

А.С. Шайкина¹, Б.Я. Рыжавский², С.В. Беков¹

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЦЕПТОРОВ К ПРОГЕСТЕРОНУ В МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗАХ В НОРМЕ И ПРИ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

¹Краевой клинический центр онкологии,

680042, ул. Воронежское шоссе, 164, тел.: 8 (4212) 41-60-72, e-mail: kkco@mail.ru;

²Дальневосточный государственный медицинский университет,

680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8 (4212) 32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Исследованы молочные железы (МЖ) 156 женщин, среди них 39 женщин, погибших в результате травм в возрасте от 14 до 89 лет, а также нормальная ткань железы из операционного материала 52 женщин с диагнозом «рак молочной железы». Кроме того изучался очаг фиброзно-кистозной мастопатии МЖ 65 женщин. Иммуногистохимически изучались рецепторы к прогестерону (ПР). Установлено, что ПР выявляются в выводных протоках МЖ женщин в возрастном интервале от 14 до 89 лет. В альвеолярных молочных ходах МЖ старше 65 лет они не найдены. Установлены возрастные отличия реакции на ПР, которые, по-видимому, связаны, прежде всего, с происходящими в течение онтогенеза женщины изменениями концентрации в крови половых стероидов. Выявлены также отличия от контроля рецепторного аппарата эпителиоцитов в непораженных участках ткани МЖ при развитии в ней злокачественной опухоли, а также значительное усиление реакции на ПР в очагах мастопатии.

Ключевые слова: молочная железа, рецепторы прогестерона, возраст, рак, мастопатия.

A.S. Shaikina¹, B.Y. Rizhavskiy², S.V. Bekov¹

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF PROGESTERONE RECEPTORS IN BREASTS IN NORMAL AND PATHOLOGICAL PROCESSES.

Regional oncology center, Khabarovsk

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

We have studied breasts of 156 women. Out of them there were 39 females having died due to trauma at the age from 14 to 89 and 52 women with the diagnosis breast cancer. Autopsy and operation samples were analyzed. Focus of fibrous-cystic mastopathy in 65 women was also studied. Immunohistochemistry studied receptors to progesterone (PR). PR appeared in breasts excretory ducts at the age from 14 to 89. They are absent in breast alveolar ducts in women over 65. There are age differences in reaction to PR that are, probably, explained by sexual steroids concentration changes occurring during female ontogenesis. There are also differences in receptors' apparatus of epitheliocytes in unaffected breast tissue when a malignant tumor develops in it as well as a dramatic increase of reaction to PR in mastopathy foci.

Key words: breasts, progesterone receptors, age, cancer, mastopathy.

Прогестерон, наряду с эстрогенами, является одним из важнейших регуляторов состояния МЖ. Он обладает стимулирующим действием на рост эпителия МЖ, участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки паренхиматозных клеток органа, обуславливает увеличение числа и размеров долек в железе [1, 2, 6, 7, 9, 10]. Необходимым условием для реализации указанных эффектов является наличие рецепторного аппарата у клеток-мишеней. Прогестероновые рецепторы (ПР) в МЖ женщин нередко исследуются при опухолях и предопухолевых процессах в ней. В то же время, в нормальной МЖ они исследованы в гораздо меньшей степени, хотя информация такого рода необходима для адекватной оценки изменений, происходящих при патологии этого органа, особенно при опухолевых процессах. Ранее нами на небольшом материале были проведены исследования указанной направленности [4,5]. В настоящей работе, являющейся их продолжением, суммированы данные, полученные при изучении более значительного материала: нормальной

МЖ женщин разного возраста в норме, а также при ее онкопатологии.

Материалы и методы

Исследованы молочные железы от 156 женщин, среди них - 39 женщин, погибших в результате травм. При их судебно-медицинских вскрытиях не было обнаружено патологических изменений молочной железы, органов репродуктивной и эндокринной систем. Данные женщины с нормальной тканью молочной железы были разделены по возрасту на несколько групп: 1 группа – от 14 до 30 лет, 2 – 40-50 лет, 3 – 51- 65 лет, 4 – старше 65 лет.

У 52 женщин с диагнозом «рак молочной железы» исследованию подвергалась нормальная ткань железы из операционного материала, полученного от этих пациенток. У 65 женщин с диагностированными фиброаденомами и фиброзно-кистозными мастопатиями исследовался очаг поражения.

Иммуногистохимическое исследование проводилось в КГБУЗ «ККЦО». Исследовались маркеры ПР.

Иммуногистохимические реакции проводились с использованием системы визуализации Histofine Simple Stain MAX PO(MULTI)NICHIREI BIOSCIENCES (JAPAN). Их оценка осуществлялась полуколичественным методом, на основании определения количества окрашенных ядер (по 6-балльной шкале) и средней интенсивности реакций (по 4-балльной шкале) [3, 8]. Все полученные данные обрабатывались в программе Statistica.

Результаты и обсуждение

Возрастные различия реакции в группах контроля. ПР были выявлены в МЖ женщин всех исследованных возрастных групп. При этом число прореагировавших клеток, а также интенсивность реакции отличались у женщин выделенных возрастных групп. Сравнение реакции МЖ женщин 1 группы с таковой 2 и 3 групп выявило достоверное снижение или тенденцию к нему интенсивности реакции и числа прореагировавших клеток у женщин старших возрастных групп. Это наблюдалось как в эпителиоцитах внутри- и междольковых протоков, так и в альвеолярных молочных ходах (таблица). То есть в период, предшествующий климаксу, а также во время климакса в МЖ снижается представленность рецепторного аппарата к прогестерону. В железах женщин самой старшей исследованной нами группы (старше 65 лет) интенсивность реакции и число клеток внутри- и междольковых протоков, дававших ее, были выше, чем во 2 и 3 группах, но ниже, чем в 1. При этом отличия с последними не были статистически значимыми (таблица). Характер изменений в альвеолярных молочных ходах желез этих женщин носил иной характер – продукты реакции в их эпителиоцитах не выявлялись.

Таким образом, реакция на ПР была наиболее высокой в эпителиоцитах разных локализаций у самых молодых женщин (1 группа). У женщин 40-50 лет и 51-65 лет происходило ее снижение в протоках. В альвеолярных молочных ходах наблюдалось значительное снижение реакции, а в возрасте старше 65 лет ПР в их клетках не выявлялись, тогда как реакция в протоках была несколько выше, чем в 40-50 и старше 65 лет. Эти данные, отражая возрастные особенности ПР в МЖ, показывают, что они зависят от локализации эпителиоцитов в МЖ.

Особенности реакции в эпителиоцитах железы при раке МЖ. Изучение характера реакции проводилось в участках, не пораженных опухолевым процессом. Полученные показатели сравнивали с показателями 3 группы контроля, близкой по возрасту (таблица). Реакция на ПР в альвеолярных молочных ходах не имела достоверных отличий от контроля по распространенности, превышая ее по интенсивности; во внутридольковых и междольковых протоках она достоверно превышала показатели контроля как по распространенности, так и по интенсивности. Эти факты свидетельствуют, что «интактные» области МЖ, пораженной раком, характеризуются изменениями рецепторного аппарата.

Особенности реакции в очагах мастопатии. При анализе данного материала характер реакции сопоставлялся с реакцией во 2 контрольной группе, близкой по возрасту. Было установлено, что при мастопатии ПР выявлялись в большем числе клеток и реакция была более интенсивной во внутридольковых и междольковых протоках. В альвеолярных молочных ходах она не имела достоверных межгрупповых различий.

Реакция на рецепторы прогестерона в эпителиоцитах молочной железы

Показатели	Группы					
	Норма (1)	Норма (2)	Норма (3)	Норма (4)	Рак МЖ (5)	Мастопатия (6)
Возраст	19 ± 2,4	45,2 ± 0,94	57,9 ± 1,34	80,25 ± 1,98	53,1 ± 3,7	37,3 ± 3,4
Внутридольковые протоки, кол-во окрашенных ядер	2,67 ± 0,33	0,75 ± 0,366*	0,818 ± 0,295*	1,17 ± 0,297*	2 ± 0,326*	2,125 ± 0,2562*
Внутридольковые протоки, интенсивность окраски	2,33 ± 0,67	0,875 ± 0,398*	0,727 ± 0,237*	1,33 ± 0,284	2,17 ± 0,2973*	2,19 ± 0,2612*
Междольковые протоки, 1-рядный эпителий, кол-во окрашенных ядер	1,33 ± 0,33	0,875 ± 0,366	0,545 ± 0,247	0,917 ± 0,288	1,417 ± 0,3583*	1,81 ± 0,2282*
Междольковые протоки, 1-рядный эпителий, интенсивность окраски	1,67 ± 0,33	1 ± 0,327	0,545 ± 0,282*	1 ± 0,302	1,58 ± 0,3583*	2,25 ± 0,2142*
Междольковые протоки, многорядный эпителий, кол-во окрашенных ядер	1,67 ± 0,33	0,625 ± 0,263*	0,636 ± 0,203*	0,833 ± 0,271*	1,25 ± 0,279*	1,938 ± 0,2952*
Междольковые протоки, многорядный эпителий, интенсивность окраски	1,67 ± 0,33	1 ± 0,422	0,818 ± 0,263	1 ± 0,302	1,667 ± 0,355*	2,188 ± 0,2922*
Альвеолярные молочные ходы, кол-во окрашенных ядер	0,67 ± 0,33	0,375 ± 0,183	0,091 ± 0,091 ²	0	0,5 ± 0,23	0,438 ± 0,157*
Альвеолярные молочные ходы, интенсивность окраски	1 ± 0,58	0,5 ± 0,267	0,0901 ± 0,091	0	0,833 ± 0,366 ³	0,562 ± 0,203

Примечание. * - обозначены показатели, достоверно отличающиеся от показателей 1 группы; ^{2,3} – достоверные отличия от соответствующих групп.

Заключение

Таким образом, ПР выявляются при проведении иммуногистохимической реакции в МЖ женщин в возрастном интервале от 14 до 89 лет. При этом ПР нами не были выявлены в альвеолярных молочных ходах МЖ женщин 4 возрастной группы (старше 65 лет). Установленные возрастные отличия реакции на ПР представляется логичным связать, прежде всего, с происходящими в течение онтогенеза женщины выраженными изменениями концентрации в крови половых стероидов, в частности, прогестерона [1, 2, 6, 7, 9, 10]. Таким образом, в разные возрастные периоды из-

менения эндокринной регуляции МЖ включают в себя не только изменения уровня нейrogормонов гипоталамуса, гонадотропинов гипофиза и овариальных стероидов [1, 2, 6, 7, 9], но также и рецепторного аппарата клеток-мишеней МЖ. Полученные данные свидетельствуют также об изменениях рецепторного аппарата эпителиоцитов в непораженных участках ткани МЖ при развитии в ней злокачественной опухоли, а также о значительном усилении реакции на ПР в очагах мастопатии, что может быть связано с изменениями содержания гормонов при развитии данных патологических процессов.

Литература

1. Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Ильин А.Б. и др. Влияние препаратов гестагенного ряда на морфофункциональное состояние молочных желез // Журнал акушерства и женских болезней. - 2000. - Т. 49, № 2. - С. 75-84.
2. Федосов А.В., Семейкин А.В. Прогестины: молекулярные механизмы контроля пролиферации и апоптоза клеток чувствительных тканей // Вопросы онкологии. - 2003. - Т. 49, № 1. - С. 9-20.
3. Франк Г.А., Завалишина Л.Э. Методы иммуногистохимии и гибридизации in situ в онкоморфологии. - М.: Моск. науч.-исслед. ин-т онкологии им. П.А. Герцена, 2009. - С. 7-10.
4. Шайкина А.С., Рыжавский Б.Я., Беков С.В. и др. Иммуногистохимический анализ рецепторов эстрогенов и прогестерона, пролиферации в эпителиоцитах молочной железы // Дальневост. мед. журнал. - 2010. - № 2. - С. 102-105.
5. Шайкина А.С., Рыжавский Б.Я., Беков С.В. и др. Иммуногистохимический анализ рецепторов эстрогенов и прогестерона, Ki-67 в молочной железе в норме, при раке и доброкачественных опухолях // Дальневост. мед. журнал. - 2011. - № 1. - С. 34-37.
6. Aupperlee M.D., Haslam S.Z. Differential hormonal regulation and function of progesterone receptor isoforms in normal adult mouse mammary gland // Endocrinology. - 2007. - Vol. 148, № 5. - P. 2290-2300.
7. Branchini G., Schneider L., Cericatto R. et al. Progesterone receptors A and B and estrogen receptor alpha expression in normal breast tissue and fibroadenomas // Endocrine. - 2009. - Vol. 35, № 3. - P. 459-466.
8. Dabbs I., David J. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. - Philadelphia. - 2010. - P. 1-36.
9. Hallberg G., Persson I., Naessen T. et al. Effects of pre- and postmenopausal use of exogenous hormones on receptor content in normal human breast tissue: a randomized study // Gynecol. Endocrinol. - 2008. - Vol. 24. - P. 475-480.
10. Mills, Stacey E. Histology for Pathologists, 3rd Edition. - University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia. - 2007. - P. 57-65.

Координаты для связи с авторами: Шайкина Александра Сергеевна – врач-патологоанатом ККЦО, e-mail: shushulka@mail.ru; Рыжавский Борис Яковлевич – профессор, зав. кафедрой гистологии ДВГМУ, тел.: 8 (4212) 32-63-93; Беков Сергей Викторович - зав. патолого-анатомическим отделением ККЦО, тел.: 8 (4212) 41-06-29.

