



Морфологические и молекулярно-биологические особенности молочной железы: современный взгляд

Г. А. Демяшкин^{1✉}, Д. В. Белокопытов¹, А. А. Гузик¹, Е. В. Мимуни², В. И. Щекин¹, А. В. Попов², П. В. Шегай³, Ю. В. Самсонов³, Т. Г. Боровая²

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ dr.dga@mail.ru

Аннотация

При идентификации заболеваний молочной железы, дифференциальной диагностике неопухолевых и опухолевых состояний необходимо учитывать иммунофенотипический профиль эпителиоцитов – экспрессию рецепторов к эстрогену, прогестерону, HER2/neu, уровень пролиферативной активности, статус межклеточных контактов, а также состояние иммунокомпетентных клеток и других маркеров. Особенно это актуально для врача-патологоанатома при исследовании биопсийного и операционного материала, а также врача-онколога при разработке тактики лечения и профилактики.

Цель исследования. Обобщение данных специализированной научной литературы о гистологических, молекулярно-биологических, молекулярно-генетических особенностях строения и функционирования молочной железы, ее развитии и гормональной регуляции.

Материал и методы. Поиск литературных источников проводили преимущественно в базах «PubMed», «Google Scholar», «Google Books», «Истина», ограничиваясь датой публикации с 2003 по 2024 гг. Ключевыми словами для поиска являлись: «молочная железа», «люминальный эпителий», «миоэпителиальные клетки», «ER», «PR», «HER2/neu», «двуядерные клетки», «иммуногистохимия», «короноподобные адипоциты», «mammary gland», «breast», «luminal cells», «myoepithelial cells», «ER», «PR», «HER2/neu», «binucleated cells», «immunohistochemistry», «crown-like adipocytes».

Результаты. Для правильной дифференциальной диагностики патологических состояний требуется учитывать особенности строения дольковой единицы концевой протока, изменяющиеся в ходе менструального цикла, беременности и лактации. Также важное диагностическое и терапевтическое значение имеет иммунофенотипический профиль клеток, варьирующий в зависимости от гормонального фона – продукции рецепторов к эстрогену, прогестерону, пролиферативной активности, HER2/neu статуса, наличие межклеточных контактов и т.д. Кроме того, для адекватного функционирования молочной железы необходимы иммунные клетки – они обеспечивают локальный противомикробный и противоопухолевый иммунитет, правильное формирование и инволюцию дольковых единиц концевых протоков, элиминацию погибших клеток и апоптотических телец.

Заключение. Изложенная информация способствует адекватной верификации прежде всего злокачественных новообразований и других заболеваний молочной железы, что необходимо при патологоанатомическом исследовании биопсийного и операционного материала, а также для врача-онколога при назначении специализированной терапии.

Ключевые слова:

молочная железа, люминальный эпителий, миоэпителиальные клетки, ER, PR, HER2/neu, двуядерные клетки, иммуногистохимия, короноподобные адипоциты

Для цитирования: Демяшкин Г. А., Белокопытов Д. В., Гузик А. А., Мимуни Е. В., Щекин В. И., Попов А. В., Шегай П. В., Самсонов Ю. В., Боровая Т. Г. Морфологические и молекулярно-биологические особенности молочной железы: современный взгляд. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2025; 12(1): 99–114. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-7> EDN: EEDPOJ

Для корреспонденции: Демяшкин Григорий Александрович – д.м.н., врач-патологоанатом, заведующий отделом цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
E-mail: dr.dga@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 18.12.2024; одобрена после рецензирования 21.02.2025; принята к публикации 04.03.2025.

© Демяшкин Г. А., Белокопытов Д. В., Гузик А. А., Мимуни Е. В., Щекин В. И., Попов А. В., Шегай П. В., Самсонов Ю. В., Боровая Т. Г., 2025

Morphological and molecular biological features of the mammary gland: a modern view

G. A. Demyashkin^{1✉}, D. V. Belokopytov¹, A. A. Guzik¹, E. V. Mimuni², V. I. Shchekin¹, A. V. Popov², P. V. Shegai³,
Yu. V. Samsonov³, T.G. Borovaya²

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Radiological Centre, Russian Federation

✉ dr.dga@mail.ru

Abstract

When identifying breast diseases, differential diagnosis of non–cancerous and tumor conditions, it is necessary to take into account the immunophenotypic profile of epitheliocytes – the expression of receptors for estrogen, progesterone, HER2/neu, the level of proliferative activity, the status of intercellular junctions, as well as the state of immunocompetent cells and other markers. This is especially important for a pathologist when examining biopsy and surgical material, as well as an oncologist when developing treatment and prevention tactics.

Purpose of the study. Generalization of data from specialized scientific literature on histological, molecular biological, molecular genetic features of the structure and functioning of the mammary gland, its development and hormonal regulation.

Materials and methods. The research for literary sources was carried out mainly by using the PubMed, Google Scholar, Google Books databases, and was limited to the publication date from 2003 to 2024. The following keywords were applied: «mammary gland», «breast», «luminal cells», «myoepithelial cells», «ER», «PR», «HER2/neu», «binucleated cells», «immunohistochemistry», «crown-like adipocytes».

Results. For the correct differential diagnosis of pathological conditions, it is necessary to take into account the structural features of the lobular unit of the terminal duct, which change during the menstrual cycle, pregnancy and lactation. The immunophenotypic profile of cells is also of important diagnostic and therapeutic importance, varying depending on the hormonal background – the production of receptors for estrogen, progesterone, proliferative activity, HER2/neu status, the presence of intercellular contacts, etc. In addition, immune cells are necessary for the adequate functioning of the breast. They provide local anti–infective and anti–tumor immunity, proper formation and involution of lobular units of terminal ducts, elimination of dead cells and apoptotic bodies.

Conclusions. The information provided contributes to the adequate verification of malignant neoplasms and other breast diseases in the first place, which is necessary for the pathological examination of biopsy and surgical material, as well as for an oncologist when prescribing specialized therapy.

Keywords:

mammary gland, breast, luminal cells, myoepithelial cells, ER, PR, HER2/neu, binucleated cells, immunohistochemistry, crown-like adipocytes

For citation: Demyashkin G. A., Belokopytov D. V., Guzik A. A., Mimuni E. V., Shchekin V. I., Popov A. V., Shegai P. V., Samsonov Yu. V., Borovaya T. G. Morphological and molecular biological features of the mammary gland: a modern view. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2025; 12(1): 99–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2025-12-1-7> EDN: EEDPOJ

For correspondence: Grigory A. Demyashkin – Dr. Sci. (Medicine), MD, Pathologist, Head of the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
Address: 125284, Russian Federation, Moscow, 2nd Botkinsky passage, 3
E-mail: dr.dga@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 18.12.2024; approved after reviewing 21.02.2025; accepted for publication 04.03.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Для диагностики заболеваний молочной железы, особенно злокачественных новообразований, необходимо совершенствовать способы исследования, уделяя особое внимание первичному этапу с применением гистологических, молекулярно-биологических и молекулярно-генетических методов. При морфологическом исследовании молочной железы для выявления отличий воспалительных и неопластических поражений, доброкачественных и злокачественных новообразований, а также морфологических проявлений различных мультисистемных и генетических расстройств, необходимо учитывать особенности ее гистологического строения.

Цель исследования – обобщение данных специализированной научной литературы о гистологических, молекулярно-биологических, молекулярно-генетических особенностях строения и функционирования молочной железы, ее развитии и гормональной регуляции.

Анализ литературных источников проводили преимущественно в базах «PubMed», «Google Scholar», «Google Books», «Истина», ограничиваясь датой публикации с 2003 по 2024 гг. Ключевыми словами для поиска являлись: «молочная железа», «люминальный эпителий», «миоэпителиальные клетки», «ER», «PR», «HER2/neu», «двуядерные клетки», «иммуногистохимия», «коронеподобные адипоциты», «mammary gland», «breast», «luminal cells», «myoepithelial cells», «ER», «PR», «HER2/neu», «binucleated cells», «immunohistochemistry», «crown-like adipocytes».

Гистологическое строение молочной железы

Молочная железа – экзокринный орган, расположенный в коже передней грудной стенки, вырабатывающий молозиво и молоко для кормления новорожденных. С эволюционной точки зрения она представляет собой видоизмененную и значительно модифицированную апокринную сальную железу [1–3]. Молочная железа состоит из ареолы и соска, на поверхность которого открываются выводные протоки 15–20 долей, рыхлая волокнистая соединительная ткань делит их на множество долек, состоящих из дольковых единиц концевых протоков (ДЕКП) (рис. 1) [2–4]. Структурные компоненты ДЕКП: концевые протоки (ацинусы); внутридольковые млечные протоки; внутридольковая строма.

Паренхима молочной железы

Молочная железа является трубчато-альвеолярной, состоит из млечных синусов, междольковых и внутридольковых млечных, а также концевых протоков (ацинусов), выстланных на большем своем протяжении двуслойным эпителием – наружным (люминальным) и внутренним (миоэпителиальным) (рис. 2). Только небольшой участок млечного синуса, которым он открывается на поверхность соска, покрыт многослойным плоским ороговевающим эпителием [4]. В неактивном состоянии эпителиоциты кубической или призматической формы, со светлой эозинофильной цитоплазмой, а также они содержат одинаковые округлые ядра. Миоэпителиальные клетки отлича-

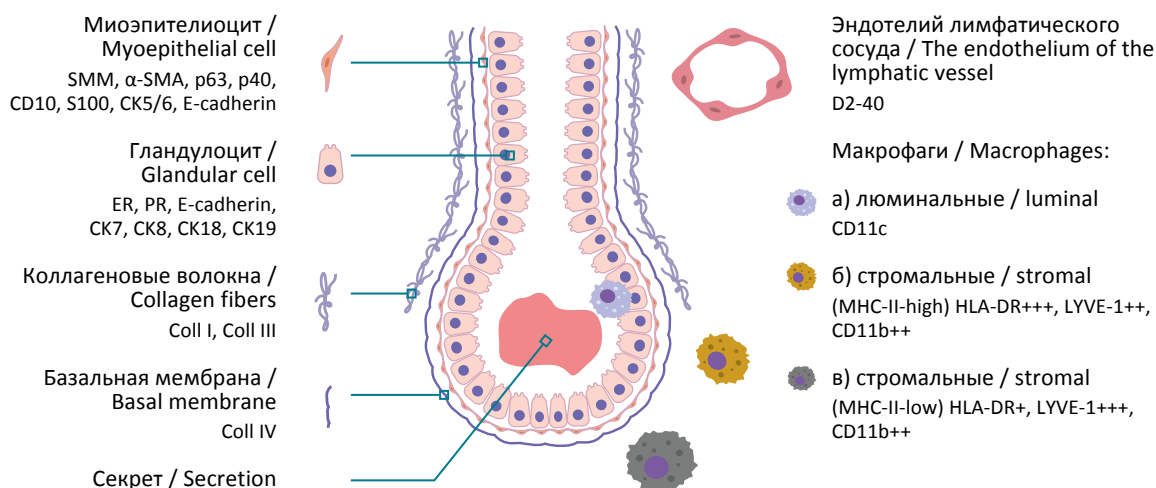


Рис. 1. Клеточный состав дольковой единицы концевой протока, иммуногистохимическая характеристика. Изображение создано с помощью biorender.com.

Fig. 1. Cellular composition of the lobular unit of the terminal duct, immunohistochemical characteristics. The image was created using biorender.com.

ются от них более уплощенной или «биполярной» формой ядер – веретенновидные, реже – крупные со светлой цитоплазмой и «голыми» ядрами (как при микроаденозе) [3]. При рутинном гистологическом исследовании слой миоэпителиальных клеток может быть трудноразличим, что создает ложную морфологическую картину однослойного эпителия. Базально расположенный слой – миоэпителиальный, прилежит с одной стороны к базальной мембране, а с другой формирует корзинообразную сеть, охватывающую эпителиальный слой кубических или цилиндрических клеток.

При малигнизации железы базальный слой эпителия отсутствует, и именно этот критерий позволяет отличить доброкачественное новообразование молочной железы (например, фиброаденома) от злокачественного (рак) [4].

Строма молочной железы

Строма молочной железы неоднородна по своему тканевому и клеточному составу. Выделяют внутридольковую и междольковую строму [1, 3].

Междольковая стрема малоклеточна, большая ее часть представлена пучками коллагеновых волокон и гладкомышечных клеток, а также значительным количеством жировой ткани. Волокнистые тяжи междольковой стромы разделяют молочную железу на доли. Некоторые из этих тяжей соединяются с дермой, их называют поддерживающими или Куперовыми связками. Млечные протоки за пределами долек окружены стромой, богатой эластическими волокнами. Иногда в междольковой стреме встречаются гигантские многоядерные клетки, функция которых остается малоизученной.

Внутридольковая стрема – рыхлая, фиброваскулярная, гормон-чувствительная. Ее отличительными чертами являются наличие большого количества лимфоцитов, плазмочитов, макрофагов, тучных клеток и др., а также тонких коллагеновых волокон, ретикулина и ряда кровеносных сосудов мелкого калибра. Как правило, внутридольковая стрема обладает мукоидными свойствами (позитивная окраска на альциановый синий). Отличие внутридольковой стромы концевых протоков от междольковой – почти полное отсутствие эластических волокон.

Большинство морфологов при анализе гистоархитектоники и клеточного состава молочной железы учитывают «правило двоек». Два типа эпителиоцитов – люминальные и базальные (миоэпителиоциты); два типа стромального компонента – междольковый (периканаликулярный) и внутридольковый (интраканаликулярный); два вида протоков – выводной долевой проток и терминальные дольково-протоковые единицы [3, 4].

Сосково-ареолярный комплекс

Сосок – коническое выпячивание на поверхности молочной железы, необходимое для кормления ребенка, окружен ареолой – пигментированной зоной [1]. Сосок и ареола покрыты многослойным плоским ороговевающим эпителием, характеризующимся большим количеством пигментных клеток, проникающим глубоко в подлежащий сосочковый слой дермы, а также наличием множества сальных, потовых и модифицированных молочных желез (железы Монтгомери). Последние формируют небольшие возвышения на поверхности ареолы, наиболее явно выступающие при беременности, предполагается, что они вырабатывают защитный секрет, регулирующий pH кожи и подавляющий бактериальный рост [2]. Кроме того, в эпидермисе соска могут встречаться светлые клетки с доброкачественными цитологическими характеристиками – это либо светлые кератиноциты, либо клетки Токера [4]. Непосредственно под зоной ареолы в толще молочной железы располагаются специализированные структуры – млечные синусы, являющиеся расширениями млечных протоков, где секрет накапливается в промежутках между актами кормления. В 15 % случаев в области сосково-ареолярного комплекса можно обнаружить дольки молочной железы [3]. Строма сосково-ареолярного комплекса представлена плотной неоформленной волокнистой соединительной тканью, в толще которой радиально, циркулярно, а также вдоль млечных протоков и синусов расположены пучки гладкомышечных клеток [2].

Морфологические возрастные изменения молочной железы

Пубертат и менструальный цикл

В пубертатном периоде под действием эстрогена и прогестерона увеличивается объем молочной железы за счет пролиферации эпителия, стромальных мезенхимальных клеток и разрастания междольковой жировой ткани. Млечные протоки начинают расти и ветвиться в соединительнотканной строме, а дольковые единицы концевых протоков дифференцируются в динамические функциональные структуры. Однако в отсутствие оплодотворения и имплантации эффект эстрогенов и прогестерона незначителен, так что иногда бывает сложно сказать – незрелая это железа или неактивная. Окончательно протоковая структура формируется только в зрелом возрасте. Иногда с возрастом в дольковых единицах концевых протоков можно обнаружить светлоклеточные изменения. Они являются вариантом нормы и не связаны с беременностью или гормонально-заместительной терапией.

После первичной морфологической перестройки в пубертатном периоде, структура и активность железистой ткани зависит от фазы менструального цикла [2, 5].

Фолликулярная фаза

В фолликулярную фазу под действием эстрогена происходит пролиферация эпителия млечных протоков. Железы представлены тяжами кубических клеток с щелевидным или вовсе отсутствующим просветом. Люминальные клетки с эозинофильной цитоплазмой и темным, центрально расположенным ядром [2–4].

Лютеальная фаза

В лютеальной фазе прогестерон стимулирует рост альвеол. Эпителиальные клетки увеличиваются в высоту и приобретают выпячивания цитоплазмы, выступающие в четко различимый просвет железы, иногда содержащим небольшое количество эозинофильного секрета. Миоэпителиальные клетки становятся вакуолизированными и более светлыми за счет накопления в их цитоплазме большого количества гликогена. Строма молочной железы становится отечной [2–4].

Менструация

Во время последних нескольких дней менструального цикла происходит резкая инволюция и апоптоз эпителия железистого компонента, потому он представлен преимущественно протоковой системой [2–4].

Беременность

Беременность характеризуется значительной трансформацией прежде всего железистого компонента молочной железы: она становится окончательно функционально и морфологически зрелой. Ключевыми эффекторными гормонами в молочной железе до родов остаются эстроген и прогестерон, ее нормальное функционирование обеспечивается также работой тиреоидных, паратиреоидных гормонов, соматотропина и глюкокортикоидов. Данные гормоны стимулируют пролиферацию и дифференцировку железистого эпителия, замещающих стромальный компонент.

Морфологические изменения молочной железы напрямую зависят от триместра беременности:

- первый триместр характеризуется удлинением и ветвлением терминальных протоков. Гландулоциты и миоэпителиальные клетки пролиферируют и активно дифференцируются из стволовых клеток эпителия терминальных протоков.
- второй триместр – происходит дифференцировка альвеол из разрастающихся концов терминальных протоков. Развитие железистой ткани неоднородно и может варьировать даже в пределах одной доли. Клетки – от уплощенной до призматической формы. Плазмциты, лимфоциты и эозинофилы мигрируют во внутридольковую соединительную строму.

- третий триместр начинается с созревания альвеол. Эпителиальные железистые клетки становятся более кубическими с базальной полярностью ядер. В клетках происходит активное развитие гранулярной эндоплазматической сети (ЭПС); их цитоплазма богата секреторными везикулами и липидными каплями. Темпы пролиферации внутридольковой стромы снижаются.

После родов, когда возникает необходимость кормления младенца, усиливается действие пролактина и окситоцина, необходимые для секреции и выведения молока. Несмотря на то, что уровень пролактина планомерно растет на протяжении всей беременности, его биологическая активность подавляется прогестероном. После родов уровень прогестерона снижается и пролактин свободно реализует свой эффект.

Молозиво, выделяемое в первые дни после родов, содержит больше белка, витамина А и различных микроэлементов (натрий, хлор и др.); значительное количество антител (преимущественно секреторный IgA), дающих новорожденному пассивный иммунитет. Однако в молозиве мало липидов, углеводов и калия в сравнении с молоком. Считается, что антитела для молозива вырабатываются лимфоцитами и плазмцитами, инфильтрирующими строму молочной железы во время ее пролиферации и развития, и проникают в просвет желез. Молоко, как и молозиво, тоже богато питательными и биологически активными веществами, но отличается большим содержанием жиров. Белковый и липидный компоненты молока секретируются галактоцитами с помощью мерокриновой и апокриновой секреции соответственно:

- мерокриновая секреция – белковый компонент молока синтезируется в грЭПС, “упаковывается” в мембранные секреторные пузырьки, а затем транспортируется в аппарат Гольджи, после чего высвобождается из клетки путем слияния мембраны везикулы с плазмолеммой;
- апокриновая секреция – липидные везикулы свободно располагаются в цитоплазме, затем сливаются, образуя более крупные капли, они перемещаются к апикальной поверхности клетки, выпячиваются, и, окруженные тонким ободком цитоплазмы, выделяются в просвет железы [1–4].

Регрессия и менопауза

Снижение уровня пролактина и окситоцина приводит к инволюции молочной железы. В нелактующей молочной железе эпителиальный компонент замещается соединительной тканью. В постменопаузе признаки инволюции усиливаются: происходит регрессия паренхимальных дольковых единиц конечных протоков. Железистой ткани становится меньше,

а жировой и фиброзной ткани – больше. Под конец менопаузальной инволюции в молочной железе остаются только небольшие островки паренхимы (ДЕКП), окруженные плотной, гиалинизированной фиброзной тканью [3].

Кровоснабжение, иннервация, лимфоотток

Кровоснабжение молочной железы обеспечивает ветвями подмышечной артерии, внутренней грудной артерии и передних межреберных артерий. Ветви сосудов идут преимущественно вдоль альвеолярных протоков, а достигая альвеол формируют капиллярное ложе. Вены идут зеркально – от капиллярного ложа, вдоль протоков в подмышечную и внутреннюю грудную вены. Лимфатические капилляры дренируют жидкость в подмышечные, подключичные и парастернальные лимфоузлы. Нервы, иннервирующие железу – в передние и латеральные кожные ветви 2–6 межреберных нервов. Нервы несут афферентную и симпатическую импульсацию к и от железы. Секреторная функция железы преимущественно определяется воздействием гормонов, но афферентная импульсация от сосания необходима для рефлекторного выброса пролактина и окситоцина [1, 2].

Иммунофенотипические характеристики молочной железы

Иммуногистохимические исследования молочной железы являются важной частью работы врача-патологоанатома, так как интерпретация их результатов влияет на правильную постановку диагноза: наличия опухолевой инвазии и определение гистологического типа новообразования, молекулярно-генетические характеристики опухоли, определяющие тактику лечения (табл. 1).

Наличие миоэпителиального слоя – важного диагностического критерия – подтверждается с помощью следующих маркеров: p63, p40, SMA, Calponin-1, SMMHC, CD10, а также высокомолекулярными цитокератинами – CK5/6, CK14, CK17. Отсутствие окрашивания свидетельствует об опухолевой инвазии (рис. 3–7). Вторым барьером на пути инвазии опухолевых клеток является базальная мембрана. Ее целостность можно оценить с помощью иммуногистохимической окраски на коллаген 4-го типа. А также, если есть необходимость подтвердить или опровергнуть лимфатическую инвазию, используют антитела к D2–40 (подоплаин) – маркер эндотелия лимфатических сосудов (рис. 8).

При дифференциальной диагностике наиболее часто встречаемых злокачественных новообразований молочной железы в том числе проводят иммуногистохимические реакции на межклеточные контакты, в первую очередь – E-кадгерин. Атипичные клетки

протокового рака зачастую сохраняют межклеточные контакты, а долькового рака, напротив, дисконезивны (рис. 9).

Суррогатный молекулярно-генетический тип рака молочной железы определяется при помощи иммуногистохимического исследования наличия в клетках рецепторов к эстрогену (ER), прогестерону (PR), белка семейства рецепторов эпидермального фактора роста HER2/neu, а индекс пролиферативной активности раковых клеток оценивается по экспрессии Ki-67. Степень представленности этих маркеров в эпителии молочной железы варьирует в зависимости от фазы цикла и возраста. Так, у пременопаузальных женщин наблюдается инвертированное окрашивание: ER-позитивные клетки негативны по Ki-67, и, напротив, ER-негативные клетки позитивны по Ki-67 (рис. 10–13).

Стволовые клетки демонстрируют позитивные реакции на ER, PR, CD44, альдегиддегидрогеназу 1, а негативные или слабопозитивные – с антителами к CD24 [3–6].

Стволовые клетки и клеточная иерархия молочной железы

Молочная железа обладает колоссальными регенеративными возможностями, что отражается в ее способности к циклическим изменениям в ходе менструального цикла, беременности и лактации. Потому вполне логичным было предположение о наличии в молочной железе собственного «камбиального» слоя клеток, аналогичного эпителию органов желудочно-кишечного тракта и эпидермиса. Впервые о стволовых клетках сообщил DeOme с соавторами еще в 1959 г. Однако более точные данные об их функционировании были получены только в XXI веке.

Согласно полученным молекулярно-биологическим и молекулярно-генетическим данным, в молочной железе принято выделять три типа стволовых клеток:

1. Мультипотентные стволовые клетки – прогениторы эпителия железистого и миоэпителиального слоев;
2. Унипотентные клетки-предшественники люминального дифферона – поддерживают популяцию железистых эпителиоцитов;
3. Унипотентные клетки-предшественники миоэпителиального дифферона – поддерживают популяцию миоэпителиальных клеток.

Однако во время беременности, при формировании и разрастании эпителия альвеол, клетки-предшественники миоэпителиального дифферона могут дифференцироваться в люминальные железистые эпителиоциты.

Активность стволовых клеток также регулируется половыми гормонами – эстрогенами и прогестероном. Но их действие опосредовано через стимуля-

Таблица 1. Иммуногистохимический профиль клеток нормальной молочной железы
Table 1. Immunohistochemical profile of normal breast cells

Маркер / Marker	Тип окрашивания / Staining type	ЛК / LC	МК / MC	Описание / Characteristics
Цитокератины низкомолекулярные (НМЦК) / Low molecular weight cytokeratins (LMWC): CK 7, CK 8, CK 18, CK 19	Цитоплазма / Cytoplasm	+	–/+	Цитокератины – промежуточные филаменты цитоскелета эпителиоцитов / Cytokeratins are intermediate filaments of the cytoskeleton of epitheliocytes
Цитокератины высокомолекулярные (ВМЦК) / High molecular weight cytokeratins (HMWC): CK34BE12, 5/6, CK14, CK17	Цитоплазма / Cytoplasm	+/-	+	Люминальные клетки могут быть гетерогенно позитивны на ВМЦК / Luminal cells can be heterogeneously positive for HMWC Миоэпителиальные клетки преимущественно негативны на НМЦК, но могут быть очагово слабопозитивны / Myoepithelial cells can be heterogeneously positive for HMWC
Е-кадгерин / E-cadherin	Мембрана / Membrane	+	+	Маркер межклеточных контактов / A marker of intercellular junctions Позволяет дифференцировать протоковый и дольковый рак молочной железы / Allows differentiation of ductal and lobular breast cancer
α-SMA (гладкомышечный актин) / (smooth muscle actin)	Цитоплазма / Cytoplasm	–	+	Маркер сократительных клеток – миоэпителиоцитов, миофибробластов, пероцитов, гладких миоцитов / A marker of contractile cells – myoepithelial cells, myofibroblasts, pericytes, smooth myocytes
Calponin-1	Цитоплазма / Cytoplasm	–	+	
SMMHC (тяжелые цепи гладкомышечного миозина) / (smooth muscle myosin heavy chains)	Цитоплазма / Cytoplasm	–	+	Маркер сократительных клеток – преимущественно миоэпителиоцитов, и реже – миофибробластов / The marker of contractile cells is mainly myoepithelial cells, and less often myofibroblasts
p40, p63	Ядро / Nucleus	–	+	Маркеры миоэпителиоцитов / Markers of myoepithelial cells Белок семейства гена p53. p40 – изоформа белка p63 / p53 gene protein family. p40 is an isoform of the p63 protein
CD10 (неприлизин) / (nepirysin)	Мембрана / Membrane	–	+	Цинк-зависимая металлопротеиназа, экспрессируемая во множестве тканей. В молочной железе используется для визуализации миоэпителиальных клеток / CD10 is a zinc-dependent metalloproteinase expressed in a variety of tissues. In the mammary gland, it is used to visualize myoepithelial cells
ER	Ядро / Nucleus	+/-	–	Рецептор к эстрогену / Estrogen receptor Люминальные клетки – спорадически позитивные. ER+ клеток больше в ацинусах, чем в протоках. В норме могут встречаться totally негативные зоны / Luminal cells are sporadically positive. There are more ER+ cells in the acini than in the ducts. Normally, totally negative zones can occur Миоэпителиальные клетки почти всегда ER-негативны / Myoepithelial cells are almost always ER-negative
PR	Ядро / Nucleus	+/-	–	Рецептор к прогестерону / Progesterone receptors Люминальные клетки – позитивны / Luminal cells are positive Миоэпителиальные клетки почти всегда PR-негативны / Myoepithelial cells are almost always PR-negative

Таблица 1 (окончание). Иммуногистохимический профиль клеток нормальной молочной железы
Table 1 (the end). Immunohistochemical profile of normal breast cells

Маркер / Marker	Тип окрасивания / Staining type	ЛК / LC	МК / MC	Описание / Characteristics
HER2/neu	Мембрана / Membrane	–	–	Рецептор к эпидермальному фактору роста человека. Практически не экспрессируется в здоровых тканях молочной железы / A receptor for human epidermal growth factor. Almost not expressed in healthy breast tissues Его высокая экспрессия в клетках рака молочной железы ассоциирована с более негативным прогнозом / Its high expression in breast cancer cells is associated with a worse prognosis
Ki-67	Ядро / Nucleus	+/-	–	Ядерный маркер пролиферации / Nuclear proliferation marker
CD45	Ядро / Nucleus	–	–	Общий маркер лейкоцитов (лимфоциты, гранулоциты, моноциты) / A common marker of leukocytes (lymphocytes, granulocytes, monocytes)
CD68	Цитоплазма / мембрана / Cytoplasm / membrane	–	–	Общий маркер моноцитов/макрофагов / A common marker of monocytes/macrophages
Коллаген 4-го типа / Type IV collagen	Матрикс / Matrix	–	–	Позволяет оценить сохранность базальной мембраны и наличие опухолевой инвазии / Allows to assess the safety of the basement membrane and the presence of tumor invasion
D2-40 (подопланин) / (podoplanin)	Цитоплазма / мембрана / Cytoplasm / membrane			Маркер эндотелия лимфатических сосудов / Marker of the endothelium of lymphatic vessels

ЛК – люминальные эпителиальные клетки; МК – миоэпителиальные клетки.
LC – luminal epithelial cells; MC – myoepithelial cells.

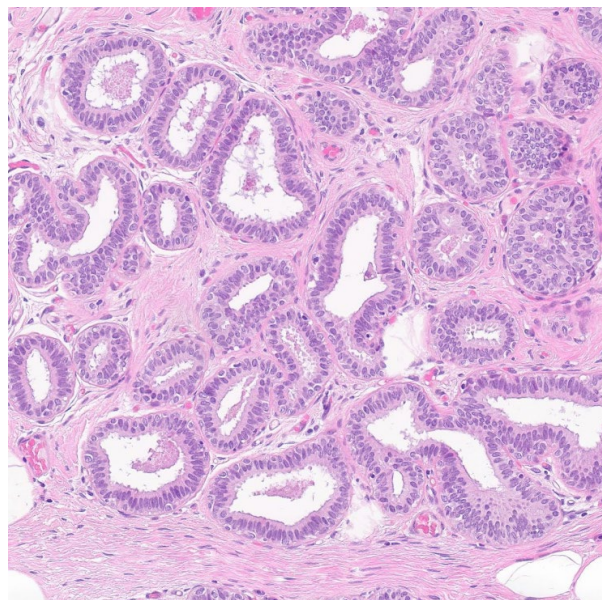


Рис. 2. Молочная железа. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. ×200.

Fig. 2. Breast. Staining with hematoxylin and eosin. Mag. ×200.

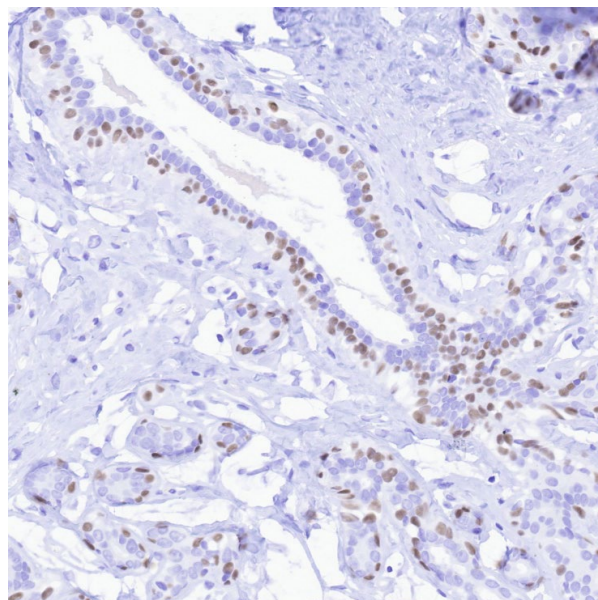


Рис. 3. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к p63. Ув. ×250.

Fig. 3. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to p63. Mag. ×250.

цию паракринной секреции факторов роста. Так, эстроген, связываясь с ER, стимулирует секрецию амфирегулина, эпидермального фактора роста (EGF), трансформирующего фактора роста альфа (TGF-α) и хирегулина. Активность данных факторов запускает

пролиферацию эпителиоцитов и элонгацию протоков молочной железы. Кроме того, эстроген усиливает продукцию прогестероновых рецепторов (PR), сенсибилизируя ткань к дальнейшему воздействию прогестерона. Прогестерон связывается с PR и стимули-

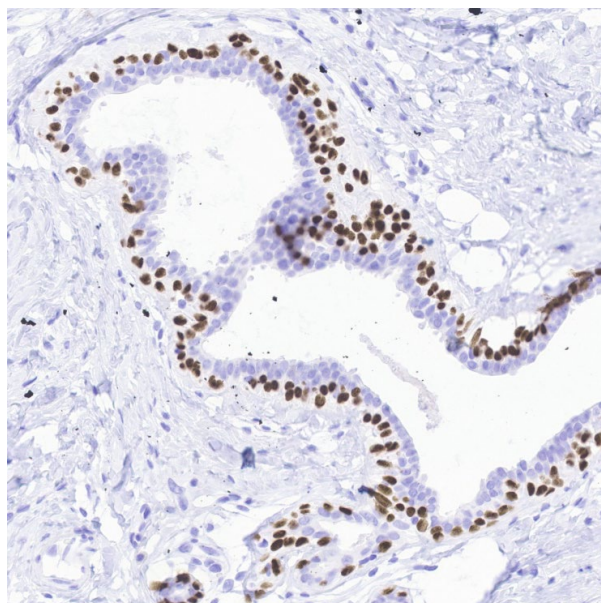


Рис. 4. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к p40. Ув. ×250.

Fig. 4. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to p40. Mag. ×250.

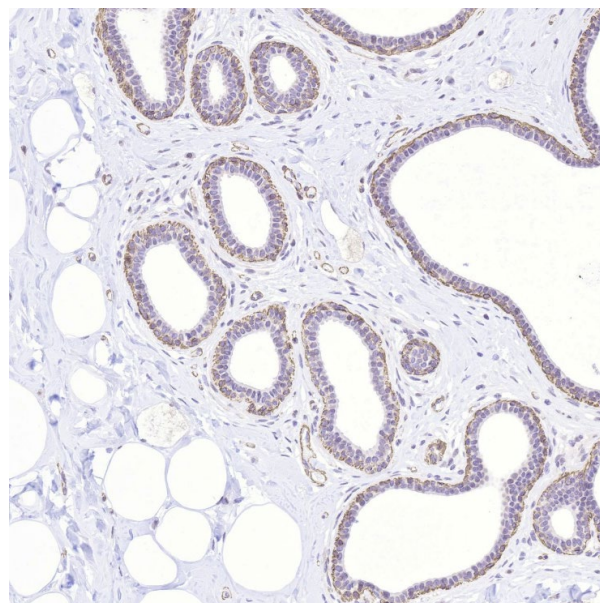


Рис. 5. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к Smooth muscle actin. Ув. ×200.

Fig. 5. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to Smooth muscle actin. Mag. ×200.

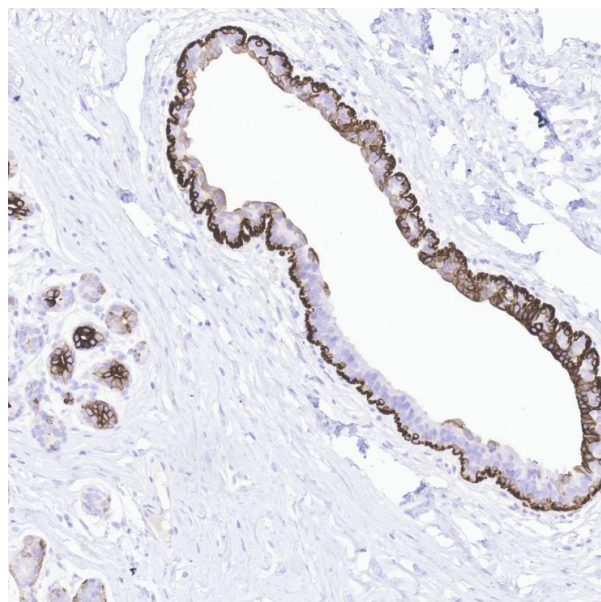


Рис. 6. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к Cytokeratin 5/6. Ув. ×200.

Fig. 6. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to Cytokeratin 5/6. Mag. ×200.

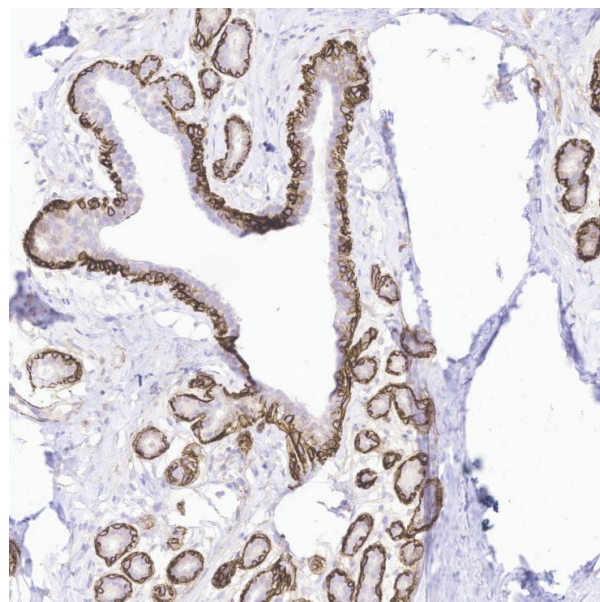


Рис. 7. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD10. Ув. ×200.

Fig. 7. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to CD10. Mag. ×200.

рует паракринную секрецию RANKL, за счет которого дольковые единицы концевых протоков приобретают альвеолярное строение. Помимо RANKL, прогестерон запускает секрецию соматотропина, усиливающего пролиферацию стволовых клеток [7, 8].

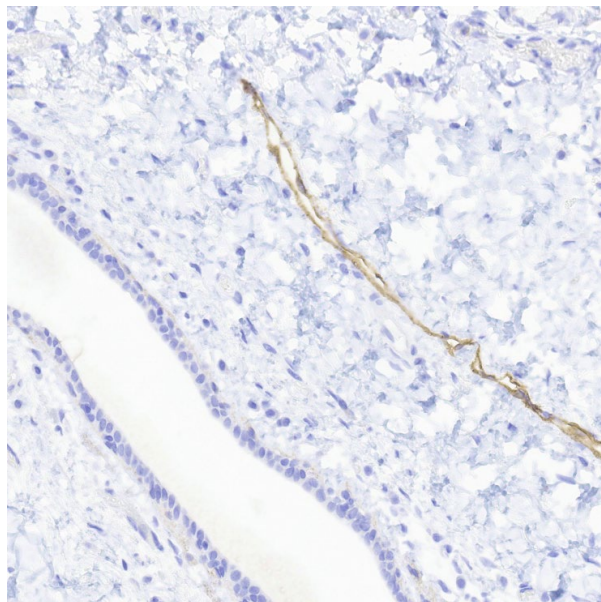


Рис. 8. Междольковый проток с лимфатическим сосудом. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к D2-40. Ув. $\times 250$.

Fig. 8. The interlobular duct with a lymphatic vessel. Immunohistochemical staining with antibodies to D2-40. Mag. $\times 250$.

Иммунная система молочной железы

Макрофаги

Основными иммунными клетками молочной железы являются макрофаги, закладывающиеся еще во внутриутробном периоде из желточного мешка

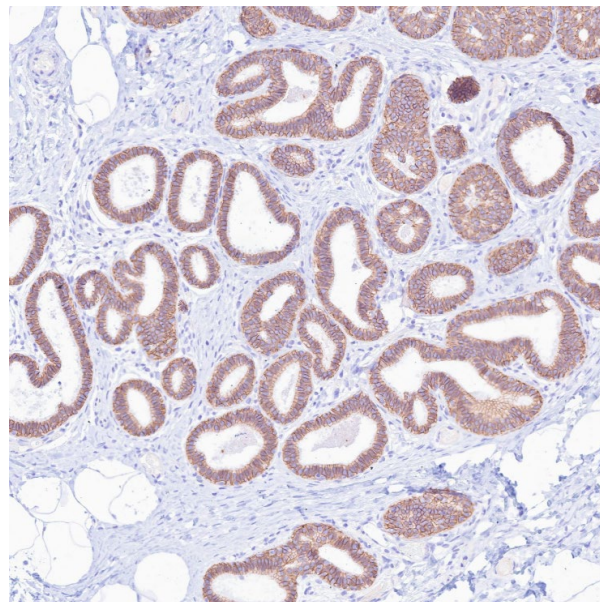


Рис. 9. Молочная железа. Иммуногистохимическое исследование с антителами к E-кадгерину. Ув. $\times 200$.

Fig. 9. Breast. Immunohistochemical study with antibodies to E-cadherin. Mag. $\times 200$.

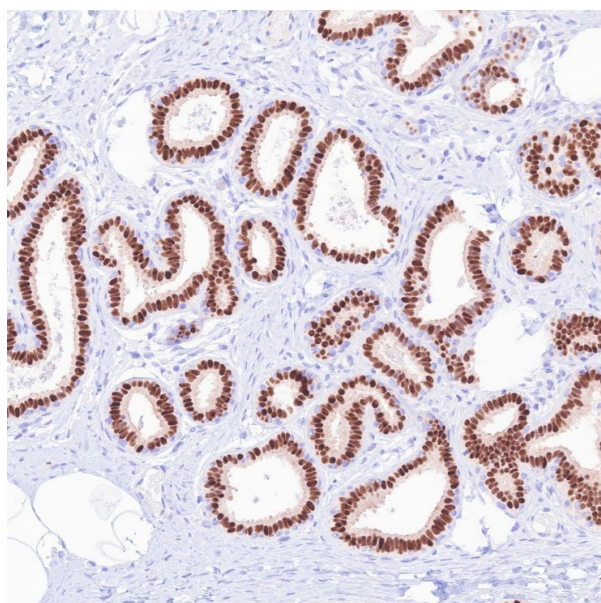


Рис. 10. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к ER. Ув. $\times 200$.

Fig. 10. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to ER. Mag. $\times 200$.

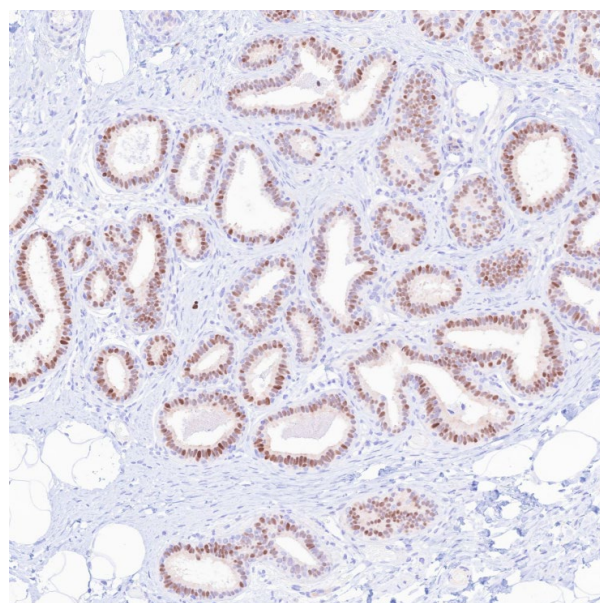


Рис. 11. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к PR. Ув. $\times 200$.

Fig. 11. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to PR. Mag. $\times 200$.

и печени. В дальнейшем их популяция поддерживается за счет миграции моноцитов из кровотока.

На данный момент выделяют три типа макрофагов молочной железы в зависимости от их локализации и экспрессии маркеров – протоковые макрофаги и два типа стромальных макрофагов [9]:

- протоковые макрофаги (CD11c+, CX3CR1+, MHC-II+) располагаются между эпителиальными и миоэпителиальными клетками. Также их называют макрофагами лактации (IiMacs) из-за резкого увеличения этих клеток популяции в данный период. После лактации протоковые макрофаги фагоцитируют галактоциты и регулируют ремоделирование ткани в ходе инволюции молочной железы. Также они участвуют в утилизации поврежденного эпителия и апоптотических телец;
- стромальные макрофаги 1-го типа (CD11b+, LYVE-1+, MHC-II+/-) располагаются вблизи протоков, необходимы для ремоделирования межклеточного матрикса, в первую очередь гиалуронана (наличие у макрофага рецептора LYVE-1). Их доля тоже значительно возрастает во время беременности и лактации;
- стромальные макрофаги 2-го типа (CD11b+; MHC-II+) – типичная локализация и функция слабо изучена. Их количество остается относительно стабильным в ходе беременности и снижается к родам.

Несмотря на лидирующую эффекторную роль макрофагов среди других иммунных клеток для инво-

люции молочной железы, их пикового количества недостаточно для фагоцитирования всего объема ткани, экспериментальным путем было доказано, что главенствующую роль во время инволюции играют «непрофессиональные» фагоциты – эпителиальные клетки. Именно они поглощают основную часть люминального секрета, клеточного детрита и апоптотических телец [10].

Гранулоциты

Активность нейтрофилов и базофилов в молочной железе, обеспечивающих ключевые стадии воспалительной реакции, не выходит за рамки привычных им функций, таких как фагоцитоз, секреция металлопротеиназ, биологически активных веществ и др.

Эозинофилы в молочной железе обладают более комплексной функцией: кроме противоаллергической, они способны обеспечивать правильное ветвление дольковых единиц концевых протоков, за счет секреции регуляторных белков, таких как TGF и EGF [11].

Лимфоциты

Представлены популяциями Т- и В-клеток, а также плазмócитами. В-клетки и плазмócиты необходимы для секреции иммуноглобулинов, в первую очередь IgA, которые содержатся в молоке и формируют иммунитет ребенка в первые дни его жизни. Однако преобладающей популяцией лимфоцитов являются Т-клетки, которые обеспечивают клеточный иммунитет, регуляцию активности других иммунных кле-

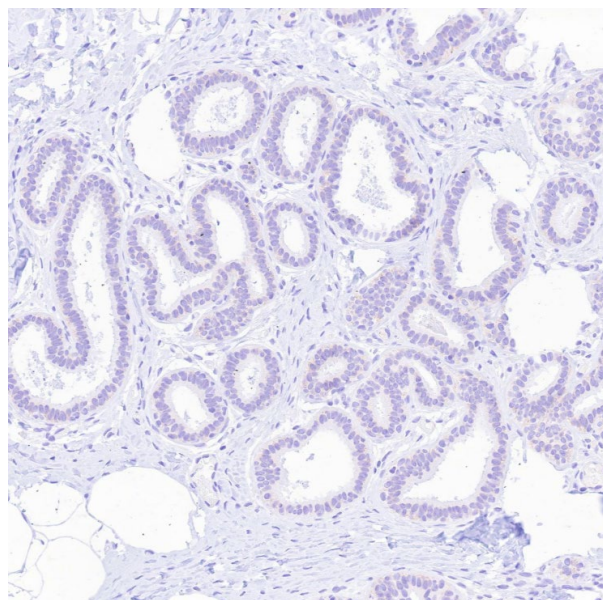


Рис. 12. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к HER2/neu. Ув. ×200.

Fig. 12. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to HER2/neu. Mag. ×200.

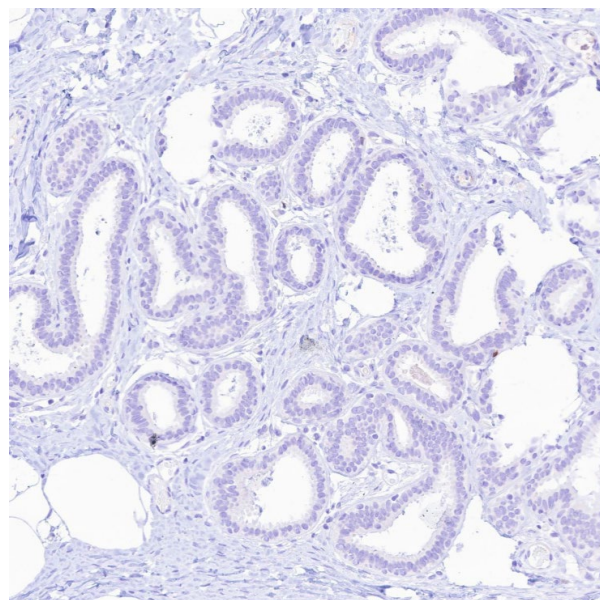


Рис. 13. Молочная железа. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к Ki-67. Ув. ×200.

Fig. 13. Breast. Immunohistochemical staining with antibodies to Ki-67. Mag. ×200.

ток, усиливают защиту от инфекционного поражения молочной железы матери, а также защищают ребенка от инфекций дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [12].

Особенности гормональной регуляции межклеточных контактов

Гормоны влияют не только на пролиферацию клеток эпителия, но и на межклеточные коммуникации. Так, для подготовки молочной железы к лактации необходимо обеспечить максимально возможную герметичность и прочность межклеточных контактов, потому что инициируемое окситоцином сокращение миоэпителиальных клеток, во-первых, является колоссальным стрессом для железистых клеток, часть из которых сплющиваются и выводятся вместе с молоком, а во-вторых, может привести к нежелательному попаданию млечного секрета в строму молочной железы [13, 14].

Ключевые механизмы гормональной регуляции межклеточных коммуникаций:

- Эстроген, кортизол, пролактин – повышают герметичность плотных межклеточных контактов (zonula occludens);
- Прогестерон – снижает герметичность плотных контактов [15];
- Серотонин обладает бимодальной регуляцией. В низких концентрациях он повышает герметич-

ность плотных контактов, а в высоких концентрациях – снижает [16];

В клинической практике данная гормональная регуляция отражается в активности метастазирования рака молочной железы в зависимости от того, экспрессируют ли опухолевые клетки ER или нет. ER-позитивные клетки метастазируют значительно реже, что является маркером благоприятного прогноза [14].

Колострогенез и лактогенез

Секреция молозива (колострогенез) и молока (лактогенез) достаточно сложный и тщательно регулируемый с помощью гормональной стимуляции процесс. Синтез лактозы зависит от активности фермента лактазы – уникального ферментного комплекса, состоящим из бета-1,4-галактозилтрансферазы-1 (B4GALT1) и альфа-лактальбумина (LALBA). B4GALT1 – основной фермент, а LALBA – аллостерический модификатор, повышающий сродство B4GALT1 к глюкозе в более чем в 1000 раз, за счет чего данный фермент из УДФ-галактозы и глюкозы синтезирует лактозу [17].

Пролактин, глюкокортикоиды, инсулин и тиреоидные гормоны усиливают экспрессию данных белков, а прогестерон – подавляет. Данные о роли эстрогена в лактогенезе противоречивы – он необходим для лактации, но, согласно экспериментальным данным, он чаще выступает в качестве ингибитора [18]. Для лактогенеза также необходим кортизол, который стимулирует синтез компартмента гр-ЭПС, повы-

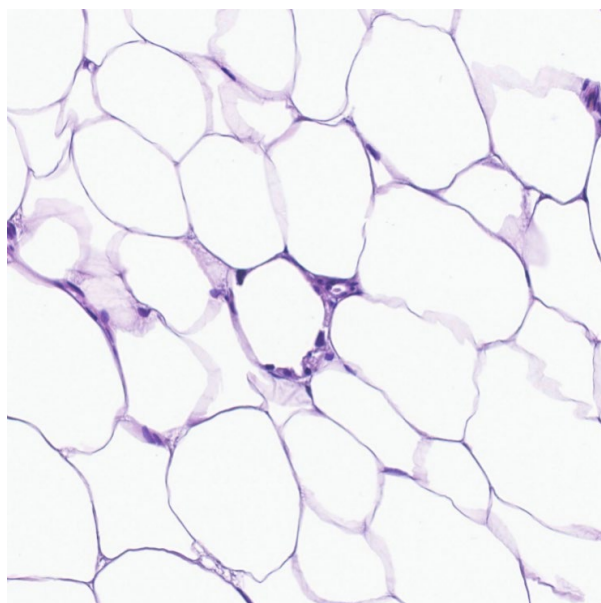


Рис. 14. Жировая ткань молочной железы. Короноподобный адипоцит. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. ×200.

Fig. 14. Breast adipose tissue. Crown-like adipocyte. Hematoxylin and eosin staining. Mag. ×200.

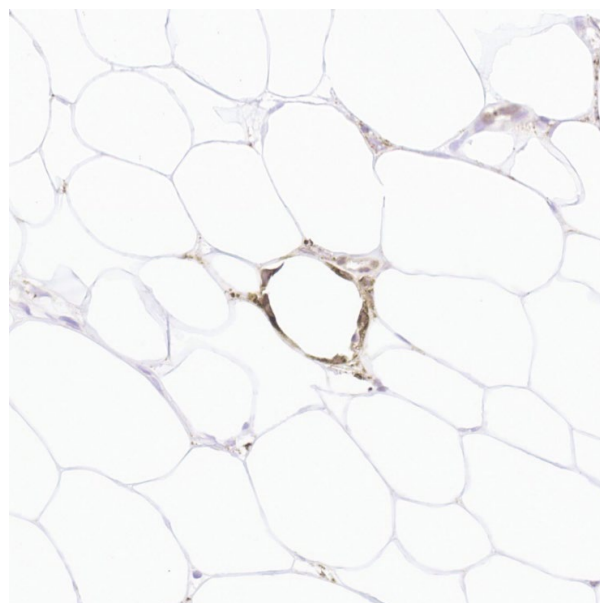


Рис. 15. Жировая ткань молочной железы. Короноподобный адипоцит. Иммуногистохимическое окрашивание антителами к CD68. Ув. ×200.

Fig. 15. Breast adipose tissue. Crown-like adipocyte. Immunohistochemical staining with CD68 antibodies. Mag. ×200.

шает герметичность плотных контактов, усиливает экспрессию лактазы и рецепторов к пролактину. Высокие дозы глюкокортикоидов и катехоламинов существенно подавляют лактогенез [19, 20].

Двухядерные клетки

В 70-х годах прошлого столетия обнаружение двухядерных клеток в гистологических микропрепаратах лактирующей молочной железы считалось искусственным изменением. Только в 2016 г. с использованием 3D-спектроскопии было показано, что около 30 % всех клеток молочной железы человека в период лактации являются двухядерными. Образуются данные клетки за счет незавершенного цитокинеза, а физиологическое их значение заключается в адаптации к активному синтезу молока, благодаря двукратному увеличению экспрессируемого генетического материала [21–24].

Короноподобные адипоциты

На данный момент предметом интереса множества исследователей является обнаружение так называемых короноподобных адипоцитов – некротизированных жировых клеток, окруженных по периферии макрофагами (рис. 14, 15). Они видны при рутинном окрашивании, но лучше визуализируются с помощью иммуногистохимического окрашивания антителами к клеткам моноцитарно-макрофагального дифферона, например CD68. Их присутствие в биопсийном материале даже у здоровых женщин или пациенток с доброкачественными новообразованиями является негативным прогностическим фактором, потенциально указывающим на морбидное ожирение,

высокую активность ароматаз в молочной железе и повышенный риск малигнизации [25–30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный анализ морфофункционального статуса нормальной молочной железы дополнен современными данными о гистологических, молекулярно-биологических и молекулярно-генетических особенностях ее паренхимы и стромы. Для правильной дифференциальной диагностики патологических состояний, требуется учитывать особенности строения дольковой единицы концевой протока, изменяющиеся в ходе менструального цикла, беременности и лактации. Также важное диагностическое и терапевтическое значение имеет иммунофенотипический профиль клеток, варьирующий в зависимости от гормонального фона – продукции рецепторов к эстрогену, прогестерону, пролиферативной активности, HER2/neu статуса, наличие межклеточных контактов и т.д. Кроме того, для адекватного функционирования молочной железы необходимы иммунные клетки – они обеспечивают локальный противомикробный и противоопухолевый иммунитет, правильное формирование и инволюцию дольковых единиц концевых протоков, элиминацию погибших клеток и апоптотических телец. Изложенная информация способствует адекватной верификации прежде всего злокачественных новообразований и других заболеваний данного органа, что необходимо при патологоанатомическом исследовании биопсийного и операционного материала и для врача-онколога при назначении специализированной терапии.

Список источников / References

1. Lowrie DJ. Histology – An Essential Textbook (1. Auflage). Germany: Thieme Medical Publishers, 2020.
2. Ross MH, Pawlina W. Histology: A text and atlas: with correlated cell and molecular biology Wolters Kluwer, 2020.
3. Moirand F. Essentials of diagnostic breast pathology: A practical approach. Springer, 2007.
4. Schnitt SJ, Collins LC. Biopsy interpretation of the breast. Wolters Kluwer Health, 2017.
5. Tuffaha MSA, Guski H, Kristiansen G. Immunohistochemistry in tumor diagnostics. Springer, 2018.
6. Dabbs DJ. (ed.). Diagnostic immunohistochemistry: Therapeutic and genomic applications (Fifth edition). Elsevier, 2019.
7. Arendt LM, Kuperwasser C. Form and function: how estrogen and progesterone regulate the mammary epithelial hierarchy. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2015 Jun;20(1-2):9–25. <https://doi.org/10.1007/s10911-015-9337-0>
8. Smith GH, Medina D. Does the Mouse Mammary Gland Arise from Unipotent or Multipotent Mammary Stem/Progenitor Cells? J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2018 Jun;23(1-2):1–3. <https://doi.org/10.1007/s10911-018-9394-2>
9. Elfstrum AK, Bapat AS, Schwertfeger KL. Defining and targeting macrophage heterogeneity in the mammary gland and breast cancer. Cancer Med. 2024 Feb;13(3):e7053. <https://doi.org/10.1002/cam4.7053>
10. Atabai K, Sheppard D, Werb Z. Roles of the innate immune system in mammary gland remodeling during involution. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2007 Mar;12(1):37–45. <https://doi.org/10.1007/s10911-007-9036-6>
11. Paine IS, Lewis MT. The Terminal End Bud: the Little Engine that Could. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2017 Jun;22(2):93–108. <https://doi.org/10.1007/s10911-017-9372-0>
12. Vickers R, Porter W. Immune Cell Contribution to Mammary Gland Development. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2024 Aug 23;29(1):16. <https://doi.org/10.1007/s10911-024-09568-y>

13. Herve L, Lollivier V, Quesnel H, Boutinaud M. Oxytocin Induces Mammary Epithelium Disruption and Could Stimulate Epithelial Cell Exfoliation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2018 Sep;23(3):139–147. <https://doi.org/10.1007/s10911-018-9400-8>
14. Maynadier M, Chambon M, Basile I, Gleizes M, Nirde P, Gary-Bobo M, Garcia M. Estrogens promote cell-cell adhesion of normal and malignant mammary cells through increased desmosome formation. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Nov 25;364(1-2):126–133. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.016>
15. Itoh M, Bissell MJ. The organization of tight junctions in epithelia: implications for mammary gland biology and breast tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2003 Oct;8(4):449–462. <https://doi.org/10.1023/b:jomg.0000017431.45314.07>
16. Pai VP, Horseman ND. Biphasic regulation of mammary epithelial resistance by serotonin through activation of multiple pathways. *J Biol Chem*. 2008 Nov 7;283(45):30901–30910. <https://doi.org/10.1074/jbc.m802476200>
17. Sadovnikova A, Garcia SC, Hovey RC. A Comparative Review of the Cell Biology, Biochemistry, and Genetics of Lactose Synthesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021 Jun;26(2):181–196. <https://doi.org/10.1007/s10911-021-09490-7>
18. Sadovnikova A, Garcia SC, Hovey RC. A Comparative Review of the Extrinsic and Intrinsic Factors Regulating Lactose Synthesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021 Jun;26(2):197–215. <https://doi.org/10.1007/s10911-021-09491-6>
19. Pundir S, Wall CR, Mitchell CJ, Thorstensen EB, Lai CT, Geddes DT, Cameron-Smith D. Variation of Human Milk Glucocorticoids over 24 hour Period. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2017 Mar;22(1):85–92. <https://doi.org/10.1007/s10911-017-9375-x>
20. Hassiotou F, Geddes DT. Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding. *Adv Nutr*. 2015 May 15;6(3):267–275. <https://doi.org/10.3945/an.114.007377>
21. Smith GH. Binuclear Cells in the Lactating Mammary Gland: New Insights on an Old Concept? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2016 Jun;21(1-2):21–23. <https://doi.org/10.1007/s10911-016-9356-5>
22. Hitchcock JR, Hughes K, Harris OB, Watson CJ. Dynamic architectural interplay between leucocytes and mammary epithelial cells. *FEBS J*. 2020 Jan;287(2):250–266. <https://doi.org/10.1111/febs.15126>
23. Rios AC, Fu NY, Jamieson PR, Pal B, Whitehead L, Nicholas KR, et al. Essential role for a novel population of binucleated mammary epithelial cells in lactation. *Nat Commun*. 2016 Apr 22;7:11400. <https://doi.org/10.1038/ncomms11400>
24. Baker NE, Montagna C. Reducing the aneuploid cell burden - cell competition and the ribosome connection. *Dis Model Mech*. 2022 Nov 1;15(11):dmm049673. <https://doi.org/10.1242/dmm.049673>
25. Birts CN, Savva C, Laversin SA, Lefas A, Krishnan J, Schapira A, et al. Prognostic significance of crown-like structures to trastuzumab response in patients with primary invasive HER2+ breast carcinoma. *Sci Rep*. 2022 May 24;12(1):7802. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11696-6>
26. Carter JM, Hoskin TL, Pena MA, Brahmbhatt R, Winham SJ, Frost MH, et al. Macrophagic "Crown-like Structures" Are Associated with an Increased Risk of Breast Cancer in Benign Breast Disease. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018 Feb;11(2):113–119. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-17-0245>
27. Maliniak ML, Cheriyan AM, Sherman ME, Liu Y, Gogineni K, Liu J, et al. Detection of crown-like structures in breast adipose tissue and clinical outcomes among African-American and White women with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2020 Jun 17;22(1):65. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01308-4>
28. Moukarzel LA, Ferrando L, Stylianou A, Lobaugh S, Wu M, Nobre SP, et al. Impact of obesity and white adipose tissue inflammation on the omental microenvironment in endometrial cancer. *Cancer*. 2022 Sep 15;128(18):3297–3309. <https://doi.org/10.1002/cncr.34356>
29. Wang L, Zhao RP, Song XY, Wu WF. Targeting ERβ in Macrophage Reduces Crown-like Structures in Adipose Tissue by Inhibiting Osteopontin and HIF-1α. *Sci Rep*. 2019 Oct 31;9(1):15762. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52265-8>
30. Ким О. Т., Дадаева В. А., Нуруллина Г. И., Драпкина О. М. Хроническое воспаление при ассоциированных с ожирением заболеваниях. Профилактическая медицина. 2025;28(1):115–121. / Kim OT, Dadaeva VA, Nurullina GI, Drapkina OM. Chronic inflammation in case of obesity-associated diseases. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(1):115–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20252801115>

Информация об авторах:

Демьяшкин Григорий Александрович  – д.м.н., врач-патологоанатом, заведующий отделом цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

Белокопытов Дмитрий Вячеславович – лаборант-исследователь отдела цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3746-3924>, SPIN: 9686-3476, AuthorID: 1267929

Гузик Анастасия Андреевна – соискатель Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5833-3401>, SPIN: 2544-8240, AuthorID: 1270642

Мимуни Елизавета Вячеславовна – студент Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3013-1323>

Щекин Владимир Иванович – лаборант-исследователь отдела цифровой онкоморфологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647, Scopus Author ID: 57222109527

Попов Александр Вадимович – студент Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7899-8229>

Шегай Пётр Викторович – к.м.н., онколог, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>, SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894, Scopus Author ID: 16025544200, Web of Science ResearcherID: E-9611-2014

Самсонов Юрий Владимирович – к.м.н., заведующий отделом координации медицинской помощи Центра координации деятельности учреждений регионов Российской Федерации в области радиологии и онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-5873>, SPIN: 3300-4703, AuthorID: 429105, Scopus Author ID: 57201684855

Боровая Татьяна Геннадьевна – д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8444-1801>, SPIN: 1937-7741, AuthorID: 81509, Scopus Author ID: 8896148400

Information about authors:

Grigory A. Demyashkin ✉ – Dr. Sci. (Medicine), MD, Pathologist, Head of the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>, SPIN: 5157-0177, AuthorID: 645433, Scopus Author ID: 57200415197, Web of Science ResearcherID: ABD-7650-2021

Dmitriy V. Belokopytov – laboratory researcher at the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3746-3924>, SPIN: 9686-3476, AuthorID: 1267929

Anastasia A. Guzik – candidate, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5833-3401>, SPIN: 2544-8240, AuthorID: 1270642

Elizaveta V. Mimuni – student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3013-1323>

Vladimir I. Shchekin – laboratory researcher at the Department of Digital Oncomorphology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-7454>, SPIN: 3664-8044, AuthorID: 1109647, Scopus Author ID: 57222109527

Alexander V. Popov – student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7899-8229>

Petr V. Shegai – Cand. Sci. (Medicine), MD, Oncologist, Deputy General Director for Science, National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>, SPIN: 6849-3221, AuthorID: 708894, Scopus Author ID: 16025544200, Web of Science ResearcherID: E-9611-2014

Yuriy V. Samsonov – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Medical Care Coordination at the Coordination of activities of regional institutions Center of the Russian Federation in field of radiology and oncology National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-5873>, SPIN: 3300-4703, AuthorID: 429105, Scopus Author ID: 57201684855

Tatiana G. Borovaya – Dr. Sci. (Medicine), Corr. Member of RAS, Professor of Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8444-1801>, SPIN: 1937-7741, AuthorID: 81509, Scopus Author ID: 8896148400

Участие авторов:

Демяшкин Г. А. — научное руководство, концепция исследования, итоговые выводы;
Белокопытов Д. В. — анализ литературных данных, написание исходного текста, итоговые выводы;
Гузик А. А. — анализ литературных данных, написание исходного текста, итоговые выводы;
Мимунин Е. В. — формирование списка литературы;
Щекин В. И. — анализ литературных данных, написание исходного текста, итоговые выводы;
Попов А. В. — поиск литературных данных;
Шегай П. В. — научное руководство;
Самсонов Ю. В. — итоговые выводы;
Боровая Т. Г. — научное руководство.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Demyashkin G. A. — scientific guidance, research concept, final conclusions;
Belokopytov D. V. — analysis of literature data, writing of the source text, final conclusions;
Guzik A. A. — analysis of literature data, writing of the source text, final conclusions;
Mimuni E. V. — creating a list of references;
Shchekin V. I. — analysis of literature data, writing of the source text, final conclusions;
Popov A. V. — search for literature data;
Shegai P. V. — scientific guidance;
Samsonov Yu. V. — final conclusions;
Borovaya T. G. — scientific guidance.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.