖ без воспалительных изменений в тканях (n=15)	9,5±1,5*	7,4±1,0*	127,6±5,2*
3	Контроль (n=10)	2,0±0,3	3,9±0,7	90,5±5,3

Примечание: 1. * достоверность различий по отношению к контролю; 2. * — достоверность различий между группами (p < 0,05).**

Note: 1. * the validity of differences in relation to control; 2. * — the validity of differences between groups (p < 0.05).**

цепторов к эстрогену. Можно предположить, что процесс локальной эстрогенизации тканей МЖ зависит в первую очередь от продолжительности и выраженности воздействия эстрадиола на протоковый и дольковый эпителий. В своем исследовании мы оценили роль и значение других локальных факторов формирования патологии в МЖ.

Так, изучение общего лейкоцитарного антигена CD45 в ДУОМЖ показало, что локальное хроническое воспаление в тканях МЖ можно считать важным фактором промоции и прогрессии пролиферативной активности эпителия протоков и железистых структур долек.

Это подтвердилось значимым усилением экспрессии индекса пролиферации Ki-67 в ДУОМЖ, ассоциированных с воспалением.

При длительно существующей воспалительной реакции наблюдается выраженная аккумуляция в тканях медиаторов воспаления, запускается целый каскад патогенетических механизмов, которые в последующем приводят к изменению функциональной активности клеток с ослаблением их генетической стабильности. Эти процессы в разы повышают риски активации онкогенов с нарушением и ослаблением локальных противоопухолевых защитных механизмов [11-14].

В нашем исследовании индекс пролиферации Ki-67 в ДУОМЖ, ассоциированных с воспалением, превышал в 3,3 и 6,3 раза соответственно его значения в тканях ДУОМЖ с отсутствием воспалительной реакции и в группе контроля в неизмененных тканях МЖ (p < 0,05). У активно пролиферирующих клеток происходило прямо пропорциональное усиление и рецепторной активности в отношении эстрогена. Это всегда приводит к повышению концентрации этого гормона в тканях с дальнейшим усилением в них гиперпластических изменений.

В ДУОМЖ, ассоциированных с воспалением, на фоне самой яркой пролиферативной активности наблюдается выраженная экспрессия рецепторов к эстрогену, которая в нашем исследовании оказалась на 23,8 % выше уровня этого ИГХ маркера в ДУОМЖ без воспаления. Сравнительный анализ уровня экспрессии рецепторов к эстрогену в неизмененных тканях МЖ (группа контроля) и в ДУОМЖ без воспаления показал, что локальный гормональный дисбаланс всегда играет иницирующую роль на этапе первичного формирования гиперпластических изменений в МЖ. Активность этого процесса при повышении в тканях МЖ экспрессии CD45+ пропорционально растет, что подтверждает прогностическое значение локального воспаления в промоции гиперпролиферативных изменений.

Таким образом, на фоне повышения экспрессии маркера CD45 одновременно наблюдается усиление пролиферации эпителия и активация на клетках рецепторов к эстрогенам, что говорит о непосредственной роли воспаления в ремоделировании тканей неизмененной МЖ при формировании патологии и в сформированных ДУОМЖ. Каждый “скачок” уровня экспрессии рецепторов к эстрогенам в МЖ и в ДУОМЖ в последующем может привести к прогностически неблагоприятной неконтролируемой пролиферации клеток с появлением выраженных гиперпластических изменений в тканях.

Хроническое воспаление и превалирование эстрогенов в тканях МЖ повышают риск неблагоприятного исхода гиперпластических изменений как в послеоперационном периоде (возникновение рецидивов ДУОМЖ), так и на этапе диспансерного наблюдения пациенток (малигнизации ДУОМЖ).

Выявленная динамика изменений изученных ИГХ прогностических маркеров (Ki-67, ER) в соотношении с активностью экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45, подтверждает роль локального воспалительного процесса в патогенезе формирования и прогрессировании гиперпластических изменений в ДУОМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с вышеизложенным, такие маркеры, как общий лейкоцитарный антиген CD45, индекс пролиферации Ki-67, и экспрессию рецепторов к эстрогену, можно считать прогностически значимыми в формировании и прогрессировании гиперпластических процессов в тканях МЖ. Это указывает на необходимость дополнения оперативного вмешательства при ДУОМЖ патогенетически обоснованной консервативной терапией, которая будет включать противовоспалительное лечение и коррекцию состояний, сопровождающихся в организме женщины абсолютной или относительной гиперэстрогенией. Патогенетически обоснованный подход к лечебно-диагностической тактике у больных с ДУОМЖ сможет значительно снизить риск рецидивов узловых патологий МЖ в послеоперационном периоде.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сазонов С. В., Бриллиант А. А., Бриллиант Ю. М. Стандарт иммуногистохимического исследования уровня пролиферации рака молочной железы. Клеточные технологии-практическому здравоохранению: сборник статей IV межрегиональной научно-практической конференции; Декабрь 7, 2017; Екатеринбург. URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/2839>. (Дата обращения: 19.04.2021).
2. Сулейманова Д. М., Жолдыбай Ж. Ж., Айнакулова А. С., Аманкулова Ж. Б., Исаева А. М. Рак молочной железы у молодых женщин: адаптированные рекомендации по лучевому обследованию. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021;3:46-52. doi:org/10.17513/mjprfi.13190.
3. Адамян Л. В., Протасова А. Э., Степанян А. А., Алясова А. В. Доброкачественные заболевания молочной железы в фокусе пролиферативной патологии репродуктивной системы. Проблемы репродукции, 2024;30(3):33-42.
4. Медицина молочной железы и гинекологические заболевания. Под редакцией проф. Радзинского В. Е.: Status presens; 2017.
5. Шайкина А. С., Рыжавский Б. Я. Гормональная регуляция молочных желез: морфологические аспекты. Дальневосточный медицинский журнал, 2016;4:109-115.
6. Mansel R. E. Brest pain and nodularity. Benign disorders and diseases of the breast. Elsevier; 2009. doi:org/10.1016/B978-0-7020-2774-1.00012-8.
7. Ездаков Я. М., Гимаев И. А., Тихонов Д. А. Обзор современных представлений о строении и функции эстрогеновых рецепторов, их конформационных изменениях при взаимодействии с агонистами и антагонистами. Universum: химия и биология: электрон. научн. журн. 2017; 9(39). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/5083>. (Дата обращения: 22.08.2017)
8. Завалишина Л. Э., Олюшина Е. М., Андреева Ю. Ю., Кузнецова О. А., Москвина Л. В., Франк Г. А. Обновленные рекомендации CAP по определению молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы. Архив патологии. 2023;85(4):39-46.
9. Diagnostic immunohistochemistry. By Dabbs D. J.: Churchill Livingstone; 2006.
10. Jamaica D. Cass, Sonal Varma, Andrew G. Day, Waheed Sangrar, Ashish B. Rajput, Leda H. Raptis, Jeremy Squire, Yolanda Madarnas, Sandip K. SenGupta, Bruce E. Elliott. Automated Quantitative Analysis of p53, Cyclin D1, Ki67 and pERK Expression in Brest Carcinoma Does Not Differ from Expert Pathologist Scoring and Correlates with Clinico-Pathological Characteristics. Cancers. 2012; 4:725-742. doi:10.3390/cancers4030725.
11. Карапетян О. В., Фомочкина И. И., Зяблицкая Е. Ю., Кубышкин В. А., Коваленко Е. П., Коробова П. Г., Макалиш Т. П., Кубышкин А. В. Состояние локальных маркеров воспаления и апоптоза в эндометрии при гиперплазиях различной степени тяжести. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(3):342-347. doi:org/10.14300/mnnc.2020.15081.
12. Mantovani A., Allavena P., Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008;454:436-444. doi:org/10.1038/nature07205.
13. Георгиева А. Ю., Пасечникова Е. А., Кадомцев Д. В., Максименко С. Д., Порханов В. А., Бодня В. Н., Веревкин А. А., Судаков Д. В. Роль опухолевого микроокружения в механизмах канцерогенеза. Современные проблемы науки и образования. 2025;1. doi:org/10.17513/spno/33892. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33892>. (Дата обращения: 16.05.2025)
14. Алиев Л. Л., Кубышкин А. В., Коваленко Е. П., Литвинова С. В. Динамика уровней половых стероидов и маркеров ассоциированного воспаления на этапах прогрессирования гиперплазии эндометрия. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2015;5(4):8-12.

REFERENCES

1. Sazonov S. V., Brilliant A. A., Brilliant Yu. M. Standard of immunohistochemical study of the level of breast cancer proliferation. Cellular technologies for practical health care: collection of articles of the IV interregional scientific and practical conference; December 7, 2017; Ekaterinburg. URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/2839>. (Accessed: April 19, 2021). (In Russ.).
2. Suleimanova D. M., Zholdybay Zh. Zh., Ainakulova A. S., Amankulova Zh. B., Isaeva A. M. Breast cancer in young women: adapted recommendations for radiation examination. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2021; 3: 46-52. doi: [org/10.17513/mjpf.13190](https://doi.org/10.17513/mjpf.13190). (In Russ.).
3. Adamyan L. V., Protasova A. E., Stepanyan A. A., Alyasova A. V. Benign diseases of the mammary gland in the focus of proliferative pathology of the reproductive system. Problems of reproduction, 2024; 30 (3): 33-42. (In Russ.).
4. Medicine of the mammary gland and gynecological diseases. Edited by prof. Radzinsky V. E.: Status presens; 2017. (In Russ.).
5. Shaikina A. S., Ryzhavsky B. Ya. Hormonal regulation of the mammary glands: morphological aspects. Far Eastern Medical Journal, 2016; 4: 109-115. (In Russ.).
6. Mansel R. E. Brest pain and nodularity. Benign disorders and diseases of the breast. Elsevier; 2009. doi:[org/10.1016/B978-0-7020-2774-1.00012-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-2774-1.00012-8).
7. Ezdakov Ya. M., Gimaev I. A., Tikhonov D. A. Review of modern concepts of the structure and function of estrogen receptors, their conformational changes during interaction with agonists and antagonists. Universum: chemistry and biology: electronic. scientific journal. 2017; 9(39). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/5083>. (Accessed: August 22, 2017). (In Russ.).
8. Zavalishina L. E., Olyushina E. M., Andreeva Yu. Yu., Kuznetsova O. A., Moskvina L. V., Frank G. A. Updated CAP guidelines for defining molecular biological subtypes of breast cancer. Archives of Pathology. 2023;85(4):39-46.
9. Diagnostic immunohistochemistry. By Dabbs D. J.: Churchill Livingstone; 2006. (In Russ.).
10. Jamaica D. Cass, Sonal Varma, Andrew G. Day, Waheed Sangrar, Ashish B. Rajput, Leda H. Raptis, Jeremy Squire, Yolanda Madarnas, Sandip K. SenGupta, Bruce E. Elliott. Automated Quantitative Analysis of p53, Cyclin D1, Ki67 and pERK Expression in Brest Carcinoma Does Not Differ from Expert Pathologist Scoring and Correlates with Clinico-Pathological Characteristics. Cancers. 2012;4:725–742. doi:[10.3390/cancers4030725](https://doi.org/10.3390/cancers4030725).
11. Karapetyan O. V., Fomochkina I. I., Zyablitskaya E. Yu., Kubyshev V. A., Kovalenko E. P., Korobova P. G., Makalish T. P., Kubyshev A. V. The state of local markers of inflammation and apoptosis in the endometrium in hyperplasia of varying severity. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2020;15(3):342-347. doi:[org/10.14300/mnnc.2020.15081](https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15081). (In Russ.).
12. Mantovani A., Allavena P., Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008;454:436–444. doi:[org/10.1038/nature07205](https://doi.org/10.1038/nature07205).
13. Georgieva A. Yu., Pasechnikova E. A., Kadomtsev D. V., Maksimenko S. D., Porkhanov V. A., Bodnya V. N., Verevkin A. A., Sudakov D. V. The role of tumor microenvironment in the mechanisms of carcinogenesis. Modern problems of science and education. 2025; 1. doi:[org/10.17513/spno/33892](https://doi.org/10.17513/spno/33892). URL:<https://science-education.ru/ru/article/view?id=33892>. (Accessed: May 16, 2025). (In Russ.).
14. Aliev L. L., Kubyshev A. V., Kovalenko E. P., Litvinova S. V. Dynamics of sex steroid levels and markers of associated inflammation at stages of endometrial hyperplasia progression. Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2015;5(4):8-12. (In Russ.).