

ПАТОГЕНЕЗ

УЎК:612.438; 57.083.3

ТАЖРИБАВИЙ ТАДҚИҚОТДА ТИМУСДАГИ ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ЭКСПРЕССИЯЛАНИШ НАТИЖАЛАРИ

Нуралиев Н.А., Сапаев З.Т.
Урганч RANCH технология университети,
Бухоро давлат тиббиёт институти

РЕЗЮМЕ

Целью исследования было определение иммуногистохимической экспрессии тимуса лабораторных животных в эксперименте с помощью маркера CD138 и анализ полученных результатов.

Материалы и методы. С помощью иммуногистохимического исследования (ИГХ) было определено наличие и локализация антигенов в тканях тимуса с использованием маркера CD138.

Полученные результаты. В ходе эксперимента было доказано, что в тканях тимуса лабораторных животных, у которых была вызвана гнойно-воспалительный процесс грамположительными кокками, маркер CD138 экспрессировался на высоком уровне (позитивная экспрессия 98,50%), а при гнойно-воспалительном процессе вызванной грамотрицательными бактериями, маркер CD138 экспрессировался в тимусе на среднем уровне (позитивная экспрессия 41,19%).

Заключение. Чем выше уровень экспрессии маркера CD138 в тканях тимуса, тем более неблагоприятным является прогноз исхода гнойно-воспалительного процесса. Уровень экспрессии маркера CD138 в тимусной ткани иммуногистохимическим методом имеет диагностическое и прогностическое значение. Иммуногистохимический метод также позволил оценить степень тяжести гнойно-воспалительного процесса в разрезе возбудителей.

Ключевые слова: тимус бесшерстных мышей, иммуногистохимия, маркер CD138, уровень экспрессии.

Иммун тизими эндо- ва экзоген таъсирлардан химоя қилувчи марказий ва периферик аъзолар, тўқима ва ҳужайралар мажмуаси сифатида шаклланган. У эволюциянинг дастлабки босқичларида пайдо бўлган, унинг фаолияти организмнинг тирик қолиши учун зарур бўлган бегона антигенларни таниш ва элиминация қилишга асосланган. Ҳозирги вақтда иммун тизими организмнинг биологик омиллар таъсирига чидамлилигини таъминлаши бўйича далиллар тўпланган, бунда тимуснинг ўрни нихоятда баланд-

SUMMARY

The aim of the study was to determine the immunohistochemical expression of the thymus of laboratory animals in an experiment using the CD138 marker and to analyze the results obtained.

Materials and methods. Using immunohistochemical study (IHC), the presence and localization of antigens in thymus tissues was determined using the CD138 marker.

Results. During the experiment, it was proven that in the thymus tissues of laboratory animals in which purulent-inflammatory process was caused by gram-positive cocci, the CD138 marker was expressed at a high level (positive expression 98.50%), and in purulent-inflammatory process caused by gram-negative bacteria, the CD138 marker was expressed in the thymus at an average level (positive expression 41.19%).

Conclusion. The higher the level of expression of the CD138 marker in the thymus tissues, the more unfavorable is the prognosis for the outcome of the purulent-inflammatory process. The level of expression of the CD138 marker in the thymus tissue by the immunohistochemical method has diagnostic and prognostic value. The immunohistochemical method also made it possible to assess the severity of the purulent-inflammatory process in terms of pathogens.

Keywords: thymus of hairless mice, immunohistochemistry, CD138 marker, expression level.

лиги аниқланган [7,11].

Маълумки, тимус тўш орқасида жойлашган аъзо бўлиб, “тимьян” ўсимлиги баргининг тузилишига ўхшагани учун шу ном берилган. У ташқи қўринишдан айрига ўхшагани ва эндокрин вазифасини бажаргани учун айрисимон без, деб ҳам айтилади. Тимус пўстлоқ қаватининг 90%-и турли функцияга эга лимфоцитлардан ташкил топган, 10% и эпителиал ҳужайралар ва макрофаглардан иборат. Бола туғилганида унинг вазни 10 г келади, 10-15 ёшга ет-

ганда у 4 мартага катталашади. Кейинчалик ёш ошиб бориши билан тимус инволюцияси бошланади, бунда пўстлоқ ва медуляр қаватларда ёғ тўқималари кўпаяди. Тимус одамнинг ҳаёти давомида ишлайди [1].

Одам ва ҳайвонлар иммун тизими физик, кимёвий ва биологик омиллар таъсирига эрта босқичларда тезда жавоб беради. Тимуснинг вазифаси периферик Т-лимфоцитлар мувозанатини сақлашга қаратилган. Бактериал этиологияли йирингли- яллиғланиш жараёнлари (ЙЯЖ) патогенларининг таъсири иммун тизими, шу жумладан тимус функционал фаоллигининг пасайишига олиб келади. Бугунги кунгача ҳам бактериал этиологияли ЙЯЖ шаклланиши ва ривожланиши даврида тимусдаги турли морфологик ўзгаришларнинг хусусиятлари аниқланмаган.

ТАДҚИҚОТНИНГ МАҚСАДИ

Тажрибада лаборатория ҳайвонлари тимусини CD138 маркёр ёрдамида иммуногистокимёвий экспрессиясини аниқлаш ҳамда натижаларини таҳлил қилишдан иборат бўлди.

МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

Экспериментал тадқиқотлар учун эркак жинсидаги, 160-180 г оғирликдаги 60 та оқ зотсиз каламушлар танланди. Барча лаборатория ҳайвонлари нисбий намлик (50-60%), ҳарорат (19-220С), ёруғлик режимида (12 соат қоронғулик ва ёруғлик) стандарт виварий шароитида пластик қафасларда сақланди. Озиқ-овқат рацион, уларни парваришлаш, сақлашда Нуралиев Н.А. ва ҳаммуал. [5] тавсия этган меъёрлардан келиб чиқилди. Лаборатория ҳайвонларини жонсизлантириш ва анатомик ёришда барча биологик хавфсизлик қоидалари ва лаборатория ҳайвонлари билан ишлашнинг этик тамойилларига қатъий риоя қилинди [6]. Тадқиқот рандомизацияланган бўлиб, далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига қатъий амал қилинди.

Аниқланишича, иммуногистокимёвий тадқиқот (ИГТ) бу организм тўқималарини микроскоп остида текшириш усули бўлиб, унда махсус антителоларни қўллаган ҳолда тўқима ва ҳужайраларда антигенлар борлиги ҳамда улар локализациясини аниқлаш имконини беради [3, 4].

ИГТда ижобий натижа тўқималарда изланаётган оксил/молекуланинг мавжудлиги, салбий натижа эса уларнинг йўқлигини кўрсатди. Натижалар миқдорий баҳоланиши патологик жараён оғирлиги ва тарқалиш даражасини аниқлашга ёрдам берди. ИГТ антиген вазифасини бажарадиган аниқланаётган моддага нисбатан махсус антителолар билан кесмаларни қайта ишлашга асосланган. Агар изланаётган модда текширилаётган материалда мавжуд бўлса, унда антителолар унга боғланади, натижада комплекс ҳосил бўлиб, тўқиманинг бўялиши юз беради [2, 10].

ИГТни бажариш учун аниқланиши керак бўлган антигенга қараб, фиксатор эритмасида ўрнатиладиган тўқима намунаси олиниб, бу биологик материал парафин блокига солинди ва микротом ёрдамида юпка кесмаларга (қалинлиги 5 мкм) бўлинди. Шундан сўнг

кесмалар ёпишқоқ қатламга эга махсус шиша буюмларга жойлаштирилди. Шундан сўнг депарафинлаш амалга оширилди, унда ксилол эритувчисидан фойдаланилди. Кейин антигенларни антителолар билан реакцияга тайёрлайдиган бир неча тайёргарлик босқичлари амалга оширилди ва ИГТ бажарилди. Охирги босқичда кесма микроскоп остида кўрилди ва тўқималар рангига баҳо берилди [10].

Гистокимёвий бўяш шартлари: ўрганилаётган модда гистологик кесмада мавжуд бўлиши керак; намуналарни тайёрлаш унинг тўқималардаги концентрацияси ва тақсимланишига таъсир қилмаслиги керак; ўрганилаётган модда ўз реакция қобилиятини сақлаши керак; ушбу модда етарлича ўзига хос сифат реакциясига кириши керак; гистокимёвий реакция натижаси рангли ва ёруғлик микроскопи орқали кўринадиган бўлиши керак; гистокимёвий реакция натижаси барқарор ва эримайдиган бўлиши керак, яъни чўкма ҳосил қилиб, шу моддани белгилаши лозим. ИГТ натижаларининг таҳлилида антигенлар мавжуд ёки йўқлиги, шунингдек, уларнинг тўқима намунасидаги миқдори ва тақсимланиши кўрсатилди. Антигенлар ҳужайра ва тўқималарда аниқланганлиги, уларнинг тарқалиши баҳоланди [2, 4, 10].

Ишлатилган биокимёвий маркёр - CD138 (дифференциация кластери 138) плазматик ҳужайралар мембрана оксигени бўлиб (бу В-лимфоцитлар дифференциациясининг охирги босқичи, унинг антигенга боғлиқ босқичида ҳосил бўлади), бошқа иммунокомпетент ҳужайраларда учрамайди. CD138 код билан белгиланган бу ҳужайраларни аниқлаш, ЙЯЖ дан гумон қилиш имконини беради [9].

CD138 учун мезонлар: 0 ҳужайра - меъёр; ягона ҳужайра - заиф ифодаланган; 2-3 та - ўртача ифодаланган; 5 тадан ортиқ - кучли ифодаланган экспрессия. CD138 маркёрлари учун кесманинг ҳар 1 мм² учун 10 та кўриш майдонида позитив реакцияли ҳужайралар сони ҳисобланди. Гематоксилин ва эозин билан бўялган кесмаларда плазмоцитларнинг аниқ белгилари бўлмаган ҳолларда, ИГТда CD138+ га қарши моноклонал антитаналар билан плазмоцитларни аниқлаш ва уларни плазмоцитоид стромал ҳужайралардан ажратиш имконини берди. CD138 экспрессияси 10 та кўриш майдонида 400 марта катталаштиришда позитив ҳужайраларни санаш орқали баҳоланди [6].

Тажрибада йирингли яралар чақириш учун лаборатория ҳайвонлари терисида йирингли яра чақириш учун граммусбат кокк (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) ва грамманфий бактериаларнинг (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) беморлар йирингидан ажратиб олинган госпитал штаммлардан фойдаланилди. Микроорганизмлар идентификацияси Bergy's Manual Systematic Bacteriology [1997] бўйича Бухоро давлат тиббиёт институти микробиология, вирусология ва иммунология кафедраси қошидаги ўқув-илмий бактериологик лабораторияда олиб борилди. Бактериологик текширишлар

учун “HiMedia” фирмаси (Ҳиндистон) озиқ муҳитларидан фойдаланилди.

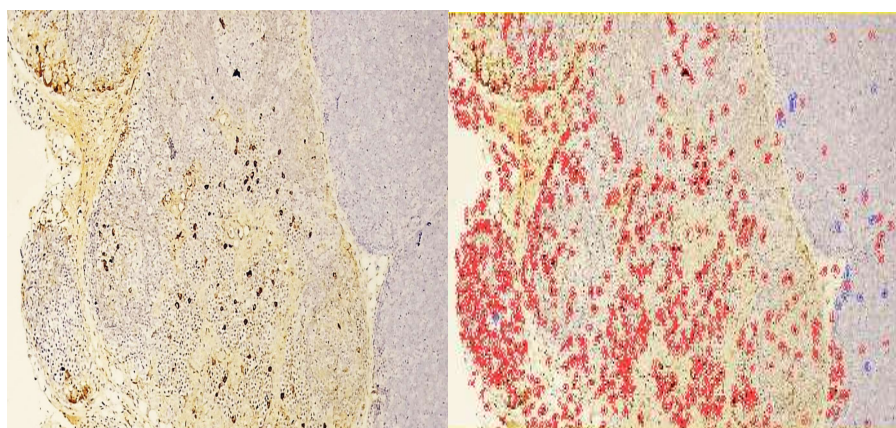
Олинган материални статистик ишлаш вариацион статистика усуллари ёрдамида “Excel” дастуридан фойдаланиб, амалга оширилди. Статистик ишлов “Pentium IV” процессори асосидаги персонал компьютерда тиббий-биологик тадқиқотлар учун дастурий таъминот тўпламидан фойдаланиб бажарилди.

ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА МУҲОКАМА

Таҷрибага жалб қилинган оқ зотсиз каламушлар жонсизлантирилгач, улар тимуси олиниб, улардан гистологик препарат тайёрланди ва ИГХ усулида тадқиқот олиб борилди. Бунинг учун улар тимусидан тайёрланган препарат Даб хромоген усулида бўял-

ди, 400 марта катталаштирилган ҳолатда кўрилди ва QuPath-0.4.0.ink. дастурида сканер қилинди, олинган тасвир 1-расм кўринишида тақдим этилди.

Келтирилган 1-расмда граммусбат кокклар (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) чақирган ЙЯЖ бор лаборатория ҳайвонлари тимусида CD138 маркёри экспрессияланиш (лотинча “expressio” - “яққол намоён бўлиш”) даражаси аниқланди, ушбу маркёр экспрессияланган хужайралар расмда кизил рангда кўриниб турибди. Аниқланишича, тимус тўқималарида CD138 маркёри юқори даражада экспрессияланган.



1-расм. Тимус тўқималарида CD138 маркёри юқори даражада экспрессияланган. Даб хромоген усулида бўялган. 400 марта катталаштирилган тасвир. QuPath-0.4.0.ink. дастурида сканер қилинган ва экспрессияланиш даражаси аниқланган. Экспрессияланган хужайралар кизил рангда.

Юқори даражада экспрессияланган хужайралар микдорий кўрсаткичлари 1-жадвалда келтирилди. Кўриниб турибдики, тимуснинг умумий аниқланган хужайралар сони 1003 та бўлгани ҳолда, позитив хужайралар сони 988 тага тенг бўлди, қолган 15 та хужайра бўлса негатив хужайраларга киритилди. Эътиборли жиҳат шундаки, позитив экспрессия 98,50% ни ташкил этди.

тив хужайралар сони 988 тага тенг бўлди, қолган 15 та хужайра бўлса негатив хужайраларга киритилди. Эътиборли жиҳат шундаки, позитив экспрессия 98,50% ни ташкил этди.

1-жадвал

Оқ зотсиз каламушлар тимуси тўқималарида CD138 маркёри юқори даражада экспрессияланиш даражаси кўрсаткичлари

Параметрлар	Юқори даражада экспрессияланган
Умумий аниқланган хужайралар сони, дона	1003
Позитив хужайралар, дона	988
Негатив хужайралар, дона	15
Позитив экспрессия, %	98,50
Умумий майдони, 1 мм ² кесмада, 10 та кўриш майдонида	913830

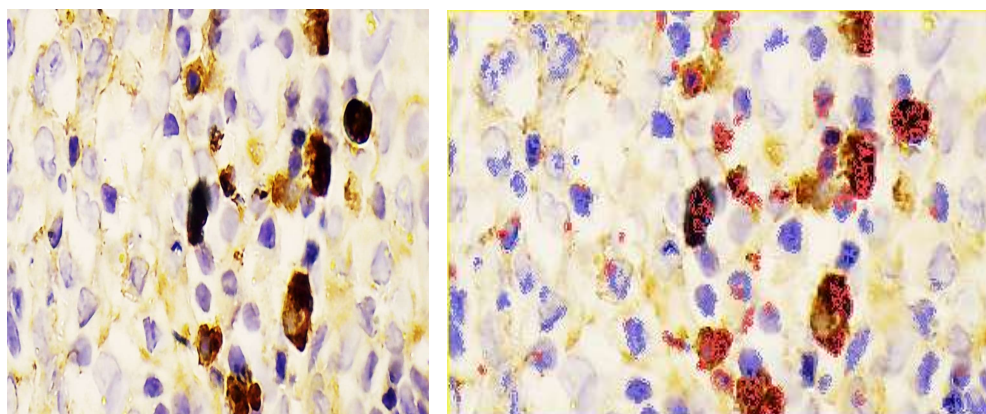
Лаборатория ҳайвонлари тимуси тўқималарида CD138 маркёрининг юқори даражада экспрессиялангани шу тариқа исботлаб берилди.

Таҷрибада тимус тўқималарида CD138 маркёрининг юқори даражада экспрессиялангани ҳайвон организмида граммусбат кокклар (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) этиологик агент бўлгани ҳолда шаклланган ва ривожланган яллиғланиш жараёни борлиги, ушбу жараён фаоллиги юқорилигини кўрсатди. Шунинг баробарида экспрессияланиш даражаси қанчалик юқори бўлса, патологик

жараён, ушбу ҳолатда ЙЯЖ, якуни истикболи шунчалик нохуш бўлади. ИГХ да тимус тўқималарида CD138 маркёри экспрессияланиш даражаси нафақат ташхисий, балки прогностик аҳамиятга ҳам эғалиги аниқланди.

Худди шундай тадқиқот грамманфий бактерияларнинг (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) госпитал штамлари чақирган йирингли-яллиғланиш патологиясида ҳам ўтказилди. Унда ҳам ҳайвон тимусидан тайёрланган препарат Даб хромоген усулида бўялди, 400 марта катталаштирилган ҳолатда кўрил-

ди ва QuPath-0.4.0.ink. дастурида сканер қилинди, олинган тасвир 2-расм кўринишида тақдим этилди.



2-расм. Тимус тўқималарида CD138 маркёри ўрта даражада экспрессияланган. Даб хромоген усулида бўйланган. 400 марта катталаштирилган тасвир. QuPath-0.4.0.ink. дастурида сканер қилинган ва экспрессияланиш даражаси аниқланган. Экспрессияланган ҳужайралар қизил рангда.

Юқоридаги ҳолатдан фарқли равишда тимус тўқималарида қизил рангда кўриниб турган CD138 маркёри ўрта даражада экспрессиялангани аниқланди, бу сифатий ва миқдорий жиҳатдан кўрсатилди, экспрессияланган ҳужайралар миқдорий кўрсаткичлари 2-жадвалда келтирилди.

Аниқланишича, умумий аниқланган ҳужайралар сони 352 тани ташкил этгани ҳолда, позитив ҳужайралар 145 тага етди, негатив ҳужайралар сони бўлса

улардан 1,43 мартага кўп бўлди (207 та). Шунга мос равишда позитив экспрессия параметри ҳам 41,19% гача, унинг майдони ҳам 1 мм² кесмада 910665 гача камайиб кетди. Демак, тимус тўқималарида CD138 маркёрининг экспрессияланиш даражаси ташхисий ва прогностик аҳамиятга эгаллиги, грамманфий бактериялар чақирган ЙЯЖ да экспрессияланиш даражаси граммусбат коккларга нисбатан камлиги аниқланди.

2-жадвал

Оқ зотсиз каламушлар тимуси тўқималарида CD138 маркёри ўрта даражада экспрессияланиш даражаси кўрсаткичлари

Параметрлар	Ўрта даражада экспрессияланган
Умумий аниқланган ҳужайралар сони, дона	352
Позитив ҳужайралар, дона	145
Негатив ҳужайралар, дона	207
Позитив экспрессия, %	41,19
Умумий майдони, 1 мм ² кесмада, 10 та кўриш майдонида	910665

Ҳар иккала кўрсаткичнинг қиёсий параметрлари 3-жадвалда келтирилди. Тақдим этилган маълумотларнинг қиёсий таҳлили барча параметрлар бўйича сезиларли тафовутлар борлигини кўрсатди. Айниқса позитив (мос равишда 988 тага қарши 145 та), негатив ҳужайралар (мос равишда 15 тага қарши 207

та) миқдорий нисбати ва позитив экспрессия (мос равишда 98,50% га қарши 41,19%) кўрсаткичлари яққол тафовутланиб турибди. Аниқланган позитив экспрессия бўйича тафовут граммусбат кокклар фойдасига 2,39 марта бўлгани эътиборли ҳолат сифатида талқин қилинди.

3-жадвал

Оқ зотсиз каламушлар тимуси тўқималарида CD138 маркёри юқори ва ўрта даражада экспрессияланиш даражалари қиёсий параметрлари

Параметрлар	Юқори даражада экспрессияланган	Ўрта даражада экспрессияланган
Умумий аниқланган ҳужайралар сони, дона	1003	352
Позитив ҳужайралар, дона	988	145
Негатив ҳужайралар, дона	15	207
Позитив экспрессия, %	98,50	41,19
Умумий майдони, 1 мм ² кесма, 10 та кўриш майдонида	913830	910665

Демак, ИГХ усули ёрдамида аниқланган тимус тўқималарида CD138 биологик маркёри экспрессияланиш даражаси ташхисий- прогностик аҳамият касб этиши билан бирга, граммусбат кокклар ва грамман-

фий бактериялар чақирган ЙЯЖ да тимус тўқималарида CD138 маркёри экспрессияланиш даражаси турлича бўлганини кўрсатди.

Патогенлик хусусияти юқори бўлган микроор-

ганизмларда (*Staphylococcus aureus*) тимусда CD138 маркёри экспрессияланиши юқори даражада, патогенлик даражаси паст бўлган (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) қўзғатувчилар этиологик агент бўлганда CD138 маркёри экспрессияланиши ўрта даражада бўлгани кузатилди.

ХУЛОСАЛАР

1. Граммусбат кокклар (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) чақирган ЙЯЖ бор лаборатория ҳайвонлари тимуси тўқималарида умумий аниқланган ҳужайралар сони 1003 та бўлгани ҳолда, позитив ҳужайралар сони 988 та, ҳужайра негатив ҳужайралар 15 тага тенг бўлди, позитив экспрессия 98,50% ни ташкил этди. Тажрибада тимус тўқималарида CD-138 маркёри юқори даражада экспрессиялангани исботланди.

2. Тажрибада тимус тўқималарида CD138 маркёрининг юқори даражада экспрессиялангани ҳайвон организмда граммусбат кокклар қўзғатувчи бўлган ЙЯЖ борлиги, ушбу жараён фаоллиги юқорилигини кўрсатди. Экспрессияланиш даражаси қанчалик юқори бўлса, ЙЯЖ якуни истиқболи шунчалик ноҳуш бўлди. ИГХ усулида тимус тўқималарида CD138 маркёрининг экспрессияланиш даражаси нафақат ташхисий, балки прогностик аҳамиятга ҳам эғалиги кўрсатиб берилди.

3. Грамманфий бактериялар (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) госпитал штаммлари чақирган ЙЯЖ да граммусбат кокклардан фаркли равишда тимус тўқималарида умумий аниқланган ҳужайралар сони 352 та, позитив ҳужайралар 145 тани ташкил этди, негатив ҳужайралар сони бўлса (207) улардан 1,43 мартага қўп бўлди. Шунга мос равишда позитив экспрессия параметри ҳам 41,19% гача камайдди. Грамманфий бактериялар чақирган ЙЯЖ да тимус тўқималарида CD138 маркёрининг экспрессияланиш даражаси граммусбат коккларга нисбатан камлиги исботлаб берилди.

4. Позитив ва негатив ҳужайралар микдорий нисбати, позитив экспрессия кўрсаткичлари граммусбат кокк ва грамманфий бактериялар чақирган ЙЯЖ да тимус тўқималарида CD138 маркёри экспрессияланиш даражаси турлича бўлганини кўрсатди. Патогенлик хусусияти юқори бўлган қўзғатувчиларда CD138 маркёрининг юқори даражада, патогенлиги паст бўлганлари этиологик агент бўлганда ўрта даражадаги CD138 маркёри экспрессияланиши аниқланди. ИГХ усули ЙЯЖ оғирлик даражасини қўзғатувчилар кесимида баҳолаш имконини ҳам берди.

АДАБИЁТЛАР

1. Гусельникова В.В., Полевщиков А.В. Тучные клетки тимуса: на перекрестке трех дорог. // Иммунология. – 2021. – Т. 42. – №. 4. – С. 327-336.

2. Дьячкова И. М. Морфологическое исследование компонентов клеточного иммунного ответа тимуса лабораторных крыс при поступлении кальция с питьевой водой. //ActaMedicaEurasica. – 2022. – №. 3. – С. 71-78.
3. Жураев К.Д., Исламов Ш.Э. Эрта.неонатал даврда нобуд бўлган чақалоклар тимуси иммуногистокимёвий кўрсаткичлари. //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2024. – №. 17. – С. 320-325.
4. Косырева А.М., Джалилова Д.Ш., Макарова О.В., Сладкопцевцев А.С. Морфофункциональные изменения тимуса и содержание субпопуляций лимфоцитов в крови у самок крыс Вистар с разной устойчивостью к гипоксии при системном воспалительном ответе. //Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21. – №. 4. – С. 643-652.
5. Нуралиев Н.А., Бектимиров А.М-Т., Алимова М.Т., Сувонов К.Ж. Правила и методы работы с лабораторными животными при экспериментальных микробиологических и иммунологических исследованиях. //Методическое пособие. - Ташкент, 2016. – 33 с.
6. Чучкова Н.Н., Тукмачева К.А., Сметанина М.В., Канунникова О.М., Сергеев В.Г., Чучков В.М., Кормилина Н.В. Характеристика популяции CD68+ клеток тимуса крыс при введении таутомерных форм магния оротата на фоне моделируемого дефицита магния. //Журнал анатомии и гистопатологии. – 2019. – Т. 8. – №. 1. – С. 82-88.
7. Шарафутдинова Л.А., Синельников К.Н., Валиуллин В.В. Токсическое влияние наночастиц диоксида титана на морфологические характеристики тимуса. //Казанский медицинский журнал. – 2018. - № 99 (6). – С.947-953.
8. Jeong J.H., Pyo J.S., Kim N.Y., Kang D.W. Diagnostic roles of immunohistochemistry in thymic tumors: differentiation between thymic carcinoma and thymoma. //Diagnostics. – 2020. – Vol. 10. – N. 7. – P. 460.
9. Perez Y.E., Moran C.A. The thymus: General concepts on embryology, anatomy, histology and immunohistochemistry. //Seminars in diagnostic pathology. – WB Saunders.– 2022. – Vol. 39. – N. 2. – P. 86-91.
10. Thomas de Montpreville V., Mansuet-Lupo A., Le Naoures C., Chalabreysse L., De Muret A., Hofman V., Molina T. J. Micronodularthymic carcinoma with lymphoid hyperplasia: relevance of immunohistochemistry with a small panel of antibodies for diagnosis—a RYTHMIC study. //VirchowsArchiv. – 2021. – Vol. 479. – N. 4. – P. 741-746.
11. Von der Thüsen J. Thymic epithelial tumours: histopathological classification and differential diagnosis. //Histopathology. – 2024. – Vol. 84. – N. 1. – P. 196-215.