

УДК. 618.19-07-08

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ТКАНЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА В НОРМЕ И ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Жирнова А.С., Шевлюк Н.Н., Курлаев П.П.

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Оренбург, e-mail: oringirl@mail.ru

Методами световой микроскопии изучали морфофункциональные показатели тканей молочной железы в норме, при пролиферативной и непролиферативной формах фиброзно-кистозной мастопатии у женщин в период менопаузы. Для гистологических исследований материал подвергали стандартной гистологической обработке. Морфометрический анализ производили с помощью окулярной сетки Автандилова и оценивали относительную площадь (%), занимаемую железистым компонентом, стромой, одиночными протоками, групповыми протоками. Проведенное исследование демонстрирует характерные особенности тканей железы, проявляющиеся двумя сопряженными процессами: инволюцией железы, атрофией железистого компонента и преобразованием последнего в жировую ткань, с одновременным развитием пролиферативных гиперпластических формаций. Представлены морфометрические параметры тканей железы в норме и при патологии у женщин менопаузального возраста.

Ключевые слова: мастопатия, молочная железа, дольковая гиперплазия, менопаузальный возраст

COMPARATIVE ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL FEATURE OF THE BREAST TISSUE IN WOMEN OF MENOPAUSAL AGE IN NORMAL AND HYPERPLASIA

Zhirnova A.S., Shevlyuk N.N., Kurlaev P.P.

The state educational institution of higher professional education «Orenburg state medical University»
Ministry of healthcare of the Russian Federation, Orenburg, e-mail: oringirl@mail.ru

Microscopically studied morphological indicators of breast tissue in normal, proliferative and non-proliferative forms of breast disease in women at menopause. For histological studies, the material was subjected to standard histological processing. Morphometric analysis was performed using ocular grid Avtandilov and evaluated the relative area (%) occupied by the glandular component, stroma, single channels, group channels. The research demonstrates the characteristic features of breast tissue, manifested by two coupled processes: the involution of the gland, atrophy of the glandular component and converting the latter into the fatty tissue, which develop proliferative hyperplastic formation. Presents morphometric parameters of breast tissue in health and disease in women of menopausal age.

Keywords: breast, lobular hyperplasia, menopausal age, mammary gland

Последние годы характеризуются увеличением частоты встречаемости заболеваний молочных желёз у женщин в период менопаузы [1]. Наибольший удельный вес среди них приходится на гиперпластические процессы, объединённые общим термином «фиброзно-кистозная болезнь», или «мастопатия». В развитых странах каждая 3-я женщина страдает мастопатией [2]. Популяционная частота фиброзно-кистозной мастопатии среди женщин различных возрастных групп составляет 45–65 % [3, 5], а у женщин менопаузального возраста достигает 75 % [6].

По определению ВОЗ, мастопатия является дисгормональным гиперпластическим процессом в молочной железе, который характеризуется широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей с ненормальным соотношением эпи-

телиального и соединительного компонентов [8]. Описание структурных изменений при мастопатии у женщин в менопаузе является в научной литературе редкостью, так как активное изучение вопросов этиологии и патогенеза заболевания у данной категории больных, по мнению ряда авторов [1, 6], достоверно не уменьшает заболеваемость раком молочной железы, хотя и является определяющим моментом качества жизни больных. Неоднозначно оценивается роль пролиферативной активности и апоптоза эпителиальных клеток в развитии гиперпластического процесса в молочных железах [9]. Помимо вышеописанного, важность изучения патоморфологических основ развития фиброзно-кистозной болезни также обусловлена тем, что у части пациенток развитие заболевания сопровождается выраженной клинической симптоматикой,

снижающей качество жизни. Кроме этого, данная патология является фактором риска для развития злокачественных новообразований молочных желез [1].

Целью данной работы явилась оценка морфофункциональных показателей тканей молочной железы в норме и при наличии гиперпластических процессов доброкачественной природы.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования послужили ткани, полученные при секторальной резекции молочных желез от 19 пациенток, оперированных по поводу доброкачественных узловых образований (фиброаденома – 6, пролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни – 9, непролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни – 4). Подавляющее большинство пациенток (68%) были в возрасте от 55 до 65 лет. 21% приходился на возрастную группу от 66 до 80 лет. 2 (11%) пациентки были старше 80 лет. Критериями исключения из исследования были: прием гормональных средств в течение 6 месяцев и более до оперативного вмешательства, признаки злокачественного поражения железы, воспалительные заболевания молочной железы, сопутствующая патология гениталий. В качестве контроля использовали материал от 7 трупов женщин, по результатам аутопсии не имеющих патологии данного органа, репродуктивной и эндокринной систем. Для гистологических исследований материал подвергали стандартной обработке. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Морфометрический анализ производили с помощью окулярной сетки Автандилова и оценивали относительную площадь (%), занимаемую железистым компонентом, стромой, одиночными протоками, групповыми протоками. Полученные количественные данные обрабатывали статистически. Для обобщения числовых характеристик изучаемых признаков при нормальном распределении данных использовали среднюю арифметическую величину признака (M), стандартную ошибку

средней (m). На основании этих показателей из числа наблюдений в группе (n) высчитывали t-коэффициент Стьюдента, а затем определяли p – достоверность различий между средними показателями сравниваемых вариационных рядов. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,01$ [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Одной из отличительных черт морфофункциональной характеристики молочной железы женщин менопаузального возраста в норме являлась инволюция железы, выражающаяся в атрофии железистого компонента и замене жировой тканью, на фоне которой встречались единичные дольки. Базальная мембрана выводных протоков в этих участках резко истончена. Эпителиальные клетки разобщены, лежат рыхло, местами не соприкасаясь друг с другом. В гистопрепаратах, полученных от женщин с диспластическими изменениями в молочных железах наблюдали явления атипичной дольковой гиперплазии (рис. 1). Просветы протоков были почти полностью облитерированы. Мелкие темно-окрашенные клетки внутреннего слоя эпителия и более крупные миоэпителиоциты располагались плотно друг к другу, как бы наслаиваясь. Соединительнотканная строма органа была представлена сетью коллагеновых и эластических волокон. В окружающей дольки соединительной ткани встречались опухолеподобные узлы, образованные бесклеточной гиалинизированной фиброзной тканью, что расценивали как очаговый фиброз (рис. 2). Застойных явлений в просвете сосудов (гемостаза, лимфостаза) отмечено не было. Значения морфофункциональных показателей молочной желез при наличии

Морфофункциональные параметры молочных желез в норме и при фиброзно-кистозной болезни у женщин менопаузального возраста

№ п/п	Показатель	Норма $M \pm m$	Непролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни $M \pm m$	Пролиферативная форма фиброзно-кистозной болезни
1	Площадь одиночных протоков	$5,63 \pm 0,5$	$4,73 \pm 0,78^{**}$	$22,1 \pm 1,8^{*,**}$
2	Площадь групп протоков	$8,43 \pm 0,87$	$15,7 \pm 3,32$	$27,5 \pm 5,33^*$
3	Общая площадь протоков	$14 \pm 1,06$	$20,4 \pm 4,09^{*,**}$	$49,7 \pm 6,67^{*,**}$
4	Площадь железистого поля	$19,2 \pm 1,53$	$10,5 \pm 2,64^{*,**}$	$42,4 \pm 8,12^{*,**}$
5	Площадь стромы	$37,2 \pm 1,3$	$13,7 \pm 1,67^{*,**}$	$18,3 \pm 3,58^{*,**}$
6	Плотность сосудов	$3,03 \pm 0,79$	$4,4 \pm 0,7$	$5,7 \pm 1,87$
7	Содержание лимфоцитов	$0,61 \pm 0,26$	$1,45 \pm 0,36^{**}$	$6,83 \pm 1,1^{*,**}$
8	Содержание фибробластов	$19,0 \pm 1,11^*$	$72,9 \pm 4,48^*$	$82,9 \pm 1,74^*$

Примечания: M – средняя арифметическая; m – ошибка средней арифметической; * – различия достоверны ($p \leq 0,01$) в сравнении с нормой; ** – различия достоверны ($p \leq 0,01$) между двумя формами мастопатии.

гиперпластической трансформации и при нормальном строении ткани грудной железы представлены в таблице.

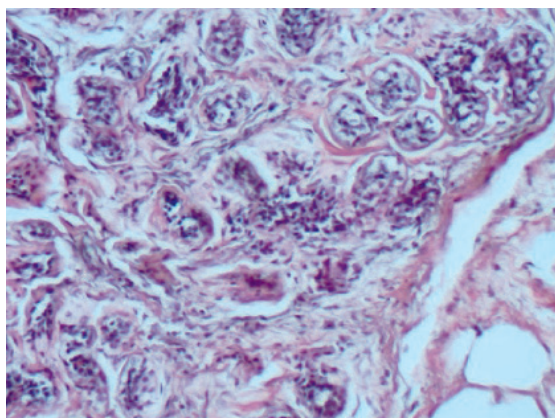


Рис. 1. Атипичная протоковая гиперплазия ($\times 20$)

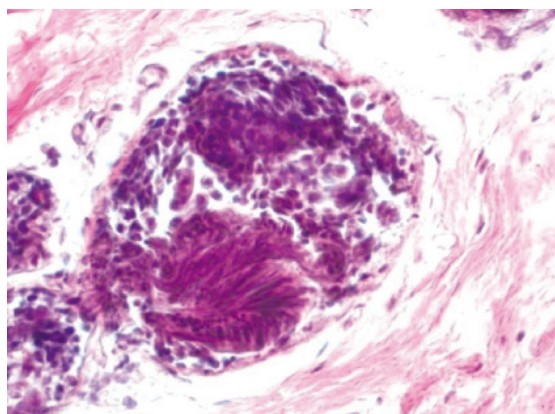


Рис. 2. Очаговый фиброз ($\times 40$)

Выводы

Площадь одиночных протоков и общая площадь протоков была достоверно больше ($p \leq 0,01$) у женщин с пролиферативной формой фиброзно-кистозной мастопатии, чем в группах с нормальным строением железы и непролиферативной формой болезни. Кроме того, у женщин с пролиферативной формой фиброзной болезни отмечали достоверное увеличение площади железистого поля в 4 раза по сравнению с непролиферативной формой, в 2,2 раза в сопоставлении с нормой. Обращало на себя внимание уменьшение площади соединительнотканной стромы в группах патологии. Значительные изменения претерпевала популяция лимфоцитов. У женщин с явлениями пролиферативной мастопатии их процентное содержание было достоверно выше. Вышеуказанные изменения, вероятнее, свидетельствуют о возможной активации

иммунной системы при изучаемых патологических процессах. Кроме того, известно, что по популяционному составу лимфоцитарного вала можно судить о риске злокачественной трансформации [9]. Достоверных различий микроциркуляторного компонента в норме и патологии не было выявлено. Количество фибробластов в группах патологии было значительно выше, чем в тканях интактной железы. Результаты многих исследований доказывают участие фибробластов в патогенезе мастопатии. Благодаря синтезу биологически активных веществ и содействию в сигнальных механизмах межклеточных взаимодействий, они регулируют пролиферативную активность клеток, поддерживают концентрацию гормонов в ткани, нарушение которой ведет к развитию новообразований и возникновению диспластических процессов [8].

Многокомпонентное строение молочной железы, сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливают широкий спектр патологических гистологических форм этого органа. Онкогенез в грудной железе представляет собой сложный многоступенчатый процесс. В результате воздействия физических факторов, химических агентов, эмоционального стресса, гормональной, а также вирусной экспансии в клетке происходят изменения, приводящие к перенапряжению различных биохимических систем. В результате срыва адаптивных механизмов в клетке могут происходить прямые поломки в геноме. Это в свою очередь инициирует процессы изоляции клетки, искажения ее сигнального и генетического аппарата и, как следствие, появляются трансформированные клетки вначале с признаками гиперплазии, а затем дисплазии различной степени тяжести, переходящей в рак *in situ* [14].

Анализ морфофункциональных особенностей тканей молочной железы у женщин в период менопаузы позволил получить новые данные об изменениях характерных для пролиферативной и непролиферативной форм мастопатии, а также сравнить их с гистологической структурой здоровой железы. Суммируя полученные данные по патоморфологическим изменениям грудной железы у женщин менопаузального возраста с явлениями доброкачественной гиперплазии и без нее, можно сказать, что преобразования на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях носят однонаправленный характер и отражают дистрофические и гипертрофические перестройки, происходящие в органе.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 284 с.
2. Ануфриева С.С. Возможности гистологического исследования в диагностике и оценке эффективности лечения дисгормональных гиперплазий молочной железы // Актуальные вопросы хирургии: сб. науч.-практ. работ. – Челябинск: ПИРС, 2004. – Вып. 5. – С. 160–168.
3. Божок АА, Семиглазов ВФ, Семиглазов ВВ и др. Факторы прогноза при раке молочной железы // Совр.онкол. – 2005. – № 7 (1). – С. 4–9.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – Практика, 1999. – 462 с.
5. Ляггина В.П. Первичные опухоли молочной железы // Практическое руководство. – М.: Миклош, 2005. – 332 с.
6. Прилепская В.Н. Швецова О.Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии // Гинекология. – 2000. – № 6. – С. 201–204.
7. Ситко Л.А., Степнов С.С., Никонов В.М., Либман Я.Н., Кудренко С.К., Суздальцева Л.В., Московская Ю.В., Васильева О.В. Структурно – функциональные взаимоотношения иннервации, кровообращения и гормональной регуляции на различных этапах маммогенеза в норме и патологии // Омский научный вестник. – 2003. – № 24, Приложение. – С.147.
8. Филатов А.А. Гормональные нарушения при мастопатии и их коррекция // Сов. Медицина. – 1978. – № 6. – С. 107–110.
9. Хадыров Э.А. Ультраструктурные особенности паренхиматозных клеток молочных желез в норме, при фибroadеноме и при фиброзно-кистозной болезни // Морфологические ведомости. – 2010. – № 1. – С. 102–104.
10. Шамилов Ф.А., Воротников И.К., Вишневецкая Я.В., Сельчук В.Ю., Погодина Е.М., Зернов Д.И., Чхиквадзе Н.В., Тупицын Н.Н. Изучение субпопуляции интрамуральных лимфоцитов у больных раком молочной железы // Онкогинекология. – 2012. – № 4. – С. 53–57.
11. Barron A., Bermejo L., Castro I. Estrogen receptors and the mammary gland // Rev. Invest. Clin. – 1997. – Vol. 49, № 6. – P. 515–528.
12. Tumor-specific VEGF-A and VEGFR2 in postmenopausal hrea cancer patients with long-term follow-up. Implication of a link between VEGF pathway and tamoxifen response / L. Ryden [et al.] // Breast Cancer Res Treat. – 2005. – Vol. 89, № 2. – P. 135–143.
13. Wood B.G. Hormonal regulation of lobulo-alveolar growth, functional differentiation and regression of whone mouse mammary gland in organ culture/ B.G. Wood // Endocr. – 1975. – Vol. 65, № 1. – P.1–6.
14. Zaha D.C., Lazar E. Molecular characterization ofapoptosis by the evaluation of Bcl- 2 in breast cancer. Romanian Journal of Morphology andEmbryology. – 2012. – № 53(1). – P. 155–60.
- monalnih giperplazij molochnoj zhelezy // Aktualnye voprosy hirurgii: sb. nauch.-prakt. rabot. Cheljabinsk: PIRS, 2004. Vyp. 5. pp. 160–168.
3. Bozhok AA, Semiglazov VF, Semiglazov VV i dr. Faktory prognoza pri rake molochnoj zhelezy // Sovr.onkol. 2005. no. 7 (1). pp. 4–9.
4. Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika. Praktika, 1999. 462 p.
5. Letjagina V.P. Pervichnye opuholi molochnoj zhelezy // Prakticheskoe rukovodstvo. M.: Miklosh, 2005. 332 p.
6. Prilepskaja V.N. Shvecova O.B. Dobrokachestvennye zabolevanija molochnyh zhelez: principy terapii // Ginekologija. 2000. no. 6. pp. 201–204.
7. Sitko L.A., Stepnov S.S., Nikonov V.M., Libman Ja.N., Kudrenko S.K., Suzdalceva L.V., Moskovskaja Ju.V., Vasileva O.V. Strukturno funkcionalnye vzaimootnosheniya innervacii, krovoobrashhenija i gormonalnoj reguljacii na razlichnyh jetapah mammogeneza v norme i patologii // Omskij nauchnyj vestnik. 2003. no. 24, Prilozhenie. pp.147.
8. Filatov A.A. Gormonalnye narusheniija pri mastopatii i ih korrekcija // Sov. Medicina. 1978. no. 6. pp. 107–110.
9. Hadyrov Je.A. Ultrastrukturnye osobennosti parenhimatoznyh kletok molochnyh zhelez v norme, pri fibroadenome i pri fibrozno-kistoznoj bolezni // Morfologicheskije vedomosti. 2010. no. 1. pp. 102–104.
10. Shamilov F.A., Vorotnikov I.K., Vishnevskaja Ja.V., Selchuk V.Ju., Pogodina E.M., Zernov D.I., Chhikvadze N.V., Tupicyn N.N. Izuchenie subpopuljacii intramuralnyh limfocitov u bolnyh rakom molochnoj zhelezy // Onkoginekologija. 2012. no. 4. pp. 53–57.
11. Barron A., Bermejo L., Castro I. Estrogen receptors and the mammary gland // Rev. Invest. Clin. 1997. Vol. 49, no. 6. P. 515–528.
12. Tumor-specific VEGF-A and VEGFR2 in postmenopausal hrea cancer patients with long-term follow-up. Implication of a link between VEGF pathway and tamoxifen response / L. Ryden [et al.] // Breast Cancer Res Treat. 2005. Vol. 89, no. 2. pp. 135–143.
13. Wood B.G. Hormonal regulation of lobulo-alveolar growth, functional differentiation and regression of whone mouse mammary gland in organ culture/ B.G. Wood // Endocr. 1975. Vol. 65, no. 1. pp. 1–6.
14. Zaha D.C., Lazar E. Molecular characterization ofapoptosis by the evaluation of Bcl- 2 in breast cancer. Romanian Journal of Morphology andEmbryology. 2012. no. 53(1). pp. 155–60.

References

1. Avtandilov G.G. Medicinskaja morfometrija. M.: Medicina, 1990. 284 p.
2. Anufrieva S.S. Vozmozhnosti gistologicheskogo issledovaniya v diagnostike i ocenke jeffektivnosti lechenija disgor-

Рецензенты:

Абрамзон О.М., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург;

Валов С.Д., д.м.н., профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный университет» Минздрава России, г. Оренбург.