

МОРФОЛОГІЯ БІОМІНЕРАЛІЗАТІВ У ТКАНИНІ РАКУ МОЛОЧНОЇ
ЗАЛОЗИ ТА ЕКСПРЕСІЯ РЕЦЕПТОРІВ ОСТЕОПОНТИНУ

Романюк А.М., Лундін М.С., Москаленко Р.А., Гортинська О.М.

Сумський державний університет, кафедра патологічної анатомії

В останні роки багато уваги приділяється вивченню якісних гістологічних, імуноморфологічних та гістохімічних змін у пухлинній тканині молочної залози (МЗ), серед яких патологічна мінералізація займає важливе місце [1]. Існує все більше свідчень, що «молочні» мікровідкладання пов'язані з негативним прогнозом [2,3]. Незважаючи на діагностичну та прогностично-біологічну значимість біомінералізацій, мало досліджень присвячено вивченню молекулярних механізмів їх формування.

Існує думка, що в процесі патологічної біомінералізації МЗ приймають участь декілька як екзогенних, так і ендогенних факторів [4,5,6]. Тому, метою нашого дослідження стало вивчення морфологічних особливостей «молочних» мікровідкладань та дослідження механізмів мінералізації тканини раку молочної залози (РМЗ) з урахуванням експресії рецепторів секреторного білка остеопонтину (OPN).

Матеріали та методи дослідження.

Дослідження проводилось на тканині МЗ 30 жінок, прооперованих з приводу РМЗ. Зразки тканини РМЗ були розділені на 2 групи. І група (20 зразків) – мінералізована тканина РМЗ. II група (10 зразків) – тканина РМЗ за умови відсутності вогнищ біомінералізації. Гістологічні зрізи забарвлювалися гематоксилін-еозином та алізариновим червоним S.

Імуногістохімічна реакція з метою виявлення цитоплазматичної експресії рецепторів OPN проходила в 2 етапи згідно стандартній рекомендацій про проведення цього дослідження [7]. Оцінку експресії проводили напівкількісним методом з урахуванням частки забарвлених клітин та інтенсивності їх забарвлення.

Морфометрію біомінералізацій проводили з використанням програми «Digimizer». Морфологію біомінералізацій вивчали на растровому електронному мікроскопі, який оснащений програмою «VCU» для перегляду морфологічних змін об'єктів дослідження. При проведенні статистичного дослідження використовували програму Microsoft Excel 2010 з додатком AtteStat 12.0.5.

Результати дослідження.

Аналізуючи дані гістологічного дослідження, встановлено, що серед усіх гістологічних форм РМЗ з наявністю мінералізацій переважає інфільтративний протоковий рак з високим ступенем злоякісності (Grade 3) згідно класифікації за Scaff-Bloom-Richardson [8] (15 випадків). Серед інших форм були виявлені 2 випадки медулярного раку та 3 випадки інфільтративного протокового раку з помірним ступенем злоякісності (Grade 2). У контрольну групу (без мінералізацій) увійшли по 5 випадків інфільтративного протокового раку високого та помірного ступеня злоякісності.

При виявленні кальцифікатів за допомогою фарбування парафінових зрізів гематоксилін-еозином та алізариновим червоним S встановлено, що біомінералізати мали різну форму – округлу, X-подібну, сферичну з обідком мінералізації та у вигляді поздовжніх гранул (Рис.1).

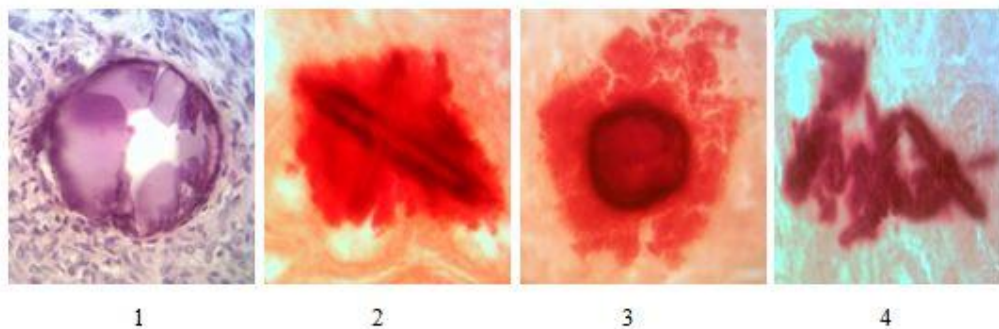


Рис. 1

*1 – округла форма (зabarвлення гематоксилін-еозин), 2 - X-подібна форма, 3 – сферична форма з обідком мінералізації, 4 – форма у вигляді поздовжніх гранул (2,3,4 – забарвлення алізариновим червоним S). Збільшення *300.*

Розташовувались кальцифікати поодинокі та згруповані, як в стромальному, так і паренхіматозному компонентах пухлини, іноді

внутрішньопроково. За розмірами вони були різними – від ледь помітних вогнищ до утворень 0.4*0.4 см (Рис.2). Залежності між формою, розміром, видом розташування біомінералізацій та видом РМЗ не виявлено ($p>0,05$).

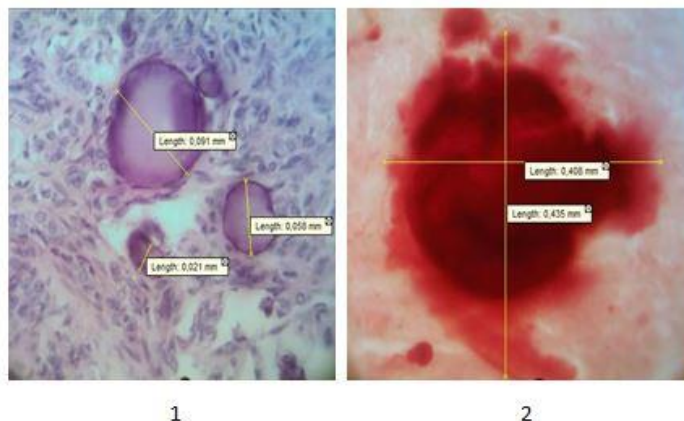


Рис.2

*1 - забарвлення гематоксилін-еозин, 2 - забарвлення алізариновим червоним S. Збільшення *300.*

Результати ІГХ дослідження тканини РМЗ виявили наступні ознаки експресії OPN:

- У 80% (12 зрізів) випадків РМЗ з біомінералізаціями мала місце позитивна реакція щодо експресії OPN (Рис. 3-1);
- 100% випадків РМЗ без біомінералізацій були негативними при виявленні рецепторів OPN (Рис. 3-2).
- Як при позитивній так і при наявності негативної реакції щодо експресії OPN біомінералізати фарбувалися в коричневий колір (Рис. 3-3), що пов'язано з неспецифічним зв'язуванням діамінобензидину з структурою мінерального компоненту.

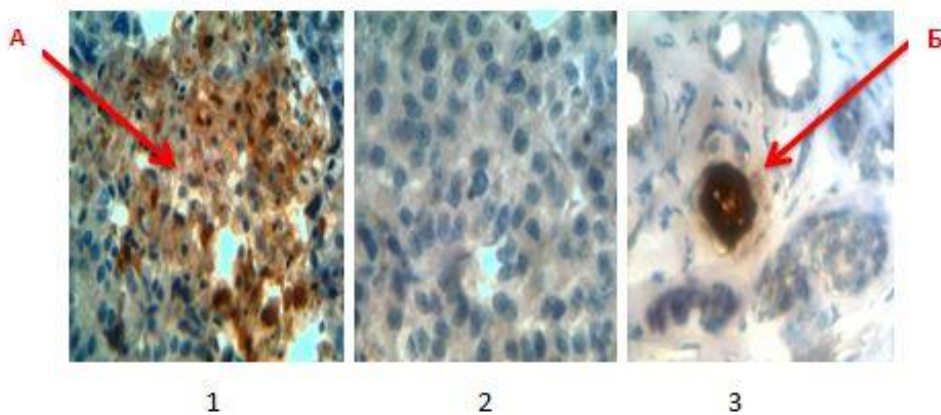


Рис.3

*1 – позитивна реакція (А – позитивно пофарбовані клітини), 2 – негативна реакція, 3 – негативна реакція з присутнім біомінералізатом (Б - мінералізат). Збільшення *300.*

При проведенні растрової електронної мікроскопії встановлено, що кальцифікати представляють собою сферичні або неправильної форми утворення, які розташовуються в усіх складових пухлинної тканини (паренхімі та стромі). Зустрічаються поодинокі та згруповані біомінералізати (Рис. 4).

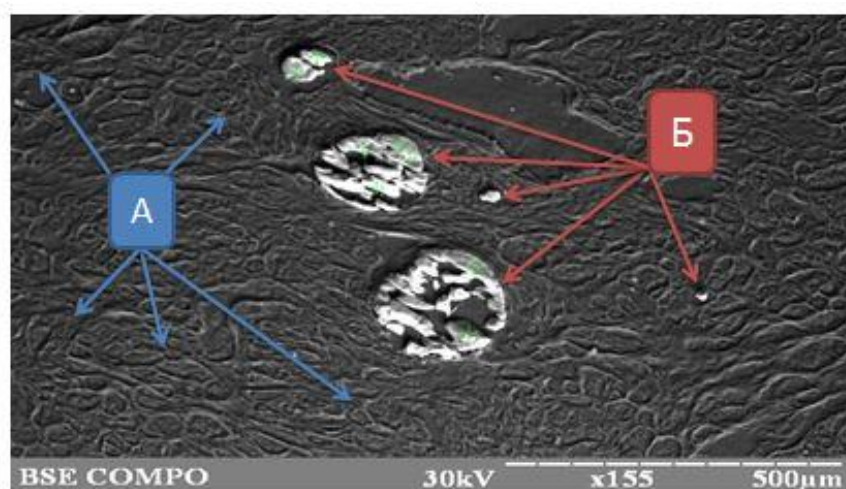


Рис.4

Сканограма (А – тканина РМЗ, Б - біомінералізати).

*Збільшення *155.*

Висновки.

1. Процес біомінералізації тканини молочної залози пов'язаний з високим ступенем злякисності непластичного процесу.

2. Відсутня залежність між формою, розміром, видом розташування біомінералізацій та гістологічним видом раку молочної залози.

3. Експресія рецепторів остеопонтину тканиною раку молочної залози корелює з виявленням біомінералізацій в пухлинній тканині.

4. У мінералізації тканини молочної залози приймають участь декілька факторів, серед яких важливе місце займає ендогенний синтез остеопонтину.

Список літератури.

1. Baker R., Rogers K.D., Shepherd N., Stone N. New relationships between breast microcalcifications and cancer / R. Baker, K.D. Rogers, N. Shepherd, N. Stone // Br J Cancer. – 2010. - №103 – P. 1034–1039.

2. Wang X., Chao L., Chen L., Tian B., Ma G., Zang Y., Hua M., Sun J. Correlation of mammographic calcifications with Her-2/neu overexpression in primary breast carcinomas / X. Wang, L. Chao, L. Chen, B. Tian, G. Ma, Y. Zang, M. Hua, J. Sun // J Digit Imaging. – 2008. - №21 – P. 170–176.

3. Mansson E., Bergkvist L., Christenson G., Persson C., Warnberg F. Mammographic casting-type calcifications is not a prognostic factor in unifocal small invasive breast cancer: a population-based retrospective cohort study / E. Mansson, L. Bergkvist, G. Christenson, C. Persson, F. Warnberg // J Surg Oncol. – 2009. - №100 – P. 670–674.

4. Cox R.F., Hernandez-Santana A., Ramdass S., McMahon G., Harmeey J.H., Morgan M.P. Microcalcifications in breast cancer: novel insights into the molecular mechanism and functional consequence of mammary mineralisation / R.F. Cox, A. Hernandez-Santana, S. Ramdass, G. McMahon, J.H. Harmeey, M.P. Morgan // British Journal of Cancer. – 2012. - №106(3) – C. 525 – 537.

5. Expression of the breast cancerresistance protein in breast cancer / I.F. Faneyte, P.M. Kristel, M. Maliapaard // Clin Cancer Res. – 2002. - №8(4) – C. 1068–74.

6. Furger K.A., Menon R.K., Tuck A.B. The functional and clinical roles of osteopontin in cancer and metastasis / K.A. Furger, R.K. Menon, A.B. Tuck // Curr Mol Med. – 2001. - №1(5) – C. 621–32.

7. Петрова С.В., Райхлина Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. / С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина // Казань. - 2012. - 624 с.

8. Amat S., Penault-Llorca F., Cure H. et al. Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy / S. Amat, F. Penault-Llorca, H. Cure et al. // Int. J. Oncol.-2002. - №20(4) - P. 791-796.

Морфологія біомінералізацій у тканині раку молочної залози та експресія рецепторів остеопонтину [Романюк А.М., Линдін М.С., Москаленко Р.А., Гортинська О.М.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. - №3 (64). – С.121-124.