

© М. В. Терземан ¹, В. Х. Хейфец ¹,
И. Н. Костючек ², Е. С. Сопова ²

¹ Санкт-Петербургский институт
биорегуляции и геронтологии Северо-
Западного отделения РАМН;

² НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК У ЖЕНЩИН С ФИБРОАДЕНОМОЙ И ФИБРОАДЕНОМАТОЗОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

■ Представлены результаты морфогистохимической оценки состояния тучных клеток в ткани молочной железы у больных фиброаденомой и различными видами фиброаденоматоза. Показана роль тучных клеток в патогенезе доброкачественных гиперпластических процессов молочной железы.

■ **Ключевые слова:** тучные клетки; фиброаденома; фиброаденоматоз

Доброкачественные гиперплазии молочной железы представляют собой группу патологических процессов, в которую включены мазоплазия, аденома, фиброаденома (ФА), склерозирующий аденоз, фиброаденоматоз (ФАМ), цистаденопапилома [2, 5].

Общепринятой является точка зрения о дисгормональной природе данной патологии. Исследования последних лет показали зависимость процессов пролиферации не столько от изменения секреции системных гормонов, сколько от нарушений на уровне их местных тканевых эффекторов, таких как рецепторы и факторы роста [1].

Наиболее распространенными формами доброкачественных гиперплазий молочной железы являются ФАМ и ФА. Их частота в возрасте 30 лет и старше составляет 20–60 %, в подростковом и юношеском возрасте — 5,5 % [3].

В соответствии с классификацией ВОЗ, ФАМ представляет собой фиброзно-кистозную болезнь, характеризующуюся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов [6]. Клинико-морфологическая классификация ФАМ основана на оценке выраженности пролиферации эпителиального компонента, который нередко является источником злокачественных опухолей. Выделяют непролиферативный, пролиферативный и атипичский ФАМ [4].

ФА характеризуется пролиферацией соединительнотканного и эпителиального компонентов. Ее относят к доброкачественным опухолям.

Железистые структуры ФА образованы мономорфным кубическим или низким призматическим эпителием, между эпителием и базальной мембраной определяется слой миоэпителиальных клеток. Железистые структуры могут быть сдавлены соединительной тканью и иметь вид щелей с узким просветом; иногда встречаются кисты. Стромальный компонент представлен волокнистой фиброзной тканью с умеренным количеством клеточных элементов, в том числе тучных клеток (ТК). Основной физиологической функцией ТК является синтез и накопление в гранулах биологически активных веществ: гистамина, серотонина, протеаз, кислых гидролаз, хемоаттрактантов [12]. Эти вещества высвобождаются во внеклеточное пространство по мере физиологических потребностей или при повреждении тканей. В соответствии с функциональной активностью выделяют покоящиеся и дегранулирующие ТК (рис. 1, 2).

Существуют две гипотезы, согласно первой, ТК стимулируют канцерогенез, секретируя протеазы, ангиогенные и

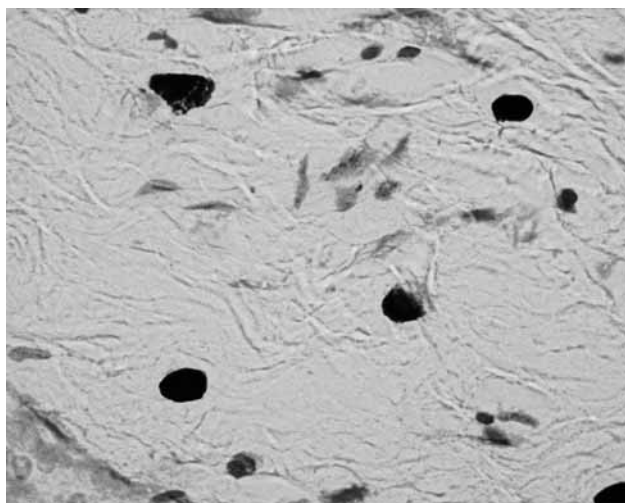


Рис. 1. Дегранулирующие и покоящиеся тучные клетки в ткани молочной железы при фиброаденоматозе, окраска толуидиновым синим, $\times 400$

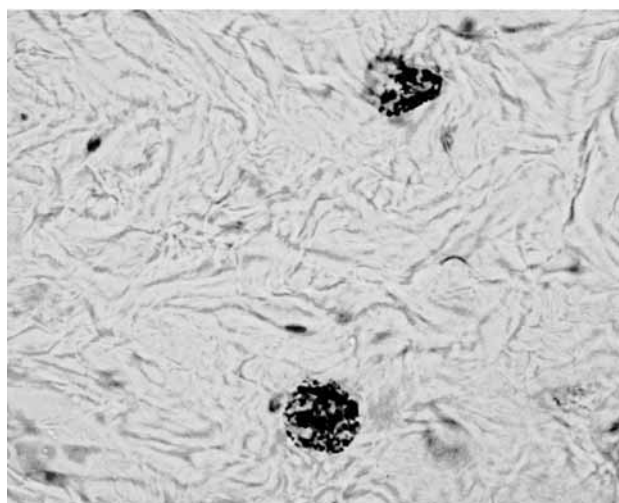


Рис. 2. Дегранулирующие тучные клетки в ткани молочной железы при фиброаденоме, окраска толуидиновым синим, $\times 400$

ростовые факторы. Этим объясняется инфильтрация карцином молочной железы и прилежащих к опухоли участков ТК [8, 11], а также наличие рецепторов к веществам, которые они секретируют на малигнизированных клетках и в окружающей ткани [9].

В соответствии со второй гипотезой ТК, напротив, оказывают туморосупрессорный эффект. E. Ferram и D. S. Nelson (1980) высказали предположение о том, что ТК представляют собой эффекторные клетки противоопухолевого Т-клеточного иммунитета [10]. При этом важная роль в их деятельности отводится экспрессии ими серотонина, который способен ингибировать пролиферацию [7].

Целью данной работы явилась оценка количества и функционального состояния ТК молочной железы при различных формах доброкачественной гиперплазии и в зависимости от возраста пациенток.

Материал и методы

Объектом исследования служила ткань, полученная при секторальной резекции молочной железы от 37 женщин (18 пациенток младше 50 лет и 19 — старше 50 лет), оперированных по поводу доброкачественных узловых образований молочной железы (ФА — 19, пролиферативная форма ФАМ — 10, непролиферативная форма ФАМ — 8). Морфо-функциональное исследование проводили на базе лаборатории патоморфологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.

Критериями исключения из исследования были: беременность, лактация, использование гормональных средств не менее чем за 6 месяцев до операции, признаки злокачественного новооб-

разования молочной железы, острые воспалительные заболевания молочной железы.

Изучение функциональной активности ТК молочной железы в зависимости от возраста женщин и формы доброкачественной гиперплазии молочной железы выполнено на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином и толуидиновым синим.

Морфометрическое исследование ТК проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4, программного обеспечения АСТ-1, версия 2.12 и «Видеотест-Морфология 4.0».

В препаратах произвольно выбирали пять наиболее представительных полей зрения и производили фотосъемку на увеличении 600 (окуляр $\times 10$, объектив $\times 60$). Фотосъемка производилась в программе АСТ-1, версия 2.12: время экспозиции — 1/100 секунд; чувствительность камеры — максимальная; баланс цветов: красный — 0, зеленый — 0, синий — 0. При вводе изображения использовалось разрешение 1,3 млн. пикселей.

После получения изображения выделяли объекты (ТК) для измерения. Автоматически получали таблицу классов, в которой отображались значения доли площади (%S), занимаемой ТК в поле зрения, и абсолютное количество ТК. По окончании обработки пяти кадров, снятых с каждого гистологического препарата, получали средние показатели. После этого на полученных микрофотографиях определяли процент дегранулирующих ТК.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрической

и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (М), средней ошибки среднего значения (m) — для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями.

Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью г-критерия Пирсона. Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При статистической обработке данных с помощью корреляционного анализа установлено, что с возрастом усиливается степень выраженности пролиферации эпителия молочной железы ($r = 0,27$; $p = 0,009$).

Выявлены достоверные отличия по доле площади, занимаемой ТК у пациенток с ФА и непролиферативным ФАМ. Аналогичный показатель в

группе пролиферативного ФАМ не имел достоверных отличий от групп с другими формами гиперплазии (рис. 3).

При этом число ТК, а также доля дегранулирующих клеток от общего числа ТК во всех трех группах не имели достоверных отличий (табл. 1 и 2).

Показатели функциональной активности ТК у женщин до и после 50 лет не имели значимых различий (табл. 3).

Таким образом, наиболее интегративным показателем активности ТК является их площадь, поскольку она зависит не только от числа клеток, но и от радиуса каждой клетки, который увеличивается при выбросе клетками гранул с биологически активными веществами. Этот показатель изменяется в зависимости от формы доброкачественной гиперплазии.

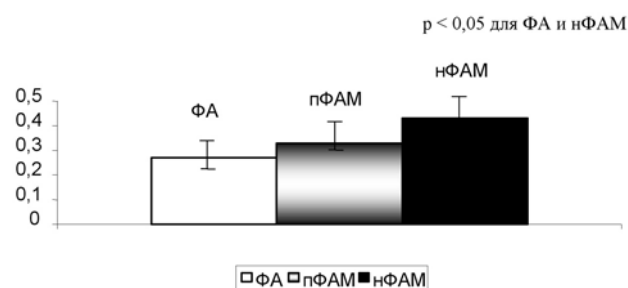


Рис. 3. Площадь тучных клеток в ткани молочной железы при различных формах доброкачественной гиперплазии

Таблица 1

Количество тучных клеток в ткани молочной железы при различных формах доброкачественной гиперплазии

Формы доброкачественной гиперплазии	Среднее количество тучных клеток в микропрепарате
Фиброаденома	2,34 ± 0,29
Непролиферативный фиброаденоматоз	2,00 ± 0,38
Пролиферативный фиброаденоматоз	1,78 ± 0,34

Таблица 2

Доля дегранулирующих тучных клеток в ткани молочной железы при различных формах доброкачественной гиперплазии

Формы доброкачественной гиперплазии	Доля дегранулирующих тучных клеток, %
Фиброаденома	87,5 ± 8,27
Непролиферативный фиброаденоматоз	100 ± 36,36
Пролиферативный фиброаденоматоз	94,4 ± 7,33

Таблица 3

Показатели активности тучных клеток у женщин до и после 50 лет

Показатели активности тучных клеток	Менее 50 лет	Более 50 лет
Абсолютное количество тучных клеток	2,18 ± 0,07	2,14 ± 0,08
Доля дегранулирующих тучных клеток, %	46,07 ± 26,9	40,4 ± 27,32
Площадь тучных клеток, %	1,41 ± 0,78	0,58 ± 0,27

венной гиперплазии вне зависимости от возраста пациенток. Проплиферативный ФАМ занимает промежуточное положение по активности ТК между ФА и непролиферативным ФАМ. В данном случае это может быть обусловлено участием ТК в реализации компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на локализацию патологического очага.

Результаты исследования свидетельствуют об участии ТК в патогенезе доброкачественных дисгормональных гиперплазий молочной железы. Благодаря синтезу биологически активных веществ и участию в сигнальных механизмах межклеточных взаимодействий, они регулируют пролиферативную активность клеток и ангиогенез, способствуют формированию фиброза, осуществляют поддержание определенного гормонального фона в ткани, нарушение которого служит отправной точкой в развитии новообразований и возникновении диспластических процессов.

Литература

1. Бубликов И. Д. Гормональный статус больных мастопатией / Бубликов И. Д., Куликов Е. П., Варенов Б. М. // Вопросы онкологии. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 172–174.
2. Головин Д. И. Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей / Головин Д. И. — Л.: Медицина, 2002. — 307 с.
3. Исмаил Халед Сайф. Влияние гнойно-воспалительных заболеваний молочной железы на формирование фиброаденоматоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 21 с.
4. Нейштадт Э. Л. Патология молочной железы / Нейштадт Э. Л., Воробьева О. А. — СПб.: Изд-во Фолиант, 2003. — 208 с.
5. Пальцев М. А. Атлас патологии опухолей человека / Пальцев М. А., Аничков Н. М. — М.: Медицина, 2005 — 424 с.
6. Трофимова Т. Н. Лучевая диагностика заболеваний молочных желез / Трофимова Т. Н., Солнцева И. А., Шапова Л. Е. — Л.: Издательский дом СПб МАПО, 2004. — 65 с.
7. A role for mast cells and the vasoactive amine serotonin in T-cell-dependent immunity to tumors / Van Loveren, Otter W. D., Meade R. R. [et al.] // J. Immunol. — 1985. — Vol. 134. — P. 1292–1299.
8. Dabiri S. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis / Dabiri S., Huntsman D., Makretsov N. // Mod. Pathol. — 2004. — Vol. 6. — P. 690–695.
9. Differential Expression of Protease-Activated Receptors-1 and -2 in Stromal Fibroblasts of Normal, Benign and Malignant Human Tissues / Michael R., D'Andrea, Derian C. K. [et al.] // Am. J. of Pathology. — 2001. — Vol. 158. — P. 2031–2041.
10. Farram E. Mouse mast cells as antitumor effector cells / Farram E., Nelson D. S. // Cell Immunol. — 1980. — Vol. 55. — P. 294–301.
11. Noel A. The role of stroma in breast carcinoma growth in vivo / Noel A., Fiodart J. M. // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. — 1998. — Vol. 2. — P. 215–25.
12. Samoszuk M. Degranulating mast cells in fibrotic regions of human tumors and evidence that mast cell heparin interferes with the growth of tumor cells through a mechanism involving fibroblasts / Samoszuk M., Kanakudo E. // BMS Cancer. — 2005. — Vol. 5. — P. 121.

THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF BREAST MAST CELLS IN WOMEN WITH FIBROADENOMA AND BENIGN BREAST DISEASE

Terzeman M. V., Khejfets V. Ch., Kostiuotchek I. N., Sopova E. S.

■ **Summary:** The functional activity of mast cells in different types of such breast lesions as fibroadenoma and benign breast disease have been studied. The results indicate that mast cells involves in pathogenesis of breast hyperplasia.

■ **Key words:** mast cell; fibroadenoma; benign breast disease