

МАСТОПАТИЯ И ПРОФИЛАКТИКА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

Халикова Феруза Шарофовна

Мукхидова Гулмира Хасановна

Бухарский государственный медицинский институт

АННОТАЦИЯ

В статье рассматривается проблема мастопатии и риска развития рака молочной железы с точки зрения специалистов: акушера-гинеколога и онколога. Представлены данные об эпидемиологии мастопатии и рака молочной железы, популяционном риске рака молочной железы, причинах, предрасполагающих к мастопатии, факторах риска развития рака молочной железы. Обсуждаются понятия мастопатии и масталгии. В статье подробно описаны клинические симптомы и методы физикального обследования больных доброкачественными заболеваниями молочной железы, включающие пальпацию молочной железы и регионарных лимфатических узлов. Представлены правила маммологического скрининга, предложенные Международной ассоциацией специалистов репродуктивной медицины. Среди инструментальных методов диагностики применяют маммографию, УЗИ, пункцию узловых образований и подозрительных участков, цитологическое исследование пунктата. Особое внимание уделяется нарушениям гормонального баланса, поскольку молочная железа является не только органом-мишенью для большого количества гормонов (в первую очередь половых) и факторов роста, но и местом локального биосинтеза и метаболизма половых гормонов. В статье объясняется важность морфологического исследования ткани молочной железы у женщин с подозрением на рак молочной железы и приводятся примеры гистологических закономерностей предраковых состояний. Описаны механизмы действия патогенетической терапии, в качестве примеров приведены некоторые лекарственные препараты.

Ключевые слова: мастопатия, рак молочной железы, постменопауза, гиперэстрогемия.

ABSTRACT

The article deals with the problem of mastopathy and the risk of developing breast cancer from the point of view of specialists: an obstetrician-gynecologist and an oncologist. Data on the epidemiology of mastopathy and breast cancer, the

population risk of breast cancer, causes predisposing to mastopathy, and risk factors for developing breast cancer are presented. The concepts of mastopathy and mastalgia are discussed. The article describes in detail the clinical symptoms and methods of physical examination of patients with benign breast diseases, including palpation of the breast and regional lymph nodes. The rules of mammological screening proposed by the International Association of Reproductive Medicine Specialists are presented. Among instrumental diagnostic methods, mammography, ultrasound, puncture of nodular formations and suspicious areas, cytological examination of punctate are used. Particular attention is paid to hormonal imbalances, since the mammary gland is not only a target organ for a large number of hormones (primarily sex hormones) and growth factors, but also a site of local biosynthesis and metabolism of sex hormones. The article explains the importance of morphological examination of breast tissue in women with suspected breast cancer and provides examples of histological patterns of precancerous conditions. The mechanisms of action of pathogenetic therapy are described, some drugs are given as examples.

Keywords: mastopathy, breast cancer, postmenopause, hyperestrogenemia.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема заболеваний молочной железы остается актуальной не только в Узбекистане, но и во всем мире, поскольку повсеместно растет распространенность как доброкачественных, так и злокачественных поражений молочной железы. Частота мастопатии в популяции российских женщин достигает 50-60%. Роль мастопатии в развитии рака молочной железы (РМЖ) не следует недооценивать, хотя в целом она не рассматривается как предраковая стадия или стадия рака молочной железы, однако многие ее формы значительно повышают риск развития рака молочной железы. Мастопатию диагностирует акушер-гинеколог. Патогенетическое лечение мастопатии должно быть направлено на нормализацию гормонального баланса в организме женщины, в первую очередь баланса половых гормонов, что является областью интересов эндокринологов. При подозрении на очаговую или злокачественную патологию молочной железы необходимо обратиться к онкологу-маммологу. Также иногда требуется вмешательство других специалистов для коррекции заболеваний, приведших к развитию мастопатии, например, заболеваний печени, нервной системы и др. Таким образом, одного пациента могут вести сразу несколько специалистов, взаимодействующих и обсуждаем друг с

другом. Поэтому в данной публикации мы обсудим мастопатию с точки зрения трех специалистов: акушера-гинеколога, гинеколога-эндокринолога и онколога, которые выскажут свои взгляды на патогенез и лечение мастопатии, ее роль в развитии рак молочной железы и тактика ведения больных с данной патологией. [1, 2]. В исследовании связи между циклической масталгией и раком молочной железы у женщин 28% сообщили о боли в груди. При этом у 15,8% был диагностирован рак молочной железы [3]. Таким образом, следует понимать, что масталгия не является маркером раковой трансформации, но ее следует признать значимым фактором риска. В общей популяции фиброзно-кистозная болезнь встречается у 60-80% женщин, причем наибольший процент составляют пациентки репродуктивного возраста с гинекологическими заболеваниями в анамнезе. Клинические проявления мастопатии не только ухудшают качество жизни больных, но и увеличивают риск развития рака молочной железы в десятки раз [4]. Со стороны акушеров-гинекологов незаслуженно мало внимания уделяется доброкачественным заболеваниям молочной железы. Клинические симптомы мастопатии приравниваются к норме, хотя это, как правило, свидетельствует о патологическом процессе. Несмотря на то, что рак молочной железы относится к визуальным локализациям и легко доступен для исследования, рак молочной железы 1 и 2 стадии диагностируется только у 57,6% больных, а смертность на первом году жизни с момента постановки диагноза составляет около 12,6%. дел. Пациенты с запущенными формами рака молочной железы составляют высокий процент заболевших. Анализ причин запущенности заболевания показал, что в значительной степени запущенность связана с низкой медицинской культурой населения: 42% больных откладывали визит к врачу, ссылаясь на занятость, неблагоприятную ситуацию на работе, семейные обстоятельства, д., у 10,9% больных причиной был страх перед обращением к врачу, в 6,5% случаев женщины занимались самолечением, что привело к резкому прогрессированию заболевания. Однако в 32,5% случаев запущенность заболевания лежит на совести врачей общей врачебной сети в связи с их низкой онкологической грамотностью и отсутствием онкологической настороженности. У 51,7% больных от момента появления клинических признаков рака молочной железы до постановки диагноза прошло от 1 до 6 месяцев [5]. В любом современном государстве основу профилактики составляют скрининговые программы, занимающие по значимости место среди государственных программ, а борьба с

онкологическими заболеваниями на глобальном уровне включена в глобальные задачи человечества.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Кроме того, в действующем приказе в пункте 85 сказано, что женщины с выраженными кистозно-узловыми изменениями молочной железы направляются в онкологический диспансер для верификации диагноза. Анатомия и психология. Молочные железы – это гормонозависимые органы, входящие в состав репродуктивной системы женщины, которые развиваются и начинают функционировать под влиянием целого комплекса гормонов: гипоталамических релизинг-факторов, гипофизарных гонадотропинов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего), хорионического гонадотропина, пролактина, тиреотропный гормон, кортикостероиды, инсулин, эстрогены, прогестерон, андрогены. МЖ в своем развитии проходят несколько этапов. После рождения грудь представляет собой рудиментарное образование. В период полового созревания, когда у девочек начинают функционировать яичники, грудь начинает увеличиваться в объеме, а с началом менструальной функции ткань молочной железы претерпевает ежемесячные циклические изменения в соответствии с фазами менструального цикла. С прекращением менструальной функции ткань молочной железы претерпевает инволюционные изменения, а именно жировую дистрофию. Паренхима молочной железы представлена сложными альвеолотубическими железами, собранными в мелкие дольки, из которых формируются крупные доли. МЖ имеет от 6 до 24 акций. Каждый из них имеет свой выводной проток, некоторые протоки могут сливаться, не доходя до поверхности соска. Кровоснабжение МЖ обеспечивается внутренними грудными и подмышечными артериями и ветвями межреберных артерий. Вены МЖ сопровождают артерии и широко анастомозируют с венами окружающих областей. С онкологической точки зрения большое значение имеет строение лимфатической системы молочной железы. Различают внутриорганную и внеорганную лимфатическую системы МЖ. Различают следующие пути оттока лимфы из МЖ: подмышечный, подключичный, парастернальный, загрудный, межреберный, поперечный и путь Геротеса. Патогенез. По данным ВОЗ, молочная железа – это фиброзно-кистозная болезнь с нарушением соотношения эпителиального и соединительнотканного компонента, с разнообразными пролиферативными и регрессивными инновационными синонимами, чаще всего употребляются такие

как «фиброзно-кистозная болезнь», «доброкачественная дисплазия молочных желез», но Думаю, обобщая термин «нераковое заболевание молочной железы». [6], согласно которым различают 5 форм диффузной мастопатии: с преобладанием: – железистого компонента; – волокнистый компонент; кистозный компонент, смешанная форма диффузной фиброзно-кистозной мастопатии; – склерозирующие аденозы. Кроме того, результаты биопсии используются для установления диагноза в соответствии с гистологической классификацией опухолей молочной железы (ВОЗ, 1995). Различают морфологически непролиферативную и пролиферативную формы доброкачественной дисплазии. При этом риск малигнизации при непролиферативной форме составляет 0,86%, при умеренной пролиферации – 2,34%, при выраженной пролиферации – 31,4% случаев. По данным гистологического исследования операционного материала, рак молочной железы сочетается с фиброзно-кистозной болезнью в 46% случаев [7]. Существует четкая связь между заболеваемостью раком молочной железы и детородной функцией. У женщины, впервые рожавшей в 18 лет, риск развития рака молочной железы в три раза ниже, чем у женщины, впервые рожавшей в 35 лет. Ранняя первая беременность способствует резкому увеличению продукция одного из 3-х эстрогенов – эстриола, являющегося продуктом метаболизма эстрадиола и эстрона и подавляющего канцерогенные эффекты последнего. С другой стороны, поздние роды (после 30-40 лет) приводят к резкому повышению уровня эстрадиола, что может способствовать развитию рака молочной железы. К другим факторам, предрасполагающим к мастопатии, относятся неблагоприятный репродуктивный анамнез, гинекологические заболевания, гиперпролактинемия, половые факторы, эндокринные нарушения, повседневные фрустрирующие ситуации, заболевания печени и генетическая отягощенность [8]. Чрезвычайно важное значение имеют факторы риска рака молочной железы: выделения из соска вне лактации, выявление мутаций в генах семейства BRCA в крови, а в перименопаузальном периоде – наличие уплотнения тканей молочной железы по результатам маммографического скрининга. Из вышеизложенного следует, что большое значение в борьбе с раком имеет своевременное выявление и лечение нераковых заболеваний молочной железы. Диагностика заболеваний молочных желез основывается на осмотре молочных желез, их пальпации, которую следует проводить с особой тщательностью и онкологической настороженностью. Физикальное обследование включает пальпацию МЖ, регионарных лимфатических узлов

(подключичных, надключичных, подмышечных). Международная ассоциация специалистов репродуктивной медицины, Российская ассоциация маммологов предложили Правила маммографического скрининга для акушеров-гинекологов: каждая женщина моложе 35 лет должна быть опрошена для выявления прогностических факторов рака молочной железы (разница между ростом в сантиметрах и весом в килограммах).старше 110 лет, возраст начала менструаций 13 лет, гинекологические заболевания в анамнезе (миома матки, полипы матки, эндометриоз, кисты яичников, дисфункция яичников, бесплодие и др.), родов не было, первые роды в 30 лет годы, стрессы, травмы, маститы, операции по поводу рака молочной железы у близких родственников). Мануальное обследование должно быть выполнено для всех; если есть факторы риска рака молочной железы, но если нет изменений в молочных железах, направить на УЗИ. При наличии пальпации необходимо направить не только на УЗИ, но и на маммографию. Каждая женщина старше 35 лет должна быть направлена на маммографию с частотой 1 раз в 2 года при отсутствии изменений. Если в семье есть онкологические заболевания - направить на ДНК-тест крови с целью выявления мутаций в генах BRCA-1 и -2. Если обнаружены мутации, направьте их к онкологу для последующего наблюдения или плана лечения. Основной целью первичных диагностических мероприятий является определение характера процесса. При выявлении узлового очага пациентку следует направить к рентгенологу-маммологу, который проведет биопсию с цитологическим и гистологическим исследованием пунктата. По результатам пациентку направят к маммологу-онкологу, который и займется ее лечением. В случае диффузного процесса пациентку должен лечить акушер-гинеколог, который проведет полное обследование, включая гормональный статус, для дальнейшего консервативного лечения и наблюдения. При выявлении галактореи (вне беременности и лактации) необходимо определить концентрацию гормона пролактина и тиреотропного гормона, а также взять отпечаток-мазок отделяемого на цитологическое исследование. В зависимости от его результатов решается вопрос о дальнейшем ведении больного. Гиперпролактинемия является одной из причин эстрогенпрогестеронового дисбаланса, а именно пролактин стимулирует рост количества эстрогеновых рецепторов в тканях молочной железы, повышает чувствительность клеток к действию эстрадиола и ускоряет пролиферацию эпителиальных клеток. Профилактика заболеваний молочной железы. Основной задачей врача акушера-гинеколога является ведение антиабортной пропаганды среди

женского населения, проведение своевременного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, коррекция нарушений менструального цикла на всех этапах жизни женщины, коррекция хронической ановуляции, лечение эндометриоза, миомы матки, миомы матки. полипы и опухоли яичников. Эти состояния характеризуются гормональным дисбалансом и дефицитом прогестерона, что приводит к отеку и гипертрофии внутريدольковой соединительной ткани, пролиферации эпителия протоков, что вызывает обтурацию протоков и образование кист. Гиперэстрогения вследствие недостаточности лютеиновой фазы цикла вызывает развитие дисгормональной дисплазии молочной железы у женщин репродуктивного возраста. Негормональная базисная терапия диффузного рака молочной железы включает: диетокоррекцию, психологическую коррекцию, нормализацию функционального состояния печени, желудочно-кишечного тракта, применение диуретиков, препаратов, улучшающих кровоснабжение, применение арсенала фитопрепаратов. лекарство. Многие специалисты сегодня задаются вопросом: есть ли возможности для прогнозирования рака молочной железы? На основании научных исследований результаты экспериментов показали, что большая часть канцерогенного действия эстрогенов связана с образованием агонистических метаболитов эстрогенов, в основном 16 α -гидроксиэстрогенов (16 α -ONEy). Другие метаболиты, такие как 2-гидроксиэстрон (2-ONEo) и 2-гидроксиэстрадиол, оказывают защитное действие, действуя как антагонисты 16 α -гидроксиэстрогенов [9, 10]. Установлено, что при нормальном соотношении стероидных гормонов в организме женщины концентрация 2-онового метаболита не превышает концентрацию 16 α -ONEy не менее чем в 2 раза. Снижение этого соотношения признано фактором риска развития рака молочной железы. Таким образом, отношение 2-онай к 16 α -Ону менее 2,0 можно считать адекватным универсальным биомаркером и надежным диагностическим критерием для определения риска и прогноза эстрогензависимых опухолей [8, 11, 24]. Вывод. Долгое время считалось, что мастопатия не является болезнью, так как очаги фиброза и кисты в молочной железе встречаются очень часто, а потому не требуют лечения. Однако сегодня, изучая эту проблему, мы пришли к выводу, что эти изменения нельзя считать вариантом нормы. На сегодняшний день неонкологические заболевания молочной железы следует рассматривать как маркер гормональных и тканевых проблем молочной железы, а также как фактор онкологической настороженности. Следует активно выявлять и лечить нераковые заболевания

молочной железы, тем самым обеспечивая приемлемое качество жизни женщины и профилактику рака. Молочная железа является органом-мишенью для большого количества гормонов и факторов роста, среди которых одну из ведущих ролей играют половые гормоны и экспрессия соответствующих рецепторов [12,29,30]. Клетки молочной железы, экспрессирующие рецепторы эстрогена (ER), пролиферируют медленно, в отличие от ER-негативных клеток, которые митотически активны. Пролиферация здорового эпителия, не содержащего ER или рецепторов прогестерона (PR), происходит за счет паракринных эффектов со стороны близлежащих дремлющих клеток. Эпителиальные клетки. Напротив, в опухолевых рецепторположительных клетках митозы регулируются аутокринными механизмами. В менструальном цикле в молочной железе происходят последовательные волнообразные процессы пролиферации и апоптоза. Эндогенный прогестерон в синергии с эстрадиолом может стимулировать процессы пролиферации и апоптоза в МЖ, васкуляризации, продукции протеогликанов и накопления жидкости в ткани МЖ, что приводит к субъективным ощущениям нагрубания молочной железы и увеличению маммографической плотности в лютеиновую фазу менструального цикла [13]. Именно в лютеиновую фазу в МЖ наблюдается максимальная частота митоза [14]. МЖ является местом локального биосинтеза и метаболизма половых гормонов. К ферментам, участвующим в локальном синтезе и метаболизме эстрогенов, относятся ароматаза (переход андрогенов в эстрогены), сульфатаза (переход неактивных сульфатных форм эстрогенов в активные) и 17 β -дигидрогеназа. I и II (от эстрона к эстрадиолу и наоборот), сульфотрансфераза (образование сульфатных форм) [15]. Возможно, высокая распространенность гормонозависимого рака в период пониженной продукции половых гормонов яичниками (в постменопаузе) отчасти обусловлена ролью этих ферментных систем. Активность эстронсульфатазы в ткани рака молочной железы в 10-500 раз превышает активность ароматазы. Важную роль также играют гидроксильные метаболиты эстрогена и ряд метаболитов прогестерона, обладающие пролиферативным или антипролиферативным действием [16]. Клинико-экспериментальные данные о роли гормонов в развитии мастопатии. Они противоречивы. Однако мастопатия является гормонозависимым заболеванием, вызванным дисбалансом в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Если говорить о развитии рака молочной железы, то переход гормонозависимой регуляции с паракринного на аутокринный механизм является важной частью опухолевого процесса [12,

17,34]. Рецепторы андрогенов присутствуют в 70-80% случаев рака молочной железы (выражены чаще, чем ER или PR). В случае коэкспрессии рецепторов андрогенов при ER-положительных опухолях прогноз обычно лучше. Однако при ER-негативном раке рецепторы андрогенов часто служат компенсаторным механизмом роста опухоли [18]. Факторы риска рака молочной железы перечислены в таблице 1 [19]. На приеме у гинеколога-эндокринолога одним из наиболее частых вопросов со стороны пациенток является возможность назначения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в зависимости от возраста. Врачу также приходится оценивать безопасность гормонотерапии в каждом конкретном случае, в том числе с точки зрения возможного влияния на риск развития рака молочной железы. Общеизвестно, что изменения синтеза и метаболизма эстрогенов и прогестерона имеют принципиальное значение для риска развития рака молочной железы [21,33]. В случае сочетания мастопатии с гинекологическими заболеваниями, требующими гормональной коррекции, возможно назначение последних. Метаанализ 13 проспективных когортных исследований КОК не выявил значительного увеличения риска развития рака молочной железы. Однако разные типы прогестагенов в КОК также по-разному влияют на разные рецепторы прогестерона [22,31,32]. Например, согласно Ruan X. et al. (2019), следующие прогестагены, входящие в состав КОК, увеличивали пролиферацию в культуре клеток рака молочной железы (MCF-7) в высоких концентрациях: дроспиренон, левоноргестрел, дезогестрел. Напротив, пролиферативный эффект отсутствовал в случае ацетата хлормадинона и ацетата номегестрола [23]. В ткани постменопаузального рака молочной железы местная концентрация эстрадиола в 20-50 раз выше, чем в плазме (результат локальной конверсии из андрогенов, эстрона и эстрона сульфата). При этом достоверных различий концентраций эстрадиола: в крови при раке молочной железы и в норме нет; при самом раке молочной железы в репродуктивном возрасте и в постменопаузе; местно при раке молочной железы в постменопаузе с МГТ и без нее. Таким образом, опухолевая концентрация эстрадиола не зависит от уровня в плазме [24]. Согласно рекомендациям International Menopause от 2016 г. Международного общества менопаузы, возможное увеличение риска рака молочной железы, связанное с МГТ, невелико и оценивается менее чем в 0,1% в год, или менее 1,0 случая на 1000 женщин в год применения [25].]. Этот уровень аналогичен или ниже повышенного риска, связанного с частыми факторами образа жизни, такими

как снижение физической активности, ожирение и употребление алкоголя. Данные, полученные в исследовании WHI (Women's Health Initiative), не показали повышенного риска развития рака молочной железы у женщин, впервые применяющих МГТ в течение 5-7 лет после начала терапии [20]. Исследование WHI также показало, что монотерапия конъюгированными эстрогенами в течение 7,1 года снижает риск диагностики рака молочной железы и смертность у женщин с удалением матки [26]. В 3 исследованиях было предложено использовать микронизированный прогестерон или дидрогестерон. Они могут быть связаны с меньшим риском, чем синтетические прогестагены [27,29]. Имеющиеся в настоящее время данные не указывают на разницу в риске между пероральным и трансдермальным путями применения эстрадиола [30]. Однако в настоящее время недостаточно данных клинических исследований адекватной мощности для полной оценки возможной разницы в заболеваемости раком молочной железы при использовании различных типов, доз и путей введения эстрогенов, типа прогестагена и использования андрогенов. В настоящее время в мировую практику лечения расстройств, связанных с менопаузой, активно внедряется комбинация селективного модулятора эстрогеновых рецепторов основания доксифена (блокирует эстрогеновые рецепторы в молочной железе и эндометрии) и конъюгированных эстрогенов [31]. Этот препарат помогает уменьшить плотность рака молочной железы, но необходимы дополнительные данные для подтверждения его влияния на заболеваемость раком молочной железы [32]. Таким образом, можно сделать вывод, что с точки зрения любого повышения риска рака молочной железы более значимым является прогестагенный компонент МГТ и КОК, а не эстроген. Риск может быть ниже при использовании микронизированного прогестерона или дидрогестерона, чем при использовании синтетического прогестагена в МГТ. Риск рака молочной железы, связанный с применением МГТ, невелик, зависит от ее продолжительности и неуклонно снижается после ее прекращения. Текущих данных о безопасности недостаточно для поддержки назначения МГТ женщинам, у которых был рак молочной железы. Перед назначением МГТ следует оценить соответствующий риск. Возможное увеличение риска рака молочной железы, связанное с МГТ, можно частично снизить путем отбора женщин с исходно более низким индивидуальным риском, в том числе с низкой плотностью груди, а также путем обучения их профилактическим мерам, направленным на коррекцию образа жизни (похудение, прием алкоголя, повышенная физическая

активность). Женщины, принимающие МГТ, должны ежегодно проходить маммографию [25]. Современные прогестагены, натуральный прогестерон и селективный модулятор эстрогеновых рецепторов оптимизируют действие гормональной терапии на рак молочной железы. Эти данные должны учитываться гинекологами и эндокринологами при ведении больных с мастопатией. Это распространенная патология, ее частота в женской популяции достигает 50% [33]. В целом мастопатия не является предраковым состоянием или стадией рака молочной железы. Однако роль мастопатии в развитии рака молочной железы не следует недооценивать. Взаимосвязь этиологии и патогенеза мастита и рака молочной железы. Выделяют 4 группы доказательств связи мастита с раком молочной железы: 1) общие факторы риска мастита и рака молочной железы; 2) патогенез мастита и рака молочной железы имеет общее, ключевую роль играет относительная или абсолютная хроническая гиперэстрогения; 3) в случае мастэктомии в связи с раком молочной железы в ткани молочной железы часто обнаруживаются морфологические проявления мастита и предраковые изменения; 4) у больных раком молочной железы чаще имелась предшествующая молочная железа [33]. Рак молочной железы является полиэтиологическим заболеванием, выявлено более 80 факторов риска рака молочной железы, которые можно разделить на 5 групп: половозрастные, генетические, репродуктивные, гормонально-метаболические, внешняя среда и образ жизни. Мастопатия также является полиэтиологическим состоянием, основные факторы риска рака молочной железы и мастопатии одинаковы [30]. Если рак молочной железы в большинстве случаев развивается в постменопаузальном возрасте, то пик заболеваемости мастопатией приходится на возраст 25-45 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Женщины с мастопатией могут быть отнесены к группе повышенного онкологического риска после оценки всех индивидуальных факторов риска и морфологического анализа ткани молочной железы.

2. Морфологическое исследование ткани молочной железы, полученной при биопсии, имеет решающее значение в оценке риска развития рака молочной железы у больных мастопатией. Риск рака молочной железы не повышается или минимален при непролиферативных формах мастопатии, при пролиферативной форме без атипии риск увеличивается в 2 раза, при

пролиферативной форме с атипией - в 4 раза и достигает самых высоких цифр (до до 12 раз) при протоковой или лобулярной карциноме insitu.

3. Своевременная диагностика и патогенетическое лечение мастопатии не только улучшают качество жизни, но и должны быть направлены на профилактику рака молочной железы. Мамоклам является эффективным и безопасным препаратом для патогенетического лечения мастопатии, при длительном применении мамоклам снижает риск развития рака молочной железы.

REFERENCES

1. X Feruza Current concepts of breast cancer risk factors International journal of philosophical studies and social sciences 1 (3), 57-66,2021
2. KF Sharofovna, MU Sunnatovich, JN MODERN APPROACH TO BREAST CANCER SCREENINGAblokulovich European Journal of Life Safety and Stability (2660-9630) 7, 148-154,2021
3. MG Khasanovna, KF SharofovnaFeatures Computer-Dependence in Adolescents European Multidisciplinary Journal of Modern Science 4, 239-243,2022
4. Sharofovna, K. F. (2022). MASTOPATHY AND BREAST CANCER PREVENTION AS AN INTERDISCIPLINARY ISSUE. *ИЖТИМОЙ ФАНЛАРДА ИННОВАЦИЯ ОНЛАЙН ИЛМИЙ ЖУРНАЛИ*, 118-126.
5. Халикова, Ф. Ш. (2021). СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА ОСЛОЖНЕННОГО КРОВОТЕЧЕНИЕМ. *Барқарорлик ва Етакчи Тадқиқотлар онлайн илмий журнали*, 1(5), 181-188.
6. ЖРНуров, ФШХаликоваLONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT PATIENTS WITH STOMACH CANCERВестникнаукииобразования, 85-90,2020
7. ХН Абдуллаев, ЖР Нуров, ФШ Халикова, УС Мамедов Непосредственные результаты хирургического лечения больных раком желудка Проблемы биологии и медицины, 115,2019
8. UmidSunnatovichMAMEDOV, FS KHALIKOVAInfluence of Changes in the Intestinal Microflora after Gastrectomy and Correction Methods J Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 1922-1926,2021
9. KF ShAdvantages of Magnetic Resonance Computer Tomography in the Diagnosis of Thyroid Cancer Pindus Journal of Culture, Literature, and ELT 9, 80-84,2021

10. Arashova G.A. Peculiarities of the disease chickenpox in adults. World Medicine Journal -2021.- No.1(1). -P. 100-104
11. Arashova G. A., Ismoilov I. I. Methods of early detection of rejection in a kidney transplant from a relative donor. Academician Globe: Inderscience Research 2021/5/21 T- 2 No. 5. - P. 293-295
12. Арашова Г.А.К вопросу о течении ветряной оспы у взрослых. 2019 Журнал Проблемы биологии и медицины, Том1, № 4.2, Страницы 7-9
13. Arashova G. A., Gulamov M.Kh. Morphological and Functional Aspects of the Lymphatic System and its Current Problems. International Journal of Innovative Analyses and Emerging Technology. 2021/10/5 T-1, No. 5. - P. 149–152
14. Арашова Г.А., Бобожоджаев С.Н. Клинико-эпидемиологические особенности бруцеллёза. 2008 Журнал Российская научно-практическая конференция, № 4 Часть 1, Страницы 14-15
15. Арашова Г.А. Клинические особенности течения ветряной оспы у взрослых. 2019 Журнал Новый день в медицине № 4, Страницы 130-132
16. Арашова Г.А., Ахмедова М.Д., Облокулов А.А. Иммунологические показатели при остром бруцеллёзе. 2009 Журнал Российская научно-практическая конференция, № 1 Часть 1, Страницы 33-34
17. Arashova G. A., Ismoilov I. I. Current immunological problems in kidney transplantation. Web of scientist International Scientific Research Journal-2021/9/21 T- 2 No. 9. - P. 24-28
18. Guljamol Fazliddinonvna Makhmudova, Adkhambek Uygunovich Nurboboyev. Treatment of mechanical jaundice via the modern way// Scientific progress, 2021.-№6.-P.530-537
19. Makhmudova G.F. Age-related clinical, anatomical and morphological features of malignant tumors of the cervix// Journal of science and technology//2021.-P.-475-480
20. М.А. Ахмадова, А.Т., Сохибова З.Р., Д.К. Худойбердиев, Ж.Р. Нуров Диагностика эхинококкоза у молодёжи на современном этапе./Тиббиётда янги кун 2019 й.3(27)- стр 54-56
21. М.А. Ахмадова, А.Т. Чўлиев, Ж.Р. Нуров, Д.К. Худойбердиев Лучевая диагностика эхинококкоза печени./Биология в тиббиёт муаммолари. 2019, №4.2(115) с.20-25
22. Сохибова, З. Р., & Ахмадова, М. А. (2021). Комплексная диагностика и хирургическое и хирургическое лечение осложненных форм эхинококкоза печени. *Oriental Renaissance: Innovative, Educational, natural and social sciences*, 203-212.

23. Нарзиева, Д. Ф. (2021). Значение Иммуногистохимических маркеров при метастазировании рака молочной железы в легкие. *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences*, 1(8), 170-174.
24. SOKHIBOVA, Z. R., AKHMEDOVA, N. S., & BOLTAEV, K. J. SOME FEATURES OF LABORATORY INDICATORS OF MICRO AND MACRO-ELEMENTARY STATUS OF THE ORGANISM OF FEMALE AGE WOMEN IN NORMALITY AND IN IRON DEFICIENCY. *БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ*, 238.
25. Mamedov U.S., Pulatova D.SH. The Results of Cancer Treatment of the Oral Caviti Tumors in //the Republic of Uzbekistan European journal of Pharmaceutical and Medical Research. -2019. - 6(9). - P. 326-329.
26. Narziyeva D.F., Jonibekov J.J.; Morphological features of tumor in different treatment options for patients with locally advanced breast cancer // Middle European scientific bulletin. Volume 7- 2020-Dec. – P. 105-10
27. Nurov Jamshid Raxmatovich. Morphofunctional characters of the greater omentum // International Journal of Discoveries and Innovations in Applied Sciences. – 2021. – Vol. 1(5). – P. 130-134.
28. Nurov J.R., Khalikova F.S. Long-term results of surgical treatment patients with stomach cancer // Вестник науки и образования. – 2020. – №23-2(101). – С. 85-89.
29. R. R. Navruzov. Morphological and morphometric changes of the stomach layer of one monthly white rats // Journal For Innovative Development in Pharmaceutical and Technical Science (JIDPTS). Volume:4, Issue:5, May:2021 pp :(7-10)
30. R. R. Navruzov. Lymphothorp therapy in the complex of treatment of purulent inflammatory diseases of the hand in outpatient conditions // New day in medicine 30.2020
31. Гафур Нормуродович Саидов, Учкун Гафурович Абдукаримов, Гулжамол Фазлиддиновна Махмудова. Эпидемиологические показатели первично-множественных опухолей (обзор литературы)// Биология и интегративная медицина// 2019№ 11 (39).-С.
32. Нуров Ж.Р. Послеоперационная аналитика раннего периода хирургического лечения злокачественной опухоли желудка // Oriental Renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – 2021. – Vol. 1(8). – P. 185-191.