



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

3 (77) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

3 (77)

2025

март

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.02.2025, Accepted: 03.03.2025, Published: 09.03.2025

УДК 618.11–006.6–091.8:576.524

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПРЕССИИ Е-КАДХЕРИНА, Р-КАТЕНИНА И ЦИТОКЕРАТИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ИНФИЛЬТРИРУЮЩЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алимходжаева Л.Т. <https://orcid.org/0000-0003-3625-0135>

Ахмаджанова О.М. E-mail: doclola_71@mail.ru

Республика специализированной онкологии и радиологии научно-практический медицинский центр Узбекистан г. Ташкент, ул. Фароби, 383 +998(71) 246-05-13 Эл. почта:

info@cancercenter.uz

✓ **Резюме**

По мнению большинства специалистов, прогноз инфильтрирующего рака молочной железы (ИРМЖ) определяется его ранней диагностикой, что требует проведения тщательного скрининга среди женщин из группы повышенного риска, к которым относятся, в первую очередь, пациентки с предопухолевыми поражениями молочной железы. Метод иммуногистохимия в последние годы стал широко использоваться исследователями при изучении рака молочной железы в целях ранней диагностики и прогнозирования. Однако в большинстве опубликованных исследований, использовавших этот метод, ограниченное число маркеров не позволяет в полной мере уточнить биологический профиль изучаемых заболеваний, отсутствуют данные о прогностической значимости, не определен комплексный алгоритм диагностики, сочетающий морфологические и иммуногистохимия критерии.

Ключевые слова: Рак молочной железы, иммуногистохимия, дисплазия, инвазия.

ИНФИЛЬТРАТИВ КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ ДИАГНОСТИКАСИ ВА БАШОРАТЛАШИДА Е-КАДХЕРИНА, Р-КАТЕНИНА ВА ЦИТОКЕРАТИНЛАР ИФОДАСИНИНГ МОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Алимходжаева Л.Т. <https://orcid.org/0000-0003-3625-0135>

Ахмаджанова О.М. E-mail: doclola_71@mail.ru

Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Узбекистан г. Ташкент, ул. Фароби, 383 тел: +998(71) 246-05-13 Email: info@cancercenter.uz

✓ **Резюме**

Кўпчилик мутахассисларнинг фикрига кўра, инфильтрацион кўкрак беzi саратони башорати унинг эрта таъхиси билан белгиланади, бу биринчи навбатда кўкрак беzi рак олди касалликлари бўлган беморларни ўз ичига олган хавфи юқори бўлган аёллар орасида эҳтиёткорлик ва скринингни талаб қилади. Сўнгги йилларда кўкрак беzi саратонини ўрганишида иммуногистокимё усули тадқиқотчилар томонидан эрта таъхис қўйиши ва башорат қилиш учун кенг қўлланила бошланди. Бироқ, ушбу усулдан фойдаланган ҳолда нашир этилган кўпгина тадқиқотларда чекланган миқдордаги маркерлар ўрганилаётган касалликларнинг биологик йўналишини тўлиқ аниқлаштиришга имкон бермайди, уларнинг башоратли аҳамияти тўғрисида маълумотлар йўқ ва морфологик ҳамда иммуногистокимёвий мезонларни бирлаштирган кенг қамровли диагностика алгоритми аниқланмаган.

Калит сўзлар. Кўкрак беzi саратони, иммуногистокимё, дисплазия, инвазия.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE EXPRESSION OF E-CADHERIN, P-CATENIN AND CYTOKERATINS IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF INFILTRATING BREAST CANCER

Alimkhodzhayeva L.T. <https://orcid.org/0000-0003-3625-0135>
Akhmadzhanova O.M. E-mail: doclola_71@mail.ru

Republic of specialized oncology and radiology scientific and practical medical center Uzbekistan
g. Tashkent, ul. Farobi, 383 tel: +998(71) 246-05-13 Email: info@cancercenter.uz

✓ Resume

According to most experts, the prognosis of infiltrating breast cancer (IRCC) is determined by its early diagnosis, which requires careful screening among women at increased risk, which primarily includes patients with precancerous breast lesions. In recent years, the immunohistochemistry method has become widely used by researchers in the study of breast cancer for early diagnosis and prognosis. However, in most published studies using this method, a limited number of markers does not allow us to fully clarify the biological profile of the diseases under study, there is no data on their prognostic significance, and a comprehensive diagnostic algorithm combining morphological and immunohistochemical criteria has not been defined.

Keywords: Breast cancer, immunohistochemistry, dysplasia, invasion.

Актуальность

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) продолжает занимать первое место по частоте возникновения среди злокачественных новообразований у женщин и является одной из основных причин смертности от онкологических заболеваний. Частота возникновения молочной железы составляет не более 0,2–0,3% от общей его частоты [7]. При изучении последних исследований по заболеваниям молочной железы, нами выявлено что не так много было сделано работ, которые дают четкие рекомендации по диагностике и лечению, а также по прогнозированию ИРМЖ, ввиду чего данное исследование представляется актуальным и интересным как в плане клинической, так и практической онкологии [7,8]. В последние годы интенсивно разрабатываются вопросы верификации и определения прогностического значения так называемых прединвазивных поражений молочной железы, среди которых выделяют тяжелую дисплазию, рак in situ молочной железы (carcinoma in situ - CIS), рак с началом инвазии и инфильтрации [5]. Эти заболевания существенно отличаются друг от друга по течению и риску последующего развития инвазивного рака. Е-кадгерин, Р-катенин и высокомолекулярные цитокератины считаются наиболее информативными маркерами, позволяющими провести дифференциальный диагноз между протоковыми и дольковыми инфильтрациями молочной железы [9,10]. В связи с этим, экспрессия данных протеинов исследовалась нами с целью подтверждения морфологического диагноза и определения их диагностической специфичности. В первую очередь, к маркерам дифференциальной диагностики относится Е-кадгерин, трансмембранный протеин, являющийся белком адгезии. Потеря мембранной экспрессии Е-кадгерина считается характерным признаком дольковой инфильтрации, в то время как большинство протоковых карцином и диспластических поражений, так же, как и нормальный протоковый эпителий, интенсивно экспрессируют белок. Тем не менее, изредка встречающаяся потеря экспрессии Е-кадгерина клетками протоковой карциномы, также, как и аберрантная экспрессия протеина при дольковых инфильтрациях, может вести к диагностическим ошибкам [11]. В таких случаях ряд исследователей использует дополнительные маркеры, такие, как высокомолекулярный цитокератин, специфичный для клеток дольковой инфильтрации, и альфа, бета и гамма-катенины, характерные для протоковых клеток. Иммуногистохимический метод (ИГХ) позволяет не только определить гистогенетические особенности раковых поражений молочной железы, экспрессию гормональных рецепторов, различных онкопротеинов, пролиферативную активность, но и выявить наличие минимальной инвазии и инфильтрации, зачастую существенно меняя прогноз заболевания. Выше изложенное свидетельствует о высокой актуальности проблемы разработки критериев верификации инфильтративных заболеваний

молочной железы для онкологии и патологической анатомии и определяет необходимость проведения настоящей работы.

Целью нашего исследования явилась разработка новых критериев дифференциального диагноза вариантов интраэпителиальной инфильтрации молочной железы на основе применения комплексного морфологического метода исследования с применением оптимальной панели маркеров для улучшения качества диагностики и оценки риска развития инфильтративного рака молочной железы.

Материал и методы

В основу нашего исследования мы взяли результаты ретроспективного обследования 182 пациенток, проходивших лечение в нашем центре РСНПМЦО и Р с 2019 по 2024 годы с раком молочной железы. По результатам морфологического исследования больные были разделены на 4 группы (таблица 1). В первую группу вошли 62 пациентки (34,1 %) с тяжелой дисплазией, которую обозначали далее, как «дисплазия». Вторую группу составила 71 пациентка (39,0 %) с протоковой карциномой *in situ*, в дальнейшем обозначенную как «внутри протоковый рак». В третью группу были включены 28 женщин (15,4 %) с дольковой карциномой *in situ*, далее обозначенную как «внутридольковый рак». В четвертую группу вошла 21 пациентка (11,5 %) с карциномой *in situ* с началом инвазии и инфильтрации, эта группа обозначалась как «микроинвазивный рак».

Таблица 1.

Распределение пациенток по группам

Группы	Абс.	%
Дисплазия	62	43,1
Протоковая карцинома <i>in situ</i>	71	39,0
Дольковая карцинома <i>in situ</i>	28	15,4
Микроинвазия, инфильтрация	21	11,5
Всего	182	100

Материал для исследования методом иммуногистохимии фиксировали 10 % нейтральным формалином в течение 24 ч, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37°C в течение 18 ч. Восстановление антигенной активности проводили в миниавтоклаве «2100 Retrieval» («Pick Cell») при 121° С в течение 20 мин и последующем остывании в течение 90 мин. Восстановление проводили в цитратном буфере pH 6,0 или в трис-ЭДТА-буфере pH 9,0, для некоторых антител использовалась протеазная обработка. В качестве детекционной системы применяли систему «EnVision» («Dako»), в качестве хромогена - диаминобензидин и АЕС. Для получения результатов, пригодных для количественной обработки, реакции проводили с помощью автоматического иммуногистостейнера «Autostainer Dako». Интенсивность реакций, локализованных в цитоплазме и на мембранах клеток, оценивали полуколичественным способом по балльной шкале от 0 до 3 с помощью анализатора изображения «Leica Q550»: 0 - отсутствие реакции, 1 - слабая реакция, - умеренная реакция, - сильная реакция. Результаты реакций с антигенами, имеющими ядерную локализацию оценивали путем подсчета количества окрашенных ядер на 100 ядер в 3 полях зрения, полученные результаты выражали в процентах. Обработку данных проводили на персональном компьютере в программе «Статистика» (Statsoft, Inc). Сравнительный анализ параметрических признаков проводился с помощью критерия Стьюдента, непараметрических количественных признаков проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерии хи-квадрат (χ^2) и Фишера. Для определения наличия и количественной характеристики выраженности связи между отдельными структурно-функциональными показателями проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результат и обсуждения

При дисплазии в 31 случае (50,0 %) процесс располагался в правой молочной железе, у 27 женщин (43,6 %) в левой молочной железе и в 4 случаях (6,4 %) поражение было двухсторонним. При внутрипротоковой карциноме значимых различий в расположении патологического процесса не наблюдалось, у 35 пациенток (49,3 %) поражение было обнаружено в левой молочной железе и в 36 случаях (50,7 %) - в правой. Аналогичная картина наблюдалась и при инфильтративном микроинвазивном раке *in situ*: в 10 (47,6 %) случаях очаг поражения располагался слева, 10 (47,6 %) - справа и в одном случае (4,8 %) поражение было двухсторонним. При внутридольковом раке в 12 случаях (42,9 %) патологический процесс располагался слева, а в 16 случаях (57,1 %) - справа. Локализации процесса представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение пациенток по локализации процесса

Группы	Правая МЖ Абс. %	Левая МЖ Абс. %	Обе МЖ Абс. %
Дисплазия (n=62)	31 50,0	27 43,6	4 6,4
Протоковая карцинома <i>in situ</i> (n=71)	36 50,7	35 49,3	- -
Дольковая карцинома <i>in situ</i> (n=28)	16 57,1	12 42,9	- -
Микроинвазивный, инфильтрирующий рак (n=21)	10 47,6	10 47,6	1 4,8
Всего (n=182)	93 51,1	84 46,2	5 2,7

В нашем исследовании экспрессия Е-кадгерина была выявлена во всех образцах дисплазии (100%), в 68 образцах внутрипротокового рака (95,7%), и в 19 образцах микроинвазивного и инфильтрирующего рака (90,4%). В большинстве случаев протокового рака *in situ* уровень экспрессии был оценен как 3+ (66 образцов, 93%) и лишь в 2 случаях оценивался как 2+. Рис. 1 представляет характерную картину полномембранного окрашивания с антителами к Е-кадгерину при типичной внутрипротоковой карциноме. Три случая, при котором экспрессия Е-кадгерина отсутствовала, были первоначально охарактеризованы как высокодифференцированная протоковая карцинома *in situ* солидного строения по морфологическим критериям, однако иммуногистохимическое исследование позволило отнести их в группу внутридольковых карцином.

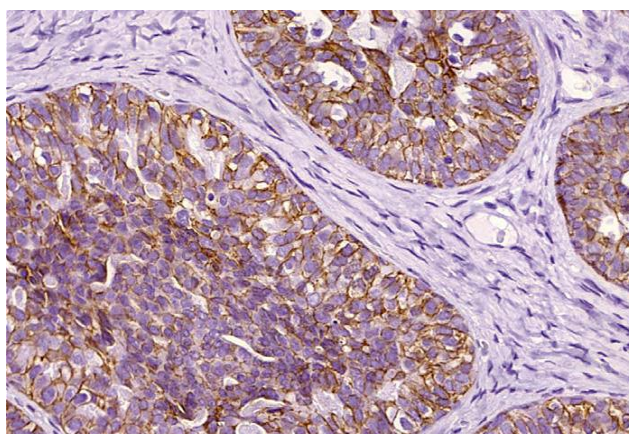


Рис 1. Положительная экспрессия Е-кадгерина в протоковой карциноме *in situ*. x400

Во всех случаях классической внутридольковой карциномы первого типа (19 случаев, 68%) определялось полное отсутствие экспрессии Е-кадгерина. Среди 9 случаев, квалифицированных при морфологическом исследовании как внутридольковый рак с выраженной клеточной атипией (второго типа), были выявлены 4 случая (44,4%)

полномембранного окрашивания клеток. В трех случаях интенсивность окрашивания была оценена как 3+, в одном случае - как 2+. Случай, определенный как обладающий смешанными морфологическими признаками, также показал выраженную экспрессию Е-кадгерина, расцененную как 3+. В целом, окрашивание на Е-кадгерин отсутствовало в 23 случаях морфологически диагностированного долькового рака (82%). Полученные результаты представлены на Рис. 2.

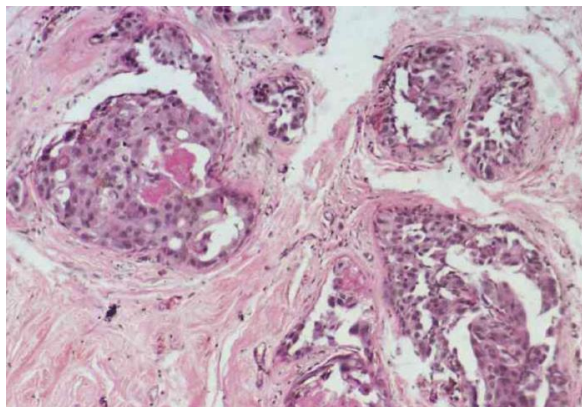


Рис.2. Экспрессия Е-кадгерина в исследованных образцах.

Такая же тенденция была отмечена и при определении экспрессии (3- катенина при различных типах предраковых поражений молочной железы. Достоверно чаще Р-катенин определялся при дисплазиях и внутрипротоковом раке (в 98% и 95,7% случаев), а также при микроинвазивном, инфильтрирующем раке - в 89% случаев. Полученные результаты представлены на Рис 3.

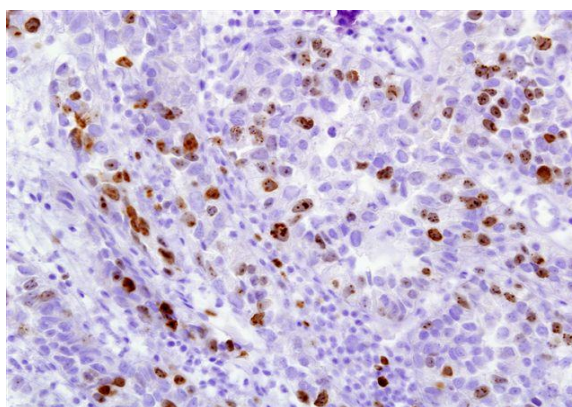


Рис. 3. Экспрессия Р-катенина в исследованных образцах.

Позитивное окрашивание было получено в 2 из 3 внутрипротоковых карцином, негативных по экспрессии Е-кадгерина, что подтвердило протоковую природу этих поражений. В одном случае экспрессия Р-катенина также не определялась, этот случай был, таким образом, квалифицирован как внутридольковая карцинома. В двух из 4 случаев дольковой карциномы *in situ* с aberrантной экспрессией Е-кадгерина была обнаружена экспрессия р-катенина, что позволило отнести эти опухоли к внутрипротоковым, несмотря на первичный морфологический диагноз. В 2 случаях окрашивание на Р-катенин было негативным. При оценке полученных результатов было отмечено, что позитивное окрашивание выявлялось в большинстве случаев классической дольковой карциномы *in situ* (16 случаев из 19, 84%), а его интенсивность варьировала от 2+ до 3+ Позитивное окрашивание опухолевых клеток на высокомолекулярный цитокератин отмечалось в 14% случаев внутрипротоковой карциномы (10 случаев из 71), причем в четырех случаях окрашивание было интенсивным. Из этих четырех случаев в одном отсутствовала экспрессия Е-кадгерина и 3-катенина, что позволило дополнительно подтвердить дольковую природу опухоли. В целом, экспрессия

высокомолекулярного цитокератина выявлялась при дольковой карциноме *in situ* достоверно чаще ($p=0.0006$). При микроинвазивном раке экспрессия высокомолекулярного цитокератина была найдена лишь в 1 случае (4,7%) с гистологической структурой долькового рака, однако окрашивание было неравномерным и оценивалось как +1 и +2 балла в разных зонах опухоли. Полученные результаты представлены на Рис 4.

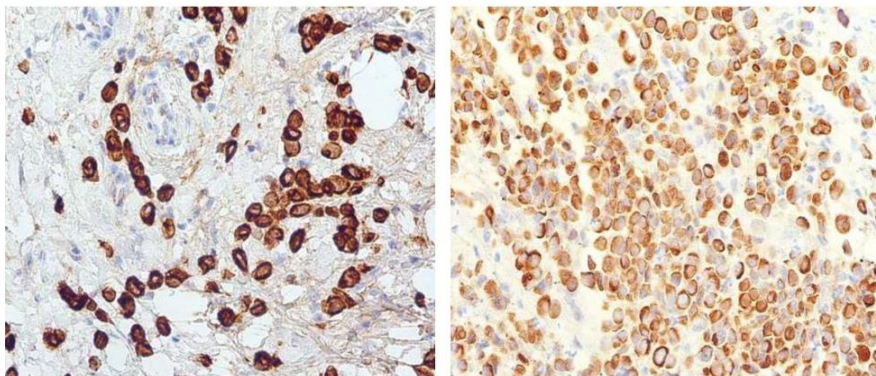


Рис. 4 . Позитивная цитоплазматическая экспрессия в опухолевых клетках молочной железы общих цитокератинов (слева) и высокомолекулярных цитокератинов (справа)

Кроме того, было оценена иммуногистохимическая реакция с антителами к цитокератинам 5/6 и 14 типов, которая выполнялась не только для проведения дифференциальной диагностики между протоковой гиперплазией и раком *in situ*, но и для выявления базальноклеточной дифференцировки. Было выявлено, что экспрессия цитокератинов 5/6 и 14 типов достоверно чаще выявляется при дисплазиях (38 случаев, или 56% случаев), 71 причем характерной является рассеянная экспрессия протеина разной степени выраженности. При исследовании карцином *in situ* были получены следующие данные: положительная экспрессия цитокератина 5/6 типов определялась в 3 случаях внутрипротокового и 1 случае внутридолькового рака. Экспрессия цитокератина 14 типа - дополнительно в 1 случае протоковой карциномы *in situ* (кроме 3 случаев, в которых экспрессия СК 5/6 и СК14 выявлялась одновременно) и в 1 случае внутридольковой карциномы (кроме одного случая, где экспрессия СК 5/6 и СК14 была одновременной). Экспрессия цитокератинов 5/6 и 14 была обнаружена в 4 случаях протоковой и 2 случаях дольковой карциномы *in situ*, что составило 5,6% и 7,1% соответственно. В остальных случаях эти протеины экспрессировались только миоэпителиальными клетками. Рис 5.

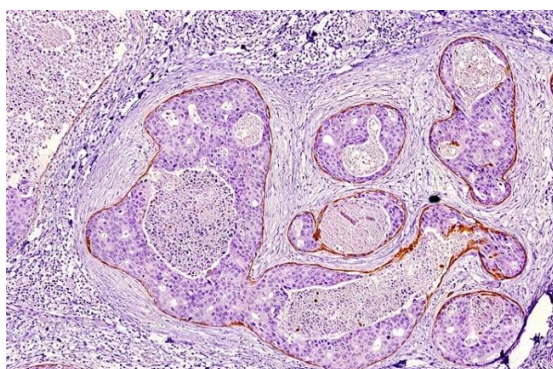


Рис. 5 Экспрессия цитокератинов 5/6 типов миоэпителиальными клетками в случае внутрипротоковой карциномы *in situ*. x200.

Заключение

Таким образом, экспрессия цитокератинов 5/6 и 14 типов достоверно чаще наблюдается при дисплазиях ($p=0.0005$), что позволяет использовать их для дополнительной дифференциальной диагностики дисплазий и высокодифференцированных карцином *in situ*, Е-кадхерин доказал высокую специфичность, как маркер, характерный для внутрипротоковой

карциномы, его экспрессия определялась при этом виде опухолей достоверно чаще ($p=0.0005$). Очевидно, что эти маркеры не могут быть использованы для дифференциальной диагностики между дольковыми и протоковыми карциномами *in situ*, т.к. нет достоверных различий в их экспрессии при данных видах неоплазий. Однако они позволяют дополнительно охарактеризовать поражение: во всех позитивных случаях так же отсутствовала экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону, что позволило отнести их к базальноклеточному типу рака *in situ*. Гистологическое исследование инфильтративных поражений молочной железы следует дополнить оценкой экспрессии иммуногистохимических маркеров. Определение уровней, цитокератинов 5/6, H, циклину D1, E-кадгерину и 3-катенину является важнейшим инструментом дифференциальной диагностики инфильтративного рака молочной железы как независимый фактор оценки инвазивности опухоли.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бессмертный Д.В. Дифференциальные критерии при клинко-морфологических параллелях прогноза рака молочной железы: автореф. дис. Канд. мед. наук. - Ростов/Дону, 2012; 24 с.
2. Бусько Екатерина Александровна Мультипараметрическое ультразвуковое исследование в ранней диагностике и мониторинге лечения рака молочной железы: автореф. дис... докт. мед. наук. - СПб, 2021; 43 с.
3. Ковылина М.В. Клиническая и морфологическая характеристика раковых и предраковых заболеваний молочной железы: автореф. дис... канд. мед. наук.-М., 2007.- 25с .
4. Беркут М.В. Предиктивная роль патоморфологического и молекулярного типирования при радикальном лечении больных раком молочной железы высокого риска. Автореф. дис... канд. мед. наук. 2020; 26 с.
5. Охриц Валерия Евгеньевна Диагностические и прогностические факторы рака молочной железы: Автореф. дис... канд. мед. наук. 2012; 24 с.
6. Kristiansen G. Markers of clinical utility in the differential diagnosis and prognosis of breast cancer. // *Mod Pathol*. 2018 Jan;31(S1):143-155.
7. Perrone G., Altomare V., Zagami M. et al. Caveolin-1 expression in human breast lobular cancer progression // *Mod. Pathol*. 2009;22(1):71-78.
8. Perrone G., Zagami M., Altomare V. et al. COX-2 localization within plasma membrane caveolae-like structures in human lobular intraepithelial neoplasia of the breast // *Virchows Arch*. 2007;451(6):1039-1045.
9. Polom K., Murawa D., Pawelska A., Murawa P. Atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma *in situ* without other high-risk lesions diagnosed on vacuum-assisted core needle biopsy. The problem of excisional biopsy // *Tumori*. 2009;95(1):32-35.
9. Shakhanova Shakhnoza, Rakhimov Nodir, Zaripova Parvina. Breast tumors in adolescent girls // *Journal of Biomedicine and Practice*. 2022;7(3):266-273.
10. Pope T.L., Fechner R.E., Wilhelm M.C. et al. Lobular carcinoma *in situ* of the breast: mammographic features // *Radiology* 1988;168:63-66.
11. Sanguedolce F, Cormio A, Musci G, Troiano F, Carrieri G, Bufo P, Cormio L. Typing the atypical: Diagnostic issues and predictive markers in suspicious breast lesions. // *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017 Aug;54(5):309-325.

Поступила 20.02.2025