

DOI 10.31718/2077-1096.21.3.201

УДК 618.19-071

Ніколенко Д.Є.

**ГІСТОГЕНЕЗ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ ОСОБЛИВОСТІ ТЕРМІНАЛЬНОЇ ПРОТОКИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ЖІНКИ**

Полтавський державний медичний університет

*Розвиток молочних залоз жінки відбувається впродовж її фертильного віку. Саме в цей період залози підлягають морфо-функціональним змінам у вигляді процесів проліферації та диференціювання епітелію паренхіми та елементів строми на дію багатьох стимулюючих фізіологічних факторів організму. Останнє має особливість неодноразово повторюватись впродовж репродуктивного віку жінки. Поглиблених знань про об'єкт циклічного впливу статевих гормонів в молочних залозах жінки бракує. Дане дослідження розширить знання про важливий морфологічний стан термінальних проток молочних залоз до настання вагітності та пологів, що важливо, на нашу думку, у визначенні гістогенезу можливих патоморфологічних змін залози дисгормонального та неопластичного характеру. Метою дослідження було вивчення молекулярних особливостей паренхіми термінальних проток молочних залоз невагітної жінки репродуктивного віку. Дослідження виконано на аутопсійному матеріалі 192 мікророзрізів тканини молочних залоз 8 померлих від інфекційних захворювань жінок. Використані каріометрія з визначенням логарифму об'єму ядер паренхіматозних елементів структур термінальних проток; гістологічний, гістохімічний та імуногістохімічний методи дослідження. Морфологічно визначений гістогенетичний ряд епітеліальної вистелки паренхіми термінальних проток молочної залози; за імуногістохімічними маркерами проведено цитотипування епітеліальних елементів даних проток, а також визначені функції термінальних проток молочних залоз до настання вагітності і пологів жінки.*

Ключові слова: імуногістохімічна діагностика, термінальні протоки, молочна залоза.

*Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукове дослідження проведене в рамках комплексної міжфакультетської науково-дослідної теми Полтавського державного медичного університету «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників», державний реєстраційний № 0118U004457.*

Розвиток молочних залоз (МЗ) жінки відбувається впродовж її фертильного віку. Саме в цей період залози підлягають морфо-функціональним змінам у вигляді процесів проліферації та диференціювання епітелію паренхіми та елементів строми на дію багатьох стимулюючих фізіологічних факторів організму. Останнє має особливість неодноразово повторюватись впродовж репродуктивного віку жінки. Відоме існування регуляторних механізмів в епітеліо-сполучнотканинних взаємозв'язках паренхіми МЗ, до яких відносяться як вплив з боку нервової системи, гуморальної, гормональної, так і системи міжклітинних взаємодій з локальною регуляцією проліферативного та секреторного процесів [1,2,3]. Як показали попередні дослідження [4], онтогенез МЗ жінки розтягнутий у часі не менш ніж на півтора чи два десятиліття. При цьому спочатку утворювались зародки МЗ із ектодерми та мезодерми у вигляді «молочних точок», котрі започаткували розвиток паренхіми та строми: головних вивідних проток соска в залозі, потім збірних синусів, міжчасточкових та часточкових проток, що разом складали сегменти у кількості 15 чи 20 [4,5,6,7,8]. Однак іноді паренхіматозно-стромальний комплекс в термінальних відділах проток часточок не досягав свого повного розвитку [7] через певні обставини - відсутності вагітності і пологів жінки, на що вказують також дані літератури [6,9]. Об'єктом впливу регулюючих факторів розвитку МЗ, особливо на її гермінативну зону, по аналогії із маткою є парен-

хіматозно-стромальний комплекс [7,10,11,12]. При цьому особлива роль відводиться статевим та іншим гормональним факторам, що регулюють чіткий місячний менструальний цикл (МЦ) жінки, який впливає, перед усім, на проліферативну активність і диференціацію епітелію протоко-ацинарних відділів МЗ. Відомо, що на 9-10 добу МЦ відбувається розростання ацинусів, але без ознак секреції їх клітинами і продовжується до 20 доби циклу. На 22 - 23 добу проліферативні процеси припиняються і частина альвеол підлягає інволютивним перетворенням [2]. Факторами, що індукують дані зміни, є вище перелічені, а об'єктом їх впливу є гормонально-чутливий термінальний відділ молочної залози – гермінативна зона [12,13]. Проте поглиблених знань про об'єкт циклічного впливу статевих гормонів в МЗ жінки бракує. Вищезазначене розширить знання про важливий морфологічний стан термінальних проток МЗ до настання вагітності та пологів, що важливо, на нашу думку, у визначенні гістогенезу можливих патоморфологічних змін залози дисгормонального та неопластичного характеру.

Метою даного дослідження стало розширення знань про паренхіму термінальних проток МЗ невагітної жінки репродуктивного віку.

Для досягнення вказаної мети були поставлені наступні завдання:

1. Провести цитотипування за каріометрією з визначенням LgV ядер гістогенетичного ряду клітин внутрішньочасточкових термінальних проток.

2. Визначити особливості експресії імуногістохімічних маркерів p63, bcl-2, a-sma, та їх придатність для ідентифікування епітелію відділів термінальних проток МЗ.

3. Встановити за цитотипуванням паренхіматозний склад дистального відділу термінальної протоки молочної залози.

4. З'ясувати морфогенез та функцію міоепітелію термінальних проток молочної залози.

5. З'ясувати роль паренхіми термінальних відділів "посмугованих" та "вставних" проток в гістогенезі та функції молочної залози.

#### Матеріал та методи

Згідно поставленої мети проведено дослідження аутопсійного матеріалу шматочків МЗ (192 мікрорізи тканини з 8 випадків) молодих жінок 28-39 років, що померли від інфекційних захворювань. Матеріал забирався без захвату соска та ареоли в напрямку до грудного м'яза, величиною 4x1x1 см, згідно вимогам аутопсійного дослідження. Шматочки тканини фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Після парафінової проводки гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм для оглядового дослідження забарвлювали гематоксиліном та еозином; для гістохімічного – комбінованим забарвленням ШИК+альціановий синій з дофарбуванням за способом Бергмана (Б+ШИК+АС). Останнє дозволяє одночасно спостерігати рівень функціональної активності елементів паренхіми і строми об'єкта завдяки виявленню глікогену, та ксиліх глікозаміногліканів [1] і проводити диференційований якісний структурний аналіз [14]. При мікроскопії враховані базofilія ядра клітин, пов'язана з різноманітним ступенем конденсації хроматину; присутність в цитоплазмі та ядрі клітин ШИК-позитивних включень, а в стромі альціан-позитивних структур (кислі ГАГ). Разом із цим в сертифікованому Діагностичному центрі Дніпропетровської державної медичної академії проведено сучасне імуногістохімічне (ІГХ) дослідження специфічної взаємодії на молекулярному рівні певних моноклональних антитіл з антигенами тканини МЗ [15,16]. Використані моноклональні антитіла фірми Dako Cytomation до онкопротеїну стовбурових і камбіальних клітин – p63 (клон JAY), маркер антиапоптотичного протеїну в зовнішній мембрані мітохондрій – bcl-2 (клон 124), маркер гладком'язового актину – a-sma (клон 1A4). Показники експресії маркерів визначали за інтенсивністю фарбування в коричневий (бурштиновий) колір молекул специфічних структур в клітинах. Враховувалась локалізація маркера в цитоплазмі клітин та ядрах за наступною градацією: негативна експресія (-), низька (+), помірна (++) , виражена (+++). Проведене нами раніше морфометричне дослідження [7] на 200 клітинах з вимірюванням великого та малого діаметрів ядра епітелію клітин проток структур термінального відділу паренхіми МЗ згідно рекоменда-

цій А.П. Гасюка (1985), Г.Г. Автандилова (1990, 2002), як найбільш інформативне серед інших подібних методів [17,18,19]. Математична обробка результатів полягала в обчисленні логарифму об'єму ядра (LgV ядра) за формулою для обертаючого овоїда [20,21]. Сукупність результатів складала каріо-коваріограма. Величини всіх ядерних класів мали значення у відсотках (%) до максимального ядерного класу об'єкта. Вивчення забарвлених мікропрепаратів проводилось за допомогою світлового мікроскопу фірми «Olimpus BX 41» з об'єктивами 10, 20, 40, 100; фотозйомка відбувалась на цифрову фотокамеру фірми «Olimpus C 3040-A DUP».

#### Результати дослідження та їх обговорення

Термінальний відділ проток МЗ, що знаходиться у внутрішньочасточковому молочному ході, обмежений нами раніше на "посмугований", розташований в дистальній його частині, та "вставний" – проксимальний, прилеглий до ацинусу [12]. Перший характеризується відповідно багаторядністю епітеліальної вистелки за рахунок її підвищеної проліферативної активності, вузьким просвітом, а також звивистою ходою протоки; другий – короткий, із слабкорозвиненими зародками-бруньками майбутніх ацинусів і ледь помітним просвітом. "Посмугована" протока містить слабо еозинофільний секрет і десквамований епітелій, а "вставна" – слабо альціан-позитивний секрет. Цитотипування клітинних елементів здійснено на оглядових мікропрепаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином, гістохімічним комбінованим способом – Б+ШИК+АС та ІГМ.

Ділянки термінальних "посмугованих" проток паренхіми МЗ з вузьким просвітом, утворені клітинами з багаточисельними ядерними класами: LgV 0,55; 0,7; 0,9; 1,05 та 1,3. Серед такого різноманіття ядерних класів найменшим з них є клас з LgV ядра 0,55, що складає 73 % від максимального ядерного класу. Він утворений клітинами з темним базофільним округлим ядром із звивистим контуром каріолеми та крайовим розташуванням щільного і транскрипційно неактивного гетерохроматину [22]. Дані клітини, на нашу думку, належать до камбіальних елементів паренхіми "посмугованого" проток.

Виражена позитивна (+++) експресія ядрами клітин коричневого кольору маркера p63 підтверджує їх належність до камбіальних елементів ектодермального походження. Позитивна помірна (++) експресія бурштинового кольору маркера bcl-2 цитоплазмою вище зазначених клітин у вигляді тонких рисок, часом звивистого характеру, дозволяє припустити наявність чисельних мітохондрій з перпендикулярним розташуванням їх в базальній частині цитоплазми клітин. Саме це надає посмугованого вигляду даній протоці при застосуванні тако-

го маркера. Експресія маркера a-sma в цитоплазмі даних клітин не виявлена. Таким чином, вище перелічені імуногістохімічні молекулярні ознаки клітин доповнюють ідентифікацію останніх як камбіальних елементів паренхіми "посмугованої" протоки термінального відділу з високими енергетичними потребами. При цьому, згідно Вермеля А. Є. (2004), камбіальні клітини відтворюють подібні до себе і дають початок більш диференційованій клітинній структурі [23].

Клітини з LgV ядра 1,05 у "посмугованій" термінальній протоці мають збільшене майже удвічі від попереднього гіперхромне ядро, вузький обідок цитоплазми та відсутність зв'язку із підлеглою базальною мембраною протоки. На нашу думку, вони належать до інтерфазних клітин, що знаходяться в S-фазі мітотичного циклу. При цьому, співвідношення LgV ядра даних клітин до камбіальних елементів складає 1:2 за рахунок, вочевидь, реплікації хромосомного матеріалу, який набув посиленої щільності. Виявлені клітини характеризуються вираженою експресією (+++) маркера p63, що має темно-коричневий колір. Слабка експресія (+) маркера bcl-2 світло бурштинового кольору цими ж клітинами визначається в їх цитоплазмі у вигляді забарвлень крапкового характеру. Разом із тим, експресія маркера a-sma цитоплазмою такими ж клітинними елементами є негативною. Таким чином, вище зазначені клітини в "посмугованій" термінальній протоці МЗ відносяться до епітелію, що знаходиться в синтетичній фазі мітотичного циклу та готується до вступу в мітоз.

Наступний ядерний клас в інтервалі LgV 0,7 клітин даної протоки представлений клітинами з помірною (++) бурштиною експресією в ядрі маркера p63 та bc1-2 в базальних відділах цитоплазми, у той час як реакція на маркер a-sma в останніх була виражено позитивною (+++) коричневого забарвлення. Помітно, що клітини, помічені маркером a-sma, орієнтовані паралельно та перпендикулярно відносно до базальної мембрани протоки, що також надає їй посмугованого вигляду. Це позначається на функціональній особливості даних клітин у вигляді потенційної спроможності до повздовжнього та поперечного скорочення. Останнє може впливати на діаметр просвіту та довжину "посмугованої" протоки, а також сприяє проведенню секрету у дистальному напрямку до синусів МЗ. Таким чином, виявлений гладком'язовий актин у даних клітинах, що розташовані на базальній мембрані, дозволяє ідентифікувати їх як міоепітелій.

Ядерний клас клітин цієї ж "посмугованої" термінальної протоки МЗ з LgV ядер 0,9, що складає 100% і чисельно переважає над іншими ядерними класами, є максимальним. Останні розташовані на базальній мембрані та апікальним краєм орієнтовані до просвіту про-

токи. Дані клітини мають округле, гіперхромне ядро за рахунок еухроматину гістохімічно-дисперсного і транскрипційно активного [22], при цьому експресії маркера p63 не виявляється. Апікальна частина даних клітин має мікророслинчасту поверхню цитоплазми, що вкрита еозинофільною гомогенною речовиною, вочевидь, вуглеводного походження (ШИК+). Таким чином, вищезазначені клітини відносяться до високо диференційованих клітин "посмугованої" термінальної протоки МЗ. Маркер bcl-2 з помірною позитивною (++) експресією бурштинового забарвлення виявляється в добре розвиненій цитоплазмі навколо ядра цих клітин. Останнє підтверджує доволі високу мітохондріальну енергообумовленість функціональної активності домінуючих клітинних елементів з максимальним чисельним ядерним класом в даній протоці МЗ. Таким чином, виявлені клітини з LgV ядра 0,9 відносяться до диференційованих паренхіматозних елементів і, більш за все, виконують резорбційну функцію щодо секрету у просвіті термінальної "посмугованої" протоки МЗ.

Останній ядерний клас, що має LgV ядра 1,3 та складає 14 % по відношенню до попередніх ядерних класів клітин "термінальної" протоки, виявив позитивну експресію маркера p63 (++), слабо позитивну експресію (+) bc1-2 та негативну експресію (-) маркера a-sma. При забарвленні гематоксиліном та еозином дані клітини мають велике бліде ацидофільне ядро за рахунок еухроматину та майже прозору цитоплазму. Останнє вказує на потенціал до синтезу широкого спектру білків клітинних структур та секрету. На нашу думку, дані клітини мають необмежені можливості шляхів диференціювання, що притаманно ще некомпітованим клітинним елементам [22].

На відміну від "посмугованого" відділу термінальної протоки МЗ, короткі ділянки "вставного" відділу, які продовжують попередній, місцями у просвіті мали альціан-позитивну речовину. В напрямку до бруньок-альвеол вони закінчувались округлими комплексами клітинних проліфератів з ледь помітним просвітом протоки в дистальній її частині. При цьому ядра даних клітинних елементів були в інтервалі LgV 0,55 та 0,7, що складають відповідно 40% та 100% від загальної кількості клітин проліферату. Звертає на себе увагу мінімальний за об'ємом ядра клас (LgV 0,55), що належить клітинам з гіперхромним округлим ядром, оточеним вузьким обідком цитоплазми. Вони базально розташовані і, більш за все, належать до камбіальної клітинної популяції протоки. При цьому, як недиференційовані клітини, забезпечують, на нашу думку, генеративну спроможність та ріст термінальної протокової та майбутньої ацинарної систем МЗ.

Імуногістохімічно вище виявлені клітини мали в ядрах інтенсивну позитивну (+++) екс-

пресію маркера рb3 коричневого забарвлення. Це підтверджує належність їх до камбіальних елементів ектодермального походження [15]. Однак, серед останніх маркер мав різний ступінь насичення експресії: від слабкої світло-бурштинової (+) до помірної бурштинової (++) і навіть інтенсивної (+++) коричневої (рис.1).

Дане спостереження, а також морфологічна особливість ядра з LgV 0,7, округла форма та особливість просторової орієнтації даних клітин по відношенню одна до одної (ізолювано), дозволило припустити, що тенденція до його збільшення на відміну від камбіальних елементів паренхіми відбувається за рахунок подвоєння вмісту ДНК у S-періоді інтерфази мітотичного циклу.

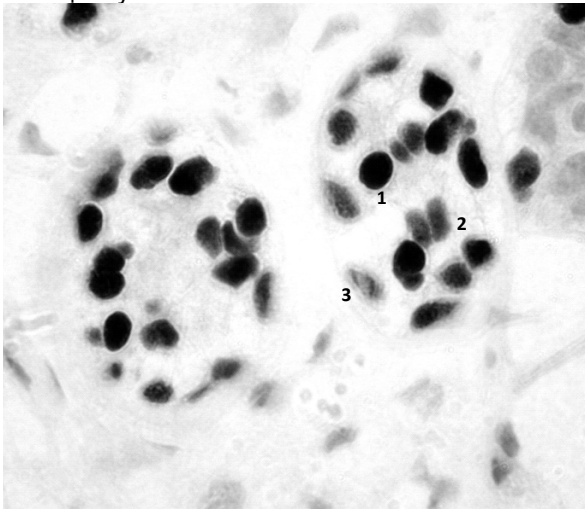


Рис. 1 Ядерна експресія маркера рb3 епітелієм «вставного» відділу термінальних проток нелактуючої молочної залози. ІГХ метод, дофарбування гематоксиліном Майєра. 36.х1000:

- 1- експресія маркера камбіальними клітинами;
- 2- експресія маркера камбіальними клітинами, що поділились;
- 3- експресія маркера міоепітелієм.

В проліфераті «вставного» відділу термінальної протоки МЗ знаходились також клітинні елементи з видовженим ядром меншого розміру і з розташуванням паралельно одне до одного. Їх, напевно, слід вважати такими, що здолали телофазу мітозу. При цьому, клітини в період мітозу на певний час втратили зв'язок як між собою, так і зі слабorozвиненою базальною мембраною ацинусу, а також змінили полярність у дистальній частині «вставної» протоки. Разом із тим відмічається і зниження інтенсивності експресії маркера рb3 до слабкої (+) серед популяції вище зазначених клітин, що поділились. Це характеризує втрачання належності даних елементів паренхіми МЗ до камбіальних. Звертає на себе увагу, що мітотична активність клітин термінального «вставного» відділу протоки супроводжується також солідним виглядом клітинного проліферату, що підтверджується вищевказаними ознаками.

Поряд із цим, виражено позитивною (+++) коричневого забарвлення виявилась і внутрі-

шньо-цитоплазматична точкова дифузна експресія маркера bcl-2 у клітинному проліфераті (рис.2). Таке розташування маркера, вочевидь, в зовнішніх мембранах великої кількості мітохондрій [15,24] дозволяє стверджувати про значні енергетичні потреби даних клітин під час біологічної гіперплазії епітелію в кінцевій частині «вставної» протоки. Відсутність експресії маркера a-sma в цитоплазмі цих же клітин, дозволяє виключити вміст гладком'язового актину в них, що підтверджує епітеліальну належність клітин проліферату «вставного» відділу термінальної протоки. Разом із тим, надслабка (+, -) експресія маркера bcl-2 спостерігається в клітинах пухирчастого вигляду з кубічним чи видовженим ядром в цитоплазмі на периферії клітин. Вочевидь, це клітинне оточення є міоепітелієм майбутнього ацинусу. На нашу думку, дані клітинні елементи мають деякий час слабе функціональне пристосування до співіснування з епітелієм, базальною мембраною та стромою майбутніх ацинусів через відсутність вагітності жінки.

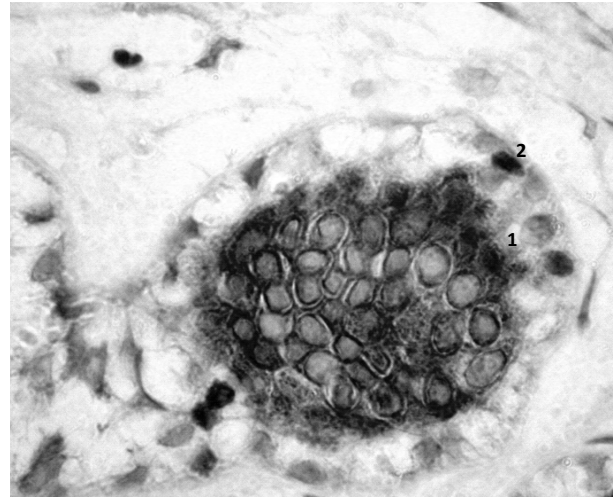


Рис.2 Експресія маркера bcl-2 клітинними елементами «вставного» відділу термінальної протоки нелактуючої молочної залози. ІГХ метод, дофарбування гематоксиліном Майєра. 36.х1000:

- 1 - перинуклеарна точкова експресія маркера епітелієм;
- 2 - слабка точкова експресія маркера міоепітелієм.

Пухирчасті клітинні елементи з LgV ядра 0,7 у вставній протоці МЗ мають ядра округлої, овальної чи кутастої форми, що оточені вузьким обідком цитоплазми. Клітинне ядро орієнтоване, здебільш, вздовж слабorozвиненої базальної мембрани «вставного» термінального ходу (протоки). Це підтвердила експресія маркера a-sma, що мала інтенсивний ступінь (+++) із забарвленням цитоплазми коричневого кольору за рахунок міофіламентів гладком'язового актину. Така ІГХ експресія маркера була значно виражена в базальних відділах даних клітин. Останнє, до речі, притаманне і м'язовим клітинам мезенхімного походження [6]. Експресія маркера a-sma клітинами із базальним розташуванням в солідному клітинно-

му проліфераті виявила також множинні тонкі міофіламенти не тільки в цитоплазмі тіла даних клітин, а також і в її багаточисельних відростках, що проникають поміж проліферуючими епітеліальними клітинами ацинусу. Останні опиняються немов би в чарунках-кошиках (рис.3).

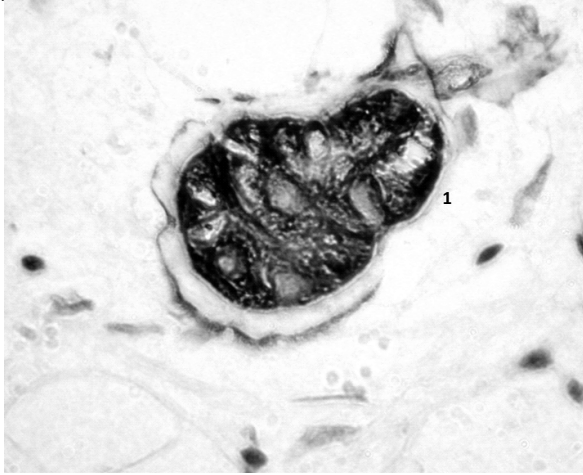


Рис.3 Експресія маркера *α-sma* міоепітелієм «вставного» відділу термінальної протоки. ІГХ метод, дофарбування гематоксиліном Майєра. 36.х1000:

1. актиновмісні «кошикоподібні» клітини;

Скорочувальна функція міоепітелію обумовлює також мінливий контур клітин [25]. Однак помірна експресія маркера p63 (++) дозволила віднести вище зазначені клітини з відростками цитоплазми також до малодиференційованих клітинних елементів ектодермального походження, здатних до проліферації в кінцевому відділі термінальних проток МЗ. Такі «хімерні» клітини, витоки яких складно пояснити, мають ознаки як мезенхімного (через наявність мікрофіламентів), так і ектодермального, бо містять прекератин, мають клітинну полярність, а також тонофіламенти [25]. Якщо клітини розташовані в базальному відділі стінки протоки, то належать, більш за все, до міоепітелію. Ми припускаємо, що механізм утворення даного епітелію пов'язаний із спільністю генетичного матеріалу соматичних клітин, диференціювання яких відбувається завдяки блокуванню та деблокуванню в них певних локусів хромосом. Це, вочевидь, обумовлює специфічні морфофункціональні ознаки епітелію у кінцевій формі диференціювання. Ось чому, напевне, через ознаки походження з різних ембріональних зародків тканин, що виникають у подібних клітин, вони в подальшому опиняються на базальній мембрані протоки поміж стромою і паренхімою. На можливість ембріогенетичної конвергенції – набутті неспорідненими ембріональними похідними загальних специфічних ознак, вказував раніше Хлопін Н.Г. [26].

Отже, принаймні дві популяції клітин на різних стадіях клітинного циклу виявлені в епітеліальній вистелці «вставного» відділу термінальної протоки МЗ. До них відносяться камбіа-

льні, що підтримують проліферацію та ріст термінальної паренхіми залози, а також «хімерні» міоепітеліальні елементи, що мають потенціал до скорочення та, можливо, інші функції.

Таким чином, вище зазначені відділи термінальних проток МЗ, названі нами відповідно «посмугованими» та «вставними», підтверджують свій статус гермінативної зони МЗ [12]. Наявність багаточисельних клітинних популяцій цієї зони обумовлює широкі можливості до диференціації при остаточному розвитку паренхіми залози в ході її онтогенезу. Різноманітні стадії клітинного циклу супроводжують збереження структури МЗ впродовж її розвитку. При цьому, «посмуговані» термінальні протоки, вочевидь, підтримують популяцію клітин внутрішньочасточкових проток, а також «вставних» відділів з потенціалом останніх до утворення повноцінних альвеол в зрілій морфофункціонально МЗ вагітної жінки у перед-, та післяпологовому періоді.

Нарешті, оточення паренхіматозних структур МЗ відоме як строма, складається із пухкої сполучної тканини, клітинних елементів фібробластичного ряду, елементів імунної системи, судин, нервових закінчень [1,6]. При цьому, як показали наші дослідження при оглядовому забарвленні гематоксиліном та еозином, у невагітної молоді жінки фіброласти мають підвищену синтетичну активність, утворюючи молоді колагенові волокна світло-рожевого кольору. Проміжна речовина багата на нейтральні глікозаміноглікани, що виявлені при гістохімічному забарвленні, як слабо альціан-позитивна речовина блакитного кольору. Клітини імунної систем представлені округлими лімфоцитами з базофільними гіперхромними ядрами, що оточені вузьким обідком еозинофільної цитоплазми. В незрілій сполучній тканині термінального відділу протоки зустрічаються поодинокі макрофаги із зміщеними на периферію цитоплазми клітин гіперхромними ядрами, цитоплазматична мембрана має нерівні контури.

Строма навколо термінальних відділів проток МЗ («посмугованих» і «вставних» із клітинними проліфератами ацинусів) також багата на тонкостінні дрібні кровеносні судини, що утворені тільки ендотелієм з гіперхромними ядрами кубічної форми. Останнє підтверджує проліферативну активність даних клітин та явище ангіогенезу навколо термінальної протоки [27,28]. Присутні клітини імунної системи навколо даних проток, на нашу думку, відіграють важливу роль в регуляції тканинного та клітинного гомеостазу, що підтримує циклічне утворення гісто-архітектоники майбутніх ацинусів МЗ. Останнє також пов'язане, вочевидь, із впливом гормонів яєчників - естрогену та прогестерону. При цьому, естрогени регулюють проліферацію епітелію та клітин строми, підвищують проникливість капілярів, мають судинорозширюючу

дію. Тоді як прогестерон пригнічує проліферативну активність клітин, створюючи умови для диференціювання останніх, на що вказують і дані літератури [10,11].

Разом із вище зазначеним, на межі формування строми та паренхіми майбутніх ацинусів МЗ визначається альціан-позитивна гомогенного вигляду світло-блакитного кольору ніжна пухка структура. Вона, вочевидь, є формуванням базальної мембрани ацинусів. При цьому, утворення молоді сполучної тканини, багаті на кислі глікозаміноглікани, більш за все, свідчить про попередню м'яку взаємну "пошкоджувальну" дію похідних структур – паренхіми і строми термінальних відділів паренхіми МЗ. Це відбувається, на нашу думку, між тканинами різного гістогенезу в умовах тимчасової легкої гіпоксії напередодні утворення зрілої базальної мембрани ацинуса. Описане явище нагадує мукоїдне набрякання, що має зворотний характер [22]. Як відомо, таке відбувається на фоні набуття пошкодженими глікозаміногліканами гідрогідратацією проміжної речовини сполучної тканини [1]. Таким чином, вище перелічені зміни сполучної тканини відбуваються і навколо проліферуючих термінальних відділів проток МЗ, що виникають внаслідок взаємного індукованого впливу ще не розмежованих сформованою базальною мембраною паренхіми та строми залози термінальних проток МЗ.

### Висновки

В термінальному відділі паренхіми молочної залози, який складається із "посмугованої" і "вставної" частин (гермінативна зона) у внутрішньочасточковому протоку невагітної жінки репродуктивного віку визначено наступне.

1. За каріометрією (LgV ядер) гістогенетичний ряд епітеліальної вистилки гермінативної зони проток МЗ складається:

а) "посмугований" відділ – 0,6; 0,7; 0,9; 1,0; 1,3;

б) "вставний" відділ – 0,55; 0,7.

2. Характер епітеліальної вистилки відділів термінальних проток МЗ наступний:

а) "посмугований" відділ – несправжньо-багаторядний епітелій;

б) "вставний" відділ – переважно камбіальний епітелій.

3. Цитотипування клітинних елементів термінальних проток МЗ, яке визначено за імуногістохімічними ознаками, наступне:

а) камбіальні клітини (LgV ядра 0,55-0,6) визначені за маркером p63;

б) міоепітеліальні клітини (LgV ядра 0,7) – за маркером a-sma та bcl-2;

в) диференційовані епітеліальні клітини з мікрворсинками на апікальній поверхні (LgV ядра 0,9) – за відсутністю експресії маркера p63 та позитивною експресією маркера bcl-2;

г) клітини в S-періоді інтерфази – за майже

удвічі збільшеним LgV ядра – 1,0;

д) припускається, що поліпотентні клітини мають максимальний LgV ядра 1,3 з переважанням еухроматину.

4. Для термінальних відділів паренхіми МЗ молоді невагітної жінки характерні наступні функції:

а) інкреторна – у вигляді вибіркового транспорту вуглеводних, білкових та мінеральних сполук із плазми крові через базальну мембрану термінальних протоків, міоепітелій в епітелій ацинусів МЗ.

б) секреторно-адсорбційна – за рахунок утворення білково-вуглеводного секрету епітелію для підтримки протоків паренхіми МЗ у зволоженому стані та адсорбції його на шляху надходження до синусів, завдяки скорочувальній функції міоепітелія ацинусів залози.

### Література

1. Serov VV, Shekhter AB. Soyedinitel'naya tkan' (funktsional'naya morfologiya i obshchaya patologiya) [Connective tissue (functional morphology and general pathology)]. M.: Meditsina, 1981. P.11-159. (Russian)
2. Williams G, Anderson E, Howell A, et al. Oral contraceptive (OCP) use increases proliferation and decreases estrogen receptor content of epithelial cells in the normal breast. Int. J. Cancer. 1991; 48: 206 – 210.
3. Crum CP, Lester SC, Cotran RS. The Female Genital Sistem and Breast. Filadelfia, London, Toronto, Monreal, Sidney, Tokio: Saunders, 2003. P. 679-718.
4. Knorre AG. Embrional'nyy gistogenez [Embryonic histogenesis]. L.: Medicine, 1971. 432 p.
5. Volkova OV, Pekarskiy MI. Embriogenez i vozrastnaya gistologiya vnutrennikh organov cheloveka [Embryogenesis and age-related histology of human internal organs]. M.: Meditsina, 1976. 410 p. (Russian)
6. Khem A, Kormak D. Gistologiya [Histology]. M.: Mir, 1983. P.5-25. (Russian)
7. Nikolenko D.YE. Morfolohiya molochnoyi zalozy zhinky reproduktivnoho viku [Morphology of the breast of a woman of reproductive age]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny. 2007; 4 (24): 275-278. (Ukrainian)
8. Hasyuk YUA, Nikolenko DYE, Hrytsenko PO. Imunohistokhimiya epiteliiyu ektodermy rann'oho embriohistohenezu [Immunohistochemistry of the epithelium of the ectoderm of early embryohistogenesis]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2008; 4 (24): 77-80. (Ukrainian)
9. Afanas'yev YUI, Yurina NA, Kotovskiy EF. Gistologiya [Histology]. Moskva.: Meditsina, 2002. P. 91-92, 719-724. (Russian)
10. Topchiyeva OI, Pryanishnikov VA, Zhemkova ZP. Biopsii endometriya [Endometrial biopsy]. M.:Meditsina, 1978. 232 p. (Russian)
11. Khmel'nitskiy OK. Patomorfologicheskaya diagnostika ginekologicheskikh zabolevaniy (rukovodstvo) [Pathomorphological diagnostics of gynecological diseases (manual)]. Sankt-Peterburg, 1994. P. 115-131. (Russian)
12. Nikolenko DYE. Zarodok molochnoyi zaloz, yak prototyp yiyi herminatyvnoyi zony u zhinky reproduktivnoho viku [The embryo of the mammary glands as a prototype of its germinal zone in women of reproductive age]. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2008; 2: 78-82. (Ukrainian)
13. Nikolenko DYE. Imunohistokhimichni osoblyvosti protok molochnoyi zalozy zhinky reproduktivnoho viku [Immunohistochemical features of the ducts of the mammary gland of a woman of reproductive age]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny. 2010; 2 (30): 136-138. (Ukrainian)
14. Pirs M. Gistokhimiya [Histochemistry]. M.: Inostr. Liter., 1962. 962 p.
15. Petrov SV, Raykhlin NT. Rukovodstvo po imunohistokhimicheskoy diagnostike opukholey cheloveka [Guidelines for the immunohistochemical diagnosis of human tumors]. Kazan', 2004. 456 p. (Russian)
16. Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry. New York.: - Churhill Livingstone, 2006. 828 p.
17. Khesin YEA. Razmery yader i funktsional'noye sostoyaniye kletok [The size of the nuclei and the functional state of cells]. M. Meditsina, 1967. P.10-12. (Russian)

18. Gasyuk AP, Skripnikov NS, Nidzel'skiy MYA et al. Metodicheskiye ukazaniya k izucheniyu temy: "Primeneniye mikro-EVM dlya kariometricheskoy otsenki sostoyaniya tkaney cheloveka pri patologicheskikh protsessakh [Methodical instructions for the study of the topic: "The use of a micro-computer for the karyometric assessment of the state of human tissues in pathological processes]. Poltava, 1985. 16 p. (Russian)
19. Avtandilov GG. Meditsinskaya morfometriya: Rukovodstvo [Medical morphometry: A guide]. M.: Meditsina, 1990. P. 248-260. (Russian)
20. Avtandilov GG. Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii [Fundamentals of Quantitative Pathological Anatomy]. M.: Meditsina, 2002. 240 p.
21. Tashke K. Vvedeniye v kolichestvennyuyu tsito-gistologicheskuyu morfologiyu [Introduction to quantitative cyto-histological morphology]. Iz-vo Akademii S.R.Rumynii, Bukharest, 1980. P.7-25.
22. Kumar V et al. Osnovy patolohiyi za Robbinsom [Fundamentals of pathology according to Robbins]. K.: VSV Medytsyna, 2019. P. 1-30. (Ukrainian)
23. Vermeil' AYe. Stvolovyye kletki : obshchaya kharakteristika i perspektivy primeneniya v klinicheskoy praktike [Stem cells: general characteristics and prospects for their use in clinical practice]. Klinicheskaya meditsina. 2004; 1: 5-11. (Russian)
24. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry. New York.: Churhill Livingstone, 2006. 828 p.
25. Karelina TV. Sovremennoye predstavleniye o prirode mioepitelial'nykh kletok i uchastii ikh v morfogeneze disgormonal'nykh giperplaziy i opukholey molochnoy zhelezy [Modern understanding of the nature of myoepithelial cells and their participation in the morphogenesis of dysgormonal hyperplasias and breast tumors]. Arkh. patol. 1982; 2: 69-73. (Russian)
26. Khlopin NG. Zlokachestvennyye opukholi [Malignant tumors]. L., 1947. P. 83-93. (Russian)
27. Gantsev SHKH, Khusnutdinov SHM. Patologiya i morfologicheskaya kharakteristika opukholevogo rosta: Uchebnoye posobiye [Pathology and morphological characteristics of tumor growth]. Moskva: OOO «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 2003. 208p. (Russian)
28. Folkman J. Angiogenesis. Annu. Rev. Med. 2006; 57: 1-18.

### Реферат

#### ГИСТОГЕНЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРМИНАЛЬНОГО ПРОТОКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЖЕНЩИН

Николенко Д.Е.

Ключевые слова: иммуногистохимическая диагностика, терминальные протоки, молочная железа.

Развитие молочных желез женщины происходит в течение ее фертильного возраста. Именно в этот период железы подлежат морфофункциональным изменениям в виде процессов пролиферации и дифференцировки эпителия паренхимы и элементов стромы на действие многих стимулирующих физиологических факторов организма. Последнее имеет особенность неоднократно повторяться в течение репродуктивного возраста женщины. Углубленных знаний об объекте циклического воздействия половых гормонов в МЗ женщины не хватает. Данное исследование расширит знания о важном морфологическом состоянии терминальных протоков молочных желез до наступления беременности и родов, что немаловажно, по нашему мнению, в определении гистогенеза возможных патоморфологических изменений железы дисгормонального и неопластического характера. Целью исследования было изучение молекулярных особенностей паренхимы терминальных протоков молочных желез небеременной женщины репродуктивного возраста. Исследование выполнено на аутопсийном материале 192 микроразрезов ткани молочных желез 8 умерших от инфекционных заболеваний женщин. Использованы кариометрия с определением логарифма объема ядер паренхиматозных элементов структур терминальных протоков; гистологический, гистохимический и иммуногистохимический методы исследования. Морфологически определенный гистогенетический ряд эпителиальной выстилки паренхимы терминальных протоков молочной железы; по иммуногистохимическим маркерам проведения цитотипирования эпителиальных элементов данных протоков, а также определенные функции терминальных протоков молочных желез до наступления беременности и родов женщины.

### Summary

#### HISTOGENESIS AND MOLECULAR PECULIARITIES OF TERMINAL DUCT IN THE WOMAN'S MAMMARY GLANDS

Nikolenko D.E.

Key words: immunohistochemical diagnosis, terminal ducts, mammary gland.

The development of a woman's mammary glands occurs during the fertile age. It is during this period that the glands are subject to morpho-functional changes in the form of proliferation and differentiation of the epithelium in the parenchyma and elements of the stroma as response to the action of many stimulating physiological factors of the body. These changes have a tendency to be repeated several times during the woman's reproductive age. There is enough in-depth knowledge about the object of the cyclic effect of sex hormones in the woman's mammary glands. This study will expand knowledge about the important morphological state of the terminal ducts of the mammary glands before pregnancy and childbirth that can be of great importance in determining the histogenesis of possible pathomorphological changes in the gland of a dysgormonal and neoplastic nature. The aim of the study was to investigate the molecular characteristics of the parenchyma of the terminal ducts of the mammary glands of a non-pregnant woman of reproductive age. The study was carried out on autopsy material of 192 micro-incisions of breast tissue samples from 8 women who died of infectious diseases. Karyometry with the definition of the logarithm of the volume of the nuclei of the parenchymal elements in the structures of the terminal ducts was performed; histological, histochemical and immunohistochemical research methods were applied. The study identified histogenetic series of the epithelial lining in the parenchyma of the terminal ducts of the mammary gland; applying immunohistochemical markers enabled cytotyping of the epithelial elements of these ducts, as well revealing certain functions of the terminal ducts of the mammary glands before pregnancy and childbirth.