

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЖЕНЩИН

Хыдыров Э.А.*^{ID}, Исаев Н.Н.^{ID}

*Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра анатомии
человека и медицинской терминологии, Баку, Азербайджан*

Актуальность. Несмотря на широкое обсуждение иммуногистохимических характеристик опухоли в медицинской литературе и их бесспорную прогностическую значимость, в ней недостаточно информации об иммуногистохимических исследованиях различных форм рака молочной железы у женщин. **Цель исследования** – изучить иммуногистохимические особенности кровеносных сосудов в зависимости от степени, зоны и формы рака молочной железы женщин. **Материалы и методы.** Исследованию подвергались 30 случаев рака молочной железы (медуллярная – 15, солидная – 15). Были использованы иммуногистохимические и электронномикроскопические методы исследования. С этой целью применялись моноклональный маркер ангиогенеза CD 31, маркер пролиферации Ki 67. **Результаты.** Было установлено, что экспрессия CD31 в раковой ткани резко колеблется в основном в зависимости от степени дифференциации опухолевой ткани – нарастает по мере увеличения степени злокачественности рака. В солидных формах рака, экспрессия моноклона CD31 в опухолевых клетках гораздо интенсивнее, чем в медуллярных формах рака. Экспрессия маркера Ki 67 выше в солидных формах рака по сравнению с медуллярными формами рака. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что экспрессия маркеров CD31 и Ki-67 в тканях рака молочной железы возрастает по мере увеличения степени злокачественности и значительно выше в солидных формах, по сравнению с медуллярными, что отражает их более агрессивное течение.

Ключевые слова: рак молочной железы женщины, кровеносные сосуды, иммуногистохимия

Введение. Рак молочной железы стоит на втором месте по распространенности среди всех злокачественных опухолей и является наиболее частым онкологическим заболеванием у женщин [1-5]. Иммуногистохимические характеристики опухоли широко обсуждаются в медицинской литературе, их прогностическая роль неоспорима [6, 7]. На сегодняшний день известны некоторые положения о влиянии иммуногистохимических характеристик опухоли на развитие локального рецидива [8-10]. Анализ литературных данных показывает, что нет достаточной информации об иммуногистохимических исследованиях разных форм рака молочной железы женщин.

Цель исследования – изучить иммуногистохимические особенности кровеносных сосудов в зависимости от степени, зоны и формы рака молочной железы женщин.

Материал и методы исследования. Исследованию подвергались 30 случаев рака молочной железы (медуллярная – 15, солидная – 15). Были использованы иммуногистохимические и электронномикроскопические методы исследования. С этой целью применялись моноклональный маркер ангиогенеза CD 31, маркер пролиферации Ki 67. Эти маркеры определяют качественные преобразования во

внутриопухолевых процессах и носят информационно-прогностический характер. Маркер ангиогенеза CD 31 применен на парафиновых срезах. Включение в раковую ткань маркера ангиогенеза CD 31, причем в нарастающей степени, с увеличением злокачественности опухоли, указывает на то, что ангиогенез интенсифицируется по мере катаплазии опухолевой ткани.

Для определения маркера пролиферации Ki 67 проводили обработку цитологических препаратов охлажденным (4°C) 1% тритоном X-100 в течение 1-2 минут (при 4°C). Для блокирования неспецифической сорбции иммуноглобулинов образцы инкубировали с 1% раствором бычьего сывороточного альбумина (БСА) в течение 20 минут при комнатной температуре, после чего, не промывая опухолевые образцы, раствор БСА удаляли. Далее наносили антитела и инкубировали в течение ночи на холоде (4°C). Затем стекла промывали в трех сменах PBS в течение 15 минут и далее инкубировали с антителами против мышинных иммуноглобулинов. Как правило, кусочки вырезались из разных мест основного очага опухоли и со всех выявленных метастазов. Для контроля брали материал и с отдаленных от опухоли участков неизменной ткани молочной железы.

*e-mail: elcinkhidirov@gmail.com

Результаты исследования и их обсуждения. Исследования показали, что уровень экспрессии маркера ангиогенеза СД 31 в солидной форме для центральной зоны рака составляет: I степень – $5,11 \pm 0,64\%$; II степень – $6,32 \pm 0,79\%$; III степень – $9,21 \pm 1,11\%$. Данный показатель для периферической зоны варьирует в пределах: I степень – $5,61 \pm 0,74\%$; II степень – $6,92 \pm 0,89\%$; III степень – $10,10 \pm 1,22\%$. По сравнению с показателями контрольной группы уровень экспрессии увеличивается: по I степени – в 1,81 раза ($p < 0,05$), II степени в 2,24 раза ($p < 0,01$), III степени в 3,27 раза ($p < 0,01$). Рассматриваемый показатель для периферической зоны тоже увеличивается: I степень в 1,81 раза ($p < 0,05$), II степень в 2,23 раза ($p < 0,01$), III степень в 3,26 раза ($p < 0,01$) (таб. 1).

Согласно полученным данным в медуллярной форме рака молочной железы уровень экспрессии маркера ангиогенеза СД 31 для центральной зоны составляет: I степень – $4,20 \pm 0,62\%$; II степень – $5,61 \pm 0,78\%$; III степень – $8,22 \pm 1,03\%$; для периферической зоны: I степень – $4,90 \pm 0,61\%$; II степень – $6,11 \pm 0,84\%$; III степень – $8,92 \pm 0,99\%$. Сравнение с показателями контрольной группы установило, что уровень экспрессии увеличивается в зависимости от стадии и зоны,

которые составляют по центральной зоне: I степень – в 1,49 раза ($p > 0,05$); II степень в 1,99 раза ($p < 0,05$); III степень в 2,91 раза ($p < 0,01$). По периферической зоне рассматриваемый показатель тоже увеличивается и составляет: I степень – в 1,58 раза ($p < 0,05$); II степень в 1,97 раза ($p < 0,05$); III степень в 2,88 раза ($p < 0,01$).

Нами был изучен методом иммуногистохимии уровень экспрессии маркера пролиферации Ki 67 в зависимости от степени и формы рака молочной железы.

Результаты исследований показали, что уровень экспрессии маркера пролиферации Ki 67 в солидной форме для центральной зоны рака составляет: I степень – $14,11 \pm 1,08\%$; II степень – $20,25 \pm 2,08\%$; III степень – $32,82 \pm 3,66\%$ (таб. 2). Данный показатель для периферической зоны варьирует в пределах: I степень – $16,85 \pm 1,89\%$; II степень – $25,26 \pm 2,31\%$; III степень – $36,95 \pm 3,92\%$. По сравнению с показателями контрольной группы уровень экспрессии увеличивается: по I степени – в 2,12 раза ($p < 0,01$), II степени в 3,18 раза ($p < 0,01$), III степени в 4,65 раза ($p < 0,01$). Рассматриваемый показатель для периферической зоны тоже увеличивается: I степень – в 2,23 раза ($p < 0,01$), II степень в 3,20 раза ($p < 0,01$), III степень в 5,19 раза ($p < 0,01$).

Таблица 1

Экспрессия маркера ангиогенеза СД 31 в зависимости от гистологической формы и степени злокачественности

Гистологическая форма рака	Количество	Степень злокачественности		
		I степень	II степень	III степень
Центральная зона, %				
Солидная	6	5,11±0,64* (3,8 – 6,4)	6,32±0,79** (4,6 – 8,1)	9,21±1,10** (5,7 – 12,2)
Медуллярная	6	4,20±0,62 (2,8 – 6,4)	5,61±0,78* (3,7 – 7,9)	8,22±1,03** (5,4 – 11,6)
Контроль	6	2,82±0,44 (1,2 – 4,1)	2,82±0,44 (1,2 – 4,1)	2,82±0,44 (1,2 – 4,1)
Периферическая зона, %				
Солидная	6	5,61±0,74* (3,9 – 7,7)	6,92±0,89** (4,3 – 8,6)	10,10±1,22** (6,6 – 13,4)
Медуллярная	6	4,90±0,61* (3,2 – 6,9)	6,11±0,84* (4,1 – 8,5)	8,92±0,99** (5,9 – 12,4)
Контроль	6	3,10±0,47 (1,7 – 4,5)	3,10±0,47 (1,7 – 4,5)	3,10±0,47 (1,7 – 4,5)

Прим.: статистически значимая разница с показателями контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Экспрессия маркера пролиферации Ki 67 в зависимости от гистологической формы и степени злокачественности

Гистологическая форма рака	Количество	Степень злокачественности		
		I степень	II степень	III степень
Центральная зона, %				
Солидная	6	14,11±1,08** (10,9 – 19,2)	20,25±2,06** (16,1 – 25,5)	32,82±3,66** (25,2 – 40,3)
Медуллярная	6	12,05±1,13** (8,3 – 15,1)	17,38±1,97** (13,6 – 22,7)	30,19±3,24** (26,1 – 35,5)
Контроль	6	6,32 ±0,84 (4,1 – 9,2)	6,32±0,84 (4,1 – 9,2)	6,32±0,84 (4,1 – 9,2)
Периферическая зона, %				
Солидная	6	16,85±1,29** (12,1 – 21,6)	25,26±2,31** (19,2 – 32,7)	36,95±3,92** (27,1 – 41,9)
Медуллярная	6	14,02±1,79** (10,2 – 18,8)	21,38±2,41** (17,1 – 27,3)	33,45±3,67** (25,1 – 42,2)
Контроль	6	7,95±0,62 (6,1 – 9,9)	7,95±0,62 (6,1 – 9,9)	7,95±0,62 (6,1 – 9,9)

Прим.: статистически значимая разница с показателями контрольной группы: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Согласно полученным данным в медуллярной форме рака молочной железы уровень экспрессии маркера пролиферации Ki 67 для центральной зоны составляет: I степень – 12,05±1,13%; II степень – 17,38±1,97%; III степень – 30,19±3,24%; для периферической зоны: I степень – 14,02±1,79; II степень – 21,38±2,41%; III степень – 33,45±3,67%. Сравнение с показателями контрольной группы установило, что уровень экспрессии увеличивается в зависимости от стадии и зоны, которые составляют по центральной зоне: I степень – в 1,91 раза ($p<0,01$); II степень в 2,75 раза ($p<0,01$); III степень в 4,78 раза ($p<0,01$). По периферической зоне рассматриваемый показатель тоже увеличивается и составляет: I степень – в 1,76 раза ($p<0,01$); II степень в 2,69 раза ($p<0,01$); III степень в 4,21 раза ($p<0,01$).

В центральной зоне рака преобладают обрывистые сосуды, образующие редкие разорванные сети, с чем, вероятно, связано развитие кровоизлияний опухоли. Периферическая зона

рака интенсивно васкуляризована сосудами, в ней по сравнению с центральной зоной мало гигантских капилляров типа синусоидов, нередко окруженных опухолевыми клетками, зато много клеток, метившихся маркером ангиогенеза СД 31. Такого же мнения придерживаются другие исследователи [2, 7]. В этой, весьма поздней части митотической фигуры почти каждая вторая клетка метится моноклональным маркером пролиферации Ki 67.

Заключение. Было установлено, что включение СД31 в раковой ткани резко колеблется, в основном, в зависимости от степени дифференциации опухолевой ткани – нарастает по мере увеличения степени злокачественности рака. В солидных формах рака, например, включение моноклона СД31 в опухолевых клетках гораздо интенсивнее, чем в медуллярных формах рака. Включение маркера Ki 67 выше в солидных формах рака по сравнению с медуллярными формами рака.

ЛИТЕРАТУРА – ƏDƏBİYYAT – REFERENCES

1. Алиев Дж.А., Али-заде В.А., Джафаров Р.Д. Корреляционные связи плотности и структуры венозного русла зон, прилежащих при опухоли, с TNM- параметрами при раке молочной железы / Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. Ташкент, 2008, с.225.
2. Габуния У.А., Мчедlishvili М.Ю., Бурнадзе К.П. и др. Иммуногистохимические маркеры и их роль в определении степени злокачественности рака молочной железы / Материалы научной конференции посвящ. к 100-летию проф. К.А. Балакишвиева. Баку, 2006, с. 217-220.
3. Семиглазов В.Ф. Ранний рак молочной железы прогностическое значение биологических подтипов. НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. Злокачественные опухоли. 2012. (12) с.8-12. doi: 10.18027/2224-5057-2012-2-12-18.
4. Кузнецова О.А., Завалишина Л.Э., Андреева О.Д. Иммуногистохимическое исследование маркеров MSI при раке молочной железы. Архив патологии. 2021, 83(1), с.12-17. doi: 10.17116/patol2021830112.
5. Пожариский К.М., Ленман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Архив патологии, 2000, вып.5, №2, с.3-11.
6. Имилянов Е.Н. Классификация подтипов рака молочной железы на основе РНК-профилирования и иммуногистохимических методов: клинические и биологические нюансы. Современная онкология, 2022.24 (3) с. 351-354. doi: 10.26442/18151434.2022.3.201832
7. Эрдинова Э.Б., Борхонова И.А., Дулмежанова С.Ж. Иммуногистохимическое исследование рака молочной железы. Вестник Бурятского Государственного Университета. Медицины и формирования. 2022, №2, с.14-18. doi: 10.18101/2306-1995-2022-2-14-18.
8. Крылов А.Ю., Зубруцкий М.Г., Босинский А.Б. и др. Иммуногистохимическая диагностика гормонально-рецепторного статуса рака молочной железы пациенток Горденской области в 2008-2014. Журнал Горденского Медицинского Университета. 2017 с.37-44.
9. Расулов С.Р., Васихов Ш.А. Наш опыт иммуногистохимического анализа при раке молочной железы. Журнал Авиценны. Душанбе 2020, т.32 №4, с.558-564. doi: 10.25005/2074-0581-2020-22-4-558-564.
10. Демидов С.М., Демидов Д.А., Сазонов С.В., Чуракова Е.И. Иммуногистохимические характеристики рака молочной железы, увеличивающие риск локального рецидива после органосохраняющего лечения // Опухоли женской репродуктивной системы 2018;15(3):10-4. doi: 10.17650/1994-4098-2018-14-3-10-14.

XÜLASƏ

QADINLARIN SÜD VƏZİLƏRİNİN MÜXTƏLİF FORMALI XƏRÇƏNGİ ZAMANI QAN DAMARLARININ İMMUNOHİSTOKİMYƏVİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

Xıdırrov E.Ə., İsayev N.N.

*Azərbaycan Tibb Universiteti, İnsan Anatomiyası və tibbi terminologiya kafedrası,
Bakı, Azərbaycan*

Aktuallıq. Şişin immunohistokimyəvi xüsusiyyətlərinin tibbi ədəbiyyatlarda geniş müzakirə olunmasına və onların proqnostik əhəmiyyətinin danılmaz olmasına baxmayaraq, qadınlarda süd vəzi xərçənginin müxtəlif formalarına dair immunohistokimyəvi tədqiqatlarla bağlı məlumatlar hələ də kifayət qədər deyil. **Tədqiqatın məqsədi** qadınlarda süd vəzi xərçənginin dərəcəindən, zonasından və morfoloji formasından asılı olaraq qan damarlarının immunohistokimyəvi xüsusiyyətlərini öyrənmək olmuşdur. **Material və metodlar.** Tədqiqatda süd vəzi xərçənginin 30 halı (15 medullar, 15 solid forma) araşdırılmışdır. İmmunohistokimyəvi və elektron mikroskopik tədqiqat üsullarından istifadə olunmuşdur. Bu məqsədlə angiogeneza üçün monoklonal marker CD31 və proliferasiya göstəricisi Ki-67 tətbiq edilmişdir. **Nəticə.** Müəyyən edilmişdir ki, şiş toxumasında CD31 markerinin ekspressiyası əsasən şiş toxumasının differensiasiya dərəcəindən asılı olaraq kəskin şəkildə dəyişir – xərçəngin bədxassəlilik dərəcəsi artdıqca yüksəlir. Belə ki, solid formalı xərçəngdə CD31-in şiş hüceyrələrində ekspressiyası medullar formalara nisbətən daha yüksəkdir. Həmçinin, Ki-67 markerinin səviyyəsi də solid formalarda medullar formalara nisbətən daha yüksəkdir. **Yekun.** Əldə edilən nəticələr göstərir ki, süd vəzi xərçəngi toxumalarında CD31 və Ki-67 markerlərinin ekspressiyası bədxassəlilik dərəcəsinin artması ilə yüksəlir və bu səviyyə solid formalarda medullar formalara nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdir, bu da onların daha aqressiv klinik gedişini əks etdirir.

Açar sözlər: qadın süd vəzisi xərçəngi, qan damarları, immunohistokimya

SUMMARY

IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF BLOOD VESSELS IN VARIOUS FORMS OF WOMEN'S MAMMARY GLAND CANCER

Khidirov E.A., Isayev N.N.

*Azerbaijan Medical University, Department of Human Anatomy and Medical Terminology,
Baku, Azerbaijan*

Background. Despite the extensive discussion of tumor immunohistochemical characteristics in the medical literature and their undisputed prognostic significance, there is insufficient information on immunohistochemical studies of various forms of breast cancer in women. **Objective of the Study.** To examine the immunohistochemical features of blood vessels depending on the grade, location, and histological form of breast cancer in women.

Materials and Methods. The study included 30 cases of breast cancer (15 medullary and 15 solid forms). Immunohistochemical and electron microscopy methods were used. For this purpose, the monoclonal angiogenesis marker CD31 and the proliferation marker Ki-67 were applied. **Results.** It was found that CD31 expression in tumor tissue varies significantly, primarily depending on the degree of tumor differentiation—increasing with higher malignancy. In solid forms of cancer, for example, CD31 expression in tumor cells is much more intense than in medullary forms. The expression of the Ki-67 marker is also higher in solid forms compared to medullary forms of breast cancer. **Conclusion.** The findings indicate that the expression levels of CD31 and Ki-67 in breast cancer tissues increase with tumor malignancy and are significantly higher in solid forms than in medullary ones, reflecting their more aggressive biological behavior.

Keywords: womens mammary glands cancer, blood vessels, immunohistochemical

Redaksiyaya daxil olub: 22.09.2024

Çapa tövsiyə olunub: 18.10.2024

Rəyçi: dosent, E.Ç.Əkbərov