

Оптимизация алгоритма диагностики доброкачественных узловых образований молочной железы

Т.Э. Усманова, Ф.Н. Ильченко, А.С. Филатов, А.В. Кубышкин

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
Россия, 295006, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Контакты: Тамила Эскандеровна Усманова tamila.asp.doc@mail.ru

Изучены результаты обследования 76 больных репродуктивного возраста с доброкачественными узловыми образованиями молочных желез (ДУОМЖ). Определение общего лейкоцитарного антигена CD45 в трепанобиоптатах молочной железы, а также протеиназной активности в гомогенатах солидных образований и в пунктатах кист на дооперационном этапе или в постпункционном периоде позволяет выделить группы больных с ДУОМЖ в зависимости от наличия воспалительной реакции в тканях. В ДУОМЖ с воспалительной реакцией в тканях выявлено повышение уровня неспецифических протеиназ и экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45, что сопровождается ростом пролиферативной активности (Ki-67), уровня белков апоптоза (p53, Bcl-2), рецепторов к эстрогену и пролактину.

Ключевые слова: доброкачественные узловые образования молочных желез, диагностика, неспецифические протеиназы, иммуногистохимия, воспаление

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-32-36

Optimization of a diagnostic algorithm for benign breast nodules

T.E. Usmanova, F.N. Il'chenko, A.S. Filatov, A.V. Kubyshkin

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; 5/7 Lenina Boulevard, Simferopol, 295006, Russia

The results of examinations were studied in 76 reproductive-aged patients with benign breast nodules (BBNs). The determination of the leukocyte common antigen CD45 in the trephine biopsy specimens, as well as proteinase activity in the solid tumor homogenates and in the cyst puncture samples in the preoperative stage or the postpuncture period can identify groups of patients with BBNs in relation to a tissue inflammatory response. BBNs with a tissue inflammatory response showed increases in the level of nonspecific proteinases and in the expression of the leukocyte common antigen CD45, which was accompanied enhanced proliferative activity (Ki-67) and elevated levels of apoptosis proteins (p53 and Bcl-2), and estrogen and prolactin receptors.

Key words: benign breast nodules, diagnosis, nonspecific proteinases, immunohistochemistry, inflammation

Введение

В последние годы отмечается рост заболеваемости доброкачественными узловыми образованиями молочных желез (ДУОМЖ) [1, 2], которые составляют 80 % среди выявляемой узловой патологии молочных желез (МЖ) [3].

Проблема выбора оптимальной тактики хирургического лечения ДУОМЖ остается актуальной, так как не до конца решены вопросы дифференцированной уточняющей диагностики [4–7]. Усовершенствование диагностики доброкачественных заболеваний МЖ до настоящего времени в первую очередь было направлено на изучение вопросов этиологии дисгормональных расстройств, патогенетических взаимосвязей с фоновой патологией [8, 9]. Одновременно проводится активный поиск диагностических методик, направленных на изучение факторов и механизмов формирования патологии МЖ на местном уровне

с определением морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли для установления прогностических маркеров рака МЖ [10].

Последнее десятилетие в медицинской науке характеризуется активным изучением патогенеза развития опухолевого процесса на фоне воспаления [11]. Установлено, что воспаление, ассоциированное с опухолевым ростом, может предрасполагать к малигнизации, так как является важным фактором промоции и прогрессии патологии [12, 13]. Однако исследование воспалительной реакции в тканях МЖ во взаимосвязи с экспрессией основных иммуногистохимических (ИГХ) маркеров [14] и показателями протеиназ-ингибиторной системы (ПИС) [15, 16] для оценки ее роли в патогенезе формирования и прогрессии опухоли при ДУОМЖ является недостаточным.

Цель исследования – усовершенствовать алгоритм диагностики ДУОМЖ.

Материалы и методы

Изучены результаты обследования 76 больных репродуктивного возраста (15–49 лет) с ДУОМЖ на базе хирургического отделения Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского») в течение 2006–2013 гг. Средний возраст больных составил $30,50 \pm 0,88$ года. В 38 случаях диагностировали кисты, солидные узловые образования (фиброаденомы, узловые мастопатии) выявлены у 38 пациенток.

В диагностический комплекс обследования больных с узловой патологией МЖ на дооперационном этапе или в постпункционном периоде помимо стандартных методов исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ, маммография, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) с цитологическим исследованием) нами были включены: трепанобиопсия; биохимический метод определения компонентов ПИС (эластазоподобная активность (ЭПА), трипсиноподобная активность (ТПА), анти-триптическая активность (АТА), кислотостабильные ингибиторы (КСИ)) в пунктатах кист или гомогенатах тканей трепанобиоптатов; ИГХ-исследование трепанобиоптата (общий лейкоцитарный антиген CD45, апоптотические белки p53 и Vcl-2, индекс пролиферации Ki-67, рецепторы к эстрогену, прогестерону, пролактину).

До проведения хирургического лечения во всех случаях на 5–10-й день менструального цикла выполняли физикальное обследование, а также УЗИ с помощью цифрового ультразвукового сканера экспертного класса Toshiba Xario SSA-660A с линейными датчиками (7,5 и 10,0 МГц). Маммографию проводили в прямой и боковой проекциях на 3–12-й день менструального цикла на маммографе МАММОМАТ 1000 (Siemens, Германия) согласно стандартам маммографического исследования по возрасту женщин.

ТАПБ с последующим цитологическим исследованием аспирированного материала выполнена 38 больным с кистами МЖ. Цитологическое исследование при кистах МЖ было дополнено изучением компонентов ПИС в пунктате для оценки воспалительных изменений. Трепанобиопсия при солидных ДУОМЖ выполнена 38 больным под ультразвуковой навигацией с использованием толстой иглы с помощью аппарата Magnum для забора тканевого материала. Это позволило на дооперационном этапе провести ИГХ-исследование и биохимическое определение компонентов ПИС для изучения особенностей экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза, рецепторов к стероидным гормонам в зависимости от выраженности в тканях МЖ экспрессии маркеров воспаления – общего лейкоцитарного антигена CD45 и уровней ЭПА и ТПА.

Биологическим материалом для исследования компонентов ПИС в солидных ДУОМЖ являлся гомогенат, изготавливаемый из трепанобиоптатов. Исследование неспецифических протеиназ и их ингибиторов проводилось по методикам, разработанным центральной научно-исследовательской лабораторией Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (КФУ им. В.И. Вернадского), в отделе экспериментальной патологической физиологии.

Для выполнения морфологического исследования трепанобиоптатов МЖ в целях обзорной окраски гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. ИГХ-исследование трепанобиоптатов и интраоперационного материала проводили по стандартизированной методике с использованием серийных парафиновых срезов толщиной 4–5 мкм на адгезивных стеклах, покрытых полизином (Menzel-Glaser, Германия), на автостейнере Dako. ИГХ-исследование осуществляли с помощью системы визуализации EnVision™ FLEX+, High pH (Dako Autostainer/Autostainer Plus), Code K8024, предназначенной для работы на автостейнере (Dako Autostainer Instruments). Демаскировку антигенов проводили в камере Паскаля в течение 3 мин с нарастающей температурой до 115 °С и последующим постепенным ее снижением.

Все полученные результаты были подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев. Для проверки распределения на нормальность использовали критерий χ^2 и W-критерий Шапиро–Уилка, сравнение центральных тенденций 2 независимых выборок с использованием W-критерия Вилкоксона и сравнение средних 2 независимых выборок по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

На основании клинического, ультразвукового и маммографического исследований выделены больные с кистами и солидными ДУОМЖ, которые по результатам цитологического исследования, определения в тканях экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45, уровня неспецифических протеиназ и их ингибиторов были распределены соответственно на группы: кисты с воспалением ($n = 20$) и кисты без воспаления ($n = 18$); солидные ДУОМЖ с воспалением ($n = 23$) и солидные ДУОМЖ без воспаления ($n = 15$).

Результаты изучения патогенетической роли воспаления в кистах МЖ показали, что при его наличии наблюдается резкий рост протеиназной активности – ЭПА до уровня $7,57 \pm 0,46$ мкМ/мл-мин и ТПА до $7,92 \pm 0,51$ мкМ/мл-мин, что на 53,5 и 40,3 % соответственно превышает данные показатели в группе кист МЖ без воспаления ($p < 0,05$). Для уровня АТА, способной ингибировать ТПА, также отмечен достоверный

рост по сравнению с группой без воспалительных изменений – до значения $10,35 \pm 0,55$ мкМ/мл·мин (на 60,8 %; $p < 0,05$), что, вероятно, обусловлено усиленной экссудацией с проникновением сывороточных ингибиторов в полость кисты. Однако для КСИ, выступающих в роли местного потенциала защиты и подавляющих протеиназную активность, в кистах МЖ с воспалительным компонентом было характерно снижение уровня до $1,06 \pm 0,13$ мкМ/мл·мин, что на 12,4 % меньше данного показателя в группе кист без воспаления. Полученные результаты исследования ПИС в кистозном содержимом свидетельствуют о важном патогенетическом значении локальной воспалительной реакции в формировании кист МЖ. Наличие воспаления в кистах МЖ приводит к дисбалансу в ПИС со значительным сдвигом равновесия в ней в сторону протеиназного компонента на фоне снижения активности ингибиторного потенциала, в первую очередь локальных КСИ. Дисбаланс в ПИС способствует прогрессированию метаболических нарушений на клеточном уровне, что приводит к усилению воспалительно-деструктивного процесса в эпителии внутренней выстилки кистозной полости. Прогрессирование воспалительно-деструктивных изменений в эпителии кист МЖ, вероятно, является причиной нарушения целостности защитной капсулы, выполняющей «барьерную» функцию, которое влечет за собой увеличение в размерах кистозных образований. Поэтому можно предположить, что риск малигнизации эпителиальной выстилки кистозного образования и возникновения рецидивных кист МЖ повышается при развитии выраженных пролиферативных изменений на фоне длительного воспалительного процесса.

В случае солидных ДУОМЖ в качестве маркеров воспаления использовали определение уровня экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45 и протеиназ (ЭПА, ТПА). Контрольная группа при проведении ИГХ- и биохимического исследований была представлена секционным материалом 10 женщин, умерших от другой патологии. При изучении воспалительной реакции на дооперационном этапе в тканях трепанобиоптатов 38 больных определено, что в ДУОМЖ с воспалением (1-я группа, $n = 23$) наблюдается рост уровня CD45 до значения $134,3 \pm 8,4$ % клеток лимфоидного ряда в исследуемых полях зрения при увеличении микроскопа $\times 200$, что было достоверным по отношению к показателям в тканях трепанобиоптатов ДУОМЖ без воспаления (2-я группа, $n = 15$) – $9,5 \pm 1,5$ % и в группе контроля – $2,0 \pm 0,3$ % CD45⁺-клеток ($p < 0,05$), значения которых были меньше в 14 и 67 раз соответственно (рис. 1). На фоне высокой экспрессии CD45 в 1-й группе наблюдалось параллельное повышение пролиферативной активности эпителия – положительная реакция с Ki-67 была

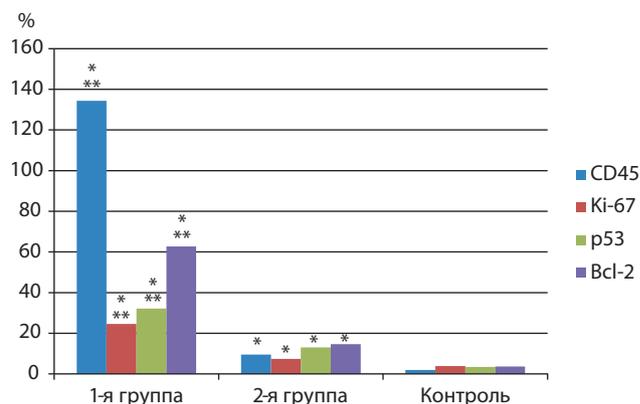


Рис. 1. Уровни экспрессии маркеров пролиферации (Ki-67), апоптоза (p53, Bcl-2), общего лейкоцитарного антигена CD45. Здесь и на рис. 2, 3: * – достоверность различий по отношению к контролю ($p < 0,05$); ** – достоверность различий между группами ($p < 0,05$)

характерна для $24,6 \pm 1,6$ % клеток, что в 3,3 и 6,3 раза соответственно достоверно превышало значение маркера в тканях ДУОМЖ без воспаления и в контроле ($p < 0,05$; см. рис. 1). Такая же динамика касалась апоптотических белков: высокая экспрессия общего лейкоцитарного антигена CD45 сопровождалась ростом уровней маркера апоптоза p53 и антиапоптотического белка Bcl-2 до значений $32,2 \pm 1,9$ % и $62,7 \pm 2,6$ % положительных клеток соответственно, что почти в 10 и 17 раз превышало показатели группы контроля ($3,4 \pm 0,7$ % и $3,7 \pm 0,6$ % положительных клеток), а также в 2,5 и 4,3 раза соответственно было больше уровней экспрессии во 2-й группе ($13,1 \pm 1,5$ % и $14,6 \pm 1,4$ % положительных клеток) ($p < 0,05$; см. рис. 1).

При анализе рецепторов к стероидным гормонам на фоне воспалительной реакции установлено достоверное повышение экспрессии рецепторов к эстрогену до $167,5 \pm 5,4$ балла по отношению к значениям в группе контроля – $90,5 \pm 5,3$ балла и в тканях МЖ без воспаления – $127,6 \pm 5,2$ балла ($p < 0,05$; рис. 2).

Уровень экспрессии рецепторов к прогестерону в 1-й группе составил $68,5 \pm 2,5$ балла, во 2-й группе – $75,6 \pm 3,9$ балла, что было меньше значений группы контроля на 25,4 и 17,7 % соответственно ($p < 0,05$; см. рис. 2).

Для уровня экспрессии рецепторов к пролактину в обеих группах было характерно незначительное достоверное повышение по отношению к показателям группы контроля: при высокой экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45 – $108,5 \pm 3,4$ балла, в группе с низким уровнем воспалительной реакции – $97,7 \pm 3,3$ балла ($p < 0,05$; см. рис. 2). Такая динамика изменений основных ИГХ-маркеров пролиферации, апоптоза и уровня рецепторов к стероидным гормонам, которые проходили параллельно и прямо пропорционально повышению уровня экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45, доказывает патогенетическую роль воспаления

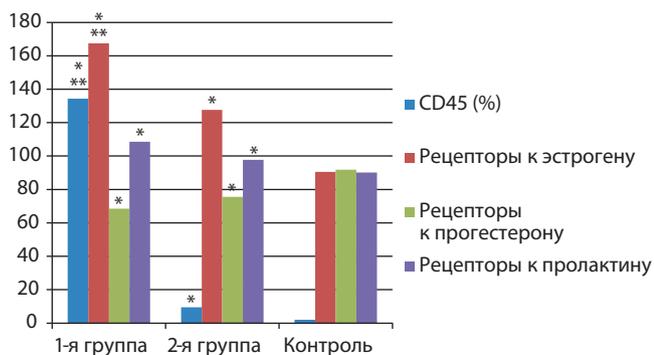


Рис. 2. Уровни экспрессии рецепторов к стероидным гормонам (баллы)

в формировании и прогрессировании патологии при ДУОМЖ.

В гомогенатах трепанобиоптатов ДУОМЖ в 1-й группе также был определен рост ЭПА до уровня $7,72 \pm 0,35$ мкМ/мл·мин, что превышало на 64,2 % уровень указанной протеиназы во 2-й группе – $2,76 \pm 0,37$ мкМ/мл·мин и на 66,3 % в группе контроля – $2,60 \pm 0,29$ мкМ/мл·мин ($p < 0,05$; рис. 3). Уровень ТПА в гомогенатах трепанобиоптатов 1-й группы достиг значения $6,81 \pm 0,39$ мкМ/мл·мин, что на 44,1 % превысило указанную активность во 2-й группе ($3,81 \pm 0,39$ мкМ/мл·мин) и на 70,2 % в группе контроля ($2,03 \pm 0,22$ мкМ/мл·мин) ($p < 0,05$; см. рис. 3).

Повышение протеиназной активности, которое происходило на фоне воспаления, не компенсировалось увеличением ингибиторного потенциала, наоборот, наблюдалось снижение выраженности местного потенциала защиты – КСИ до уровня $3,48 \pm 0,29$ мкМ/мл·мин, что на 35,9 и 70,2 % соответственно было меньше показателя в тканях ДУОМЖ без воспаления – $5,43 \pm 0,43$ мкМ/мл·мин и в группе контроля – $11,68 \pm 0,74$ мкМ/мл·мин ($p < 0,05$; см. рис. 3). При этом уровень АТА в 1-й группе составил $18,88 \pm 0,76$ мкМ/мл·мин, что на 35,1 и 38,9 % соответственно превышало показатели 2-й группы – $12,25 \pm 0,56$ мкМ/мл·мин и группы контроля – $11,54 \pm 0,93$ мкМ/мл·мин (см. рис. 3).

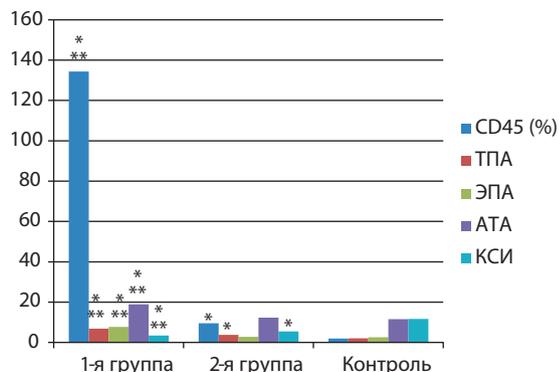


Рис. 3. Уровни неспецифических протеиназ и их ингибиторов (компонентов ПИС) в гомогенатах трепанобиоптатов (мкМ/мл·мин)

Таким образом, при солидных ДУОМЖ на местном уровне, как и в кистах МЖ, происходит нарушение баланса между компонентами ПИС в сторону превалирования протеиназной активности, наиболее ярко выраженное на фоне воспалительной реакции, диагностированной в гомогенатах тканей и пунктатах. При этом наблюдается дефицит местного ингибиторного потенциала (КСИ), который не может подавить протеиназную активность (ЭПА, ТПА) и сдерживать в равновесии ПИС. Протеиназная активность, не сдерживаемая КСИ, приводит к прогрессированию воспалительных изменений в тканях ДУОМЖ, ассоциированных с воспалением, что, в свою очередь, также способствует прогрессивному росту уровня протеиназ и т.д. Уровень насыщенности компонентами ПИС пунктатов и гомогенатов тканей при ДУОМЖ в комплексе можно рассматривать как индикатор выраженности воспаления на местном уровне (маркер воспаления), а также в качестве прогностического признака прогрессирования патологии (деструкция стенки кистозной полости, увеличение кист в размерах), рецидивирования (повторное наполнение полости пунктированной кисты МЖ, рецидив фиброаденомы и узловой мастопатии) и возможной малигнизации.

Учитывая эти факторы, мы предполагаем, что в формировании и прогрессировании ДУОМЖ, помимо дисгормональных нарушений в организме больной в виде преимущественно гиперэстрогении, немаловажную роль играет воспалительный процесс в тканях МЖ, на фоне которого происходит усиление пролиферативных изменений (рост экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и апоптотических белков p53 и Bcl-2) и повышение уровня экспрессии рецепторов к эстрогену и пролактину. В связи с этим можно рассматривать уровень экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45 и протеиназную активность в качестве маркеров воспалительной реакции в тканях МЖ и рекомендовать их для определения прогностических критериев риска рецидивирования и возможной малигнизации ДУОМЖ.

На основании вышеизложенного пациентам с кистами МЖ, кроме клинического обследования, УЗИ (до 40 лет), маммографии (старше 40 лет), пункционной биопсии с цитологическим исследованием пунктата, мы рекомендуем проведение исследования компонентов ПИС в пунктате в целях определения выраженности дисбаланса неспецифических протеиназ и их ингибиторов в зависимости от степени интенсивности воспалительной реакции на локальном уровне. При солидных образованиях, помимо клинического, ультразвукового, маммографического исследований и изучения преморбидного фона, считаем целесообразным выполнение трепанобиопсии под контролем ультразвука с дальнейшим морфологическим исследованием, ИГХ-исследованием маркеров

воспаления и определением компонентов ПИС в гомогенате, приготовленном из тканей трепанобиоптата.

Выводы

1. Дополнение диагностического алгоритма исследованием в трепанобиоптате общего лейкоцитарного антигена CD45, а также протеиназной активности в гомогенатах солидных образований и в пунктатах кист МЖ, которые являются маркерами воспалительной реакции на местном уровне, в комплексе с определением индекса пролиферации Ki-67 и белков апоптоза – p53 и Bcl-2 дает возможность на этапе дооперационного обследования больных или в постпункционном периоде выявить ДУОМЖ, ассоциированные с воспалением.

2. При ДУОМЖ с воспалительной реакцией в тканях МЖ имеет место значительный рост экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45 и уровня протеиназной активности, что сопровождается повышением пролиферативной активности (Ki-67), уровня белков апоптоза (p53, Bcl-2), рецепторов к эстрогену и пролактину. Эти изменения достоверны по отношению к показателям маркеров в группе ДУОМЖ без воспаления в тканях и в группе контроля ($p < 0,05$).

3. Выявление ДУОМЖ, ассоциированных с воспалением, может открыть новые возможности в разработке адекватной патогенетической терапии в целях повышения эффективности хирургического лечения этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лукавенко И.М., Андрищенко В.В., Кононенко Н.Г. и др. Клиническое значение экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и маммаглобина при предопухоловой патологии молочных желез в практике хирурга-маммолога. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень 2013;1(1):100–5. [Lukavenko I.M., Andriushchenko V.V., Kononenko N.G. et al. Clinical value of the expression of estrogen, progesterone and mammaglobine receptors at the pre-tumor pathology of mammary glands in the practice of the mammologist surgeon. Zhurnal klinichnikh ta eksperimental'nikh medichnikh doslidzhen' = Journal of Clinical and Experimental Medical Research 2013;1(1):100–5. (In Ukr.).]
2. Андрищенко В.В., Леонов В.В., Язиков О.В. и др. Онкопластичні операції в лікуванні хворих на полікістоз молочних залоз. Харківська хірургічна школа 2012;3(54):39–42. [Andushchenko V.V., Leonov V.V., Yazikov O.V. et al. Oncoplastic operations in the treatment of patients with the cystic disease of mammary glands. Khar'kivska khirurgichna shkola = Kharkiv Surgical School 2012;3(54):39–42. (In Ukr.).]
3. Зорин Е.А. Малоинвазивные вмешательства при доброкачественных узловых образованиях молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 110 с. [Zorin E.A. Minimally invasive interferences at benign palpable abnormalities of the mammary gland. Thesis ... of candidate of medicine. Moscow, 2008. 110 p. (In Russ.).]
4. Масленникова А.В., Голубятников Г.Ю., Орлова А.Г. и др. Неинвазивный оптический метод оценки кислородного статуса новообразований молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2010;(1):5–10. [Maslennikova A.V., Golubyatnikov G.Yu., Orlova A.G. et al. Non-invasive optical method of the evaluation of the oxygen status of mammary gland tumors. Opukhohli zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System 2010;(1):5–10. (In Russ.).]
5. Дубініна В.Г., Четверіков С.Г., Заволока О.В. та ін. Оптимізація алгоритму діагностики доброякісних вузлових новоутворень молочних залоз. Хірургія України 2013;(4):88–91. [Dubinina V.G., Chetverikov S.G., Zavoloka O.V. et al. Optimization of the algorithm of diagnostics of benign nodular tumors of mammary glands. Khirurgiya Ukraini = Surgery of Ukraine 2013;(4):88–91. (In Ukr.).]
6. Sangma M.B., Panda K., Dasiah S. A clinico-pathological study on benign breast diseases. J Clin Diagn Res 2013;7(3):503–6.
7. Zavoloka A.V. Benign breast tumors diagnosis: recent advances. J Health Sci 2013;3(10):665–74.
8. Овсянникова Т.В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями. Акушерство, гинекология и репродукция 2010;4(2):28–32. [Ovsyannikova T.V. Possibilities for the therapy of dishormonal pathologies of mammary glands at women with gynecologic diseases. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction 2010;4(2):28–32. (In Russ.).]
9. Тагиева Т.Т. Доброкачественные узловые образования молочных желез у женщин репродуктивного возраста. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007;18(4):54–9. [Tagieva T.T. Benign nodular tumors of mammary glands at women of reproductive age. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Herald of N.N. Blokhin RCRC of RAMS 2007;18(4):54–9. (In Russ.).]
10. Боженко В.К., Кудинова Е.А., Мельникова Н.В. и др. Анализ пролиферативной активности и апоптоза при гиперпластических процессах молочной железы. Вестник РНЦПП 2010;10. [Bozhenko V.K., Kudinova E.A., Mel'nikova N.V. et al. Analysis of the proliferative activity and apoptosis at hyperplastic processes of the mammary gland. Vestnik RNCRR = Herald of RNCCR 2010;10. (In Russ.).]
11. Yu H., Kortylewski M., Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumor microenvironment. Nat Rev Immunol 2007;7(1):41–51.
12. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature 2008;454(7203):436–44.
13. Grivennikov S.I., Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. Curr Opin Genet Dev 2010;20(1):65–71.
14. Шайкина А.С., Рыжавский Б.Я., Беков С.В. Иммуногистохимический анализ рецепторов эстрогенов и прогестерона, Ki-67 в молочной железе в норме, при раке и доброкачественных опухолях. Дальневосточный медицинский журнал 2011;(1):34–7. [Shaykina A.S., Ryzhavskiy B.Ya., Bekov S.V. Immuno histochemical analysis of estrogens and progesterone, Ki-67 in the mammary gland in health, at cancer and at benign tumors. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal 2011;(1):34–7. (In Russ.).]
15. Березов Т.Т., Чернов Н.Н., Штиль А.А. и др. Матриксные протеиназы и их тканевые ингибиторы при раке молочной железы. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии 2011;(12):37–44. [Berezov T.T., Chernov N.N., Shtil' A.A. et al. Matrix proteinase and its tissue inhibitors at the mammary gland cancer. Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Issues of the Biologic, Medical and Pharmaceutical Chemistry 2011;(12):37–44. (In Russ.).]
16. Eiseler T., Döppler H., Yan I.K. et al. Protein kinase D1 regulates matrix metalloproteinase expression and inhibits breast cancer cell invasion. Breast Cancer Res 2009; 11(1):R13.