

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Халикова Феруза Шарофовна - ассистент кафедры медицинской радиологии и
ядерная медицина,

Бухарского государственного медицинского
института имени Абу Али ибн Сино, Узбекистан

Аннотация. Паклитаксел используемый в химиотерапии рака молочной железы является ингибитором митоза и получена из растений. Они блокируют деление клеток, нарушают функцию микротрубочек и некоторых ферментных белков. Они изменяют метаболизм аминокислот и некоторых других веществ, таких как нуклеиновые кислоты, синтез жиров, а также влияют на клеточное дыхание. Когда мы моделировали рак молочной железы у 6-месячных крыс и проводили химиотерапию с использованием паклитаксела столкнулись с различными патоморфологическими изменениями.

Ключевые слова: Рак, химиотерапия, фолликул, териоцит, гормон, В-клетка, С-клетка, тиреоидное вещество, эпителий, строма, паренхима.

MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE THYROID GLAND OF WHITE RATS IN CHEMOTHERAPY OF BREAST CANCER

Khalikova Feruza Sharofovna - Assistant of the Department of Medical Radiology
and Nuclear Medicine, Bukhara State Medical
Institute named after Abu Ali ibn Sino, Uzbekistan

For citation: Khalikova Sh. Feruza, Bakhronov D. Jurat. Morphological structure of the thyroid gland of white rats during chemotherapy of breast cancer

Abstract. Paclitaxel used in chemotherapy of breast cancer is an inhibitor of mitosis and is obtained from plants. They block cell division, disrupt the function of microtubules and some enzyme proteins. They change the metabolism of amino acids and some other substances, such as nucleic acids, fat synthesis, and also affect cellular respiration. When we modeled breast cancer in 6-month-old rats and carried out chemotherapy using paclitaxel, we encountered various pathomorphological changes.

Key words: Cancer, chemotherapy, follicle, theriocyte, hormone, B-cell, C-cell, thyroid substance, epithelium, stroma, parenchyma.

Актуальность. За последние десятилетия стремительный рост заболеваемости раком во всем мире изменил взгляд ученых на рак и его лечение. Увеличение заболеваемости раком в некоторых случаях требует интенсификации режимов химиотерапии и создает основу для разработки новых лекарств, а также методов воздействия на опухолевые клетки [2,7]. Повреждение щитовидной железы при раке в основном обусловлено изменением или увеличением концентрации химиотерапевтических

препаратов, что повышает их токсичность, а также продлевает пребывание в больнице и увеличивает показатели смертности [9,14].

Увеличение числа случаев рака в мире требует разработки новых лекарств и методов воздействия на опухолевые клетки, а в некоторых случаях — интенсификации схем химиотерапии. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении опухолевых заболеваний, токсичность лечения остается серьезной проблемой [4,10,12]. Спектр заболеваний щитовидной железы очень широк: от минимальных структурных изменений до значительных функциональных и морфологических заболеваний, снижающих качество и продолжительность жизни пациентов [1,5,13].

В настоящее время заболеваемость раком щитовидной железы растет во всем мире. Темпы выявления этого заболевания составляют 4% в год. Сегодня эта патология является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей эндокринной системы, составляя 2,2% всех онкологических заболеваний [3,11].

Возникновение заболеваний щитовидной железы объясняется множеством эндогенных и экзогенных факторов. Среди наиболее изученных факторов окружающей среды можно выделить ряд дефицитов потребления йода. Однако даже незначительное увеличение потребления йода в ранее йододефицитных группах населения меняет характер наблюдаемой патологии щитовидной железы в разных направлениях [6,8].

Цель исследования. Исследование морфологических изменений щитовидной железы в процессе химиотерапии рака молочной железы.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводились на 70 белых беспородных самках крыс в условиях вивария. В эксперименте участвовали шестимесячные крысы. В ходе экспериментов соблюдались этические требования к использованию животных. Перед экспериментами все половозрелые крысы прошли недельный карантин и, после исключения соматических и инфекционных заболеваний, были переведены в виварий со стандартными условиями. В ходе эксперимента наблюдалось поведение и физиологическое состояние животных в стандартной и экспериментальной группах. Крысы были разделены на 2 группы ($n = 70$): контрольная группа 1 ($n = 40$); 2 ($n = 30$) - экспериментальные группы животных, подвергавшихся воздействию канцерогена 7,12-диметилбензантрацена с целью индукции рака молочной железы у экспериментальных групп начиная с 6-месячного возраста. Достигнутый показатель успеха составил 68,9%, т.е. у 21 крысы был индуцирован рак молочной железы путем подкожной инъекции канцерогена 7,12-диметилбензантрацена в дозе 0,1 мг в молочную железу 30 самок крыс. Во второй группе ($n = 21$) крысам с раком внутривенно вводили паклитаксел в дозе 0,2 мг/кг.

В ходе эксперимента наблюдалась динамика массы тела крыс, их общее состояние и поведение. Отклонений в общем состоянии и поведении животных не наблюдалось. После этого экспериментальных животных взвешивали в соответствующее время утром и умерщвляли путем

декапитации под эфирным наркозом. Умерщвление животных проводилось в соответствии с международными рекомендациями по проведению медицинских и биологических исследований с использованием лабораторных животных.

В исследовании использовались органомертрические, гистологические, микроскопические и статистические методы.

С помощью органомертрических, гистологических и микроскопических методов были изучены показатели морфогенеза щитовидной железы на разных уровнях структуры (органомер, тканевом и клеточном) у белых крыс разного возраста. Для обработки результатов исследования использовалась статистическая (методологическая) информация.

После экстракции щитовидную железу очищали, а после органомертрии консервировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. После фиксации препараты промывали проточной водой в течение одного часа. Материалы заливали в парафиновые блоки по стандартной методике и обезжизняли высококонцентрированным спиртовым раствором.

Результаты исследования. Щитовидная железа расположена в передней части шеи белых самцов крыс и с помощью соединительной ткани прикрепляется к трахее и гортани. Щитовидная железа состоит из двух долей — правой и левой, а также соединяющей их шейки. Макроскопически щитовидная железа имеет форму бабочки, при этом верхний край долей достигает гортани, а нижний соответствует полукругам V-VII трахеи. Снаружи щитовидная железа покрыта фиброзной капсулой, которая утолщена. Капсула образована трабекулами, проникающими глубоко во внутреннюю часть железы. Она является частью стромы щитовидной железы и содержит кровеносные сосуды и нервы. Структурно-функциональные единицы щитовидной железы: фолликулы изменяют форму, приобретают различные очертания, а фолликулы уменьшаются в размерах.

Тироциты являются основными клетками органа, их размер уменьшился, и эти фолликулярные эпителиальные клетки участвуют в формировании паренхимы органа. Фолликулярные эпителиальные клетки в своей базальной части плотно окружены плотной сетью капиллярных сосудов и обеспечивают их связь. Апоикальные поверхности обращены к полости фолликула, и их активность снижена. Структуры, соединяющие боковые поверхности с соседними клетками сбоку, ослаблены, и межклеточные расстояния увеличены. На апоикальной поверхности уменьшено количество микроворсинок. Эти клетки прикреплялись к стенке базальной мембраны фолликулов и формировали стенку фолликулов. В щитовидной железе фолликулы расположены в различном порядке по всей железе, и образование коллоидных веществ в их полостях отсутствует.

Нарушение образования коллоидного вещества в пространствах фолликулов указывает на нарушение секреции гормонов щитовидной железы. Вокруг фолликулов капиллярные кровеносные сосуды образуют сетку и повреждаются.

Форма тироцитов представляется плоской и кубовидной, что соответствует неактивному состоянию щитовидной железы у белых крыс, получавших паклитаксел в дозе 0,2 мг/кг во время химиотерапии рака молочной железы. Уменьшение количества коллоидного вещества в полости фолликулов подтверждается нарушением образования коллоидного вещества в фолликулах. Микропрепараты, окрашенные гематоксилином и эозином, показали белые гранулярные образования (Рис. 2).

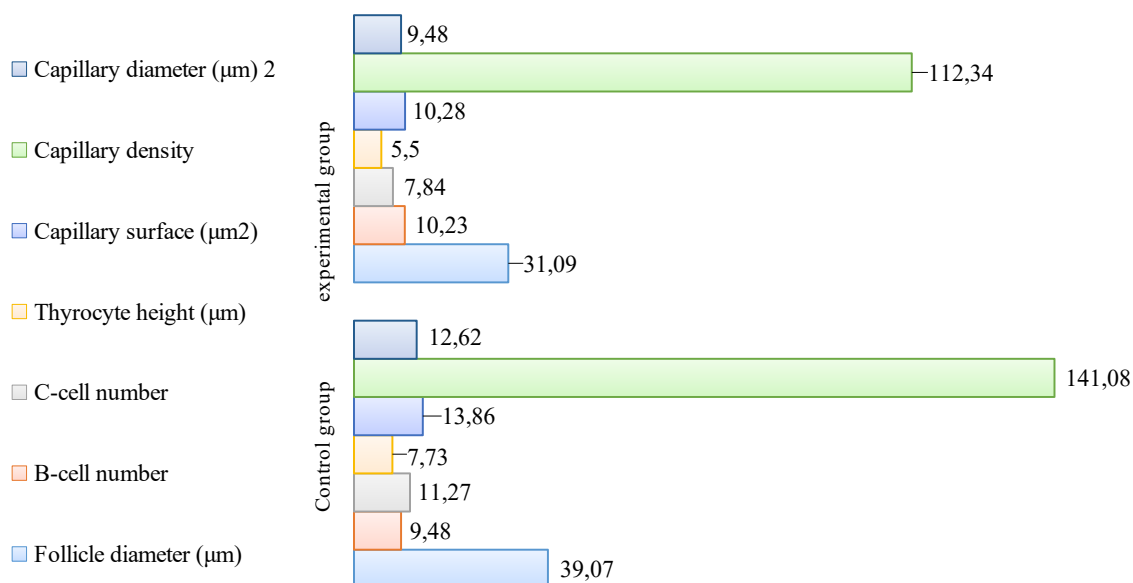


Рисунок 1. Динамика параметров щитовидной железы у животных экспериментальной группы.

В экспериментальной группе, получавшей химиотерапию по поводу рака молочной железы, диаметр капилляров щитовидной железы в центральной части у 6-месячных белых крыс варьировал от 6,85 мкм до 12,74 мкм, в среднем $9,48 \pm 0,23$ мкм, а диаметр капилляров в периферической части — от 5,47 мкм до 10,39 мкм, в среднем $7,83 \pm 0,1$ мкм. Плотность количества капилляров в центральной части варьировала от 94,76 до 29,45, в среднем $112,34 \pm 2,63$, а количество капилляров в периферической части — от 76,68 до 86,39, в среднем $81,92 \pm 2,43$. Площадь поверхности щитовидной железы в центральной части поперечного сечения капилляров варьировала от 8,08 мкм² до 12,67 мкм², в среднем $10,28 \pm 0,82$ мкм², площадь поверхности капилляров в периферической части варьировала от 5,69 мкм² до 9,72 мкм², в среднем $7,76 \pm 0,28$ мкм². Высота эпителия щитовидной железы в центральной части варьировала от 4,89 мкм до 6,75 мкм, в среднем $5,5 \pm 0,24$ мкм, а высота эпителия щитовидной железы в периферической части варьировала от 4,17 мкм до 5,73 мкм, в среднем $4,91 \pm 0,15$ мкм. Количество меж фолликулярных С-клеток в центральной части варьировало от 5,93 до 9,89, в среднем составляя $7,84 \pm 0,25$; количество С-клеток в периферической части варьировало от 15,73 до 21,18, в среднем составляя $18,43 \pm 0,27$; количество В-клеток тиреоидного фолликула в центральной части варьировало от 8,91 до 12,29, в среднем составляя $10,23 \pm 0,76$; количество В-

клеток в периферической части варьировало от 6,35 до 10,73, в среднем составляя $8,47 \pm 0,07$. Диаметр фолликула в центральной части щитовидной железы варьировал от 25,68 до 37,16 мкм, в среднем составляя $31,09 \pm 1,76$ мкм, а в периферической части — от 33,57 до 39,96 мкм, в среднем составляя $36,74 \pm 0,19$ мкм. Площадь поверхности фолликула в центральной части железы варьировала от 706,97 мкм² до 1256,43 мкм², в среднем составляя $983,58 \pm 27,63$ мкм², а в периферической части — от 1159,26 мкм² до 1379,35 мкм², в среднем составляя $1268,25 \pm 26,71$ мкм².

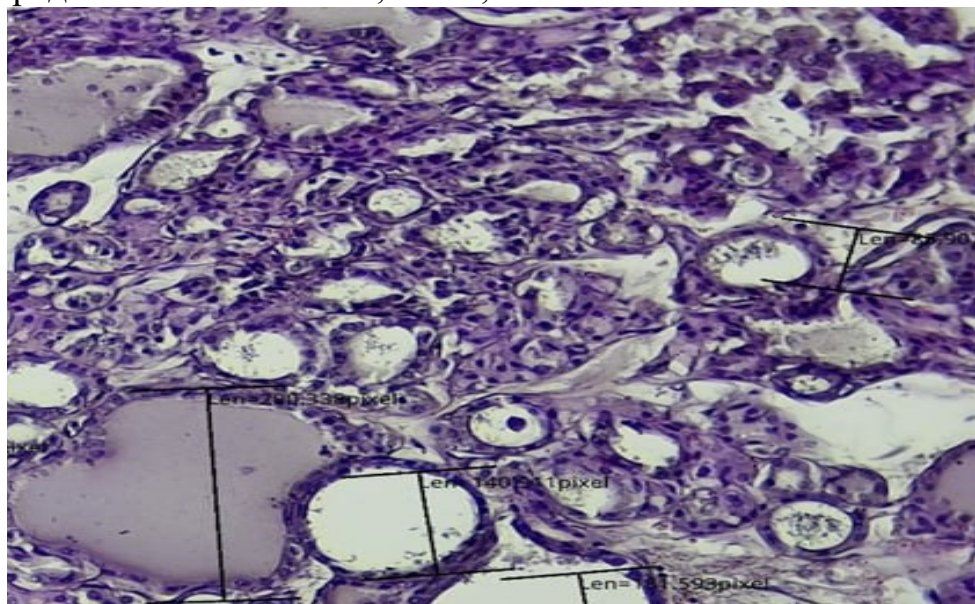


Рисунок 2. Микроскопическое изображение щитовидной железы 6-месячных белых нелинейных крыс экспериментальной группы. Окрашивание гематоксилином и эозином (ОК 10×40 ОВ). 1 – островки щитовидной железы, 2 – фолликулярные С-клетки, 3 – нарушение образования коллоидного вещества в фолликулярном пространстве, 4 – тироциты.

При анализе соотношения компонентов тиреоидных фолликулов в ходе химиотерапии рака молочной железы, содержание тироцитов в центральной части варьировало от 29,47% до 39,18%, в среднем $34,04 \pm 1,74\%$, а в периферической части — от 27,05% до 35,07%, в среднем $31,53 \pm 0,92\%$. Коллоидное вещество в центральной части изменялось от 27,93% до 32,15%, в среднем $30,02 \pm 0,7\%$, а в периферической части — от 32,63% до 38,51%, в среднем $35,48 \pm 0,7\%$. Содержание стромы щитовидной железы в центральной части варьировало от 13,92% до 17,48%, в среднем составляя $15,47 \pm 0,38\%$, а в периферической части — от 9,1% до 11,81%, в среднем составляя $10,4 \pm 0,74\%$ (таблица 1).

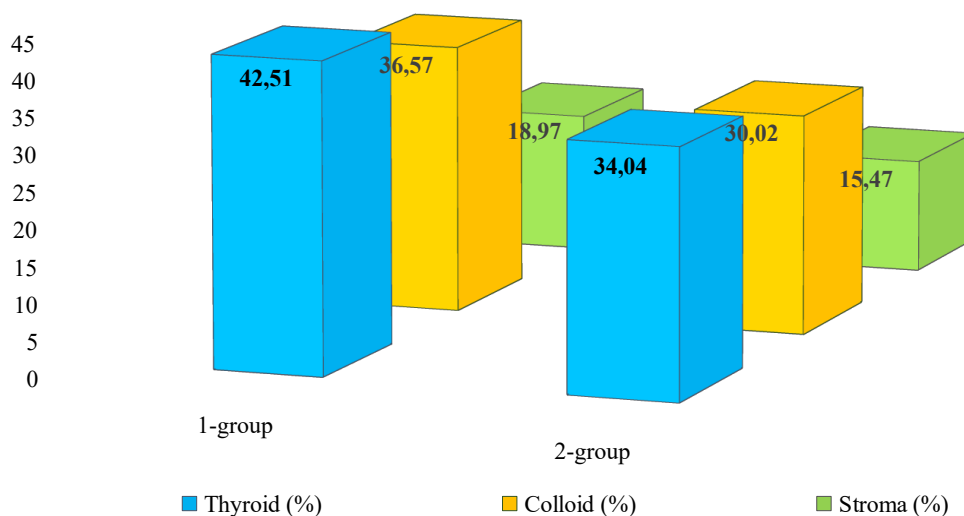


Рисунок 3. Динамика параметров щитовидной железы у животных экспериментальной группы.

В эксперименте размер парафолликулярных или С-клеток в щитовидной железе белых крыс уменьшался во время химиотерапии паклитакселом в дозе 0,2 мг/кг при раке молочной железы. Они продуцируют белковые гормоны тирокальцитонин, соматостатин и биогенные амины – серотонин. Эти клетки в основном расположены на задней поверхности долей щитовидной железы, прилегающей к глотке. Их количество уменьшалось. За долями железы расположены парашитовидная железа, нижняя щитовидная артерия и возвратный гортанный нерв.

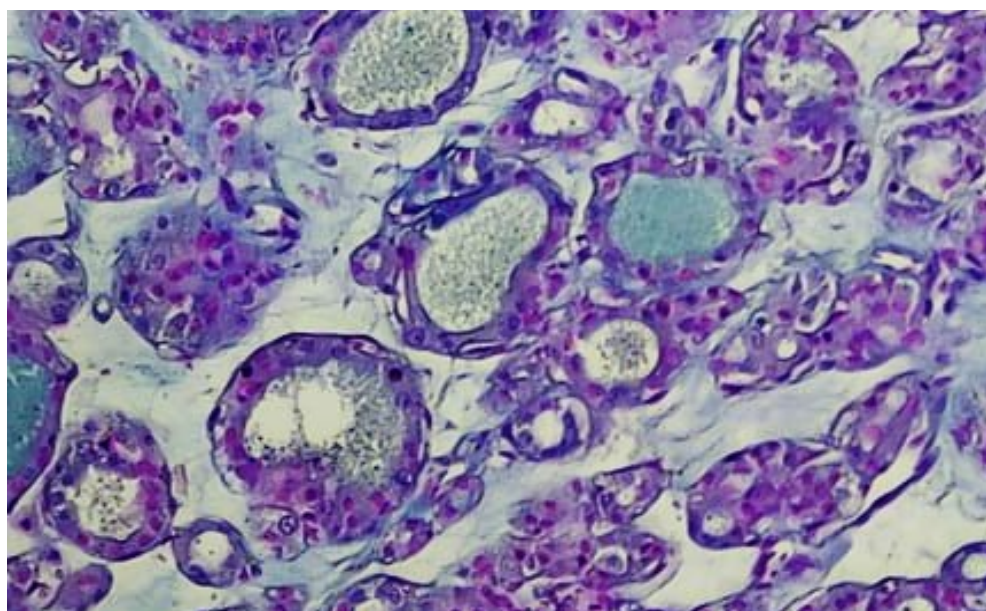


Рисунок 4. Микроскопическое изображение щитовидной железы 6-месячных белых нелинейных крыс экспериментальной группы. Окрашено арсиановым синим (OK 10x40 OB). 1- В-клетка фолликула, 2-базальная мембрана

фолликула, 3-островки щитовидной железы, 4-нарушение коллоидообразования, 5-фолликул.

Кроме того, увеличивается количество межфолликулярных островков, где тироциты собираются в паренхиме щитовидной железы. Они не имеют фолликулярной полости. Размер тироцитов островков уменьшается, а выработка тиреоидных гормонов снижается. По мере снижения функциональной активности щитовидной железы снижается и активность островков, а также способность тироцитов к образованию коллоидного вещества. Таким образом, прекращается образование новых фолликулов из островков. Среди тироцитов островков мы видим, что также уменьшается количество С-клеток.

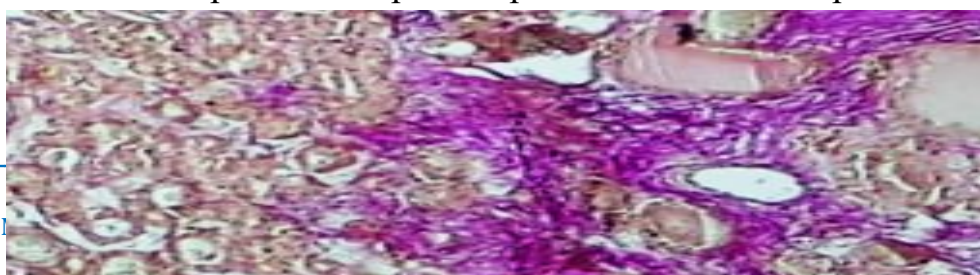
Таблица 1

Гистоморфометрические показатели щитовидной железы белых неинбредных крыс экспериментальных групп.

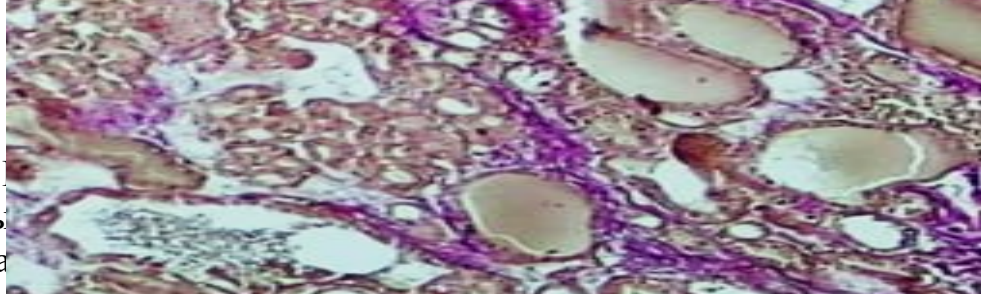
Параметры	6 month old rats	
	Центральная часть	Периферийная часть
диаметр капилляра (мкм)	9,48±0,23	7,83±0,1
Плотность капилляров	112,34±2,63	81,92±2,43
Капиллярная поверхность (мкм ²)	10,28±0,82	7,76±0,28
Высота тироцита (мкм)	5,5±0,24	4,91±0,15
количество С-клеток	7,84±0,25	18,43±0,27
количество В-клеток	10,23±0,76	8,47±0,07
диаметр фолликула (мкм)	31,09±1,76	36,74±0,19
Поверхность фолликула (мкм ²)	983,58±27,63	1268,25±26,71
Щитовидная железа (%)	34,04±1,74	31,53±0,92
Коллоид (%)	30,02±0,7	35,48±0,7
Строма (%)	15,47±0,38	10,4±0,74

На практике при химиотерапии рака молочной железы мы наблюдаем уменьшение кровоснабжения за счет уменьшения диаметра артерий, учитывая обильное и активное кровоснабжение щитовидной железы в силу ее функции. Площадь поперечного сечения верхней и нижней пар щитовидных артерий также уменьшается в соответствии с уменьшением диаметра. В некоторых случаях можно также наблюдать ветви нижней щитовидной артерии.

Щитовидная железа иннервируется нервными волокнами верхней, средней и нижней ветвей симпатического ствола в шейном отделе. Нервы щитовидной железы проникают в железу через вену и образуют нервные клубочки. При этом нервные сети железы также функционируют как часть верхних и нижних гортанных нервов парасимпатической нервной системы.



месячны
по Ва



езы 6-
шивание
овых

волокон, 2- фолликул, 3- процесс распада фолликула, 4- увеличение паренхимы.

У белых крыс, получавших химиотерапию паклитакселом в дозе 0,2 мг/кг для лечения рака молочной железы, фолликулы щитовидной железы были заполнены нормальным количеством кolloидов, но междольковая соединительная ткань плохо различима при окрашивании по Ван Гисону (рис. 5). При сравнении центральной и периферической частей щитовидной железы крыс экспериментальной группы, количество эпителиальных клеток в центральной части было больше, а в периферической части количество коллоидного вещества было меньше.

Заключение. Форма тироцитов представляется плоской и кубовидной, что соответствует неактивному состоянию щитовидной железы белых крыс, подвергавшихся химиотерапии паклитакселом в дозе 0,2 мг/кг при раке молочной железы.

В эксперименте изучалось количество и размер парафолликулярных или С-клеток в щитовидной железе белых крыс, подвергавшихся химиотерапии по поводу рака молочной железы.

Вены щитовидной железы отводят кровь через парные верхнюю, среднюю и нижнюю щитовидные вены, а кровотоечение наблюдается через самую нижнюю нечетную щитовидную вену. В щитовидной железе лимфатические сосуды видны в виде разветвленной сети. Лимфатические сосуды также были повреждены, начиная с трехмерной сети и образуя связи с четырьмя-пятью фолликулами.

В-клетки, или клетки Ашкенази-Хуртеля, щитовидной железы, не являются чужеродными клетками и представляют собой довольно крупные тироциты. Они отличаются от других тироцитов зернистыми ядрами, хорошо окрашенными в цитоплазме, расположены в центре клетки и имеют округлую форму. Эти клетки обычно обнаруживаются в паренхиме щитовидной железы в очень небольших количествах. В больших количествах В-клетки встречаются преимущественно в старых организмах. По нашему опыту, увеличение числа В-клеток наблюдалось при применении химиотерапии рака молочной железы. Это указывает на то, что количество активных тироцитов уменьшилось, и их функцию выполняют В-клетки.

ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Андраде ТАМ, Айер А, Дас ПК, Фосс НТ, Гарсия СБ, Коутиньо-Нетто Х, Жордао-Жуниор А.А., Фраде МАК. Воспалительный стимул натуральной латексной биомембраны улучшает заживление у мышей. Браз Дж. Мед Биол Рес. 2011;44(10):1036-1047. doi: 10.1590/S0100-879X2011007500116.
2. Моменимовахед З., Салехиния Х. Эпидемиологические характеристики и факторы риска рака молочной железы в мире. Рак

молочной железы (Dove Med Press). 2019; 11:151–64. doi:10.2147/BCTT.S176070.

3. Вильгельм С., Картер К., Линч М. и др. Открытие и разработка сорафениба: ингибитора мультикиназ для лечения рака. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5:835-44.

4. Alwan A., Maclean D.R., Riley L.M., d'Espaignet E.T., Mathers C.D., Stevens G.A., Bettcher D. Мониторинг и наблюдение за хроническими неинфекционными заболеваниями: прогресс и потенциал в странах с высоким уровнем заболеваемости. *Lancet*. 2010; 376:1861–1868. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61853-3.

5. Elias PM, Gruber R, Crumrine D, Menon G, Williams ML, Wakefield JS и др. Формирование и функции липидной оболочки корнеоцита (CLE). *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1841:314–318. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.09.011.

6. Кошванез Х.Е., Бродбент Э. Использование методов оценки заживления ран в психологических исследованиях: обзор и рекомендации. *Br J Health Psychol*. 2011; 16:1-32. doi:10.1348/135910710X524633.

7. Хербст Р.С. Терапевтические варианты воздействия на ангиогенез при злокачественных новообразованиях человека. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006; 11:635-50.

1. 8.Ходжиева Н. Морфологические изменения почки при раке молочной железы. Академические исследования в современной науке. 2024;3(43):193–194. doi:10.5281/zenodo.14060080.

8. Стрикер-Кронград А., Шумейк К.Р., Перейра М.Е., Гад С.К., Броксмит Д., Бушар Г.Ф. Миниатюрные породы свиней в токсикологической оценке и оценке безопасности лекарственных средств: чего ожидать во время клинических и патологических исследований. *Toxicol Pathol*. 2016;44(3):421–427. doi:10.1177/0192623315618294.

9. Бахронов Дж. Дж., Тешаев С. Дж., Шодиева М. С. Морфометрические характеристики частей нефрона почки крысы в норме и под воздействием антисептика - стимулятора дорожного покрытия 2 на фоне хронического лучевого заболевания. *Int J Pharm Res*. 2021;13(1):683. doi:10.31838/ijpr/2021.13.01.10.

10. Давронова С., Давронов Р., Бахронов Дж. Структурно-функциональные особенности клеток иммунной системы в динамике экспериментального температурного воздействия. *BIO Web Conf*. 2024; 121:03017. doi:10.1051/bioconf/202412103017.

11. Agbai ON, Buster K, Sanchez M, et al. Skin cancer and photoprotection in people of color: a review and recommendations for physicians and the public. *J Am Acad Dermatol*. Apr 2014;70(4):748-762. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.038

12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. doi:10.3322/caac.21660.

13. Khasraw M, Bell R, Dang C. Эпирубицин: похож ли он на доксорубицин при раке молочной железы? Клинический обзор. Грудь. 2012; 21:142–9. doi: 10.1016/j.breast.2011.12.012.

14. Халикова Ф.Ш., Бахронов Ж.Ж. Induction of breast cancer in experimental animals // Тиббиетда янги кун. – Бухоро, 2025, - №4 (78), - Б. 536-541 (14.00.00; №22).

15. Халикова Ф.Ш., Султонова Л.Ж., Мамедов У.С., Сут бези саратони кимётерапиясида каламушлар қалқонсимон безининг морфологик тузилиши// Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси. - Бухоро, 2025, - №3, - С. 343-449 (14.00.00; № 19).

16. Халикова Ф., Бахронов Ж. Моделирование рака молочной железы у крыс // Журнал медицина и иновации. – Тошкент, 2025, - № 2 (18), -С. 85-95 (14.00.00; №3).

REFERENCES:

1. Andrade TAM, Ajer A, Das PC, Foss NT, Garcia SB, Coutinho-Netto X, Jordao-Junior A.A., Frade MAC. The inflammatory stimulus of natural latex biomembrane improves healing in mice. Braz J. Med Biol Res. 2011;44 (10):1036-1047. doi: 10.1590/S0100-879X2011007500116.

2. Momenimovakhed Z., Salekhiniya Kh. Epidemiological characteristics and risk factors for breast cancer in the world. Breast cancer (Dove Med Press). 2019; 11:151-64. doi:10.2147/BCTT.S176070.

3. Wilhelm S., Carter K., Lynch M., et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for cancer treatment. Nat Rev Drug Discov 2006; 5:835-44.

4. Alwan A., Maclean D.R., Riley L.M., d'Espaignet E.T., Mathers C.D., Stevens G.A., Bettcher D. Monitoring and observation of chronic non-communicable diseases: progress and potential in countries with high morbidity rates. Lancet. 2010; 376:1861-1868. doi:10.1016/S0140-6736 (10) 61853-3.

5. Elias PM, Gruber R, Crumrine D, Menon G, Williams ML, Wakefield JS, et al. Formation and function of the lipid layer of the corneocyte (CLE). Biochem Biophys Acta. 2014; 1841:314-318. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.09.011.

6. Koshvanez H.E., Broadbent E. Using Wound Healing Assessment Methods in Psychological Research: Review and Recommendations. Br J Health Psychol. 2011; 16:1-32. doi:10.1348/135910710X524633.

7. Herbst R.S. Therapeutic options for angiogenesis in malignant neoplasms of the human body. Expert Opin Emerg Drugs 2006; 11: 635-50.

1. 8.Hojiyeva N. Morphological changes of the kidney in breast cancer. Academic research in modern science. 2024;3 (43):193-194. doi:10.5281/zenodo.14060080.

8. Striker-Crongrad A., Shumeyk K.R., Pereira M.E., Gad S.K., Broxmit D., Bushar G.F. Miniature pig breeds in toxicological assessment and drug safety assessment: what to expect during clinical and pathological studies. Toxicol Pathol. 2016;44 (3):421-427. doi:10.1177/0192623315618294.

9. Bakhronov J. J., Teshayev S. J., Shodieva M. S. Morphometric characteristics of rat kidney nephron parts in normal conditions and under the influence of antiseptic - road surface stimulator 2 against the background of chronic radiation sickness. *Int J Pharm Res.* 2021;13 (1):683. doi:10.31838/ijpr/2021.13.01.10.
10. Davronova S., Davronov R., Bakhronov J. Structural and functional features of immune system cells in the dynamics of experimental temperature exposure. *BIO Web Conf.* 2024; 121:03017. doi:10.1051/bioconf/202412103017.
11. Agbai ON, Buster K, Sanchez M, et al. Skin cancer and photoprotection in colored people: a review and recommendations for physicians and the public. *JAm Acad Dermatol.* Apr 2014;70 (4):748-762. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.038
12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71 (3):209-49. doi:10.3322/caac.21660.
13. Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: Is it similar to doxorubicin for breast cancer? Clinical review. *Chest.* 2012; 21:142-9. doi:10.1016/j.breast.2011.12.012.
14. Khalikova F.Sh., Bakhronov Zh.Zh. Induction of breast cancer in experimental animals // *Medicine is a new day.* - Bukhara, 2025, - No. 4 (78), - P. 536-541 (14.00.00; No22).
15. Khalikova F.Sh., Sultanova L.Zh., Mamedov U.S., Morphological structure of the thyroid gland of rats in chemotherapy of breast cancer // *Fundamental and Clinical Medical Information.* - Bukhara, 2025, - No. 3, - P. 343-449 (14.00.00; No. 19).
16. Khalikova F., Bakhronov Zh. Modeling breast cancer in rats // *Journal of Medicine and Innovation.* - Tashkent, 2025, - No. 2 (18), -P. 85-95 (14.00.00; No3).