

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

НІКОЛЕНКО Дмитро Євгенійович

УДК [616-006.04+618.19]-092

**ВНУТРІШНЬОПРОТОВОКОВИЙ РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ:
ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ**

14. 03. 02 - патологічна анатомія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у вищому державному навчальному закладі України
«Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор, **Гасюк Анатолій Петрович**, ВДНЗ
України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м.
Полтава, завідувач кафедри патоморфології з секційним курсом

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, **Садчиков Віктор Дмитрович**,
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,
професор кафедри патологічної анатомії;

доктор медичних наук, професор, **Шпонька Ігор Станіславович**,
Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач
кафедри патологічної анатомії.

Захист відбудеться "___" _____ 2011 року, о ___ годині на засіданні
спеціалізованої вченої ради Д 64. 600. 01 при Харківському національному
медичному університеті МОЗ України за адресою: 61022, м. Харків, пр. Леніна 4.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотечі Харківського національного
медичного університету за адресою: 61022, м. Харків, пр. Леніна, 4.

Автореферат розісланий "___" _____ 2011 р.

Учений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 64.600.01
доктор медичних наук, професор

В. В. Лазуренко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) наголошує про збільшення захворюваності на рак молочної залози (РМЗ), проте ця недуга поширюється в світі нерівномірно. При цьому найбільша захворюваність визначається в американок (більше 100 випадків на 100 тис. жіночого населення), а в країнах Африки і Азії дещо рідше, а найменш він зустрічається у китайок (до 30 на 100 тис. жінок) (F.A. Tavassoli, 1999; Crum C.P., et al., 2003; J. Michael Dixon, 2006; Farid Moifar, 2007).

Україна, за показниками захворюваності на рак молочної залози, посідає 5 місце в світі, що становить близько 64,5 на 100 тис. жіночого населення, з тенденцією до зростання щорічно (Бюл. Нац. канцер-реєстр, 2003, 2008; А.М.Романюк, 2004; В.Р. Савран, 2008; В.П. Терещенко, 2008).

Частота РМЗ у жінок зростає з віком. Найбільший рівень даного захворювання відмічається у віковій категорії 50-70 років. Однак статистика свідчить і про випадки підвищення захворювання на РМЗ у молодих жінок до 40 років (Б.Т. Билынский, 2002; И.А. Казанцева, 2002; В.І. Дрижак, М.І. Домбрович, 2005; Л.М. Захарцева та інш., 2007).

РМЗ є причиною смерті 18-20% жінок, що загинули від всіх злоякісних пухлин. Причому, в структурі смертності, він займає 2 місце після раку легень. Частота смертності в Китаї та Японії складає менше 5 випадків на 100 тис. жінок; в європейських країнах та США – близько 20 на 100 тис. жінок, а в Україні зросла з 8,4 (1976) до 30,3 (2002), та до 56,2 на 100 тис. жіночого населення, тобто вважається найбільшою у світі (Б.Т. Билынский, 2002; Л.М. Захарцева та інш., 2007; ВР України, 2010).

Виділяють такі основні групи факторів, що впливають на виникнення РМЗ: генетичні, дисгормональні (Л.А. Налескіна та інші, 2008). Знайдено ген на хромосомі 17q21, який відповідає за виникнення карциноми – BRCA-1 (Breast Carcinoma) (Д.Г. Заридзе, 2004). При дисгормональних станах – гіперестрогенемії, даний онкоген має значення в розвитку РМЗ, як і тривалий репродуктивний період, або відсутність пологів чи пізні пологи. Ризик захворюваності збільшується в пременопаузальний період, що пов'язано із зміною синтезу статевих гормонів. При цьому епітелій молочної залози (МЗ), маючи рецептори до естрогенів, при надлишковому утворенні даного гормону, вступає в період проліферації. Ці ж рецептори до естрогенів виявлені і при РМЗ (В.Д. Ермилова, 2000; Е.Н. Золотова, А.С. Доросевич, 2004; Л.М. Захарцева и др., 2007; І.С. Шпонька та інш., 2009). Причому, атипові епітеліальні клітини МЗ синтезують промотори та інгібітори росту, що сприяє прогресії пухлини (Д.Г. Заридзе, 2004; Б.П. Копнин, 2004; Л.Г. Жукова, М.Р. Личиницер, 2009; D. Gorradini et al., 2004; D.J. Dabbs, 2006).

Наведені статистичні дані свідчать про існування проблеми, яка стосується РМЗ і підтверджують важливість продовження наукових досліджень в медичній галузі для розробки лікувально-профілактичних заходів, направлених на зниження захворюваності і смертності від раку даної локалізації. Для вирішення

цієї проблеми велику роль мають патологоморфологічні дослідження, особливо ті, що направлені на з'ясування особливостей морфогенезу внутрішньопотокового РМЗ та уточнення його гістологічних проявів, особливо на початкових неінвазивних стадіях канцерогенезу.

Як свідчать попередні дослідження, злоякісні новоутворення молочної залози, внутрішньопотоковий рак, представлений різними гістологічними типами (Д.И. Головин,1991; М.А. Пальцев, Н.М.Аничков, 2005; Л.М. Захарцева и др., 2007; F.A. Tavassoli et al., 2003; Farid Moïnfar, 2007) і його неінвазивні форми складають 5-8% від інших форм раку залози. Згідно із сучасними уявленнями, розвиток протокового раку молочної залози пов'язаний з термінальним відділом альвеоларно-протокової частини залози. Саме в даному відділі відбуваються циклічні проліферативні процеси під впливом статевих гормонів в ході оваріально-менструального циклу (Ю.И. Афанасьев и др., 2002).

Завдяки цьому, uszkodження геному клітин, здатних до проліферації, супроводжується порушенням функції пухлинних супресорів та протоонкогенів, що призводить до розладу індукції в них апоптозу, блокуванню диференціювання і закінчується утворенням клону атипичних клітин із спрощеною морфологічною структурою (В.К. Боженко и др., 2001; Е. Герштейн, 2001; А.Ю. Барышников и др., 2002; В.Д. Садчиков и др., 2010; SN Willis, J.M. Adams, 2005). Останні в деякій мірі нагадують, завдяки затримці диференціювання атипичних клітин, певні етапи ембріонального гістогенезу зародку епітелію проток молочної залози. Ось чому, вивчення ембріонального та постнатального морфогенезу епітелію системи проток молочної залози, є актуальним для з'ясування особливостей як морфогенезу так і гістогенезу окремих типів неінвазивного внутрішньопотокового раку молочної залози (ВПРМЗ).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконувалась в рамках Угоди про науково-практичну роботу між Дніпропетровською національною медичною академією і Вищим державним навчальним закладом України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) «Індивідуалізація лікування злоякісних пухлин з урахуванням біологічних показників активності пухлинного процесу та маркерів хіміогормонорезистентності (№ державної реєстрації 0101U4001002). Автор брав безпосередню участь у виконанні морфологічного, імуногістохімічного та каріометричного досліджень неінвазивних типів внутрішньопотокового раку молочної залози, вивчив особливості морфогенезу даного раку.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи - визначення особливостей морфогенезу окремих гістологічних типів неінвазивного протокового раку молочної залози на підставі даних про диференціювання епітелію протоків залози в онтогенезі.

Завдання дослідження:

1. Встановити каріометричні показники: зародка епітелію протокової системи молочної залози; епітелію проток нелактуючої молочної залози жінки

репродуктивного віку; атипових клітин псевдопапілярного, папілярного, криброзного та солідного типів внутрішньопроктового раку молочної залози.

2. Визначити морфологічні особливості неінвазивних типів росту внутрішньопроктового раку молочної залози.

3. З'ясувати особливості експресії імуногістохімічних маркерів (p63, bcl-2, α -sma, VEGF) при внутрішньопроктовому раку молочної залози.

4. З'ясувати морфологічні особливості епітелію протокової системи молочної залози в онтогенезі.

5. Виявити особливості експресії імуногістохімічних маркерів (p63, bcl-2, α -sma, VEGF) в зародковому та зрілому епітелії протокової системи молочної залози.

6. З'ясувати особливості морфогенезу перелічених типів внутрішньопроктового раку молочної залози.

Об'єкт дослідження: неінвазивна форма внутрішньопроктового раку молочної залози.

Предмет дослідження: розвиток епітелію зародку проток молочної залози в ході ембріогенезу, морфологічні особливості епітелію відділів проток нелактуючої молочної залози жінки репродуктивного віку, морфогенез окремих гістологічних типів неінвазивного ВПРМЗ.

Методи дослідження: гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічний, каріометричний, математичний.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексних гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних та каріометричного досліджень отримані нові дані про особливості морфогенезу неінвазивної форми раку молочної залози, виходячи із закономірностей диференціювання епітеліальних клітин протоків впродовж всього онтогенезу.

Згідно власних результатів вперше встановлено, що псевдопапілярний протоковий рак молочної залози морфогенетично пов'язаний із багат шаровим плоским незроговілим епітелієм молочних синусів та збірних протоків залози.

Визначено вперше, що в основі папілярного протокового раку молочної залози лежить мутація коротких і довгих вставних клітин багаторядного ворсинчастого епітелію, який вистилає міжчасточкову протоку.

Особливістю морфогенезу криброзного протокового раку молочної залози знаходиться порушення взаємовідношень між епітеліальними та міоепітеліальними клітинами, які вистилають внутрішньочасточкові протоки залози.

Вперше встановлено, що солідний тип ВПРМЗ, що містить ацетальпіди, нагадує кутикулярний епітелій в ембріогенезі, а ліпідовмісний - характеризується дрібно- і крупнокрапельним вмістом нейтральних ліпідів і VEGF-позитивними структурами. При цьому останній варіант нагадує пухирчастий ліпідовмісний епітелій зародку протоків молочної залози – «молочної точки», якій притаманний ангиогенез.

Практичне значення результатів дослідження. Поглиблене комплексне гістологічне, гістохімічне, імуногістохімічне та каріометричне дослідження

неінвазивної форми ВПРМЗ рекомендоване для застосування в практиці патологоанатомічного відділення, та бюро, а також в спеціалізованих імуногістохімічних лабораторіях для встановлення об'єктивного діагнозу при диференційній діагностиці різних гістологічних типів неінвазивної форми внутрішньопроктового раку молочної залози, При цьому дані дослідження важливі для прогнозування перебігу захворювання та проведення прицільного (таргетного) лікування.

Отримані нові дані патоморфологічної діагностики неінвазивного ВПРМЗ доцільні для використання в педагогічному процесі на кафедрах патологічної морфології, онкології, радіології і променевої терапії.

З'ясовані морфологічні особливості зародку протоки молочної залози, як початкових етапів росту та диференціювання її протокової паренхіми, мають значення при вивченні медико-біологічних дисциплін (ембріології, гістології).

За результатами власних досліджень визначені особливості епітеліального покриву проток нелактуючої молочної залози на різних структурно-функційних рівнях організації, що має значення у з'ясуванні особливостей морфогенезу протокового раку молочної залози в практиці лікаря-патологоанатома.

Запропоновані певні імуногістохімічні маркери в якості діагностичного алгоритму гістологічних типів ВПРМЗ, являються важливими у встановленні неінвазивного росту та неоваскулогенезу.

Математично обґрунтована відмінність за основними ядерними класами гістологічних типів ВПРМЗ, що підтверджується наявністю різних максимальних мод.

Запропоновані специфічні гістохімічні дослідження можуть стати визначальними у з'ясуванні ступеню катаплазії типів ВПРМЗ.

Нарешті, лікарі онкологи та радіологи зможуть використати одержані результати для розробки методів діагностики та диференційного лікування внутрішньопроктового раку молочної залози.

Одержані результати дослідження впроваджені в діагностичну практику Полтавського обласного патологоанатомічного бюро, патологоанатомічне відділення КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД та МК» (м. Харків). Результати досліджень також впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедр гістології, цитології та ембріології, патоморфології з секційним курсом, онкології, променевої діагностики, терапії та радіаційної медицини ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедри патоморфології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Автор особисто проаналізував літературу з проблеми, що досліджувалась, здійснив патентно-інформаційний пошук та планування програми дослідження.

Здобувачем виконані гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні дослідження на кафедрі патоморфології з секційним курсом ВДНЗ України

«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава. Окремі імуногістохімічні дослідження проведені в сертифікованому Діагностичному центрі Дніпропетровської державної медичної академії.

Автором проаналізовані та узагальнені результати досліджень, що дозволило обґрунтувати висновки та розробити відповідні практичні рекомендації, написані та проілюстровані всі розділи дисертації. Здобувач самостійно підготував до друку наукові публікації у фахових наукових виданнях. У роботах, виконаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача. Співавторами надавалася консультативна допомога в імуногістохімічному дослідженні. Дисертантом не були використані результати та ідеї співавторів публікації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи були представлені на VIII конференції молодих онкологів з міжнародною участю «Сучасні проблеми експериментальної і клінічної онкології», присвяченій Всесвітньому дню боротьби проти раку (Київ, 26-27 квітня, 2007); на VIII міжнародному конгресі патологів України «Сучасні проблеми патологічної анатомії» (Полтава, 2008); Всеукраїнських науково-практичних конференціях (Полтава, 2008, 2009); науково-практичній конференції патологоанатомів країни, присвяченій 120-річчю професора Г.А. Дермана (Харків, 2010); науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука-2010» (Полтава, 2010); на засіданні РПК «Патологічна анатомія» МОЗ й АМН України (Київ, 2009); на апробаційній раді №1 ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава, 2011).

Публікації. Матеріали дисертаційної роботи висвітлені в 10 друківаних працях у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України (8 – без співавторів), 2 тез опубліковано в матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 151 сторінці комп'ютерного тексту, складається з вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Список літератури містить 145 бібліографічних джерел (101 - кирилицею, та 44 – латиницею, обсягом 13 сторінок). Розділи дисертації ілюстровані 45 малюнками, 2 таблицями та 11 каріоковаріограмами.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставлених у роботі задач проводились морфологічні дослідження матеріалу, який отримали від абортівних ембріонів раннього гестаційного віку, а також аутопсійного матеріалу молочної залози жінок репродуктивного віку. Крім того, вивчався архівний біопсійний та операційний матеріал, отриманий від хворих на протоковий рак молочної залози. Використаний архівний та поточний матеріал патогістологічного дослідження Полтавського обласного патологоанатомічного

бюро за період 2005-2010 роки згідно Угоди про науково-практичне співробітництво ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава) та Полтавського обласного патологоанатомічного бюро.

Вивчення ембріонального морфогенезу епітелію зародку проток молочної залози «молочна точка» проводилось на матеріалі, отриманому з абортівних ембріонів 4-6 тижнів гестації (45 мікрорізів ткани з 3 випадків) та 8-12 тижнів гестації (75 мікрорізів тканини з 5 випадків), взятому із зони «мамілярних ліній».

Вивчення структурно-функційної організації епітелію різних відділів системи проток молочної залози проводилось на аутопсійному матеріалі жінок репродуктивного віку, померлих від інфекційних захворювань (192 мікроріза тканини з 8 випадків). Матеріал забирався з верхньозовнішнього квадранту, без захвата соска, ареоли, в напрямку до грудного м'яза, величиною 4x1x1см, згідно вимогам аутопсійного дослідження.

Визначення морфологічних особливостей неінвазивної форми ВПРМЗ проводилось на серійних зрізах операційної біопсії та аутопсії (832 мікроріза тканин з 52 випадків). Вирізку пухлинної тканини з операційного матеріалу проводили із центра та з периферійних її ділянок, розміром 1x1x0,5 см, що обумовлено правилами дослідження пухлинного процесу. Це дозволило спостерігати етапи пухлинної прогресії. В ході ретроспективного дослідження матеріалу ВПРМЗ були ідентифіковані типи раку, а саме: псевдопапілярний – 14 випадків (26,9%), папілярний – 3 (5,8%), криброзний 14 випадків (26,9%) та солідний – 21 випадок (40,4%), а також змішані варіанти росту рака.

Для вирішення поставлених завдань в процесі дослідження застосовані гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, каріометричний та математичний методи.

Шматочки тканин, взятих для морфологічного дослідження, фіксували в 10% розчині холодного нейтрального формаліну з метою збереження цілісності клітин і тканини. Після фіксації і проводки по стандартній методиці, шматочки ракової пухлини молочної залози, нелактуючої молочної залози жінки репродуктивного віку, та ембріонів людини (абортарій) заливали в парафін, в деяких випадках - в гліцерин-желатинову суміш.

Для оглядової мікроскопії гістологічні зрізи всіх препаратів товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван-Гізон на колагенові волокна, фуксиліном за Хартон – на еластичні волокна, а також комбінованим забарвленням.

В процесі дослідження застосовані гістохімічні методи забарвлення: судан III - на нейтральні жири, ШИК-реакція - на ацетальпіди та глікоген з контрольною амілазною реакцією, Нільський-блакитний на нейтральні жири та жирні кислоти; ШИК-реакція+альціановий синій – на нейтральні мукопротеїди та кислі глікозаміноглікани; ШИК-реакція + альціановий синій – з дофарбуванням за способом Бергмана, що дозволяє на одному мікрорізів досліджуваної тканини, спостерігати одночасно рівень функціональної активності клітинних елементів і проводити диференційований якісний структурно-функційний аналіз.

Відповідно до поставлених завдань було проведено імуногістохімічне дослідження, яке ґрунтується на специфічній взаємодії моноклональних антитіл з антигенами тканини, що є сучасним методом в науково-пошуковій праці (С.В. Петров, 2004; С.П. Осинский і співавтори, 2007; D.J. Dabbs, 2006). При цьому використані моноклональні антитіла до онкопротеїну p63 (клон JAY «DakoCytomation») – маркер стовбурових ембріональних і камбіальних клітин ектодермального походження; bcl-2 (клон 124 «DakoCytomation») – маркер до антиапоптозного протеїну в зовнішній мембрані мітохондрій; VEGF-a (клон VGI «DakoCytomation») – маркер до фактору росту ендотелію судин; α -sma (клон 1A4 «DakoCytomation») – маркер гладком'язового актину. Для візуалізації гістологічної структури зрізів застосовували додаткове забарвлення ядер клітин гематоксиліном Майєра. Далі мікропрепарати заключали у напівсинтетичне середовище Permanent Mounting Medium (Dako).

Показники експресії імуногістохімічних маркерів визначали за інтенсивністю фарбування в коричневий колір специфічних структур в клітинах та за локалізацією експресії маркеру в цитоплазмі клітин і ядрі. Експресію для кожного маркеру оцінювали індивідуально не менше чим в 10 полях зору мікроскопу з наступною градацією, а саме: негативна експресія (-), низька (+), помірна (++) , виражена (+++).

Вивчення забарвлених мікропрепаратів проводилось за допомогою світлового мікроскопу фірми «Olympus BX 41» з об'єктивами x10, x20, x40, x100, а фотозйомка – на цифрову фотокамеру фірми «Olympus C 3040-A DUP» з використанням спеціальної програми «Олімпус ДП Софт».

Визначення окремих гістологічних типів неінвазивного ВПРМЗ проводилось відповідно до Міжнародної гістологічної класифікації раку молочної залози і рекомендації ВООЗ (2003).

Каріометричне дослідження паренхіми ракової пухлини, зародку епітелія проток МЗ, епітелія протокової системи нелактуючої МЗ проведено згідно рекомендацій Г.Г. Автанділова (1990), А.П. Гасюка і співавторів (1985) як найбільш інформативне серед морфометричних методів. Каріометрія проводилась в кожному випадку досліджень не менше ніж 100 клітин з обчисленням об'єму ядер за формулою для обертового овоїду, де вісь обертання співпадає з великим діаметром ядра: $v = \frac{\pi}{6} k^2 a^2 D$, де D – великий діаметр ядра, d – малий діаметр ядра, k – коефіцієнт збільшення об'єкта (1,545). При побудові каріограм за абсолютними показниками об'ємів (V) ядер в $\mu\text{м}^3$ зняття асиметрії полігону розподілення проводили логарифмуванням (Lg) за наступною формулою: $LgV = Lg \frac{\pi^2 \pi}{6} a^2 D$, p – кратність збільшення, π – 3,14, d – малий діаметр ядра, D – великий діаметр ядра. На підставі отриманих даних розраховували логарифми об'ємів ядер клітин за формулою обертового овоїду. Після статистичної обробки визначали максимальні ядерні класи (моди клітин), які набували значень у відсотках від максимального класу. Сукупність цих результатів складала каріоковаріограма (Е.Я. Хесин, 1963; Ташке, 1980).

Розрахунки та статистична обробка каріометричних даних проводилась на IBM PC – сумісному комп'ютері з використанням ліцензійної програми «Microsoft office Exel, 2007» для «Windows XP».

Результати досліджень та їх обговорення. Результати дослідження показали, що слід розрізняти наступні гістологічні типи внутрішньопротокової неінвазивної карциноми молочної залози: псевдопапілярний, папілярний, криброзний та солідний, котрим притаманні певні морфофункційні особливості та різний ступінь катаплазії.

Каріометрично, псевдопапілярний тип протокового раку молочної залози характеризується ядерним поліморфізмом, що проявляється максимальним ядерним класом в межах інтервалу LgV 1,2 та додатковими ядерними класами в межах LgV 0,55; 1,05; 1,5 (Рис.1).

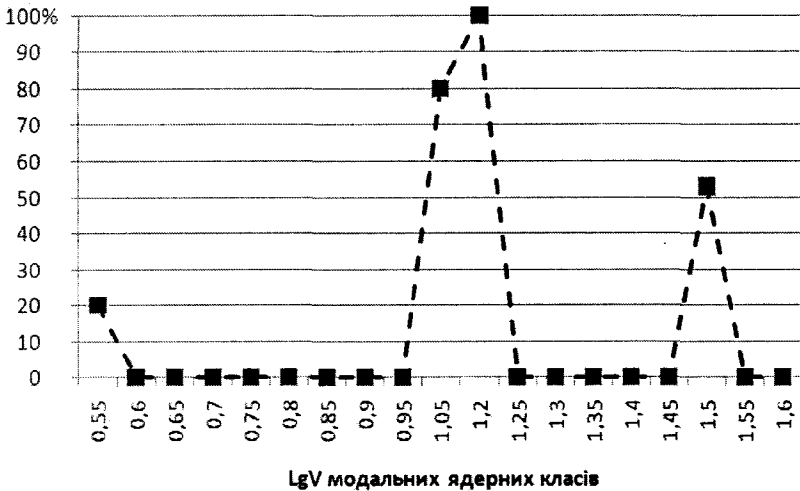


Рис.1. Каріограма епітелію псевдопапілярного типу ВПРМЗ

Даний логарифмічний ряд не підпадає під теорію функційного набухання або зморщування ядер, що повинно проявлятися збільшенням, або зменшенням на 0,2 логарифму їх об'єму. Виявлені показники LgV ядер атипових клітин псевдопапілярного протокового раку молочної залози свідчать про дезінтегративне збільшення ядер клітин, обумовлене порушеннями розподілу хромосом, можливо завдяки патології мітозу.

За гістоморфологічними особливостями ракова псевдопапілярна вегетация являє собою розростання атипових клітин з утворенням булавовидної форми структур, що вузькою ніжкою виходять із стінки канцеризованої протоки і ростуть екзофітно в її просвіт. Раковий проліферат складають клітини, подібні до вистелки стінки молочногo синусу та збірних проток. Проте клітини неоплазії з вузьким обідком цитоплазми, мають, в більшості випадків, овоїдної форми

гіперхромні ядра за рахунок транскрипційно неактивного гетерохроматину, містять одне або два ядерця та косо орієнтовані відносно центральної вісі новоутворення. Активність ракового процесу підтверджують фігури мітозу в темних, неправильної форми ядрах епітелію, оточених вузьким обідком цитоплазми. Частина ракових клітин має широкий обідок цитоплазми в апікальній частині, де виявляються базофільні гранули та контуруються мікрроворсинчасті структури зовнішньої апікальної поверхні клітин.

Судинно-стромальний компонент у ракових псевдопапілярних вегетаціях відсутній. Ракові клітини розташовані серед слабо гомогенної речовини рожевого кольору з блакитним відтінком, представленої кислотними глікозаміногліканами, що є продуктом функції цих же клітин. Вочевидь, живлення проліферуючих клітин відбувається за рахунок міжклітинного транспорту сполученням шляхом дифузії з підлеглої строми, що знаходиться навколо протоки молочної залози. Таким чином, виявляється залежність існування ракової пухлини від макроорганізму на початкових стадіях внутрішньопроктової пухлинної прогресії.

Імуногістохімічно епітеліальне покриття канцеризованої протоки, як джерело псевдопапілярних вегетацій при даному типі раку, складається з поліморфних, в більшості випадків, гіперхромних клітин. Серед них знаходяться клітинні елементи кошикоподібної форми, що експресують одночасно маркери α -sma та p63 і знаходяться вздовж базальної мембрани, з подекуди переривчастим розташуванням. Експресія маркеру p63 з ядерною локалізацією, виявляє подвоєного виду видовжені ядра епітелію вистелки канцеризованої протоки, що вказує на високу мітотичну активність її камбіальних (резервних) елементів. Поряд з тим виявляється нерівномірний розподіл генетичного матеріалу у вигляді ядерного поліморфізму. Атипова популяція клітин у складі ракової псевдопапілярної вегетації втрачає ядерну експресію маркеру p63. Наявність гладком'язового актину та низькодиференційований стан – ознака клітин, розташованих вздовж базальної мембрани канцеризованої протоки, що належать до міоепітелію (І.Г. Постолук, 2006).

Власні дослідження показують, що псевдопапілярний тип раку має морфогенетичну спорідненість з епітеліальним покривом молочного синусу та збірних міжчасткових проток на підставі того, що апікальна поверхня ракового епітелію, що спрямована до просвіту канцеризованої протоки, не містить мікрроворсинчастих структур. В синусі молочної залози виявляються базальнорозташовані клітини з ядерною експресією p63 та внутрішньоцитоплазматичною експресією α -sma, утворюючи безперервний шар, що характеризує міоепітеліальні клітини. У раковій пухлині зберігається зназовні шар міоепітеліальних клітин, однак вони не входять до складу атипової папілярної вегетації, що підкреслюють також інші дослідники (С.В. Гончарова, 2007; І.Г. Постолук, 2006).

Наступний, папілярний тип ВПРМЗ характеризується атиповими сосочковими вегетаціями у просвіт проток, мають судинно-стромальний компонент (М.А. Пальцев, 2005; Н.А. Краевский, 1982) і локальний ріст із стінки

канцеризованої протоки. Атипів епітеліальні клітини, що вкривають ракові сосочки, при каріометричному дослідженні характеризуються вираженим ядерним поліморфізмом. До чисельно переважаючого ядерного класу відносяться ракові клітини з логарифмом об'єму ядра 1,45. Присутні і інші ядерні класи, що знаходяться в межах логарифму об'єму 0,55; 0,9; 1,05; 1,6. Логарифмічний ряд

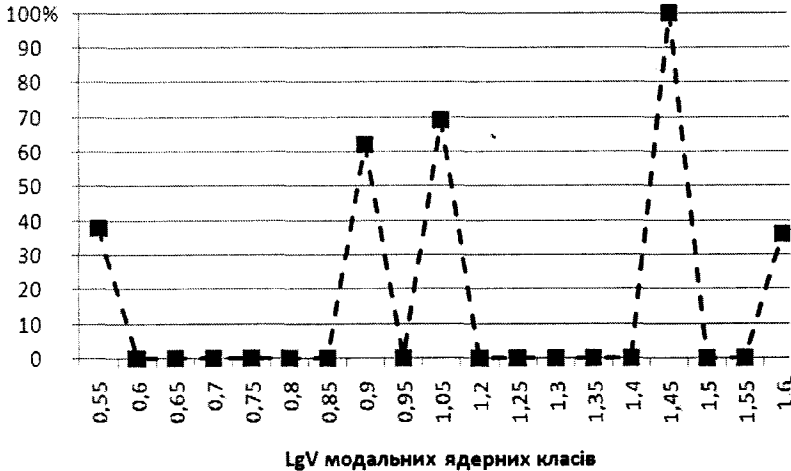


Рис.2. Кариограма епітелію папілярного типу ВПРМЗ

клітин даного типу ВПРМЗ також не відповідає закону ритмічного росту ядер (за W. Jacobi) або їх функційного набухання і демонструє порушення ритмічного росту ядер неопластично-трансформованих клітин протоки (Рис.2).

При оглядовому забарвленні епітеліальне покриття ракових сосочкових вегетацій містить ядра, неупорядковано розташовані, округлої та видовженої форми, гіперхромні, різного об'єму, що характеризується як ядерний поліморфізм в неоплазії. Цитоплазма клітин має вигляд вузького гомогенно-рожевого (еозинофільного) обідка і демонструє низьку синтетичну активність. Апікальна поверхня ракових клітин, що контактує з просвітом канцеризованої протоки, має мікрворсинчастий вигляд. Строма ракової вегетації еозинофільна, гомогенна. В ній зустрічаються фібробласти з просвітленими ядрами. Превалюючий еухроматин в них вказує на високу синтетичну активність клітин, утворюючих незрілу строму ракового сосочку. Тонкостінні судини стромы неоплазії повнокровні, мають розширений просвіт, характеризуються незрілістю стінки. В базальних відділах вистилки ракового сосочку знаходяться клітини кошикоподібної форми з гіперхромними ядрами.

За імуногістохімічними ознаками в атипів папілярних структурах виявляється частина клітин з ворсинчастими структурами апікальної поверхні. Цитоплазма даних клітин має експресію bcl-2 як в апікальній, так і в

перинуклеарній частині точкового виду, відповідно до локалізації мітохондрій (С.В. Петров, 2004), що вказує на ухилення клітин від апоптозу. Раковий епітелій безперервним рядом відокремлений від стромального компоненту папілярної неоплазії клітинами з експресією α -сма та p63, яка притаманна міоепітеліальним клітинам. У стромі ракової вегетації знаходяться тонкостінні судини з вираженою цитоплазматичною експресією маркеру α -сма перичитами, поодинокі елементи фібробластичного ряду також з цитоплазматичною експресією даного маркеру. Активність неоваскулогенезу підтверджується експресією маркеру росту ендотеліальних клітин - VEGF, ендотеліальними клітинами в апікальній частині сосочкових вегетацій. Присутність васкулогенезу в папілярнім типі внутрішньопотокового раку підвищує небезпеку гематогеного метастазування неоплазії.

За даними власного комплексного порівняльного морфологічного дослідження папілярного типу протокового раку молочної залози виявлена його схожість з компонентом епітеліального покриття міжчасточкової протоки нелактуючої молочної залози.

За каріометричними ознаками ядра епітелію міжчасточкової протоки в нормі знаходяться в інтервалі логарифму об'єму 0,55; 0,75; 0,9, що відповідає закону ритмічного росту ядер за W. Jacobi і засвідчує дивергентний клітинний поліморфізм в даному відділі протоки молочної залози.

Епітелій, що вкриває протоку має багаторядну будову. При цьому базальне положення займають клітини з темними кутоподібними ядрами, які мають ексцентричне розташування в цитоплазмі та довгою віссю орієнтовані вздовж підлеглої мембрани протоки. Цитоплазма даних клітин просвітлена, інколи блідо-рожевого забарвлення, оточує ядро у вигляді широкого обідка. Даний тип клітин віднесений нами до міоепітелію, що здатний до скорочувальної функції, цим обумовлюється мінливий контур клітин. Інші два типи клітин мають темні ядра округлої і видовженої форми, локалізовані переважно в парабазальних відділах цитоплазми. Остання вузька, має блідий вигляд з базофільним відтінком. За тинкторіальними особливостями і морфологічною будовою даний тип клітин належить до резервного, або камбіального типу, та проміжного типу без специфічних ознак диференціювання.

Наступний тип клітин епітеліальної вистелки міжчасточкової протоки молочної залози, найбільший за розмірами, призматично-подібної форми, розміщується широкою основою на базальній мембрані протоки. Апікальна частина даних клітин вкрита еозинофільним секретом, на наше припущення, має мукополісахаридний склад. Цитоплазма вакуолізована в апікальній частині. Ядро клітин просвітлене, з поодинокими брилками гетерохроматину. Отже, за морфологічною будовою даний тип клітин має ознаки диференційованих, з секреторною активністю. Нарешті, в міжчасточковій протоці клітини, що досягають просвіту протоки, мають мікрроворсинчасті структури на апікальній поверхні.

За гістохімічними ознаками ворсинчастий епітелій протоки в базальних відділах цитоплазми має фокальну експресію bcl-2. Проміжний та базальний ряди

епітеліального покриву протоки подекуди з фігурами мітозів, з вираженою експресією p63 та bcl-2. В базальних відділах розташовані клітини, що містять гладком'язовий актин - α -sma та мають ядерну експресію p63. Дані клітини утворюють на ній безперервний ряд. Отже, результати власних досліджень свідчать про морфологічну спорідненість папілярного типу ВПРМЗ із камбіальним епітелієм міжчасточкової протоки молочної залози.

В наступному, криброзному типі ВПРМЗ, просвіт канцеризованої протоки вивпнює атипичний епітелій з утворенням вторинних отворів різного діаметру, неправильної форми. Власні каріометричні дослідження даного проліферату визначили модальні ядерні класи в інтервалі LgV 0,75; 0,9; 1,2; 1,45, що не відповідають закону ритмічного росту ядер і демонструють неопластичний ядерний поліморфізм. Модальний ядерний клас з логарифмом об'єму ядра 0,9 є максимальним, найбільш чисельним при данім типі росту неоплазії (Рис.3).

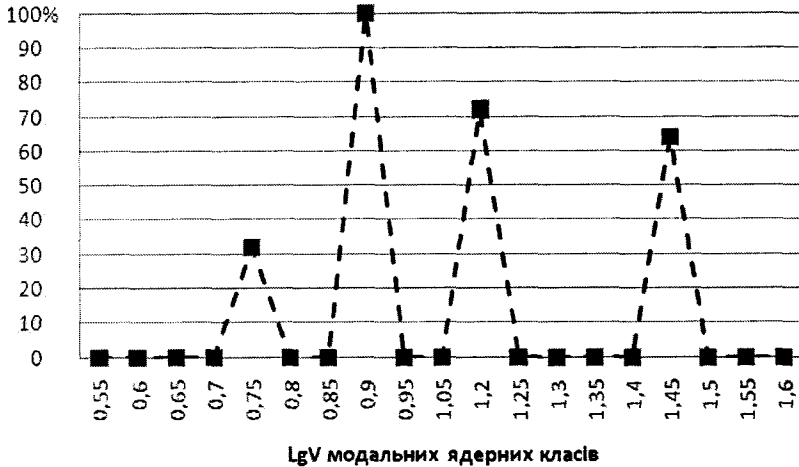


Рис.3. Каріограма епітелію криброзного типу ВПРМЗ

Клітини протокової неоплазії, що оточують вторинні просвіти, з ознаками синтезу альціан-позитивного, блідо-базофільного секрету. Солідні осередки ракової пухлини представлені атипичними клітинами з ШИК-позитивним рожевим перинуклеарним забарвленням. Частина клітин неоплазії зі зморшкуватими ядрами, які зустрічаються у вторинних просвітах, як прояв апоптозу.

Стінка канцеризованої протоки також має альціан-позитивне забарвлення різної насиченості, що свідчить про структурну незрілість мембрани протоки в ході канцерогенезу.

За результатами власних імуногістохімічних досліджень в базальних відділах раково-зміненої протоки, що має в деяких місцях потоншений вигляд, виявлена наявність безперервного шару клітин з експресією маркерів α -sma та p63. Подібна експресія даних маркерів спостерігається і серед неупорядкованого

скупчення атипичних клітин у просвіті канцеризованої протоки. Клітини із зморшкуватим ядром, що вдаються до апоптозу, мають виражену дифузну експресію bcl-2. Крім того, в поодиноких випадках даного типу раку спостерігаються некрози в центральній частині протокової неоплазії.

Морфогенетично, на підставі власних досліджень, криброзний тип ВПРМЗ пов'язаний із камбіальними елементами внутрішньочасточкових проток нелактуючої молочної залози. При цьому в нормі ядра епітелію даної протоки представлені класами в межах LgV 0,6; 0,7; 0,9; 1,0; 1,3, що демонструє ядерний поліморфізм але дивергентного характеру.

Слід визначити, що епітелій внутрішньочасточкової протоки молочної залози з імуногістохімічними ознаками експресії α -sma та p63, розташований як паралельно, так і під кутом до просвіту звивистої протоки. Дана особливість розташування клітинних елементів надає протоці посмугованого вигляду за рахунок відростатої цитоплазми, яка притаманна міоепітелію. Експресія bcl-2 в клітинах з апоптотичними явищами, що знаходяться у просвіті протоки, має дифузний внутрішньоцитоплазматичний характер розповсюдження.

Таким чином, при вивченні морфогенезу криброзного типу ВПРМЗ, можна вважати, що в його основі лежить порушення взаємовідносин між міоепітеліальними клітинами та епітеліальними клітинами покриву внутрішньочасточкової протоки молочної залози.

Нарешті, солідний тип ВПРМЗ, що розростається в просвіті канцеризованої протоки, представлений, за даними власних досліджень, неопластичною клітинною популяцією з ядерними класами в інтервалі LgV 0,95; 1,25; 1,4; 1,6 (Рис.4).

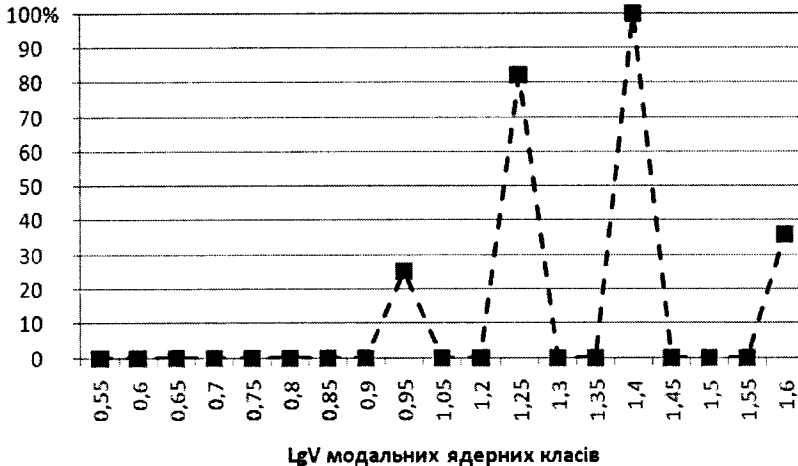


Рис.4. Кариограма епітелію солідного типу ВПРМЗ

Максимальний ядерний клас представлений LgV 1,4. Наведене демонструє наявність клітинного поліморфізму анапластичного характеру, пов'язаного з патологією мітозу та клітинного диференціювання.

Імуногістохімічним дослідженням при соліднім типі ВПРМЗ також встановлена наявність клітин з експресією p63 та α -sma в парабазальних відділах канцеризованої протоки. Проте, експресія p63 в раковій клітинній популяції, що виповнює просвіт канцеризованої протоки, відсутня. Це вказує на вихід клітин з недиференційованого стану. Маркер bcl-2 має крапкову локалізацію в парануклеарних відділах актиновмісних клітин вистелки протоки, що відповідає локалізації мітохондрій. Разом із тим, експресія маркеру дифузного характеру в цитоплазмі клітин, що виповнюють проток, вказує на ознаки апоптотичних змін. Маркер фактору росту ендотелію судин - VEGF має слабку експресію на поверхні цитоплазматичної мембрани клітин, розташованих як в центральних, так і периферійних відділах внутрішньопротокової ракової популяції.

За власними комплексними гістохімічними дослідженнями виявлено два варіанти солідного типу ВПРМЗ. Перший – ШИК-позитивний з негативним амілазним контролем, містить попередники ліпідів – ацетальпіди, як початкові субстрати процесу накопичення енергії в мітохондріях. Даний гістологічний тип ракової пухлини нагадує за імуногістохімічними показниками вставний (термінальний) відділ внутрішньочасточкової протокової системи молочної залози. Останньому притаманна клітинна популяція з експресією p63 та α -sma, що виконує роль гермінативного відділу молочної протоки. Експресує α -sma також і перителій тонкостінних судин, які оточують даний відділ протоки залози.

Разом з тим, за гістохімічними ознаками, солідний тип ВПРМЗ нагадує ранній етап диференціювання ектодерми – кутикулярний епітелій ембріонів 4-6 тижнів гестації, похідною якої являється зародок протоки молочної залози.

Так, за результатами власних досліджень виявлено, що у ембріонів 4-6 тижнів гестації, зовнішній покрив представлений кутикулярним епітелієм. Останній складається з шару власне кутикулярних клітин, що мають сплюснений вигляд, темне ядро та вузький вінець еозинофільної цитоплазми з базифільними включеннями. При гістохімічному забарвленні Нільським-блакитним в цитоплазмі цих клітин виявлені вакуолі синього кольору, що вказує на вміст фосфоліпідів. Під шаром даного епітелію розташований шар клітин з ядрами округлої та овальної форми, світлобазифільного забарвлення. Цитоплазма даних клітин брильчато-базифільна з просвітленими ділянками. Забарвлення за способом Бергман+ШИК-реакція+альціановий синій на даному етапі розвитку ектодерми, виявляє ШИК-позитивний перинуклеарний вміст ацетальпідів, що є попередниками ліпідів на ранніх етапах їх синтезу.

При каріометричному дослідженні клітинних елементів кутикулярного покриву ембріона, виявлені ядерні класи, що знаходяться в інтервалі LgV 0,5; 0,8 та 1,1. При цьому до інтервалу LgV 0,5 входять ядра клітин, що відповідають підлеглим до кутикулярного епітелію, і, як мінімальний ядерний клас, відповідно до закону Вермея, нами віднесений до камбіальних клітин. Останні, мають

здатність до відтворення подібних до себе і дають початок більш диференційованим клітинним елементам.

Застосована імуногістохімічна реакція з сироваткою до рб3 виявила позитивну експресію маркера ядрами клітин, прилеглих до кутикулярного епітелію покриву тулуба ембріону, що підтверджує їх малодиференційований стан та належність до камбіального епітелію ектодермального походження.

Другий варіант солідного типу неоплазії протоки - ліпидовмісний, що складається з нейтральних жирів, надає клітинам перснеподібного вигляду з відтисненням краплиною жиру ядра на периферію цитоплазми. Гістогенетично, він подібний до пухирчастого епітелію зародку шкіри ембріону 8-12 тижнів гестації, що захищає ембріон від амніотичного водного середовища і містить нейтральні ліпіди.

За результатами власних досліджень кутикулярний епітелій покриву ембріону 8-12 тижнів гестації по «мамільарним лініям» має багаторядну будову. Найбільшим проявом даної ознаки в ембріональних епітеліальних клітинах є різний рівень розташування гіперхромних ядер відносно незрілої базальної мембрани. Серед даних клітин виявлені чисельні фігури мітозів. В поверхневому шарі знаходяться клітини, як з явищами десквамації, так і такі, що містять просвітлену цитоплазму з ядром, відтисненим на периферійний відділ клітини. При комбінованому гістохімічному забарвленні за способом Бергман+ШИК-реакція+альціановий синій, спостерігається зникнення рожевого зернистого забарвлення цитоплазми при ферментативному контролі з амілазою слини, що підтверджує наявність глікогену, як енергетичного матеріалу у проліферуючих клітинах.

Таким чином, завдяки залученому комплексу гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, каріометричного, математичного методів, досягнута мета та вирішені задачі дослідження, що дозволило прийти до наступних висновків та практичних рекомендацій.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі особливостей морфогенезу окремих типів неінвазивного ВПРМЗ в аспекті співставлення даних про онтогенез епітелію протокової системи молочної залози, що дозволило прийти до наступних висновків.

1. Встановлено, що в нормі каріометричні показники LgV ядер в епітелії протоків молочної залози і ектодерми шкіри ембріона відповідають пропорційному росту ядер, а в протоковому раку залози відрізняються внаслідок неопластичного поліморфізму. Відповідно в синусах LgV ядер епітелію становлять – 0,55; 0,7; 0,9; в міжчасткових протоках - 0,55; 0,75; 0,9; у внутрішньочасточковому посмугованому протоці – 0,6; 0,7; 0,9; 1,0; 1,3; в термінальному (вставочному) відділі – 0,55; 0,7.

В ракових комплексах протоку молочної залози LgV ядер становлять: при псевдопапілярному типі 0,55; 1,05; 1,2; 1,5; папілярному типі– 0,55; 0,9; 1,05;

1,45; 1,6; криброзному типі – 0,75; 0,9; 1,2; 1,45; при солідному типі– 0,95; 1,25; 1,4; 1,6.

2. З'ясовано, що морфогенез псевдопапілярного типу неінвазивного ВПРМЗ, за каріометричними та імуногістохімічними показниками, пов'язаний із малігнізацією камбіальних, базальних клітин багат шарового плоского незроговілого епітелію, що вкриває синуси та збірні протоки зрілої молочної залози. В нормі експресія p63 та α -sma, зустрічається переважно в базальнорозташованому епітелії, а при раковій пухлині неінвазивної форми - в базальнорозташованих клітинах стінки канцеризованої протоки, або p63-експресуючі клітини знаходяться на поверхні псевдопапілярних новоутворень. При цьому bcl-2 зустрічається в клітинах-попередниках як в нормі, так і при псевдопапілярному раку.

3. Доведено, що папілярна форма неінвазивного ВПРМЗ характеризується ядерною експресією p63 в клітинах на базальній мембрані протоки і в окремих осередках клітин під мембраною протоки; маркер α -sma – має виражену цитоплазматичну експресію у відростатих (кошикоподібних) клітинах, прилеглих до епітеліального покриву неопластичної вегетації та в ендотелії стромального компоненту сосочків; bcl-2 - експресується у ворсинчастому епітелії покриву сосочкової неоплазії. Вегетація атипових сосочкових структур підтримується за рахунок неоваскулогенезу, завдяки ендотеліального фактора росту судин - VEGF.

Даний тип пухлини має морфогенетичний зв'язок із малігнізованим багаторядним ворсинчастим епітелієм міжчасткових проток молочної залози, що підтверджує подібна експресія bcl-2 ворсинчастими клітинами; експресія p63 та bcl-2 короткими вставними клітинами; експресія VEGF в мікросудинах строми на периферії проток.

4. Визначено, що криброзний тип неінвазивної форми протокового раку молочної залози характеризується атиповим поліморфноклітинним проліфератом у канцеризованих протоках з наявністю вторинних просвітів внаслідок апоптозу неопластичних клітин; це супроводжується посиленою експресією p63 і α -sma клітинами, розташованими на базальній мембрані протоки і серед неоплазії. За імуногістохімічними особливостями криброзний тип ВПРМЗ має морфогенетичне походження із малігнізацією внутрішньочасточкової посмугової протоки молочної залози.

5. Встановлено, що солідний тип неінвазивної форми ВПРМЗ є ліпидовмісним типом рака, який пропонується розділити на дві форми: багату на ацетальліпиди (ШИК-позитивна, нечутлива до амілазного контролю, містить попередники ліпідів), та багату на нейтральні жири (власне ліпидовмісна, суданофільна).

Гістохімічно ШИК-позитивний солідний рак із вмістом ацетальліпідів нагадує кутикулярний епітелій. Солідний, ліпидовмісний варіант протокового раку молочної залози з дрібно- та крупнокрапельними перснеподібними клітинами, нагадує пухирчастий ліпидовмісний епітелій молочної точки зародка протоки залози, з наявністю васкулогенезу цього періоду, що підтверджується

експресією VEGF в раковій пухлині, а також помірною експресією p63 та α -sma клітинами, що оточують неоплазію.

6. Доведено, що всі типи неінвазивної форми ВПРМЗ характеризуються збереженням безперервного шару міоепітеліальних клітин в парабазальних відділах канцеризованої протоки, з позитивною експресією маркерів p63 та α -sma, що дозволяє диференціювати внутрішньопротоковий рак молочної залози від інвазивних його форм.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Проведені комплексні морфологічні дослідження сприяють удосконаленню диференційної діагностики окремих гістологічних типів неінвазивної форми внутрішньопротокового раку молочної залози за рекомендованими гістохімічними та імуногістохімічними алгоритмами.

1. Для диференційної діагностики папілярних форм ВПРМЗ пропонується в якості імуногістохімічних маркерів використати:

а) для визначення псевдопапілярного типу раку - експресію протоонкогену p63 та маркер гладком'язового актину - α -sma;

б) для визначення папілярного типу раку доцільно виконати імуногістохімічну ідентифікацію маркерами: p63, α -sma, VEGF (фактор росту ендотелію судин) та антиапоптотичного протеїну - bcl-2.

2. Для визначення прогнозу кріброзного типу ВПРМЗ доцільно проводити наступні дослідження:

а) гістохімічне забарвлення Бергман+ШИК+альціановий синій - з виявленням у вторинних просвітах (макро-мікрокістах) ШИК-позитивного та альціан-позитивного секрету для визначення ступеню диференціювання клітин;

б) імуногістохімічне, з маркерами p63 та α -sma - для визначення відсутності інвазивного росту.

3. Для визначення ступеню катаплазії при солідному типі ВПРМЗ рекомендується проводити дослідження з використанням гістохімічного методу:

а) для виявлення ацетальпідів;

б) для виявлення нейтральних ліпідів.

4. Для підтвердження неінвазивності обох типів солідного ВПРМЗ доцільно використати імуногістохімічний метод із застосуванням маркерів p63 та α -sma.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ніколенко Д.Є. Морфологія молочної залози жінки репродуктивного віку / Д.Є. Ніколенко // Актуальні проблеми сучасної медицини. Полтава, 2007.-Т.8.-вип.4(24).-ч.2.- С.275-278.

2. Ніколенко Д.Є. Імуногістохімія епітелію ектодерми раннього ембріогенезу / Ю.А. Гасюк, Д.Є. Ніколенко, П.О. Гріщенко // Актуальні

проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.- Полтава, 2008 р.- Т. 8.-вип. 4 (24).-ч.2.- С. 77- 80. *(Здобувач самостійно зібрав матеріал, взяв участь у проведенні імуногістохімічного дослідження, його аналізі і висновках).*

3. Ніколенко Д.Є. Зародок молочної залози, як прототип її гермінативної зони у жінки репродуктивного віку / Д.Є. Ніколенко // Світ медицини та біології.- Полтава, 2008.-№2.-ч.ІІ.- С.78-82.

4. Ніколенко Д.Є. Особливості сосочкового типу внутрішньопроктового раку молочної залози в аспекті онтогенезу / Д.Є. Ніколенко // Актуальні проблеми сучасної медицини. Полтава, 2009.-Т.9.-вип.2(26).- С.168-172.

5. Ніколенко Д.Є. Криброзна форма внутрішньопроктового раку молочної залози у співставленні з її онтогенезом / Д.Є. Ніколенко // Актуальні проблеми сучасної медицини. Полтава, 2009.-Т.9.-вип.4(28).-ч.2.- С.102-105.

6. Ніколенко Д.Є. Гістохімічні та кариометричні особливості солідної форми ВПРМЗ / Д.Є. Ніколенко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини: науково-практичний журнал. Тернопільський МДУ ім. І.Я. Горбачевського.- Тернопіль, 2010.-№1(12).- С.107-110.

7. Ніколенко Д.Є. Імуногістохімічні особливості неінвазивної солідної форми внутрішньопроктового раку молочної залози / Д.Є. Ніколенко // Актуальні проблеми сучасної медицини. Полтава, 2010.-Т.10.- вип.4.- С.112-115.

8. Ніколенко Д.Є. Особливості неоваскулогенезу при неінвазивних формах внутрішньопроктового раку молочної залози / А.П. Гасюк, Л.Г. Ніколенко, Д.Є. Ніколенко: Збірник науково-практичної конференції, присв.120-річчю професора Г.А. Дермана. Харків, 2010.- С.29-31. *(Здобувач самостійно зібрав матеріал, брав участь в імуногістохімічних дослідженнях, проаналізував отримані дані).*

9. Ніколенко Д.Є. Імуногістохімічні особливості проток молочної залози жінки репродуктивного віку / Д.Є. Ніколенко // Актуальні проблеми сучасної медицини. Полтава, 2010.-Т.10.-вип.2(30).- С.136-138.

10. Николенко Д.Е. Кариометрические особенности внутрипротокового рака молочной / Д.Е. Николенко // Современные проблемы экспериментальной и клинической онкологии: тез. докл. VIII конференции молодых онкологов с международным участием.- Киев, 2007.- С.57.

АНОТАЦІЯ

Ніколенко Д.Є. Внутрішньопроктоковий рак молочної залози: особливості морфогенезу.-Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.03.02 - патологічна анатомія.-Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2011.

Дисертація присвячена вивченню морфологічних та імуногістохімічних особливостей типів росту неінвазивного внутрішньопроктового раку молочної залози і визначенню його морфогенезу при порівнянні з онтогенезом протокової системи залози.

Матеріал представлений серійними зрізами мікропрепаратів 68 випадків операційного, біопсійного, аутопсійного матеріалу ембріонів, шматочків тканини залози і ракової пухлини; використані гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, каріометричний методи дослідження.

В дисертаційній роботі представлено нове теоретичне обґрунтування і рішення актуального питання гістогенезу окремих типів неінвазивної форми внутрішньопроктового раку молочної залози на підставі даних про розвиток епітелію протоків молочної залози в онтогенезі.

Завдячуючи комплексним морфологічним та імуногістохімічним дослідженням встановлений гістогенез папілярного типу внутрішньопроктового раку молочної залози - з багат шарового плоского незроговілого епітелію молочних синусів і збірних проток зрілої залози; сосочкового типу – з епітелію міжчасточкових проток; криброзного типу - з внутрішньочасточкових проток та солідного типу – з вставного (термінального) відділу молочного ходу.

Встановлено, що солідний тип неінвазивної форми внутрішньопроктового раку молочної залози за гістохімічними особливостями являє собою крайній ступінь катаплазії і нагадує ранні етапи ембріогенезу зародку проток молочної залози.

Ключові слова: внутрішньопроктовий рак, молочно залоза, морфогенез.

АННОТАЦІЯ

Николенко Д.Е. Внутрипротоковый рак молочной железы: особенности морфогенеза.- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия.- Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины,- Харьков, 2011.

Диссертация посвящена изучению морфологических и иммуногистохимических особенностей типов роста неинвазивного внутрипротокового рака молочной железы и выяснению особенностей морфогенеза типов роста в сравнении с ранним пренатальным и постнатальным онтогенезом эпителия протоковой системы молочной железы женщины репродуктивного возраста.

Материал представлен серийными срезами микропрепаратів 68 случаев операційного, біопсійного, аутопсійного матеріала: ембріони, кусочки ткани молочної залози і ракової опухолі. В роботі використані гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, каріометричний методи дослідження.

В дисертаційній роботі представлено нове теоретичне обґрунтування і рішення актуального питання гісто-морфогенезу окремих типів неінвазивної форми внутрішньопроктового раку молочної залози на основі даних про розвиток епітелію протокової системи молочної залози в онтогенезі. Встановлено, що каріометричні показателі епітелію протоків молочної залози і ектодерми

эмбриона соответствуют пропорциональному росту ядер, а в протоковом раке железы отличаются вследствие неопластического дезинтегративного роста.

Благодаря комплексным морфологическим исследованиям установлено, что гисто-морфогенез псевдопапиллярного типа внутрипротокового рака молочной железы связан с малигнизацией камбиальных клеток многослойного плоского неороговевающего эпителия, выстилающего синусы и сборные протоки зрелой молочной железы. Установлена экспрессия маркеров p63 и α -sma в атипических папиллярных вегетациях и стенке малигнизированного протока.

Доказано, что папиллярная форма внутрипротокового рака молочной железы морфогенетически связана с эпителием междольковых протоков. Вегетация атипических сосочковых структур поддерживается за счет неоваскулогенеза.

Определено, что криброзный тип неинвазивной формы внутрипротокового рака молочной железы характеризуется полиморфизмом клеточного пролиферата, образованием вторичных просветов за счет апоптоза неопластических клеток, наличием останавливающих инвазию, клеток с экспрессией p63 и α -sma как в стенке канцеризированного протока, так и среди неоплазии.

Установлено, что солидный тип неинвазивной формы внутрипротокового рака молочной железы по гистохимическим особенностям представляет собой высшую степень катаплазии и напоминает определенные этапы эмбриогенеза зачатков протоков молочной железы.

Ключевые слова: внутрипротоковый рак, молочная железа, морфогенез.

SUMMARY

Nikolenko D.Ye. Intraductal Cancer of Mammary Gland: Peculiarities of Morphogenesis. – Manuscript.

The thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.03.02 – Pathological Anatomy. – Kharkiv National Medical University of Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkiv, 2011.

The thesis is devoted to the study of morphogenesis for definite types of noninvasive intraductal cancer's growth of mammary gland.

The material is represented by serial microslide sections for 68 cases of operative, bioptic, and autoptic material including embryos and pieces of tissues of gland and cancerous growth. The histological, histochemical, immunohistochemical, and karyometric methods of investigation have been used.

The thesis bases a new theoretical foundation and decision of actual problem for morphogenesis of definite types of noninvasive form for intraductal cancer of mammary gland based on data concerning the development of mammary duct epithelium in ontogenesis.

Due to complex morphological and immunohistochemical investigations it has been determined the morphogenesis of pseudopapillary type of intraductal cancer of mammary gland from multi-layer pavement nonkeratinizing epithelium of sinuses and

combined ducts of mature gland, morphogenesis of papillary type from interlobular duct epithelium, krybrosive type from intralobular ducts, and solid type from terminal portion of mammary gland.

It has been established that solid type of noninvasive form of intraductal cancer of mammary gland according to histochemical peculiarities is the last stage of cataplasia and has the same features as definite stages for embryogenesis of mammary duct primordium.

Key words: intraductal cancer, mammary gland, morphogenesis.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВООЗ** – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ВПРМЗ** – внутрішньопротоковий рак молочної залози
- МЗ** – молочна залоза
- РМЗ** – рак молочної залози
- LgV** – логарифм об'єму (ядра)

Підписано до друку 26.04.2011 р.
Папір офсетний. Друк трафаретний.
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Зам. № 94

Виготовлювач: ФОП Петренко І.М.
Адреса: 36000, м. Полтава, вул. Шевченка, 27
Тел.: (0532) 50-98-71.

Свідоцтво ФОП серія ВО1 № 595615 від 05.01.2006 р.