

---

## НОВЫЕ МЕТОДЫ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА\*

И.И. Бабиченко

Кафедра патологической анатомии  
Медицинский факультет  
Российский университет дружбы народов  
*ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198*

В статье рассмотрены результаты исследований опухолей человека с помощью современных иммуногистохимических методов. Данная работа выполнена в рамках инновационной образовательной программы РУДН Национального проекта «Образование»: «Создание комплекса инновационных образовательных программ и формирование инновационной образовательной среды, позволяющих эффективно реализовывать государственные интересы РФ через систему экспорта образовательных услуг».

**Ключевые слова:** иммуногистохимия, опухоли человека.

Иммуногистохимия (ИГХ) — метод выявления точной локализации клеточного или тканевого компонента (антигена) с помощью иммунологических и гистохимических реакций; при этом иммунологический анализ срезов тканей или цитологического материала проводится в условиях сохранения морфологии клеток.

В диагностической практике можно выделить несколько основных областей применения ИГХ: при исследовании опухолей человека с целью определения гистогенеза недифференцированных опухолевых образований, отдаленных метастазов, для дифференцировки различных тканевых компонентов, комплексных опухолей; и целью прогностической оценки дальнейшего течения заболевания и, наконец, при назначении терапии.

Особую ценность иммуногистохимия приобретает, когда имеются трудности в определении гистогенетической принадлежности опухоли на основании изучения рутинных срезов, окрашенных гематоксилин-эозином. При этом нередко используется термин «недифференцированные опухоли». Выявление гистогенеза опухоли необходимо для решения вопроса о тактике лечения и прогностической оценке. Наибольшее клиническое применение в настоящее время ИГХ получила при классификации лейкозов и лимфом. Определенные панели антител позволяют охарактеризовать острые и хронические лейкозы, лимфогранулематоз и различные типы неходжкинских лимфом. Так, используя антитела к общему лейкоцитарному антигену, выявляют лимфомы, а антитела к белкам S-100 и HMB-45 определяют меланомы.

---

\* Данная статья написана в рамках реализации Инновационной образовательной программы РУДН «Создание комплекса инновационных образовательных программ и формирование инновационной образовательной среды, позволяющих эффективно реализовывать государственные интересы РФ через систему экспорта образовательных услуг».

Для иммуногистохимического анализа опухолей и их метастазов применяется широкий спектр маркеров, к которым можно отнести: тканеспецифические белки — белки промежуточных филаментов (ПФ), компоненты базальной мембраны, рецепторы, молекулы клеточной адгезии и др.

Иммуногистохимическое изучение с помощью моноклональных антител белков ПФ в опухолевых клетках различных эпителиальных и мезенхимальных новообразований показало, что в них стойко сохраняются те белки, которые характерны для ПФ нормальных клеток, явившихся источником развития данной опухоли, причем сохранность белков не зависит от степени анаплазии опухолевых клеток и зрелости новообразования в целом. Таким образом, выявление ПФ в опухолевых клетках с помощью специфических антител к различным ПФ позволяет определить эпителиальное, мезенхимальное или нейроэктодермальное происхождение опухолевых клеток, поставить диагноз и назначить адекватное лечение.

Иммуногистохимические исследования с целью оценить органоспецифичность отдаленных метастазов проводятся с использованием набора антител, характеризующих антигенные свойства клеток различных органов: в частности, антитела к PSA выявляют рак простаты; наличие в опухолевой ткани рецепторов к эстрогенам и прогестерону позволяет сделать предположение о метастазе из молочной железы или эндометрия; антитела к тиреоглобулину выявляют опухолевые клетки фолликулярного рака щитовидной железы. Большую помощь в определении органной принадлежности метастазов оказывают антитела к различным цитокератинам.

С целью прогностической оценки заболевания, предсказания биологического поведения опухоли, появления метастазов, эффективности терапии проводят исследование пролиферативной активности (Ki-67), выраженности ангиогенеза, определение рецепторов факторов роста (продукты онкогенов her-2/neu при раке молочной железы), выявление рецепторов к стероидным гормонам, изучение степени анаплазии клеток (мутантный белок гена p53).

С целью практического применения основ молекулярной диагностики опухолевого роста на кафедре проводились исследования гормонально-зависимых новообразований различной локализации. В работе И.И. Фроловой [7—9] было проведено комплексное иммуногистохимическое исследование экспрессии эстрогеновых рецепторов, факторов апоптоза P53 и BCL2, пролиферативной активности (с помощью Ki-67) в клетках многослойного плоского эпителия шейки матки при предраковых изменениях эктоцервикса.

Было показано, что по мере нарастания неопластических процессов в эпителии шейки матки от ЦИН I до ЦИН III экспрессия продуктов гена p53 и количество клеток с положительной ядерной реакцией на Ki-67 увеличивается, а экспрессия BCL-2 и количество эстрогеновых рецепторов уменьшается. При ЦИН III практически все неопластические клетки эпителия были лишены рецепторов к эстрогенам. Таким образом, при неопластической трансформации клеток эктоцервикса их чувствительность к эстрогенам снижается, тем не менее гиперэстрогению можно рассматривать как один из факторов, способствующих формированию опухолевых поражений шейки матки.

Подобные исследования в неизмененном эндометрии женщин, а также при гиперпластических и неопластических процессах были проведены в работах М.Х. Ашхаб [1, 5] и В.А. Ковязина [4]. При анализе экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в эпителии желез в каждую из семи стадий менструального цикла женщин был подтвержден циклический характер экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в ядрах эпителиальных клеток. Показано, что биологическое действие стероидных гормонов на эндометрий определяется уровнем рецепторов к эстрогенам и прогестерону в клетках желез: высокая чувствительность эпителия желез к эстрогенам в течение фазы пролиферации стимулирует развитие секреторного аппарата клетки для его дальнейшей функции в фазе секреции, в свою очередь увеличение чувствительности железистого эпителия к прогестерону в секреторную фазу цикла тормозит пролиферацию тканей, вызванную эстрадиолом, и способствует развитию секреторной активности эндометрия.

Сопоставление полученных результатов при изучении неизмененного и неопластического эндометрия показало, что при неизмененном пролиферативном эндометрии и при простой гиперплазии более 90% клеток желез содержат рецепторы к стероидным гормонам, при неопластической трансформации наблюдается увеличение числа атипичных железистых клеток с низким содержанием рецепторов к эстрогенам и прогестерону.

Таким образом, на пути неопластической трансформации клетки эндометрия также, как и эктоцервикса, утрачивают способность к восприятию стероидных гормонов. В анапластических тканях эндометрия наблюдается увеличение числа желез, содержащих атипичные клетки без рецепторов к эстрогенам и прогестерону.

Особенности дифференцировки эпителиальных клеток предстательной железы человека в процессе онкогенеза были изучены С.З. Раад, Л.В. Гундоровой [2, 3] и Р.В. Савковым [6]. В работах проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии антигенов андрогеновых рецепторов и факторов, связанных с апоптозом в эпителиальных клетках предстательной железы человека с различной степенью анаплазии. Установлено, что подобный подход к изучению онкологических заболеваний предстательной железы человека позволяет четко дифференцировать такие заболевания как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), простатическая интраэпителиальная неоплазия и аденокарцинома (АК). Доброкачественные процессы в секреторном эпителии простаты характеризуются наличием рецепторов к андрогенам в ядрах клеток. Для злокачественных новообразований характерно снижение количества ядерных рецепторов к андрогенам.

В работе Р.В. Савкова [6] получены результаты иммуногистохимических исследований рецепторов к андрогенам в биопсийном материале от пациентов с различным клиническим течением ДГПЖ и АК.

В результате проведенных исследований было выявлено, что у пациентов без прогрессирования ДГПЖ отмечается интенсивное окрашивание 70—90% ядер железистых клеток на андрогеновые рецепторы. В случае прогрессирования, количество окрашенных ядер уменьшалось и составляло — 20—40%.

При исследовании пациентов с АК простаты, в случае отсутствия резкого прогрессирования заболевания, средние показатели окрашивания ядер эпителиальных клеток составляли 40—70%. В случаях прогрессирования АК среднее количество окрашенных ядер соответствовало 15—30%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что по мере нарастания клеточной атипии в эпителии эктоцервикса, эндометрия и предстательной железы человека уменьшается число клеток, экспрессирующих рецепторы к стероидным гормонам. Это проявляется в возрастающей автономности опухолевых клеток и снижении их чувствительности к гормональным влияниям. Кроме того, соотношение количества клеток, обладающих рецепторами и без них, имеет прогностическое значение для определения эффективности антиандрогеновой или антиэстрогеновой терапии.

С целью выявления иммуногистохимических критериев, объективно отражающих степень злокачественности и стадию рака мочевого пузыря (РМП), аспирантом кафедры И.А. Шалавиным и урологом С.А. Осиповым [10] были изучены экспрессия ПФ-компонента цитоскелета СК 20 и белков-регуляторов клеточного цикла P53, Ki-67.

Показано, что СК20 является молекулярным маркером, характеризующим наличие инвазивного роста опухолей мочевого пузыря. Перспективность использования антител к данному белку в качестве маркера определяется тем, что патологический тип его экспрессии связан с риском развития раннего рецидива РМП, так как он отмечается в 95% инвазивных карцином (T1-T2) по сравнению с 53% опухолей без инвазии (Ta). Таким образом, патологический тип экспрессии СК20 является признаком инвазивного РМП, и в комплексе с клиническими и морфологическими критериями он может быть использован для верификации инвазии опухоли. Почти во всех уротелиальных опухолях нами выявлено большое количество клеток с положительной к P53 иммуногистохимической реакцией, при этом статистически значимые различия отмечались в интенсивности окрашивания опухолей с низкой и высокой степенью злокачественности. Ki-67 является надежным индикатором опухолевой пролиферации, глубины инвазии, степени злокачественности, прогрессии и рецидива РМП. В иммуногистохимических исследованиях показатель — процент позитивно окрашенных на Ki-67 клеток — позволил достоверно различить неинвазивные и инвазивные опухоли, при этом данный показатель значительно возрастал по мере увеличения глубины инвазии.

В наших исследованиях РМП интенсивность окрашивания ядер с помощью антител к белку P53 позволяет оценить степень злокачественности опухолевых клеток, а патологический тип экспрессии СК 20 и высокий процент позитивно окрашенных ядер на белок Ki-67 характеризует инвазивные уротелиальные опухоли. Применение панели из антител к P53, Ki-67 и СК20 можно рекомендовать для патогистологического исследования биопсийного и операционного материала уротелиальных опухолей с целью объективизации их диагностики и прогнозирования клинического течения.

Таким образом, ИГХ представляет ценный современный метод диагностики, позволяющий определить гистогенез, степень пролиферативной активности и анаплазии опухолевых клеток, охарактеризовать прогноз и предложить адекватные методы лечения пациентов. Однако не следует и преувеличивать возможности данного метода при лечении конкретного пациента. ИГХ является только дополнительной методикой исследования, и ее результаты должны быть интерпретированы в контексте с другими данными обследования, включая клинические.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Аихаб М.Х., Владимирцева А.Л., Шелястина Н.Н., Бабиченко И.И.* Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эндометрии женщин в ходе нормального менструального цикла // Вестник РУДН, серия «Медицина». — 2002. — № 1. — С. 54—59.
- [2] *Гундорова Л.В., Бабиченко И.И.* Экспрессия антиапоптозного белка BCL-2 в эпителиальных клетках предстательной железы человека с различной степени неоплазии // Вестник РУДН, серия «Медицина». — 2002. — № 4. — С. 93—95.
- [3] *Гундорова Л.В., Шелястина Н.Н., Бабиченко И.И.* Корреляция между Gleason score и андроген-рецепторами при раках предстательной железы // Вестник РУДН, серия «Медицина». — 2002. — № 4. — С. 96—98.
- [4] *Ковязин В.А., Костянян И.А., Драницына С.М., Бабиченко И.И.* Иммуногистохимическое исследование экспрессии факторов апоптоза в железистых клетках нормального пролиферативного, гиперпластического и неопластического эндометрия // Вестник РУДН, серия Медицина. — 2005. — Т. 29. — № 1. — С. 65—70.
- [5] *Лысенко О.Н., Аихаб М.Х., Стрижова Н.В., Бабиченко И.И.* Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов к стероидным гормонам при гиперпластических процессах в эндометрии // Архив патологии. — 2004. — Т. 66. — № 2. — С. 7—10.
- [6] *Савков Р.В., Бабиченко И.И.* Иммуногистохимические исследования рецепторов к андрогеновым гормонам в опухолях предстательной железы человека // Вестник РУДН, серия «Медицина». — 2004. — № 3. — С. 105—106.
- [7] *Фролова И.И., Бабиченко И.И.* Клинико-морфологические исследования дискератозов и предрака шейки матки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2003. — Т. 2. — № 3. — С. 19—24.
- [8] *Фролова И.И., Бабиченко И.И., Местергази Г.М.* Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дискератозы шейки матки. — М.: Издательский дом «Династия», 2004.
- [9] *Фролова И.И., Местергази Г.М., Радзинский В.Е., Шелястина Н.Н., Бабиченко И.И.* Иммуногистохимические исследования дискератоза и неопластических изменений экзоцервикса при системной гинекологической патологии // Архив патологии. — 2002. — Т. 64. — № 6. — С. 23—26.
- [10] *Шалавин И.А., Оситов С.А., Самойлов М.В., Бабиченко И.И.* Иммуногистохимические критерии стадии и степени злокачественности различных уротелиальных опухолей мочевого пузыря / Материалы VIII Международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации». — М.: Изд-во РУДН, 2007. — С. 695—696.

## **NEW METHODS OF IMMUNOHISTOCHEMICAL DIAGNOSTIC OF TUMOR GROWS**

**I.I. Babichenko**

Department of Pathological Anatomy  
People's Friendship University of Russia  
*Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198*

Complex immunohistochemical investigation of ectocervix, endometrium, prostate and urothelial tumors allows to indicate the beginning of the neoplastic changes in epithelial cells and to suppose the prognosis for patients.

This research has performed in according to innovative program of People's Friendship University of Russia national project «Education».

**Keywords:** Immunohistochemistry, ectocervix, endometrium, prostate, urothelium.