

УДК: 616.69-053.31

МОРФОГЕНЕЗ, УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.В. МНИХОВИЧ*

В статье проведены исследования кистозной болезни молочной железы на операционном, биопсийном материале. Автор в данном исследовании подошел с позиции стромально-паренхиматозных взаимоотношений. Были выделены гистологические и ультраструктурные критерии оценки пролиферативной активности эпителия при развитии фиброкистозных изменений молочной железы. Анализ морфологических проявлений кистозной болезни молочной железы у человека показал, что заболевание имеет на ранних стадиях изменения структурной организации ткани, которые проявляются, преимущественно, в стромальном компоненте; они характеризуются повышением кровенаполнения сосудов, развитием отека, фибропластическими изменениями.

Ключевые слова: диффузная кистозная болезнь молочной железы, морфогенез, ультраструктура.

Последние годы характеризуются резким возрастанием частоты заболеваний молочных желез. Наибольший удельный вес среди их доброкачественной патологии составляют гиперпластические процессы, объединенные общим термином «фиброзно-кистозная болезнь» или «мастопатия» [1]. По данным многочисленных исследований, *фиброзно-кистозная болезнь* (ФКБ) является наиболее распространенным доброкачественным заболеванием молочных желез. Частота ФКБ в популяции постоянно растет и в настоящее время по данным различных авторов составляет 20-60%, а у женщин репродуктивного возраста, с различными гинекологическими заболеваниями, достигает 95% [2,3,4] что обуславливает чрезвычайную актуальность проблемы. Эволюция представления о биологической сущности ФКБ в течение более чем ста лет происходила в широком диапазоне: от признания этой патологии в качестве обязательного этапа неопластической трансформации до отрицания определения как «болезнь» [5].

Изучение механизмов развития, своевременная диагностика и лечение ФКБ важны в силу двух основных обстоятельств: во-первых, у части пациенток развитие заболевания сопровождается выраженной клинической симптоматикой, снижающей качество их жизни; во-вторых, пролиферативные формы ФКБ являются факторами риска для развития рака молочной железы [6].

ФКБ молочных желез является комплексной проблемой, научные, лечебно-диагностические, методологические и организационные аспекты которой носят междисциплинарный характер. Сложившаяся в России система организации медицинской помощи женскому населению определяет центральное место акушерско-гинекологической службы в диагностике и лечении доброкачественных заболеваний молочных желез. Однако остаются неизвестными этиология и многие аспекты патогенеза заболевания, отсутствует общепринятая терминология, единый принцип систематики данной патологии, имеются классификационные разночтения, нет адекватной экспериментальной модели вышеуказанной патологии. Так, данные отечественной и зарубежной литературы не дают однозначного представления о наличии патогенетической связи между состоянием гормональной функции яичников и развитием фиброзно-кистозной болезни [7]. Экспериментаторы однобоко оценивают изменения в молочных железах экспериментальных животных, не приводят развернутых морфологических картин при моделировании ФКБ. Сведения о содержании эстрогеновых рецепторов в тканях молочной железы при её фиброзно-кистозных изменениях представлены только в единичных работах [8]. Неоднозначно оценивается роль пролиферативной активности и апоптоза эпителиальных клеток в развитии гиперпластического процесса в молочных железах [9].

Наиболее распространенной является точка зрения о дисгормональном происхождении ФКИ молочной железы [10], основанная на выявлении при данной патологии таких нарушений, как ановуляция и недостаточность лютеиновой фазы. Однако в ряде исследований было показано отсутствие зависимости между морфологическими перестройками ткани молочной железы и изменением в крови концентрации гормонов гипофиза и периферических эндокринных органов [11]. Возможность развития ФКБ

без видимой причины, а также широкая распространенность доброкачественных гиперпластических процессов в молочной железе с нарушением соотношения стромального и эпителиального компонентов позволили Коллегии американских патологов рекомендовать использование термина «фиброкистозные изменения», или «фиброкистозное состояние молочной железы» [12,13].

Цель исследования – изучить морфо-функциональные и ультраструктурные особенности молочной железы при различных гистологических вариантах фиброкистозных изменений. При гистологической верификации использовали рекомендации гистологической классификации опухолей молочной железы (ВОЗ, 2003).

Выделяли следующие формы фиброзно-кистозной болезни:

1. непролиферативную;
2. пролиферативную (без атипии клеток) с умеренной и выраженной

степенью пролиферации млечного эпителия;

3. пролиферативную форму с атипией клеток.

Непролиферативная форма характеризовалась следующими основными

признаками:

1. дольки не изменены или атрофичны;
2. протоки не изменены или расширены;
3. эпителий, выстилающий внутридольковые и внедольковые протоки, не изменён, представлен 1-2 слоями или атрофичен;
4. ядра клеток нормохромные;
5. патологические митозы отсутствуют;
6. изменения внедольковой и внутридольковой стромы (усиленное развитие и/или гиалиноз).

В зависимости от преобладающих морфологических изменений среди непролиферативных форм фиброзно-кистозных изменений молочной железы выделяли следующие их варианты:

1. дольковый;
2. протоковый;
3. смешанный.

При дольковом варианте при сохранности долек молочной железы определялось усиленное развитие или гиалиноз междольковой и/или внутридольковой соединительной ткани, протоки остаются интактными; при протоковом – наблюдалось склерозирование внедольковой стромы, наличие расширенных внедольковых протоков; при смешанном – морфологическая картина сочетала все вышеперечисленные признаки.

Выделяли следующие типы пролиферации эпителия:

1. дольковый;
2. протоковый;
3. смешанный.

При дольковом типе пролиферация эпителия имела место преимущественно во внутридольковых протоках; при протоковом – во внедольковых протоках; при смешанном – наблюдалась сочетанная картина.

При гистологическом описании структуры молочной железы при непролиферативной и пролиферативной форме фиброзно-кистозных изменений учитывалось наличие:

1. кист;
2. лимфоцитарной инфильтрации;
3. миоэпителиальной гиперплазии;
4. кривозных структур в протоках;
5. фиброзирования ложевой (внутридольковой) стромы;
6. солидных пролифератов в дольках и протоках;
7. ложных и истинных сосочков;
8. фиброаденомы и её гистологический тип (интраканаликулярная, периканаликулярная, смешанная).

Материалы и методы исследования. Материалом для данного исследования послужили кусочки опухолей молочной железы, полученные во время операций у 158 больных в возрасте от 26 до 82 лет. Предоперационный диагноз у 73 больных звучал как мастопатия, у 46 – фиброаденома, у 23 – подозрение на рак и у 16 пациенток диффузный фиброаденоматоз. Размеры опухолей колебались от 1,5 до 4,5 см в поперечнике.

Материал проходил стандартную проводку, заливался в парафин. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином – эозином, по Ван-Гизону, резорцин-фуксин; ретикулярные волокна выявлялись по Футу, определялись РНК по Бреше, ДНК по Фельгену, нейтральные PAS и кислые мукополисахариды.

Фрагменты ткани, полученные из различных участков опухолей у 12 больных и 8 белых крыс, были использованы для электронно-микроскопического исследования, при этом материал

* Центральная патологоанатомическая лаборатория (зав. – член-корр. РАМН, профессор Л.В. Кактурский) Учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН (ул. Цюрупы, д. 3, Москва, Россия),

префиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида, pH 7,3 – 7,4 в течение 4 часов. Постфиксировали в 1% растворе OsO₄ на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4). Дегидратацию материала проводили в батарее с возрастающей концентрации этанола и ацетона. Образцы заключали в заливочную смесь аралдита, аралдита М и эпона-812. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца.

Результаты и их обсуждение. При гистологическом исследовании пролиферативная мастопатия характеризуется многослойностью эпителия и миоэпителия внутридолькового протока (рис. 1). Увеличиваются в размере и количестве довольно правильно сформированные железистые дольки. Местами встречаются мелкие кистозные полости, заполненные оксифильной гомогенной массой, протоки, выстланы пролиферирующим эпителием (рис. 2).

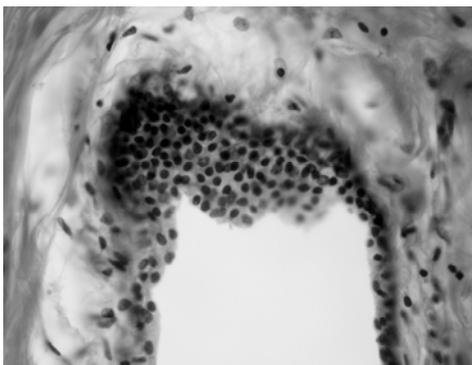


Рис. 1. Многослойность эпителия и миоэпителия при ФКБ; окр. гематоксилином и эозином, X 400

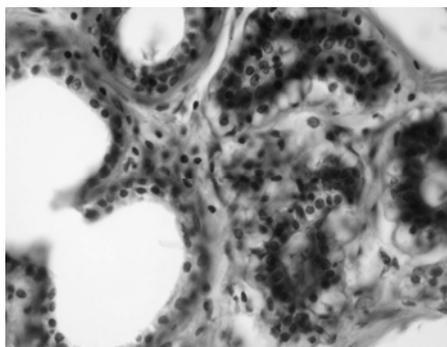


Рис. 2. Кистозные полости, и протоки, выстланные пролиферирующим эпителием; окр. гематоксилином и эозином, X 400

В солидных пролифератах клетки теряют полярность, лежат сплошным полем, кое-где видны митозы, отмечается некоторый полиморфизм клеток и ядер. Внутридольковый эпителий образует многослойную выстилку альвеол, но, как правило, просветы альвеол сохраняются (рис. 3). В участках сочетанных пролиферативных изменений эпителиальных и миоэпителиальных клеток, миоэпителиальные клетки наблюдаются не только у базальной мембраны, но и в толще пролиферата, нередко в непосредственной близости просвета протока. Создается впечатление, что они стремятся протесниться через вышележащий эпителиальный слой. Часто разросшийся эпимyoэпителиальный пролиферат заполняет просвет железы или протока, образуя сосочковые выросты, солидные пластины, изредка и причудливые железистоподобные структуры (рис. 4). Примечательно, что не вся стенка протока принимает участие в пролиферативных изменениях и всегда можно заметить места, где двухслойная выстилка сохраняет почти нормальный морфологический вид. В некоторых случаях отдельные альвеолы растянуты и превращены в микрокисты.

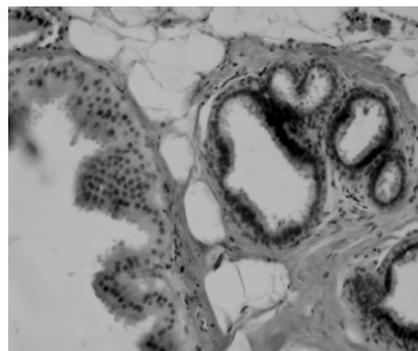


Рис. 3. Внутридольковый эпителий образует многослойную выстилку альвеол, но, как правило, просветы альвеол сохраняются; Окраска гематоксилином и эозином X 240



Рис. 4. Разросшийся эпимyoэпителиальный пролиферат заполняет просвет протока, образуя сосочковые выросты, солидные пластины причудливые железистоподобные структуры; Окраска гематоксилином и эозином X 240

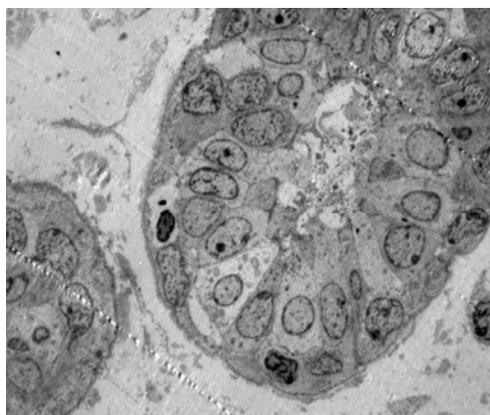


Рис. 5. Стенки внутридольковых протоков образованы эпителиальными клетками, расположенные в несколько слоев. Верхний слой состоит из эпителиальных высокодифференцированных клеток и клеток, вступивших на путь специфической дифференцировки; Контрастирование цитратом свинца

Изучение ультраструктуры при пролиферативной мастопатии, выявлено, что стенки внутридольковых протоков образованы эпителиальными клетками, расположенными в несколько слоев. Верхний слой состоит из эпителиальных высокодифференцированных клеток и клеток, вступивших на путь специфической дифференцировки (рис. 5).

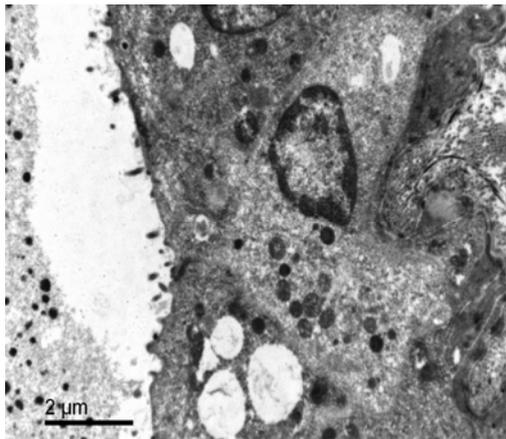


Рис. 6. Дифференцировка цитоплазмы на апикальную и базальную части. На люминальных поверхностях клеток имеются многочисленные мелкие цитоплазматические выросты, в цитоплазме — небольшое количество специфических гранул, содержащих электронноплотный секрет и казеиновые тельца. Контрастирование цитратом свинца X1200

В большинстве клеток, располагающихся в наружных слоях эпителиального пласта, граничащего с просветом протока, видна дифференцировка цитоплазмы на апикальную и базальную части. На люминальных поверхностях клеток имеются многочисленные мелкие цитоплазматические выросты, в цитоплазме — небольшое количество специфических гранул, содержащих электронноплотный секрет и казеиновые тельца (рис. 6). Цитоплазма клеток содержит также некоторое количество канальцев и профилей гранулярного эндоплазматического ретикулума, значительное количество рибосом. В непосредственной близости от ядра много митохондрий со светлым зернистым матриксом, частично редуцированными кристами. В некоторых случаях участки пролиферации были представлены низкодифференцированными темными клетками.

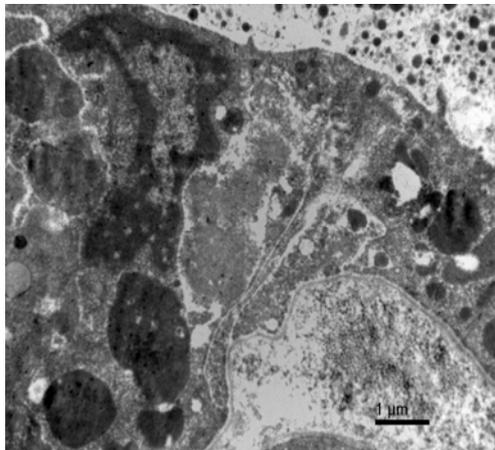


Рис. 7. Низкодифференцированные темные клетки

В этих клетках хроматин ядра конденсирован, матриксы цитоплазмы характеризуются высокой электронной плотностью и бедным содержанием органелл в ней, видны единичные крупные митохондрии с отдельными кристами и матриксом низкой электронной плотности, отдельные профили гранулированной цитоплазматической сети, многочисленные рибосомы и полисомы. Плазматические мембраны клеток расходятся с образованием расширенных межклеточных лакун. Данные клетки имеют длинные цитоплазматические выросты, между ними встречаются иногда контакты типа десмосом, в их цитоплазме наблюдаются изредка секреторные гранулы. Всё это позволяет нам отнести эти клетки к низкодифференцированным эпителиальным клеткам.

Результаты исследований показывают, что на фоне разной степени выраженности пролиферативных изменений секреторного эпителия формируется весьма характерная ультраструктурная картина пролиферации миоэпителиальных клеток, носившая как изолированный очаговый, так и смешанный эпи-

миоэпителиальный характер.

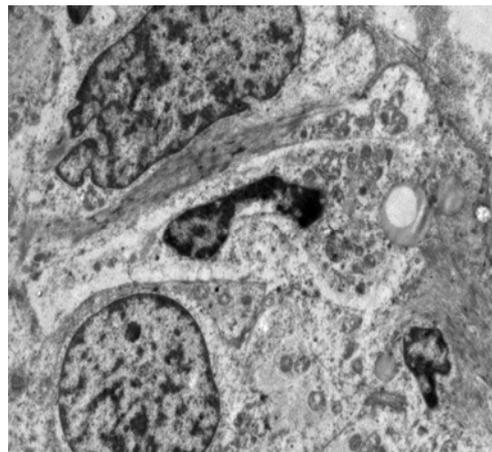


Рис. 8. Проллиферирующие миоэпителиальные клетки вклинены глубоко в толщу пролиферата, заполняющего просвет железы и наблюдаются в непосредственной близости просвета протока

Довольно часто встречаются расположенные группами или изолированно темные миоэпителиальные клетки, тонкая структура которых определенно отличается от обычных светлых клеток. Вследствие сдвига ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону увеличения ядра, цитоплазма в темных клетках в виде узкого ободка окружает ядро и характеризуется как бы упрощенной ультраструктурой. Цитоплазма повышенной электронной плотности, отличается обилием свободных рибосом и полисом. Реже встречающиеся митохондрии мелкие, набухшие, часто лишенные крист. В цитоплазме темных клеток в большом количестве выявляются рыхло расположенные фибриллярные структуры, тонкое строение которых идентично вышеописанным. Ядра клеток отличаются фестончатой мембраной, маргинальным расположением хроматина и гипертрофированными ядрышками. Следует отметить, что в целом цито- и карิโอплазма темных миоэпителиальных клеток отличается по сравнению со светлыми клетками более высокой электронной плотностью.

Нередко пролиферирующие миоэпителиальные клетки вклинены глубоко в толщу пролиферата, заполняющего просвет железы и наблюдаются в непосредственной близости просвета протока (рис. 8).

Значительные изменения претерпевает базальная мембрана, которая местами разрыхлена и расширена. Фибриллярный компонент представлен в основном плотными коллагеновыми волокнами, которые, расположены без какой-либо ориентации. Между длинными цитоплазматическими выростами миоэпителиальных клеток нередко можно видеть локальные участки редупликации, многослоистости базальных мембран, среди слоев которых видно электронноплотное аморфное вещество, коллаген и микрофибриллы. В других участках базальная мембрана сильно истончена. В некоторых областях резкое расширение межклеточных щелей с одновременным уменьшением клеточных контактов. Клетки разобщены, лежат рыхло, соприкасаясь друг с другом лишь посредством широких, редких выступов плазмалеммы. Часто базальная мембрана изогнута в виде дуги, кажется как бы отесненной пролиферирующими клетками в сторону стромы.

В некоторых случаях пролиферативной мастопатии электронно-микроскопическое исследование позволяет обнаружить инвагинаты базальной мембраны, погруженные в соединительную ткань междолькового пространства. Эти инвагинаты образованы группами эпителиальных, миоэпителиальных и недифференцированных клеток, располагающихся хаотично без образования специфических клеточных контактов. По-видимому, эта группа клеток представляет собой результат пролиферации клеток стенки внутридольковых протоков с образованием своеобразных почек. Описанные выше изменения в различных случаях мастопатии выражены неодинаково.

Результаты наших ультраструктурных исследований паренхиматозных клеток молочной железы при пролиферативной мастопатии позволили установить, что при этом заболевании в паренхиме органа имеются три типа клеток: эпителиальные, мио-

эпителиальные и недифференцированные. Все эти типы клеток, хотя и имеют некоторые отличия от аналогичных клеток нормального органа, все-таки сохраняют ультраструктурные черты исходной ткани, т. е. своих нормальных аналогов.

Эпителиальные клетки характеризуются различной степенью дифференцировки, начиная от низкодифференцированных темных клеток, и кончая высокодифференцированными, которым свойственна типичная полярность, определенный набор органелл, прежде всего наличие значительного количества специфических секреторных гранул, филаментозных структур, контактов типа десмосом. Эти клетки образуют многослойный пролиферат, нередко заполняющий просвет протоков.

Полученные ультраструктурные данные свидетельствуют о нарушении характера дифференцировки эпителиальных клеток внутридольковых протоков, однако, без признаков, характерных для ультраструктуры типичных злокачественных клеток.

Оценивая ультраструктуру эпителиального и стромального компонентов молочной железы, в частности, эпителия протоков и фибробластов, стоит отметить, что в единичных клетках отмечаются электронно-микроскопические признаки апоптоза: в ядрах эпителиоцитов и фибробластов отмечаются участки гиперконденсированного хроматина, часто удается обнаружить клетки с пикнотическими ядрами. Разрушающиеся эпителиоциты и фибробласты можно обнаружить в пучках коллагеновых волокон.

Данная, вышеописанная гистологическая и ультраструктурная картина в молочной железе экспериментальных животных рассматривается как типичную картину, характерную для такого заболевания, как кистозная мастопатия.

Выводы. На основе обобщения различных классификационных подходов, описанных в литературе, исследования морфологии и ультраструктуры молочной железы, были выделены гистологические и ультраструктурные критерии оценки пролиферативной активности эпителия при развитии фиброкистозных изменений молочной железы. Морфологические проявления фиброкистозных изменений в молочной железе разнообразны; в одних участках железы преобладают явления гиперплазии, в других – явления регрессии. Проллиферативные процессы в эпителии часто сочетаются с явлениями регрессии, что может быть обусловлено как различной чувствительностью клеток к гормонам и факторам роста, так и механическими причинами. Механическим воздействием на эпителиальную ткань может являться, например, накопление секрета при обтурации протоков или сдавлении их окружающей фиброзированной стромой с последующим кистозным превращением, что влечет за собой атрофические изменения эпителиоцитов.

Анализ морфологических проявлений кистозной болезни молочной железы у человека и в эксперименте на крысах показал, что заболевание имеет на ранних стадиях изменения структурной организации ткани проявляются, преимущественно, в стромальном компоненте; они характеризуются повышением кровенаполнения сосудов, развитием отека, фибропластическими изменениями.

Литература

1. Бурдина, Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных изменений молочных желез: лекция / Л.М. Бурдина // Терапевт. арх. – 1998. – №10. – С.37–41.
2. Сидорова И.С., Саранцев А.Н., Пиддубный М.И., Леваков Матвиенко Н.А. Состояние молочных желез у А., с больных гиперпластическими процессами и раком эндометрия в постменопаузе Акуш. и гинекол. 2000. 1. 53–56.
3. Пиддубный М.И. Сочетание миомы матки с дисгормональной патологией молочных желез: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1994. – 23 с.
4. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Комплексный подход к диагностике и лечению гинекологических и маммологических заболеваний и нарушений Гинекология. 2003. Т. 5, 4. С 1–8.
5. Lowe, S.W. Apoptosis in cancer / S.W. Lowe, A.W. Lin // Carcinogenesis. – 2000. – V. 21. – 3. P. 485–495.
6. Семиглазов В. Ф. Карцинома in situ молочной железы – морфологические и клинические проблемы / В. Ф. Семиглазов // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3. – №1. – 60–68.
7. Сидорова И.С. Ультразвуковая характеристика состояния молочных желез у гинекологических больных / И.С. Сидорова, М.И. Поддубный, И.О. Макаров // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 2. – С.46–48.

8. Журавлева Т.Б. Дисгормональные гиперплазии и опухоли, их видовая специфичность: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Л., 1966. 31 с.

9. Dabrosin C. Variability of vascular endothelial growth factor in normal human breast tissue in vivo during the menstrual cycle J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88, 6. P. 2695–2698.

10. Журавлева Т.Б. Мастопатия у человека и в эксперименте: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Л., 1954. 20 с.

11. Khan S.A., Bhandare D., Chaterton R.T. The local hormonal environment and related biomarkers in the normal breast End-Related Cancer. 2005. Vol. 12, 3. P.497–510.

12. Shoker B.S., Jarvis C Clarke R.B., Anderson E. et al. Abnormal regulation of the oestrogen receptor in benign breast lesions J Clin Pathol. 2000. Vol. 53. P. 778–783.

13. Hilakivi-Clarke L., Cabanes A., Olivo S., et al. Do estrogens always increase breast cancer risk? J Steroid Biochem Mol Biol. 2002. Vol. 80. P.163–174.

MORPHOGENESIS, ULTRASTRUCTURAL PECULIARITIES OF FIBRO-CYSTIC DISEASE OF MAMMARY GLAND

M.V. MNIKHOVICH

Central Pathologoanatomic Laboratory, Moscow

The article presents studying cystic disease of mammary gland on operating, biopsy material. The research was carried out from the point of stromal and parenchymatous interrelations. Were isolated Histological and ultra-structural evaluation criteria of proliferative epithelium activity in the development of fibro-cystic changes of mammary gland were marked out. Analysis of morphological manifestations of cystic disease mammary gland in human beings showed that in early periods the disease has changes in tissue structure, which are manifested mainly in the stromal component; they are characterized by increased blood vessels supply, the development of edema, and fibro-plastic changes.

Key words: diffuse cystic disease of the breast, morphogenesis, ultrastructure.

УДК. 611.329-092.9:611.018.25

ВЛИЯНИЕ МЕТ-ЭНКЕФАЛИНА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА

Г.М. МОГИЛЬНАЯ, А.А. ЕВГЛЕВСКИЙ, З.Н. КАЛАКУТОК, Э.Г. ПЕЙЛИВАНЬЯН

Проведено комплексное морфогистохимическое изучение слизистой оболочки пищевода в ответ на введение мет-энкефалина в различные сроки эксперимента и при различных дозах. Полученные данные свидетельствуют, что мет-энкефалин влияет на пролиферативную активность эпителиоцитов пищевода, что находит отражение в динамике толщины эпителиального пласта, а также влияет на защитный барьер пищевода в аспекте регуляции степени распределения катионного белка и основных аминокислотных остатков.

Ключевые слова: мет-энкефалин, пищевод, эпителиальный пласт.

Опиоидные пептиды оказывают активное влияние на деятельность органов желудочно-кишечного тракта, формируя при этом единую регуляторную систему [1,2,3].

Из большого числа нейропептидов наиболее известен нейропептид даларгин, который обладает мощным протективным действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, а также оказывает стимулирующее влияние на процессы регенерации в ней [4,5,6,7,8]. Воздействие других опиоидов изучено фрагментарно, при этом влияние их на пищевод видится прежде всего в аспекте регуляции процессов сокращения и расслабления его сфинктера [9]. Совершенно не исследован вопрос о влиянии нейропептидов на эпителиальную выстилку пищевода, формирующую его защитный барьер.

Цель исследования – комплексное морфогистохимическое изучение слизистой оболочки пищевода в ответ на введение мет-энкефалина в различные сроки эксперимента и при различных дозах.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследований послужил пищевод мышей, которым вводили мет-

* Кубанский государственный медицинский университет (ГОУ ВПО КГМУ Росздрава), Кафедра гистологии с эмбриологией, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4