

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-82-89>
УДК 576.31.017.35:618.19-006.6-039.36-02

Морфологические особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации и ее влияние на опухолевую прогрессию рака молочной железы

Р.Б. Кондратюк¹, И.С. Греков¹, Д.С. Швороб¹, Е.А. Селезнёв²

¹ Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, 283003, Донецкая Народная Республика, Донецк, пр. Ильича, 16

² Амвросиевская центральная районная больница, 283003, Донецкая Народная Республика, Амвросиевка, ул. Мичурина, 4

Аннотация

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости среди всех злокачественных новообразований у женщин. Прогноз течения заболевания зависит от степени опухолевой прогрессии, включающей в себя наличие эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), степень инвазии, пролиферативный индекс, сохранение или отсутствие рецепторов к эстрогену, прогестерону и эпидермальному фактору роста.

Цель: исследование иммуногистохимической и морфологической характеристики эпителиально-мезенхимальной трансформации РМЖ.

Материал и методы. Иммуногистохимическое исследование с антителами к AE1/AE3, HMW, CK18, Snail, HER2/neu, E-cadherin, Vimentin, α -SMA, CD34, Ki-67 и p63 проводилось в отношении 60 случаев РМЖ у пациенток разных возрастных категорий. Нативные препараты окрашивали пикрофуксином по ван Гизону альциановым синим. Клетки воспалительного инфильтрата исследовали к антителам CD45, CD3, CD4, CD8, CD20, CD68.

Результаты. В протоковом раке положительная экспрессия к эстрогену и прогестерону встречалась в 82,7 и 86,3% соответственно, индекс пролиферации составил до 66,6%, а p-53 был положителен в 97% случаев. В дольковом раке положительная экспрессия к эстрогену и прогестерону наблюдалась в 83,4 и 66,6% соответственно, индекс пролиферативной активности на уровне был 50%, а p-53 был положителен в 66,6% случаев. Положительная умеренная экспрессия HER-2/neu определялась в 47% протокового и 50% долькового рака. Эстроген играет важную роль в развитии инвазивной формы РМЖ, ведет к опухолевой прогрессии и способствует эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ). ЭМТ, в свою очередь, приводит к экспрессии E-cadherin, связанным с более худшим прогнозом выживаемости. ЭМТ опосредованно приводит к интенсификации ангиогенеза, а наличие большого количества новообразованных сосудов увеличивает риск метастазирования. Гистохимическими методами было определено разрастание волокнистой соединительной ткани вокруг инвазивно растущих комплексов рака. Клетки, располагающиеся перифокально, имели вид фибробластов, иммуногистохимически умеренно экспрессировали Vimentin и слабо – панцитокератин, что доказывало опухолевую природу клеток и приобретение ими мезенхимальных особенностей. Воспалительный инфильтрат по периферии опухолевого роста состоял преимущественно из Т- и В-лимфоцитов, а вокруг комплексов рака – из В-лимфоцитов и макрофагов.

Заключение. Исследование иммуногистохимического фенотипа опухоли позволит назначать адекватную полихимиотерапию и определить прогноз течения заболевания.

Ключевые слова:	рак молочной железы, эпителиально-мезенхимальная трансформация, иммуногистохимия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом при ГОУ ВПО ДонНМУ им. М. Горького (протокол № 110 от 04.04.2021 г.)
Для цитирования:	Кондратюк Р.Б., Греков И.С., Швороб Д.С., Селезнёв Е.А. Морфологические особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации и ее влияние на опухолевую прогрессию рака молочной железы. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.</i> 2023;38(1):82–89. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-82-89 .

Morphological features of epithelial-mesenchymal transformation and its effect on tumor progression of breast cancer

Roman B. Kondratyuk¹, Ilya S. Grekov¹, Danil S. Shvorob¹, Evgenii A. Seleznev²

¹ Donetsk National Medical University named for M. Gorky, 16, Ilyich str., Donetsk, 283003, Donetsk People's Republic

² Amvrosievsky Central District Hospital, 4, Michurina str., Amvrosievka, 283003, Donetsk People's Republic

Abstract

Introduction. Breast cancer is in the first place in the structure of morbidity among all malignant neoplasms in women. The prognosis of the disease depends on the tumor degree, including the presence of epithelial-mesenchymal transformation (EMT), the degree of invasion, the proliferative index, the preservation or absence of estrogen, progesterone, and epidermal growth factor receptors.

Aim: To study the immunohistochemical and morphological characteristics of the epithelial-mesenchymal transformation of breast cancer.

Material and Methods. Immunohistochemical study with antibodies to AE1/AE3, HMW, CK18, Snail, HER2/neu, E-cadherin, Vimentin, α -SMA, CD34, Ki-67 and p63 was performed in 60 patients of different age with breast cancer. Native preparations were stained with picrofuchsin according to van Gieson Alcian blue. Inflammatory infiltrate cells were examined for antibodies CD45, CD3, CD4, CD8, CD20, CD68.

Results. In ductal carcinoma, positive expression for estrogen and progesterone was found in 82.7% and 86.3%, respectively, the proliferation index ranged before 66.6%, and p-53 was positive in 97%. In lobular cancer, positive expression to estrogen and progesterone was observed in 83.4% and 66.6%, respectively, the index of proliferative activity at the level of 50%, and p-53 was positive in 66.6%. Positive moderate expression of HER-2/neu was determined in 47% of ductal and 50% of lobular cancers. Estrogen plays an important role in the development of invasive breast cancer, leads to tumor progression and contributes to EMT. EMT, in turn, leads to the expression of E-cadherin associated with a worse survival prognosis. EMT indirectly leads to the intensification of angiogenesis, and the presence of a large number of newly formed vessels increases the risk of metastasis. Histochemical methods were used to determine the growth of fibrous tissue around invasively growing cancer complexes. Cells located perifocally looked like fibroblasts, immunohistochemically moderately expressed Vimentin and weakly expressed pancytokeratin, which proved the tumor nature of the cells and the acquisition of mesenchymal features by them. The inflammatory infiltrate along the periphery of the tumor growth consisted mainly of T- and B-lymphocytes, and around the cancer complexes - of B-lymphocytes and macrophages.

Conclusion. The study of the immunohistochemical tumor phenotype will make it possible to prescribe adequate polychemotherapy and determine the prognosis of the course of the disease.

Keywords:	breast cancer, epithelial-mesenchymal transformation, immunohistochemistry.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of M. Gorky Donetsk National Medical University (protocol No. 110 from 04.04.2021).
For citation:	Kondratyuk R.B., Grekov I.S., Shvorob D.S., Seleznev E.A. Morphological features of epithelial-mesenchymal transformation and its effect on tumor progression of breast cancer. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(1):82–89. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-82-89 .

Введение

Как известно, рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему занимает лидирующие позиции в общей смертности среди женского населения во всем мире. Зачастую опухоль молочной железы манифестирует в период постменопаузы, однако не исключено его развитие и у женщин молодого возраста. Огромное значение в развитии

и прогрессии новообразования играет эпителиально-мезенхимальная трансформация, характеризующаяся смешанной эпителиального фенотипа опухоли на мезенхимальный. Это во многом определяет особенности поведения опухолевых клеток, способность к метастазированию и приобретению ряда других, потенциально новых свойств. Поэтому определение ранних признаков такой трансдук-

ции является просто необходимым. Современная морфологическая диагностика опухолей требует не только верификации гистологического варианта и степени дифференцировки новообразования, но и обязательной оценки прогноза течения болезни, а также предполагаемого ответа на терапию, представление о которых можно получить с помощью иммуногистохимических методов исследования [1–3]. При РМЖ наиболее важными прогностическими показателями являются экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону, маркеру пролиферации Ki-67, p-53 и рецептору эпидермального фактора роста (HER2/neu).

Рецепторы эстрогена и прогестерона, относящиеся к группе стероидных рецепторов, играют решающую роль в нормальном развитии молочной железы и экспрессируются в наиболее распространенных подтипах злокачественных новообразований молочной железы. Именно наличие рецепторов к эстрогену в опухоли свидетельствует о ее потенциальной чувствительности к препаратам антиэстрогенового ряда, медикаментозной или хирургической кастрации. В свою очередь прогестероновые рецепторы являются первым необходимым звеном реакции клетки на прогестины и определяют ее чувствительность к соответствующим препаратам. Синтез прогестин в клетках опухоли молочной железы индуцируется эстрогенами. Гормонозависимые опухоли молочной железы, содержащие один или оба типа рецепторов, имеют более благоприятное течение, послеоперационный прогноз, эффект гормонального лечения у них отмечается в 60–81% (два рецептора) и 41% наблюдений (один рецептор) [4–7].

Изучение Ki-67 (маркера пролиферации), экспрессирующегося во всех клетках, вышедших из G₀-фазы, представляется актуальным и позволяет определить именно «скрытый» пролиферативный потенциал данной опухоли, а также судить о степени ее злокачественности. Положительная реакция с маркером Ki-67 является достоверным прогностическим фактором для проведения более агрессивной лучевой и химиотерапии. Установлена корреляция между количеством клеток, экспрессирующих Ki-67, и степенью злокачественности опухоли, а также митотическим потенциалом [8, 9].

Чем выше в опухоли экспрессия мутантного типа p53 (протеин, «имитирующий» свойства природного p53, блокирующий апоптоз в опухоли), тем более агрессивное поведение свойственно для РМЖ: короткий безметастазный и безрецидивный период, худший прогноз и, следовательно, более «жесткая» терапия при выборе схемы лечения [10, 11].

Значимым фактором опухолевого роста, способным стимулировать рост как опухоли, так и стромы, является белок HER-2/neu [8, 9, 12]. Прогностическая ценность этого маркера заключается в следующем: при позитивном HER-2/neu-статусе пятилетняя выживаемость составляет 58%, при негативном – 77%; при наличии метастазов эти показатели составляют 31 и 61% соответственно. Также сверхэкспрессия HER-2/neu свидетельствует о резистентности опухоли к проводимой химиотерапии. Несомненно, весь диагностический спектр исследований напрямую зависит от формы, стадии и степени дифференцировки новообразования, однако своевременная и правильная диагностика поможет выбрать наиболее оптимальную стратегию лечения, что значительно улучшит прогноз и выживаемость таких больных.

Цель исследования: изучение иммуногистохимического статуса и морфологических характеристик эпителиально-мезенхимального перехода протокового и долькового форм РМЖ.

Материал и методы

Были обследованы 60 женщин с РМЖ в возрасте от 21 до 80 лет: из них на первый период зрелого возраста пришлось 2 женщины, на второй период – 44, на пожилой возраст – 26, старческий возраст – 2. При уточнении формы рака у 53 женщин выявлен протоковый РМЖ, у 7 – дольковый.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием моноклональных антител к панцитокератину AE1/AE3, высокомолекулярному цитокератину (HMW), цитокератину 18, который является прямой мишенью Snail, а также к рецептору эпидермального фактора роста HER2/neu (c-erb B2), E-кадгерину, виментину, альфа-гладкомышечному актину, Ki-67 (mib-1) и белка p-53 для оценки пролиферативной активности.

Срезы после парафиновой проводки окрашивали гематоксилином и эозином по ван Гизону, альциановым синим при pH 2,5 и при pH 1,0; иммуногистохимические методы исследования проводили с маркерами к эпителию (AE1/AE3, CK18, HMW), с маркером соединительной ткани (виментин), гладкомышечных волокон (α SMA) и десмин. Раково-ассоциированные фибробласты, располагающиеся в строме с альцианофилией при pH 2,5, обозначали как CAF I, миофибробласты с экспрессией α SMA и виментина как CAF II.

Качественный состав воспалительного и иммунноклеточного инфильтрата стромы оценивали с использованием маркеров к общему лейкоцитарному антигену CD45, T-лимфоцитам CD3, CD4, CD8, B-лимфоцитам CD20, макрофагам CD68.

Длину сосудистого русла опухоли определяли стереометрическим методом по Г.Г. Автандилову, подсчитывали число концов сосудов в срезе после иммуногистохимического мечения эндотелия сосудов с CD34. Более 20 концов в поле зрения при увеличении $\times 100$ оценивали как большое количество сосудов.

Гистологические препараты были изучены под светоптическим микроскопом Olympus BX-40, микрофотографирование произведено цифровой фотокамерой Olympus U-TV1X с программным обеспечением Olympus DP-Soft. Статистическая обработка результатов проводилась в пакете Medstat с применением базовых методов математической статистики. Статистический анализ показателей, полученных в результате обработки стабิโลграмм, показал, что их распределение отличается от нормального (критерий Шапиро – Уилка, $p < 0,001$). Для сравнения частот встречаемости в группах применялся χ^2 -критерий Пирсона.

Результаты и обсуждение

Проведена сравнительная оценка показателей иммуногистохимического статуса у больных РМЖ двух форм: протокового и долькового. Иммуногистохимически исследована экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону, экспрессия белка HER2/neu (рецептора к эпидермальному фактору роста), Ki-67 (маркера пролиферации). Полученные результаты случаев протокового рака внесены в таблицу 1.

Таблица 1. Распределение случаев протокового рака молочной железы по наличию и частоте маркеров в опухолевых клетках**Table 1.** Distribution of cases of ductal breast cancer by the presence and frequency of markers in tumor cells

Маркеры Markers	Исследование не проводилось No research	Отрицательная Negative (0%)	Умеренно выраженная Moderate (1-20%)	Выраженная Severe (> 21%)	Количество исследований Number of researches
Рецепторы к эстрогену Estrogen receptors	1	9 (17,3%)	17 (32,7%)	26 (50%)	52 (100%)
Рецепторы к прогестерону Progesteron receptors	2	7 (13,7%)	20 (39,2%)	24 (47,1%)	51 (100%)
Ki – 67	22	–	23 (74,1%)	8 (25,9%)	31 (100%)
p-53	21	1 (3%)	22 (68,7%)	9 (28,3%)	32 (100%)

Таким образом, рецепторы к стероидным гормонам (эстрогену и прогестерону) не встречались в 17,3 и 13,7% случаев соответственно; умеренно выраженное содержание выявлено в 32,7 и 39,2% случаев, наибольшее количество наблюдений – с выраженным содержанием рецепторов: 50 и 47,1% соответственно.

Наиболее часто встречались случаи с умеренной выраженностью экспрессии индекса пролиферации и частоты p-53 протеина, 74,1 и 68,7% соответственно. Выявленная экспрессия наблюдалась в меньшем количестве

случаев – 25,9 и 28,3%. Индекс пролиферации был установлен во всех обследованных случаях, в 3% клеток протеин p-53 не был выявлен.

Для долькового рака, также как и для протокового, характерна высокая экспрессия рецепторов к стероидным гормонам, эстрогену и прогестерону – 50%. Умеренно выраженная экспрессия их определялась в 33,4 и 16,6% соответственно, не было выявлено ее в 16,6 и 33,4% случаев соответственно ($p < 0,01$); (для эстрогена Уэмп = 155,5; Укр = 64. Для прогестерона Уэмп = 141; Укр = 63), таблица 2.

Таблица 2. Распределение случаев долькового рака молочной железы по наличию и частоте маркеров в опухолевых клетках**Table 2.** Distribution of cases of lobular breast cancer by the presence and frequency of markers in tumor cells

Маркеры Marker	Исследование не проводилось No research	Отрицательная Negative (0%)	Умеренно выраженная Moderate (1-20%)	Выраженная Severe (> 21%)	Количество исследований Number of researches
Рецепторы к эстрогену Estrogen receptors	1	1 (16,6%)	2 (33,4%)	3 (50%)	6 (100%)
Рецепторы к прогестерону Progesteron receptors	1	2 (33,4%)	1 (16,6%)	3 (50%)	6 (100%)
Ki – 67	4	1 (33,4%)	2 (66,6%)	–	3 (100%)
p-53	4	1 (33,4%)	2 (66,6%)	–	3 (100%)

Не наблюдалось случаев с высокой экспрессией индекса пролиферации Ki – 67 и p-53 протеина. Умеренно выраженная экспрессия составляла 66,6%, для обоих маркеров она не была выявлена в 33,4% случаев долькового рака ($p < 0,01$); Уэмп = 23, Укр менее 1.

В дольковом раке несколько реже (16,6%) по сравнению с протоковым встречается умеренная экспрессия рецепторов к прогестерону и чаще экспрессия была

отрицательной ($p < 0,01$). Среди обследованных клеток протокового и долькового рака выраженной экспрессии (+++) HER-2/neu рецепторов не выявлено, умеренная экспрессия (++) определялась в 47% случаев протокового рака и 50% долькового, низкая (+) – в 41,1% протокового и 50% долькового рака. Отрицательный результат выявлен в 11,9% случаев протокового рака ($p < 0,01$), таблица 3.

Таблица 3. Определение HER-2/neu рецепторов при различных формах рака молочной железы**Table 3.** Determination of HER-2/neu receptors in various forms of breast cancer

Формы рака Forms of cancer	Исследование не проводилось No research	Отрицательный Negative	+	++	+++	Количество исследований Number of researches
Протоковый Ductal	36	2 (11,9%)	7 (41,1%)	8 (47%)	–	17 (100%)
Дольковый Lobular	5	–	1 (50%)	1 (50%)	–	2 (100%)

Эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) часто встречается в опухолях молочной железы. Экспрессия Snail1 и Snail2 (Slug) ведет к репрессии E-кадгерина, связанной с локальными или дистантными метастазами, рецидиву, снижению чувствительности к химиотерапии и плохому прогнозу.

Установлено, что эстрогены, играющие важную роль в развитии инвазивного протокового рака, не только ведут к опухолевой трансформации эпителиальных клеток РМЖ, но и способствуют ЭМТ в нем.

В эксперименте создана модель ингибиторного эффекта на опухолевый рост антагониста рецептора I к TGF- α , применение которого на РМЖ показало ингибцию роста опухоли. В опухолях большое значение в развитии и метастазировании имеет ангиогенез, который усилен в раках, особенно при ЭМТ. При быстром росте опухоли в ней создаются очаги гипоксии, которая индуцирует синтез HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор 1 α). В свою очередь HIF-1 α способствует экспрессии васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF), вызывающего ангиогенез. Интенсивный ангиогенез может быть показанием к антиангиогенной терапии.

В исследуемом материале мы обнаруживали признаки ЭМТ при рутинной окраске гематоксилином и эозином, оценивали ее особенности при иммуногистохимических методах исследования, включая выраженность ангиогенеза. Так, в инвазивном протоковом раке с распространением его на жировую клетчатку (рис. 1) рядом с краем инвазии наблюдалось разрастание плотной волокнистой соединительной ткани, среди которой располагались разных размеров тяжи опухолевых клеток, нередко вытянутых, фибробластоподобных с заостренным краем (рис. 2); тяжи опухолевых клеток с заостренными концами их в крае инвазии среди фиброзной соединительной ткани, такие опухолевые клетки теряли экспрессию эпителиального маркера панцитокератина (рис. 3а). Отсутствие экспрессии цитокератина в крае тяжа опухолевых клеток среди фиброзной ткани сопровождалось приобретением экспрессии мезенхимального, соединительнотканного маркера виментина (рис. 3б). Интересно, что в опухоли много кровеносных сосудов, эндотелий которых экспрессирует виментин (рис. 4а) и меньше сосудов с экспрессией специфического для эндотелия маркера CD31 (рис. 4б).

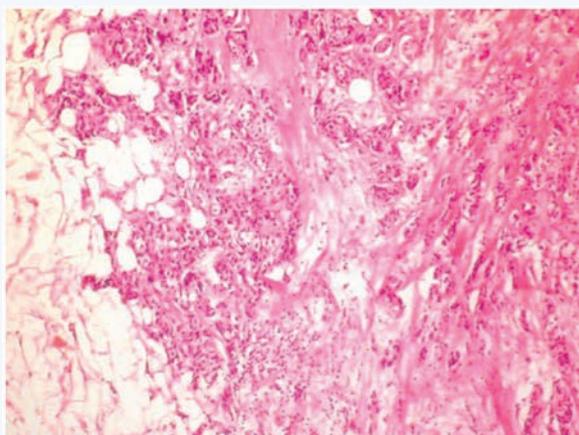


Рис. 1. Инвазивный протоковый рак с распространением на жировую клетчатку. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
Fig. 1. Invasive ductal carcinoma with spread to fatty tissue. H&E stain, $\times 100$

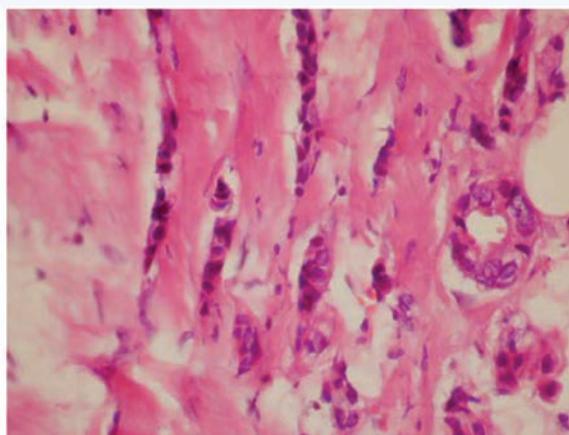


Рис. 2. Тяжи опухолевых клеток разных размеров, нередко вытянутых, фибробластоподобных с заостренным краем. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$
Fig. 2. Strands of tumor cells of different sizes, often elongated, fibroblast-like with a pointed edge, H&E stain, $\times 400$

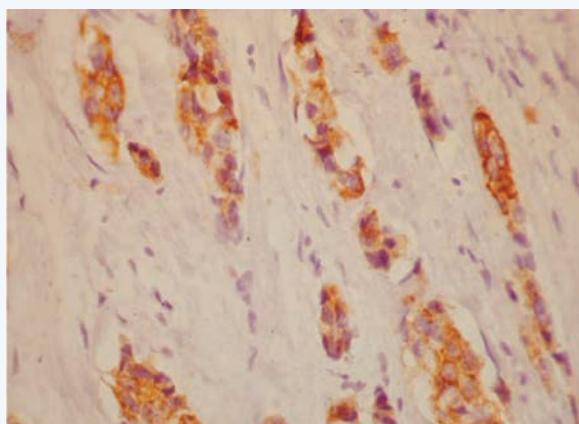


Рис. 3а. Опухолевые клетки с потерей экспрессии эпителиального маркера панцитокератина AE1/AE3, $\times 400$
Fig. 3а. Tumor cells with loss of expression of the epithelial marker pancytokeratin AE1/AE3, $\times 400$

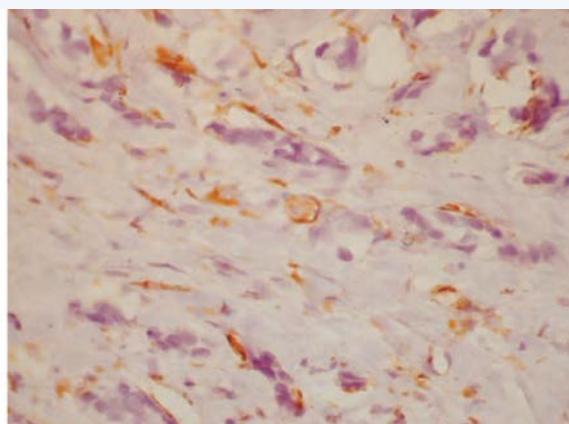


Рис. 3б. Приобретение вытянутыми опухолевыми клетками экспрессии мезенхимального, соединительнотканного маркера виментина, $\times 400$
Fig. 3б. Acquisition by elongated tumor cells of the expression of the mesenchymal, connective tissue marker vimentin, $\times 400$

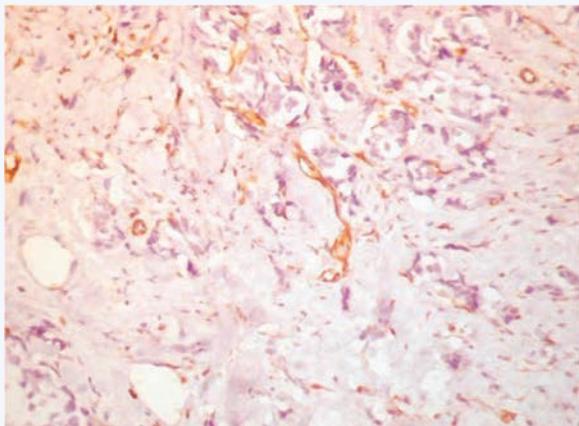


Рис. 4а. Большое число резко полиморфных тонкостенных кровеносных сосудов в опухоли, экспрессирующих виментин, ×200

Fig. 4a. A large number of sharply polymorphic thin-walled blood vessels in the tumor expressing vimentin, ×200

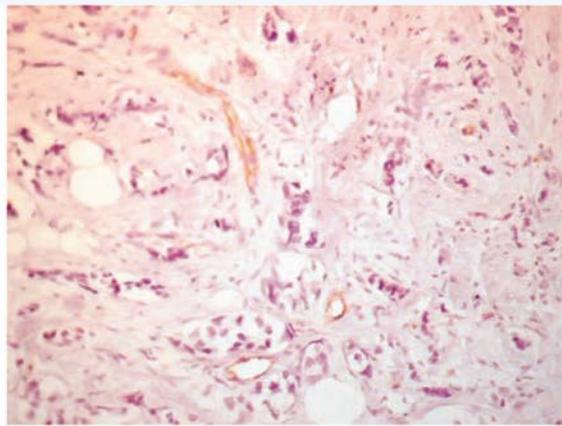


Рис. 4б. Меньшее количество кровеносных тонкостенных сосудов с экспрессией специфического для эндотелия маркера CD31, ×200

Fig. 4b. Fewer thin-walled blood vessels expressing endothelial-specific marker CD31, ×200

Иммуногистохимическое исследование позволяет оценить качественный состав иммуноклеточного инфильтрата в опухоли, его локализацию и выраженность. По периферии опухоли, на ее границе была выражена инфильтрация Т-лимфоцитами (рис. 5а). Их было меньше среди опухолевых клеток (рис. 5б). Также густой крупный инфильтрат на границе опухоли образовывали В-лимфоциты (рис. 5с), В-лимфоциты обнаруживались и в строме рядом с опухолевыми железами (рис. 5d). В строме среди опухолевых желез располагались и CD68 – положительные макрофаги (рис. 5е).

Обычно для ЭМТ в раках многих локализаций характерна активированная строма с большим количеством миофибробластов, экспрессирующих альфа-гладкомышечный актин. В этом случае он не обнаруживался в строме между опухолевыми клетками, был только в стенке сосуда (рис. 6). Вероятно, это связано с далеко зашедшей стадией образования и созревания стромы, когда между опухолевыми железами виден уже гиалиноз коллагеновых волокон (рис. 7). В зоне инвазии строма более молодая, активированная, с наличием сульфатированных гликозаминогликанов (рис. 8).

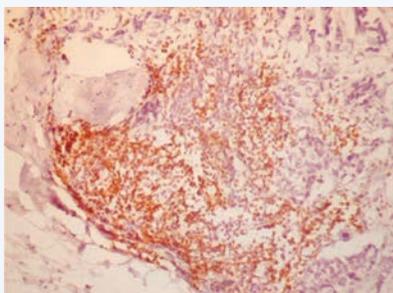


Рис. 5а. Выраженная инфильтрация CD3+ Т-лимфоцитами на периферии опухоли, ее границе, ×200

Fig. 5a. Severe infiltration of CD3+ T-lymphocytes on the periphery of the tumor, its border, ×200

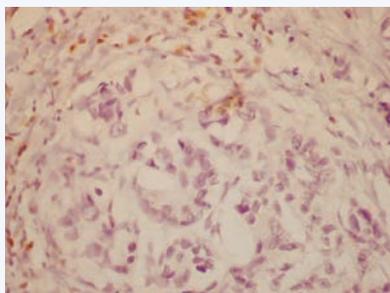


Рис. 5б. Единичные рассеянные CD3+ Т-лимфоциты среди опухолевых клеток, ×400

Fig. 5b. Single scattered CD3+ T-lymphocytes among tumor cells, ×400

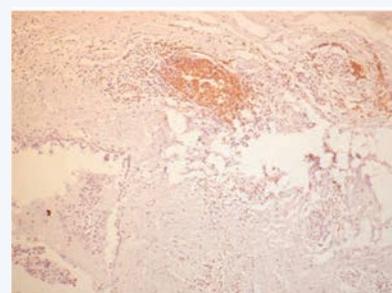


Рис. 5с. CD20+ В-лимфоциты в инфильтрате на границе с опухолевыми клетками, ×100

Fig. 5c. CD20+ B-lymphocytes in the infiltrate at the border with tumor cells, ×100

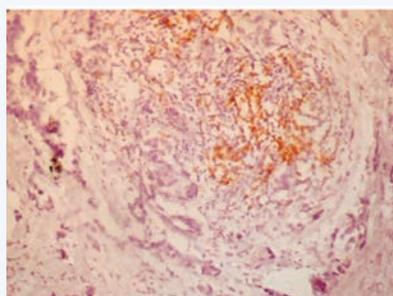


Рис. 5d. CD20+ В-лимфоциты в строме рядом с опухолевыми железами, ×200

Fig. 5d. CD20+ B-lymphocytes in the stroma next to the tumor glands, ×200

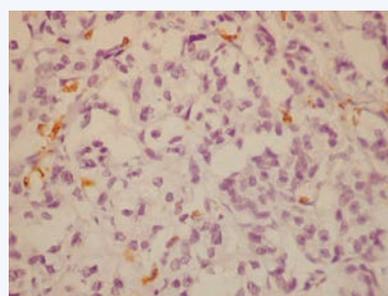


Рис. 5е. CD68+ макрофаги в строме среди опухолевых желез, ×400

Fig. 5e. CD68+ macrophages in the stroma among tumor glands, ×400

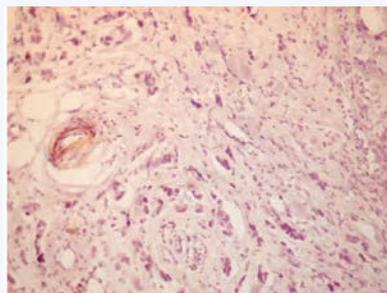


Рис. 6. aSMA экспрессирован только в стенке сосуда, отсутствует в фиброзной строме между опухолевыми клетками, $\times 200$

Fig. 6. aSMA is expressed only in the vessel wall, absent in the fibrous stroma between tumor cells, $\times 200$

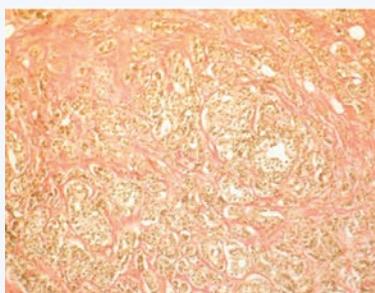


Рис. 7. Наличие гиалиноза коллагеновых волокон между очагами опухоли, тонкие волокна коллагена внутри этих очагов. Окраска по Ван Гизону, $\times 200$

Fig. 7. The presence of hyalinosis of collagen fibers between tumor foci, thin collagen fibers inside these foci. Van Gieson stain, $\times 200$

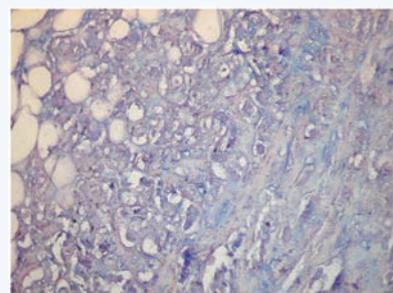


Рис. 8. Сульфатированные гликозаминогликаны в строме опухоли и секрет в просвете опухолевых желез. Окраска альциановым синим при pH 1,0; $\times 200$

Fig. 8. Sulfated glycosaminoglycans in the tumor stroma and secretion in the lumen of the tumor glands. Alcian blue staining at pH1.0, $\times 200$

По данным литературы, имеются отдельные признаки ЭМТ в РМЖ, например, потеря E-кадгерина обнаруживается в дольковых раках, приобретение экспрессии виментина наблюдается в так называемом базалоидном раке (из миоэпителия базального слоя желез), но эти признаки не сопоставлялись друг с другом и особенностями ЭМТ.

Выводы

Исследованный и определенный иммуногистохимический статус больных позволит назначить адекватную полихимиотерапию и определить прогноз течения заболевания.

Литература / References

- Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y.J., Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009;139(5):871–890. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007.
- Кокорев А.В., Могилёва А.С., Пюрвеев С.С., Лебеденко Е.А., Некрасов М.С. Эпителиально мезенхимальный переход и его роль в процессах метастазирования. *Forcipe*. 2020;3(1):173–174. [Kokorev A.V., Moguileva A.S., Puirveev S.S., Lebedenko E.A., Nekrasov M.S. Epithelial-mesenchymal transition and its role in metastasis processes. *Forcipe*. 2020;3(1):173–174. (In Russ.)].
- Cumin C., Huang Y.L., Everest-Dass A., Jacob F. Deciphering the importance of glycosphingolipids on cellular and molecular mechanisms associated with epithelial-to-mesenchymal transition in cancer. *Biomolecules*. 2021;11(1):62. DOI: 10.3390/biom11010062.
- Nieto M.A. The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*. 2011;27:347–376. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154036.
- Гапонова А.В., Родин С., Мазина А.А., Волчков П.В. Эпителиально-мезенхимальный переход: злокачественная прогрессия и перспективы противоопухолевой терапии. *Acta Naturae*. 2020;12;3:4–23. [Gaponova A.V., Rodin S., Mazina A.A., Volchikov P.V. Epithelial-mesenchymal transition: Role in cancer progression and the perspectives of antitumor treatment. *Acta Naturae*. 2020;12;3:4–23. (In Russ.)]. DOI: 10.32607/actanaturae.11010.
- Abaurrea A., Araujo A.M., Caffarel M.M. The role of the IL-6 cytokine family in epithelial-mesenchymal plasticity in cancer progression. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(15):8334. DOI: 10.3390/ijms22158334.
- Chou M.Y., Yang M.H. Interplay of immunometabolism and epithelial-mesenchymal transition in the tumor microenvironment. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;13;22(18):9878. DOI: 10.3390/ijms22189878.
- Saitoh M. Involvement of partial EMT in cancer progression. *J. Biochem*. 2018;164(4):257–264. DOI: 10.1093/jb/mvy047.
- Засадкевич Ю.М., Бриллиант А.А., Сазонов С.В. Особенности экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода E-кадгерина и виментина при разных иммуногистохимических вариантах карциномы молочной железы. *Уральский медицинский журнал*. 2014;116(2):29–32. [Zasadkevich Yu.M., Brilliant A.A., Sazonov S.V. Expression of epithelial-mesenchymal transition markers E-cadherin and vimentin in different immunohistochemical variants of breast carcinoma. *Ural Medical Journal*. 2014;116(2):29–32. (In Russ.)].
- Radisky D.C. Epithelial-mesenchymal transition. *J. Cell Sci*. 2005;118(19):4325–4326. DOI: 10.1242/jcs.02552.
- Кондратьюк Р.Б., Греков И.С., Ярков А.М., Русина А.А., Швороб Д.С. Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации в раках различной локализации (часть 1). *Новообразование*. 2021;13(2):91–95. [Kondratyuk R.B., Grekov I.S., Yarkov A.M., Rusina A.A., Shvorob D.S. The role of epithelial-mesenchymal transition in carcinomas by different localizations (Part 1). *Neoplasia*. 2021;13(2):91–95. (In Russ.)].
- Ramesh V., Brabletz T., Ceppi P. Targeting EMT in cancer with repurposed metabolic inhibitors. *Trends Cancer*. 2020;6(11):942–950. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.06.005.

Информация о вкладе авторов

Кондратьюк Р.Б., Греков И.С., Швороб Д.С., Селезнев Е.А. – концепция и дизайн исследования.

Греков И.С., Швороб Д.С., Селезнев Е.А. – сбор и обработка материала.

Греков И.С. – написание текста.

Кондратьюк Р.Б. – редактирование.

Information on author contributions

Kondratyuk R.B., Grekov I.S., Shvorob D.S., Seleznev E.A. – study concept and design.

Grekov I.S., Shvorob D.S., Seleznev E.A. – data collection and analysis.

Grekov I.S. – writing the manuscript.

Kondratyuk R.B. – manuscript editing.

Сведения об авторах

Кондратюк Роман Борисович, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. ORCID 0000-0001-5928-8799.
E-mail: rbkondrat@gmail.com.

Греков Илья Сергеевич, ассистент кафедры патологической анатомии, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ДОКТМО. ORCID 0000-0002-6140-5760.
E-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com.

Швороб Данил Сергеевич, ассистент кафедры патологической анатомии, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ДОКТМО. ORCID 0000-0001-6578-0050.
E-mail: mcshady@mail.ru.

Селезнёв Евгений Александрович, врач-рентгенолог рентгенологического отделения, Амвросиевская центральная районная больница. ORCID 0000-0002-2413-8843.
E-mail: evgen.seleznyov@yandex.ru.

 **Греков Илья Сергеевич**, e-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com.

Поступила 20.06.2022

Information about the authors

Roman B. Kondratyuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Pathological Anatomy Department, Donetsk National Medical named for M.Gorky. ORCID 0000-0001-5928-8799.
E-mail: rbkondrat@gmail.com.

Ilya S. Grekov, Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy, Donetsk National Medical University named for M. Gorky, pathologist . ORCID 0000-0002-6140-5760.
E-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com.

Danil S. Shvorob, Resident, Pathological Anatomy Department, Donetsk Clinical Territorial Medical Association. ORCID 0000-0001-6578-0050.
E-mail: mcshady@mail.ru.

Evgenii A. Seleznev, Radiologist, Radiological Department, Amvrosievsky Central District Hospital. ORCID 0000-0002-2413-8843.
E-mail: evgen.seleznyov@yandex.ru.

 **Ilya S. Grekov**, e-mail: ilya.grekov.1998@gmail.com.

Received June 20, 2022