Равшанова Насиба Бердиевна – соискатель
Шакиров Сардор Абдусаминович – к.м.н., доцент
Ферганский медицинский институт общественного здоровья (Фергана, Узбекистан)

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПРЕССИИ Ki-67, CD45 и p53 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация. *В статье представлены результаты иммуногистохимической оценки ткани молочной железы при хроническом воспалении с использованием маркеров Ki-67, CD45 и p53. Установлены особенности пролиферативной активности, локального иммуноклеточного ответа и клеточной регуляции при хронических воспалительных процессах молочной железы. Показано, что изменения экспрессии исследованных маркеров отражают модификацию пролиферативной активности, выраженность иммуноклеточной инфильтрации и особенности механизмов клеточного контроля. Полученные данные подтверждают значимость иммуногистохимического подхода в комплексной морфологической диагностике хронических воспалительных поражений молочной железы.*

Ключевые слова: *молочная железа, хроническое воспаление, иммуногистохимия, Ki-67, CD45, p53, пролиферация.*

Ravshanova Nasiba Berdievna – mustaqil tadqiqotchisi
Shakirov Sardor Abdussaminovich – t.f.n., dotsent
Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti (Farg‘ona, O‘zbekiston)

SUT BEZINING SURUNKALI YALLIG‘LANISHIDA Ki-67, CD45 VA p53 EKSPRESSIYASINING IMMUNOGISTOKIMYOVIY XUSUSIYATLARI

Annotatsiya. *Maqolada sut bezining surunkali yallig‘lanishida Ki-67, CD45 va p53 markerlari yordamida to‘qimalarni immunogistokimyoviy baholash natijalari keltirilgan. Sut bezidagi surunkali yallig‘lanish jarayonlarida proliferativ faollik, mahalliy immun hujayraviy javob va hujayraviy regulyatsiyaning o‘ziga xos jihatlari aniqlangan. Tadqiq etilgan markerlar ekspressiyasidagi o‘zgarishlar proliferativ faollikning o‘zgarishi, immun hujayraviy infiltratsiyaning yaqqolligi hamda hujayra nazorati mexanizmlarining xususiyatlarini aks ettirishi ko‘rsatildi. Olingan ma’lumotlar sut bezining surunkali yallig‘lanishli zararlanishlarini kompleks morfologik tashxislashda immunogistokimyoviy yondashuvning muhimligini tasdiqlaydi.*

Kalit so‘zlar: *sut bezi, surunkali yallig‘lanish, immunogistokimyo, Ki-67, CD45, p53, proliferatsiya.*

Ravshanova Nasiba Berdievna – independent researcher
Shakirov Sardor Abdussaminovich – Ph.D., associate professor
Fergana Medical Institute of Public Health (Fergana, Uzbekistan)

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF Ki-67, CD45, AND p53 EXPRESSION IN CHRONIC BREAST INFLAMMATION

Abstract. *This article presents the results of an immunohistochemical assessment of breast tissue in chronic inflammation using Ki-67, CD45, and p53 markers. We established the characteristics of proliferative activity, local immunocellular response, and cellular regulation in chronic inflammatory processes of the breast. It was shown that changes in the expression of the studied markers reflect modifications in proliferative activity, the severity of immunocellular infiltration, and features of cellular control mechanisms. The data obtained confirm the significance of the immunohistochemical approach in the comprehensive morphological diagnosis of chronic inflammatory breast lesions.*

Keywords: *breast, chronic inflammation, immunohistochemistry, Ki-67, CD45, p53, proliferation.*

Введение. Изучение хронических воспалительных процессов молочной железы в настоящее время приобретает особую значимость в связи с необходимостью уточнения их биологического потенциала, морфогенетических особенностей и роли в формировании пролиферативных изменений ткани. Длительно персистирующее воспаление сопровождается не только клеточной инфильтрацией и реактивной перестройкой тканевых структур, но и сложными изменениями локального тканевого микроокружения, включающими ремоделирование стромы, нарушения межклеточных взаимодействий, сдвиги в

пролиферативной активности и изменения механизмов клеточной регуляции. В этой связи хроническое воспаление молочной железы следует рассматривать не как изолированный локальный процесс, а как многофакторное патологическое состояние, затрагивающее как эпителиальный, так и стромально-иммунный компоненты ткани. [9, 10].

Особую актуальность данная проблема приобретает в патоморфологической практике, поскольку хронические воспалительные изменения молочной железы нередко сопровождаются морфологической неоднородностью и могут создавать значительные трудности при дифференциальной диагностике воспалительных, гиперпластических и отдельных пролиферативных поражений [6, 7, 8]. В подобных условиях особое значение приобретает применение методов, позволяющих оценивать не только структурные, но и функциональные характеристики ткани. Одной из наиболее информативных методик в этом отношении является иммуногистохимическое исследование, дающее возможность уточнить особенности клеточной активности, выраженность локального иммуноклеточного ответа и состояние регуляторных механизмов в очаге хронического воспаления.

Наибольший интерес при изучении указанных процессов представляют маркеры Ki-67, CD45 и p53. Маркер Ki-67 используется для оценки пролиферативной активности клеток и позволяет судить о степени вовлеченности эпителиального компонента в процессы реактивной и патологической перестройки. CD45 характеризует выраженность локального иммуноклеточного ответа и отражает степень участия лейкоцитарного звена в поддержании хронического воспаления. [1, 2, 4] Маркер p53 имеет важное значение для оценки состояния клеточной регуляции, поскольку позволяет косвенно судить о нарушениях механизмов контроля клеточного цикла и адаптационно-компенсаторных реакциях ткани в условиях длительного повреждения. Комплексное изучение экспрессии указанных маркеров позволяет более глубоко охарактеризовать биологические особенности хронического воспаления молочной железы и расширяет диагностические возможности современной морфологии.

Цель исследования. Изучить особенности иммуногистохимической экспрессии маркеров Ki-67, CD45 и p53 при хроническом воспалении молочной железы и определить их значение для оценки пролиферативной активности, локального иммуноклеточного ответа и нарушений клеточной регуляции.

Материалы и методы. Исследование выполнено на биопсийном и операционном материале молочной железы. Морфологическую оценку проводили с использованием стандартных гистологических методов, а также иммуногистохимического исследования с применением маркеров Ki-67, CD45 и p53.

Таблица 1.

Иммуногистохимические маркеры и принципы их оценки

Маркер	Клеточная локализация	Оцениваемый параметр	Диагностическое значение
Ki-67	Ядра эпителиальных клеток	Доля ядерно-позитивных клеток	Оценка пролиферативной активности эпителиального компонента
CD45	Клетки воспалительного инфильтрата, преимущественно стромальные, перидуктальные и перилобулярные зоны	Интенсивность и распространенность иммуноклеточной инфильтрации	Характеристика локального иммуноклеточного ответа
p53	Ядра эпителиальных клеток	Наличие, интенсивность и распространенность ядерной экспрессии	Оценка регуляторных сдвигов при хроническом повреждении ткани

Иммуногистохимические препараты анализировали с учетом локализации окрашивания, интенсивности иммунореакции, доли позитивных клеток, степени распространенности экспрессии и особенностей ее тканевого распределения. При оценке Ki-67 определяли долю ядерно-позитивных эпителиальных клеток как показатель пролиферативной активности; при исследовании CD45 учитывали выраженность лейкоцитарного компонента воспалительного инфильтрата и его распределение в стромальных, перидуктальных и перилобулярных зонах; при оценке p53 анализировали наличие ядерной экспрессии, интенсивность окрашивания и удельный вес позитивных клеток для характеристики нарушений клеточной регуляции. Иммуногистохимические результаты интерпретировали не изолированно, а в сопоставлении с общей морфологической картиной хронического воспаления, включая состояние эпителиального

и стромального компонентов, характер клеточной инфильтрации, степень фиброза и выраженность структурной перестройки ткани. В отдельных наблюдениях количественную оценку экспрессии выполняли с применением цифрового анализа изображений в программе QuPath 0.5.1; препараты оценивали после окрашивания с использованием DAB-хромогена при увеличении ×200.

Результаты и обсуждение. Иммуногистохимический анализ показал, что хроническое воспаление молочной железы сопровождается функционально значимыми изменениями эпителиального и иммуноклеточного компонентов ткани. При оценке экспрессии Ki-67 установлено снижение пролиферативной активности эпителиальных клеток по сравнению с условно нормальной тканью: в норме экспрессия Ki-67 составляла 10,82% в 32 года и 9,12% в 62 года, тогда как при хроническом воспалении соответствующие показатели снижались до 5,34% и 4,48%. Эти данные свидетельствуют о том, что в условиях хронического воспаления активные пролиферативные процессы не доминируют, а структурная перестройка ткани в большей степени определяется реактивно-ремоделирующими изменениями.

Таблица 2.

Сравнительная экспрессия Ki-67, CD45 и p53 в норме и при хроническом воспалении

Маркер	32 года, норма	62 года, норма	32 года, хроническое воспаление	62 года, хроническое воспаление
Ki-67, %	10,82	9,12	5,34	4,48
CD45, %	7,61	9,98	21,97	23,65
p53, %	11,4	9,77	2,20	3,80

**Примечание. Снижение Ki-67 при хроническом воспалении отражает уменьшение пролиферативной активности эпителиального компонента, повышение CD45 свидетельствует об усилении локального иммуноклеточного ответа, а умеренные показатели p53 указывают на регуляторные сдвиги без признаков грубого неопластического профиля.*

Полученные данные согласуются с современными представлениями о том, что в условиях хронического тканевого повреждения пролиферативная активность эпителиального компонента не всегда возрастает, а может изменяться в зависимости от характера реактивно-ремоделирующих процессов и локального микроокружения [2, 3].

Экспрессия CD45 позволила более точно охарактеризовать особенности локального иммуноклеточного ответа. В условно нормальной ткани молочной железы уровень CD45 составлял 7,61% в 32 года и 9,98% в 62 года, тогда как при хроническом воспалении он возрастал до 21,97% и 23,65% соответственно. Наиболее выраженная экспрессия CD45 определялась в стромальных, перидуктальных и перилобулярных зонах, что подтверждает активное участие иммунокомпетентных клеток в поддержании хронического воспалительного процесса. Выраженная экспрессия CD45 в воспалительном инфильтрате соответствует литературным данным о роли иммуноклеточного микроокружения в поддержании хронического воспаления и тканевого ремоделирования [4, 5, 7].

Изучение экспрессии p53 показало, что хроническое воспаление сопровождается изменениями клеточной регуляции, однако в большинстве наблюдений экспрессия данного маркера носила локальный, слабый или умеренный характер. Это позволяет расценивать выявленные изменения прежде всего, как проявление клеточного стресса, адаптационно-компенсаторных реакций и регуляторных сдвигов в условиях длительного повреждения ткани, а не как признак грубого неопластического профиля. В связи с этим интерпретация p53 должна осуществляться только в комплексе с морфологическими, гистохимическими и пролиферативными характеристиками ткани. Такая интерпретация соответствует данным литературы, согласно которым изменения регуляторных маркеров в условиях хронического воспаления следует оценивать в комплексе с морфологическими и пролиферативными характеристиками ткани, не отождествляя их автоматически с неопластической трансформацией [6, 8, 9].

Сопоставление иммуногистохимических данных с морфологической картиной позволило установить, что хроническое воспаление молочной железы характеризуется одновременным существованием воспалительной инфильтрации, тканевой перестройки и изменений в системе клеточного обновления. Следовательно, комплексный анализ экспрессии Ki-67, CD45 и p53 расширяет возможности патоморфологической интерпретации хронического воспалительного процесса и повышает объективность его оценки при исследовании биопсийного и операционного материала.

Выводы.

1. Иммуногистохимическое исследование позволяет существенно расширить морфологическую характеристику хронического воспаления молочной железы и уточнить функциональное состояние эпителиального и иммуноклеточного компонентов ткани.

2. Экспрессия Ki-67 отражает особенности пролиферативной активности эпителиального компонента и может использоваться для оценки характера клеточного обновления в условиях хронического воспаления.

3. Маркер CD45 объективизирует выраженность локального иммуноклеточного ответа и степень воспалительной инфильтрации ткани, позволяя уточнить участие клеток воспалительного ряда в поддержании хронического процесса.

4. Экспрессия p53 характеризует изменения механизмов клеточной регуляции при длительном повреждении ткани молочной железы и должна интерпретироваться в комплексе с морфологическими и иммуногистохимическими данными.

5. Комплексная оценка маркеров Ki-67, CD45 и p53 повышает информативность патоморфологического исследования и расширяет возможности интерпретации биопсийного и операционного материала при хронических воспалительных процессах молочной железы.

Практическое значение. Включение иммуногистохимического исследования Ki-67, CD45 и p53 в алгоритм морфологической оценки хронических воспалительных процессов молочной железы способствует повышению точности диагностики, позволяет более полно охарактеризовать биологические особенности процесса и обосновывает целесообразность комплексного диагностического подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet. 2001. Vol. 357, No. 9255. P. 539-545.

2. Vendramini-Costa D.B., Carvalho J.E. Molecular Link Mechanisms between Inflammation and Cancer. Curr Pharm Des. 2012. Vol. 18, No. 26. P. 3831-3852.

3. Ham M., Moon A. Inflammatory and microenvironmental factors involved in breast cancer progression. Arch Pharm Res. 2013. Vol. 36, No. 12. P. 1419-1431.

4. Tower H., Ruppert M., Britt K. The Immune Microenvironment of Breast Cancer Progression. Cancers (Basel). 2019. Vol. 11, No. 9. Article 1375.

5. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. Immunity. 2016. Vol. 44, No. 3. P. 450-462.

6. D'Alfonso T.M., Ginter P.S., Shin S.J. A Review of Inflammatory Processes of the Breast with a Focus on Diagnosis in Core Biopsy Samples. J Pathol Transl Med. 2015;49(4):279-287. doi:10.4132/jptm.2015.06.11.

7. Cheng L., Reddy V., Solmos G., Watkins L., Cimbaluk D., Bitterman P., Ghai R., Gattuso P. Mastitis, a Radiographic, Clinical, and Histopathologic Review. Breast J. 2015;21(4):403-409. doi:10.1111/tbj.12430.

8. Amin A.L., Purdy A.C., Mattingly J.D., Kong A.L., Termuhlen P.M. Benign breast disease. Surg Clin North Am. 2013;93(2):299-308. doi: 10.1016/j.suc.2013.01.001.

9. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. Obstet Gynecol Clin North Am. 2013;40(3):459-473. doi: 10.1016/j.ogc.2013.05.004.

10. AbdelHadi M.S.A., Bukhari H.A. Breast infections in non-lactating women. J Family Community Med. 2005;12(3):133-137.