



УДК 618.72-006:612.017.1.018:577|-055.2 «465.40/.65»

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

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

¹Краевой клинический центр онкологии,

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

²Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, д. 35,
тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Представлены результаты иммуногистохимического исследования рецепторов эстрогена (ЭР) в молочных железах (МЖ) женщин различных возрастных групп в норме, а также при мастопатии и раке молочной железы. Показано, что ЭР-α не выявляется при иммуногистохимической реакции в МЖ женщин младше 30 лет. Это, по-видимому, можно объяснить тем, что изучались ЭР-α, которые, по данным литературы, появляются в нормальной ткани молочной железы в более старшем возрасте. Максимальная интенсивность реакции в норме найдена во внутридольковых и междольковых протоках, альвеолярных молочных ходах в МЖ женщин 40-50 лет. Она уменьшается в возрасте 51-65 лет и затем возрастает у женщин пожилого и старческого возраста. В непораженной ткани МЖ при раке число прореагировавших клеток и интенсивность реакции во внутридольковых и междольковых протоках превышали таковые в контроле. В очагах мастопатии исследованные показатели были ниже, чем в группе контроля.

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

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

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF MAMMAL RECEPTORS TO ESTROGEN IN HEALTHY AND PATHOLOGICAL PROCESSES

¹Regional oncology center;

²The Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Resume

The article presents the results of immunohistochemical examination of mammals' receptors to estrogen in women of different age groups both healthy and with breast cancer and mastopathy. Estrogen -α happened not to be revealed by immunohistochemical reaction of the breasts in women under 30. It can be explained by fact that ER -α appears in a normal breast tissues at an older age. Maximum reaction intensity was observed in intralobular and interlobular ducts, alveolar lactation ducts of the breasts in women 40-50 years of age. It decreases by the age 51-65 and then increases again in elderly and senile women. In healthy mammal tissue in breast cancer the amount of the cells in intralobular and interlobular ducts having reacted and the reaction intensity exceed the control group parameters. In mastopathy foci the parameters under study were lower than the control ones.

Key words: breast, estrogen receptors, age, cancer, mastopathy.

Женская молочная железа (МЖ) является органом-мишенью для целого ряда гормонов, изменения концентрации которых в процессе полового созревания, в разные периоды менструального цикла, во время беременности, лактации, в старости обуславливают изменения ее гистофизиологии, причем особая роль в регуляции состояния МЖ принадлежит эстрогенам [7]. Они влияют на пролиферацию эпителия альвеол, протоков, клеток соединительной ткани, активность фибробластов данного органа [5]. Эстрогены оказывают большое влияние на рост молочной железы в пубертатном периоде. Повышение концентрации эстрогенов ведет к увеличению размеров МЖ, пигментации ареолы. Их действие реализуется благодаря наличию в клетках железы эстрогеновых рецепторов (ЭР), для синтеза последних необходим пролактин, на уровень которого влияют, действуя на гипоталамус и гипофиз, эстрогены. С другой стороны, установлено, что эстрогены являются важными гормональными факторами инициации и прогрессирования злокачественного роста в МЖ [4, 14]. В связи с этим изучению концентрации эстрогенов и ЭР при онкопатологии МЖ посвящено большое число работ. В то же время, ЭР в норме изучены в гораздо меньшей степени. На небольшом материале иммуногистохимические исследования такой направленности ЭР и прогестероновых рецепторов в молочных железах были проведены нами ранее [9-11]. В настоящей работе, являющейся их продолжением, представлен более значительный по объему материал, полученный при изучении ЭР нормальной МЖ, а также при некоторых ее патологических изменениях.

Материалы и методы

В данной работе исследованы МЖ 156 женщин, среди которых 39 женщин погибли в результате травм. При их судебно-медицинских вскрытиях не было обнаружено патологических изменений молочной железы, органов репродуктивной и эндокринной систем. Данный материал был разделен на несколько групп в зависимости от возраста: 1 группа – от 14 до 30 лет, 2 – 40-50 лет, 3 – 51-65 лет, 4 – старше 65 лет. У 52 пациенток с диагнозом «рак молочной железы» исследованию подвергалась нормальная ткань железы из операционного материала. У 65 женщин исследовался очаг поражения в железах при диагностированных фиброаденомах и фиброзно-кистозных мастопатиях. Материал подвергся иммуногистохимическому исследованию с определением экспрессии эстрогеновых рецепторов альфа клон 1D5 на базе КГБУЗ «ККЦО» с использованием системы визуализации Histofine Simple Stain MAXPO(MULTI) NICHIREIBIOSCIENCES (JAPAN). Результаты реакции оценивали полуколичественным методом, определяя количество окрашенных ядер (по 6-балльной шкале) и среднюю интенсивность реакций (по 4-балльной шкале) [8, 13]. Для обработки полученных данных использовалась программа Statistica.

Результаты и обсуждение

Возрастные различия реакции в группах контроля (норма). В 1 группе контроля у женщин 14-30 лет ре-

акция на ЭР была отрицательной. Это, по-видимому, можно объяснить тем, что в нашей работе изучались ЭР-α, которые, по данным литературы, появляются в нормальной ткани молочной железы в более старшем возрасте, и более часто в ней обнаруживаются ЭР-β [1-3, 6, 12, 15-19].

В нормальных МЖ женщин старших возрастных групп 2, 3 и 4 в ядрах эпителиальных клеток различных локализаций выявлялись ЭР. Во 2 группе (возраст - 40-50 лет) максимальное число прореагировавших клеток и наиболее высокая интенсивность реакции наблюдались в междольковых протоках, выстланных однослойным эпителием.

У женщин 3 группы (51-65 лет) интенсивность реакции, а также число прореагировавших клеток всех изученных локализаций были меньшими, чем у женщин 2 группы. При этом в альвеолярных молочных ходах реакция была отрицательной. В 4 группе (66-88 лет) число иммунопозитивных клеток и интенсивность реакции были ниже, чем во 2, но выше, чем в 3 группе (таблица).

Таким образом, иммуногистохимическая реакция на ЭР-α была отрицательной в эпителиоцитах МЖ женщин до 30 лет, максимальной у 40-50-летних, снижалась в 51-65 лет (наступление климакса) и снова возрастала в пожилом и старческом возрасте (66-88 лет). Эти возрастные изменения отмечены в эпителиоцитах внутри- и междольковых протоков, а также альвеолярных молочных ходов. Можно полагать, что эти онтогенетические изменения рецепторов ЭР-α являются следствием возрастных изменений гормонального статуса женщин и, с другой стороны, частью этих изменений.

Особенности реакции при раке МЖ. Результаты реакции оценивались в участках, не пораженных опухолевым процессом. Показатели сравнивались со значениями 3 группы контроля, близкой по возрасту (таблица). Было установлено, что число прореагировавших клеток и интенсивность реакции превышали таковые в контроле во внутридольковых и междольковых протоках. Эти показатели были близки к имевшимся во 2 группе, т.е. у более молодых женщин. Эти данные говорят об изменении рецепторного аппарата в непораженных участках паренхимы МЖ при развитии в ней злокачественной опухоли (таблица).

Особенности реакции в очагах мастопатии. Характер реакции МЖ женщин данной группы сопоставлялся с реакцией во 2 группе, близкой по возрасту. Было установлено, что при мастопатии реакция на ЭР-α по количеству и интенсивности была достоверно ниже, чем в контроле (таблица).

Выводы. Таким образом, при проведении иммуногистохимической реакции на ЭР-α в МЖ положительная реакция выявлена у женщин в возрасте от 40 до 88 лет. При этом в данном диапазоне выявлены возрастные изменения числа прореагировавших клеток и интенсивности реакции. Установлено, что непораженная ткань МЖ при наличии в ней раковой опухоли, а также очаги мастопатии отличаются от контрольной по реакции на ЭР-α.

Реакция на рецепторы эстрогенов в эпителиоцитах молочной железы

Показатели	Группы					
	Норма (1)	Норма (2)	Норма (3)	Норма (4)	Рак МЖ (5)	Мастопатия (6)
Возраст	18,7±2,4	45,2±0,94	57,33±1,416	80,15±1,829	52,96±1,9	40,53±1,83
Внутридольковые протоки, кол-во окрашенных ядер	0	1,13±0,398	0,417±0,149*	1,154±0,249	1,115±0,155 ³	1,246±0,129
Внутридольковые протоки, интенсивность окрашенных ядер	0	1,25±0,412	0,417±0,149*	1±0,226	0,846±0,115 ³	0,967±0,096
Междольковые протоки, однорядный эпителий, кол-во окрашенных ядер	0	1,25±0,412	0,333±0,188*	0,538±0,183	0,577±0,138	0,852±0,128
Междольковые протоки, однорядный эпителий, интенсивность окрашенных ядер	0	1,5±0,5 ²	0,25±0,131*	0,692±0,237	0,5±0,115	0,705±0,11
Междольковые протоки, многорядный эпителий, кол-во окрашенных ядер	0	0,875±0,295	0,167±0,112	0,769±0,257	0,654±0,137 ³	0,852±0,136
Междольковые протоки, многорядный эпителий, интенсивность окрашенных ядер	0	1,25±0,412	0,167±0,112*	0,462±0,144	0,558±0,118 ³	0,672±0,109
Альвеолярные молочные ходы, кол-во окрашенных ядер	0	0,625±0,183	0	0,077±0,077	0,173±0,066	0,115±0,053 ²
Альвеолярные молочные ходы, интенсивность окрашенных ядер	0	0,875±0,295	0	0,077±0,077	0,173±0,071	0,148±0,073 ²

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

Литература

1. Бабичев В.Н., Марова Е.И., Федотчева Т.А. и др. Рецепторы эстрогенов в диагностике и лечении гормонозависимых опухолей // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 34-36.
2. Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). - СПб., 1998.
3. Берштейн Л.М., Зимарина Т.С., Порошина Т.Е. и др. Экспрессия эстрогенных рецепторов-β и активность ароматазы в первичных опухолях молочной железы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136, № 11. – С. 550-552.
4. Гильмутдинова М.Р., Гатауллин И.Г., Петров С.В. Особенности гормонального статуса женщин, больных раком молочной железы, при наличии отдаленных метастазов // Казанский мед. журнал. – 2007. – Т. 88, № 5. – С. 463-465.
5. Двенадцатова О.И., Озерова О.Е. Влияние гормональной терапии в циклах индукции овуляции на структуру молочных желез у женщин при бесплодии // Акушерство и гинекология. – 2003. - № 3. – С. 15-17.
6. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов // Акушерство и гинекология. – 2006. - № 3. – С. 55-59.
7. Прилепская В.Н., Швецова О.Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии // Гинекология. – 2000. - № 6. – С. 201-204.
8. Франк Г.А., Завалишина Л.Э. Методы иммуногистохимии и гибридизации *insitu* в онкоморфологии. – М.: Моск. науч.-исслед. ин-т онкологии им. П.А. Герцена, 2009. – С. 7-10.
9. 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.
10. 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.
11. Шайкина А.С., Рыжавский Б.Я., Беков С.В. Иммуногистохимический анализ рецепторов к эстрогену в молочных железах в норме и при некоторых патологических процессах // Дальневост. мед. журнал. – 2012. - № 2. – С. 72-74.
12. 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.
13. Dabbs I., David J. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. – Philadelphia: 2010. – P. 1-36
14. 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.
15. Jensen E.V., Cheng G., Gustafsson J.A. et al. // Proc. Natl.Acad.Sci.USA. - 2001. Vol. 98. - P. 15 197–15 202.
16. Miller W.R. Estrogen and breast cancer. Austin. - 1996.
17. Nguyen H.D., Phan T.T., Carraz M. et al. Estrogen Receptor α/β-cofactor motif interactions; interplay of tyrosine 537/488 phosphorylation and LXXLL motifs // Mol. Biosyst. - 2012.
18. Renoir J.M. Estradiol receptors in breast cancer cells: Associated co-factors as targets for new therapeutic approaches // Steroids. - 2012. - Vol. 77(12) - P. 1249-1261.
19. Rossetti S., Corlazzoli F., Gregorski A. et al. Identification of an estrogen – regulated circadian mechanism necessary for breast acinar morphogenesis // Cell Cycle. - 2012. - Vol. 11(19).

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