



**XII Международная (XXI Всероссийская) Пироговская научная  
медицинская конференция студентов и молодых ученых**  
International Pirogov scientific medical conference  
for students and young scientists

---

**Секция:** "Онкология, диагностика и терапия онкологических заболеваний"  
**Section:** "Oncology, Diagnosis and Treatment of Cancer"

**Тема работы: Морфо- и  
ультраструктурная оценка ангиогенеза  
при раке молочной железы.**

Название учебного заведения, город: МГМСУ им. А.И.Евдокимова  
г. Москва

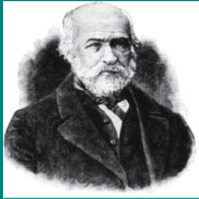
Автор работы: Мидибер Константин Юрьевич

Горина Анна Анатольевна

Галлямова Анастасия Ринатовна

Печникова Валентина Викторовна

Научный руководитель: Мнихович М.В., к. м. н., доцент, доцент  
кафедры патологической анатомии и клинической  
патологической анатомии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ведущий  
научный сотрудник Центральной патологоанатомической  
лаборатории ФГБНУ НИИ морфологии человека



# АКТУАЛЬНОСТЬ

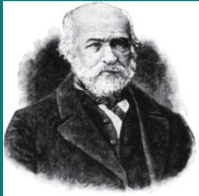
- Представления о роли ангиогенеза (неоангиогенеза) в прогрессии опухолей и развитии метастазов заложены трудами J. Folkman еще в 60-70-е годы прошлого века. Сейчас неоангиогенез в опухолях общепризнан как одна из наиболее значимых стадий опухолевой прогрессии, а усилия фармакотерапии направлены на совершенствование препаратов—блокаторов роста сосудистого эндотелия.



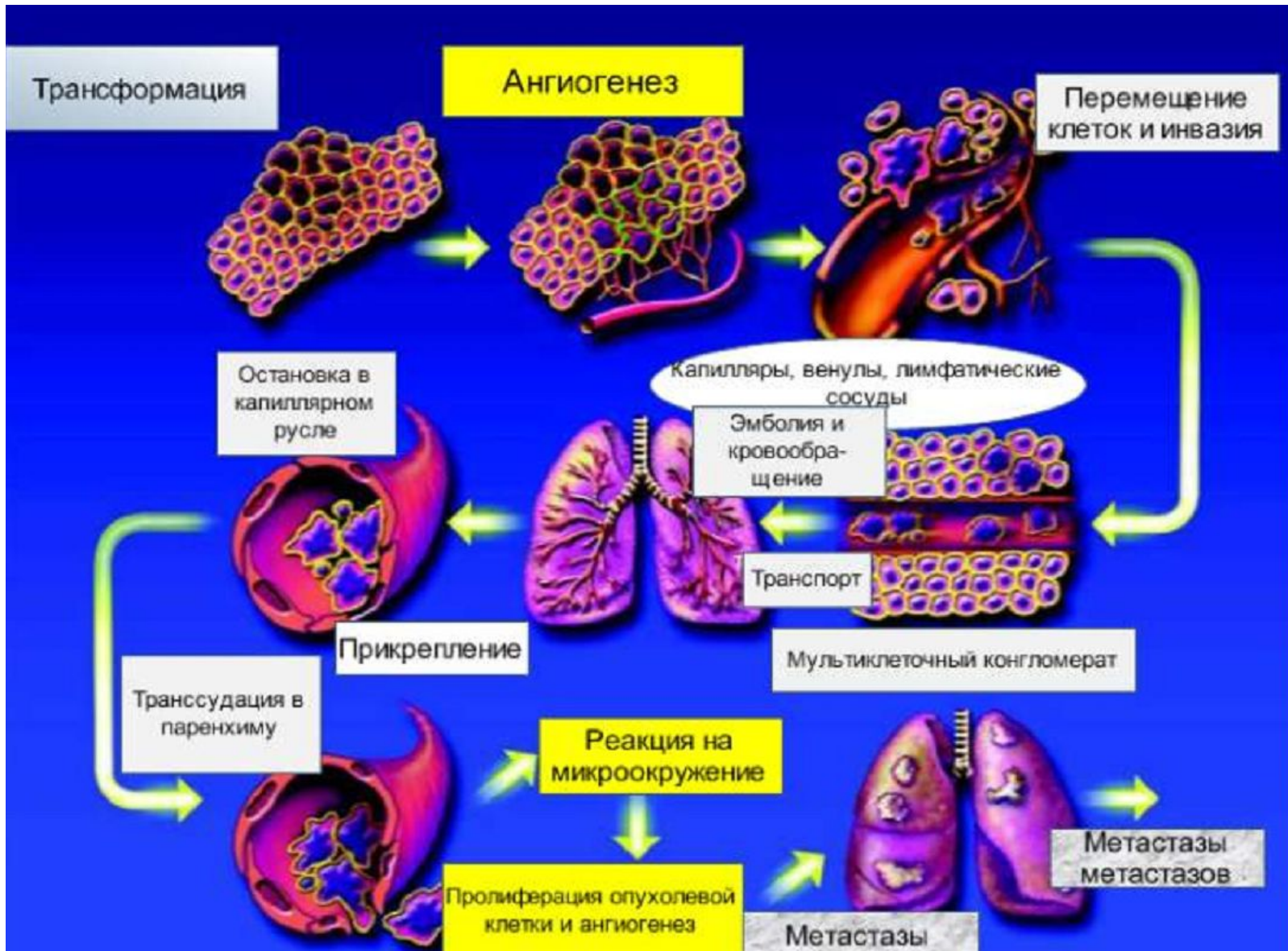


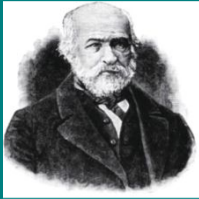
# АКТУАЛЬНОСТЬ

- Неоангиогенез – сложный и тонко регулируемый процесс образования новых сосудов, связан с активацией 82 генов, необходим для роста опухоли и развития метастазов. Последовательность событий, приводящая к васкуляризации новообразований, может быть отражением этапов физиологического ангиогенеза при заживлении ран и циклическом росте сосудов в органах женской репродуктивной системы, включая развитие РМЖ.



# АКТУАЛЬНОСТЬ

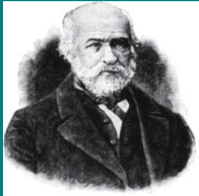




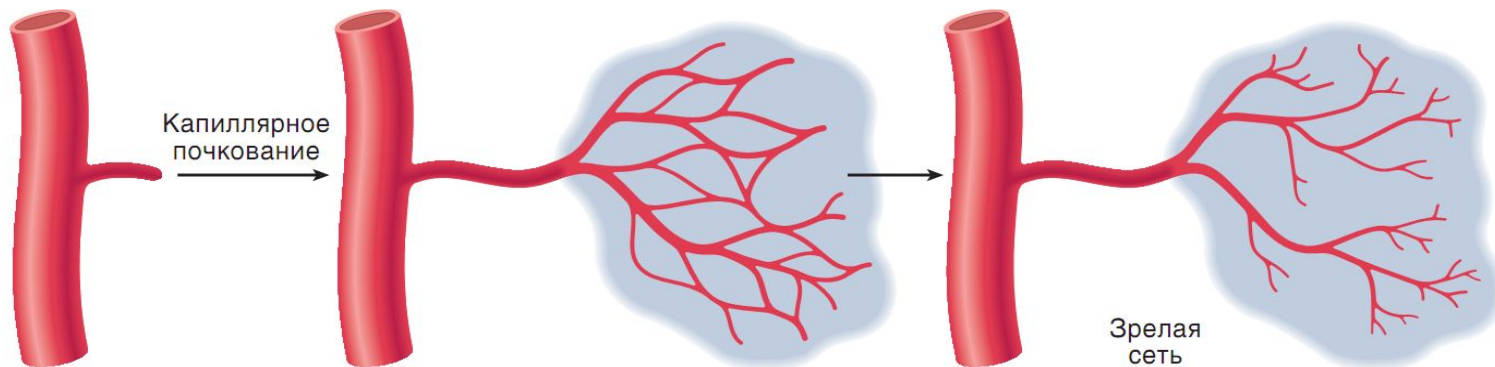
# АКТУАЛЬНОСТЬ

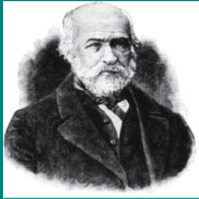
- Изучение неоангиогенеза в злокачественных опухолях является одним из перспективных направлений современной онкологии, так как только разветвленная сеть сосудов может обеспечить необходимое для роста опухоли снабжение ее клеток кислородом и питательными веществами.
- Изучение молекулярных механизмов ангиогенеза, интенсивно проводившееся в последнее десятилетие, привело к обнаружению большой группы регуляторных ангиогенных и антиангиогенных факторов, динамический баланс которых обеспечивает формирование и распространение новых сосудов внутри опухоли.





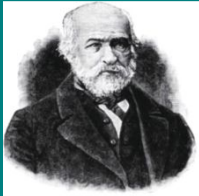
# ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ



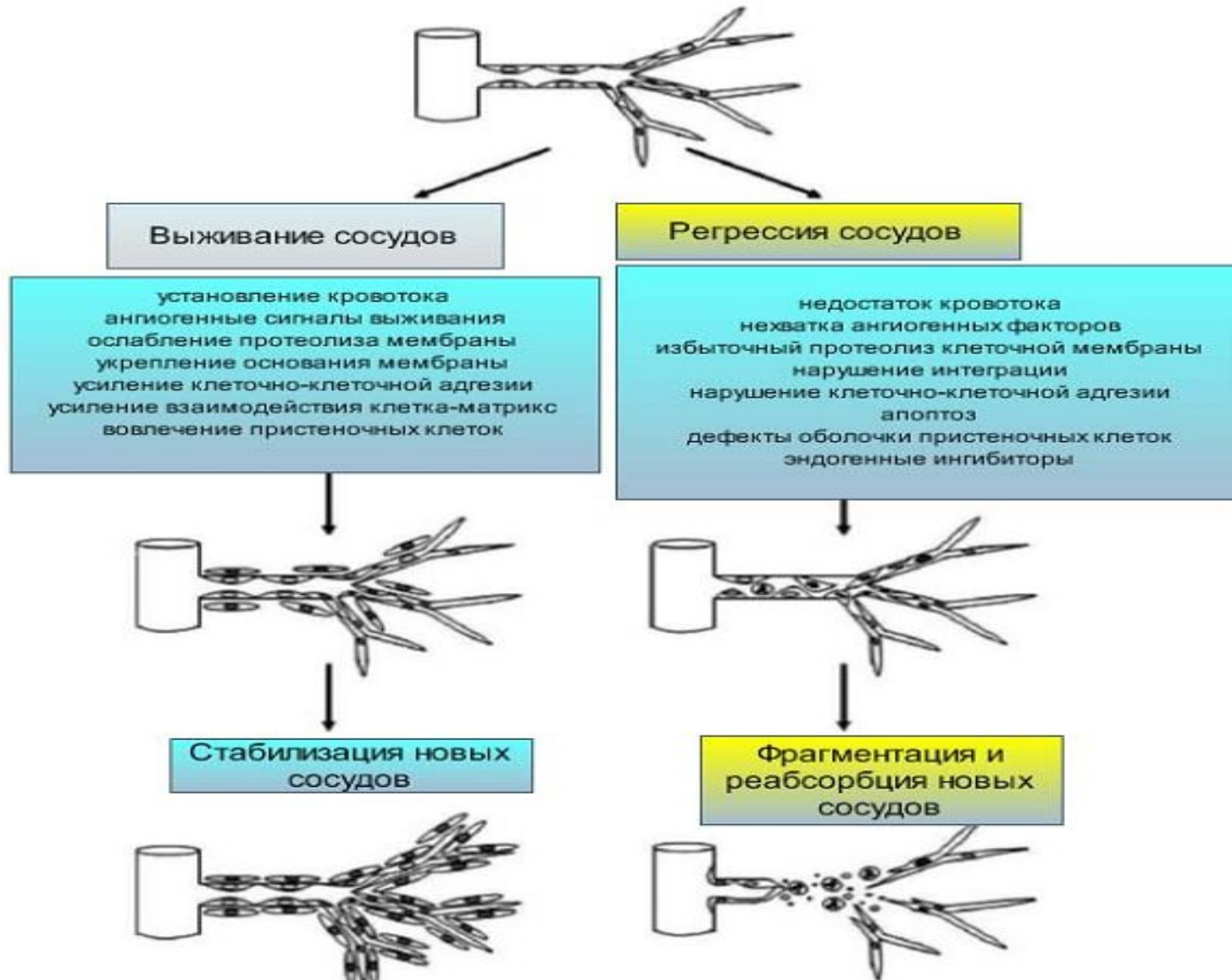


# ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

- Васкулогенез – процесс образования сосудистой системы из кровяных островков (на раннем этапе развития эмбриона), которые превращаются в эндотелиальную и гемопоэтическую системы.
- В последние годы стало известно, что низкодифференцированные, агрессивные по своему биологическому поведению опухоли способны к так называемой **васкулогенной мимикрии** – образованию высокоструктурированных васкулярных каналов, ограниченных базальной мембраной, в отсутствие ЭК и фибробластов.



# ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

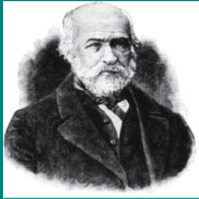






# ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

- В различных исследованиях удалось доказать существование корреляции между плотностью микрососудов в опухоли и клиническим исходом. При раке молочной железы, как и при других опухолевых заболеваниях, избыточная экспрессия VEGF является фактором неблагоприятного прогноза.
- Было доказано, что повышенная плотность микрососудов сопровождается худшими показателями безрецидивной и общей выживаемости пациенток с раком молочной желез.



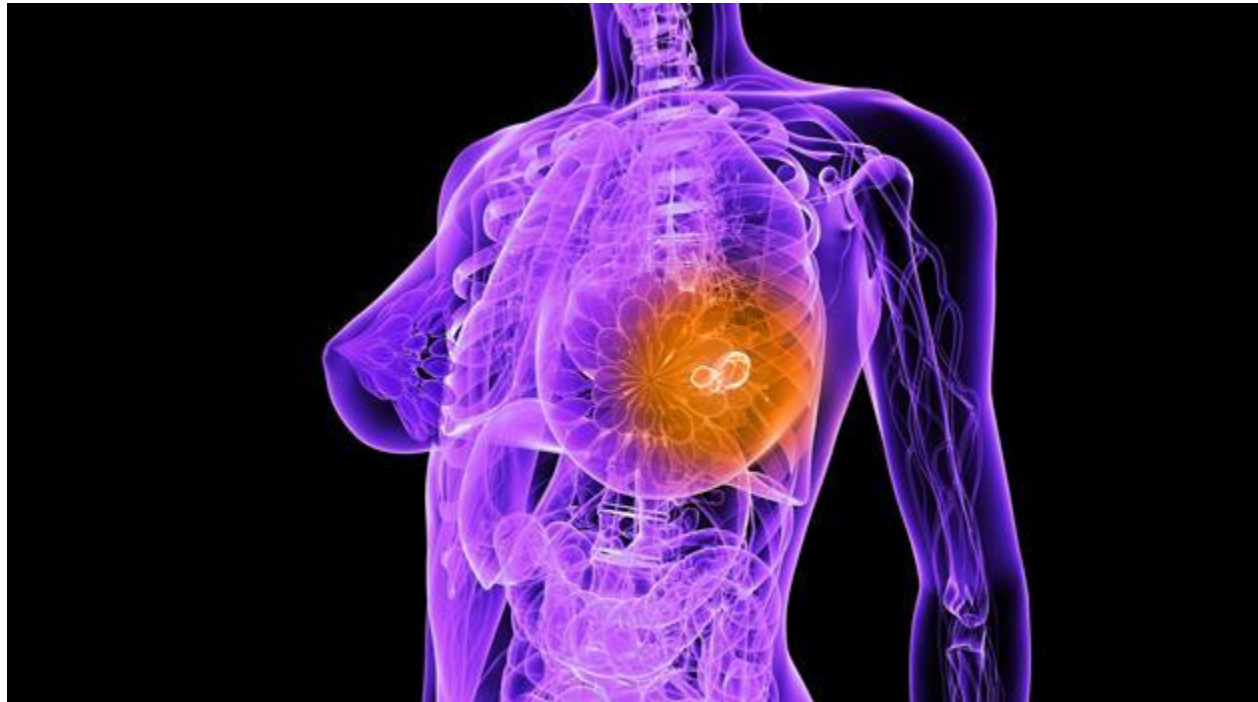
# ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

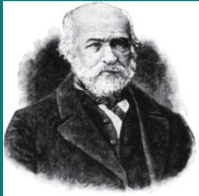
- В ряде исследований была установлена связь между экспрессией VEGF при раннем раке молочной железы и длительностью безрецидивного периода и общей выживаемостью.
- Количественный анализ опухолевой васкуляризации указывает на то, что плотность капилляров внутри опухоли в точках наибольшей концентрации сосудов так-же может служить важным и независимым прогностическим индикатором при раке молочной железы как с поражением лимфатических узлов, так и без него.



# ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

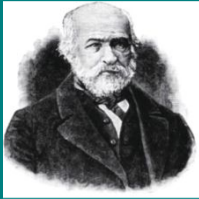
- Изучить морфологическую и провести ультраструктурную оценку ангиогенеза женщин, больных инфильтративным протоковым раком молочной железы.





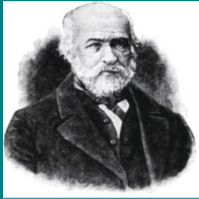
# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал	Выполнен анализ операционного и биопсийного материала от 127 больных протоковым РМЖ, находившихся на лечении в медицинских учреждениях г. Москвы в период с 2009 по 2015 гг. Возраст больных колебался от 40 до 80 лет. Средний возраст пациенток – 61 год.
Световая микроскопия	Материал для световой микроскопии фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные парафиновые срезы толщиной 3 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином.

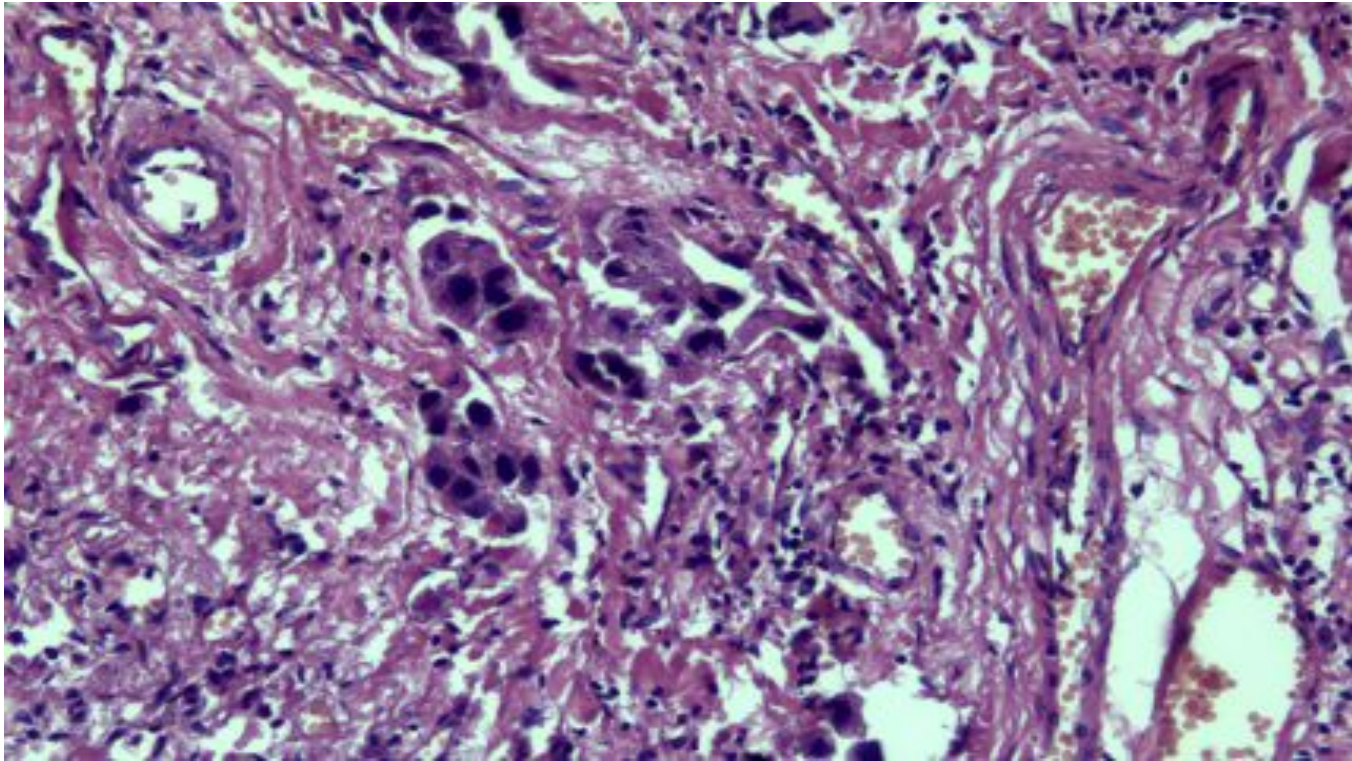


# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

<p>Электронная микроскопия</p>	<p>Материал префиксировали в 2,5%-м растворе глутарового альдегида, постфиксировали в 1%-м растворе OsO<sub>4</sub> (рН 7,4), заливали в смесь аралдита и эпона. Полутонкие срезы окрашивали смесью азура 2 и фуксина. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца.</p>
<p>Иммуногистохимическое исследование</p>	<p>Проводили непрямую иммунопероксидазную реакцию с моноклональными антителами против CD34-антигена, CD31-антигена и VEGF в соответствии с рекомендациями производителя антител.</p>

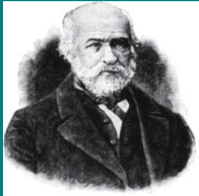


# РЕЗУЛЬТАТЫ

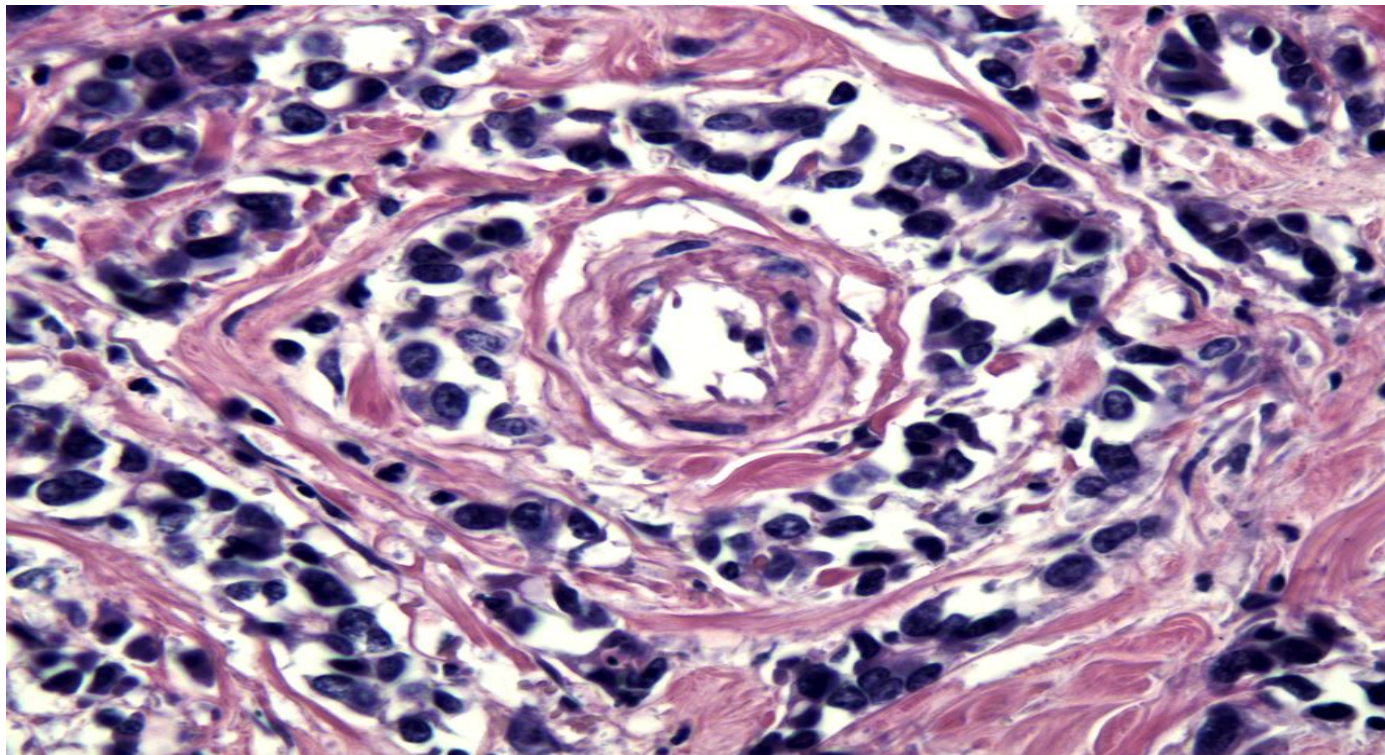


Нарушение проницаемости сосудистых стенок, плазматическим пропитыванием, иногда гиалинозом, некрозом и внутривенными кровоизлияниями

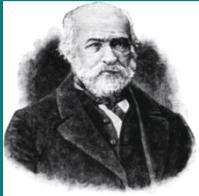




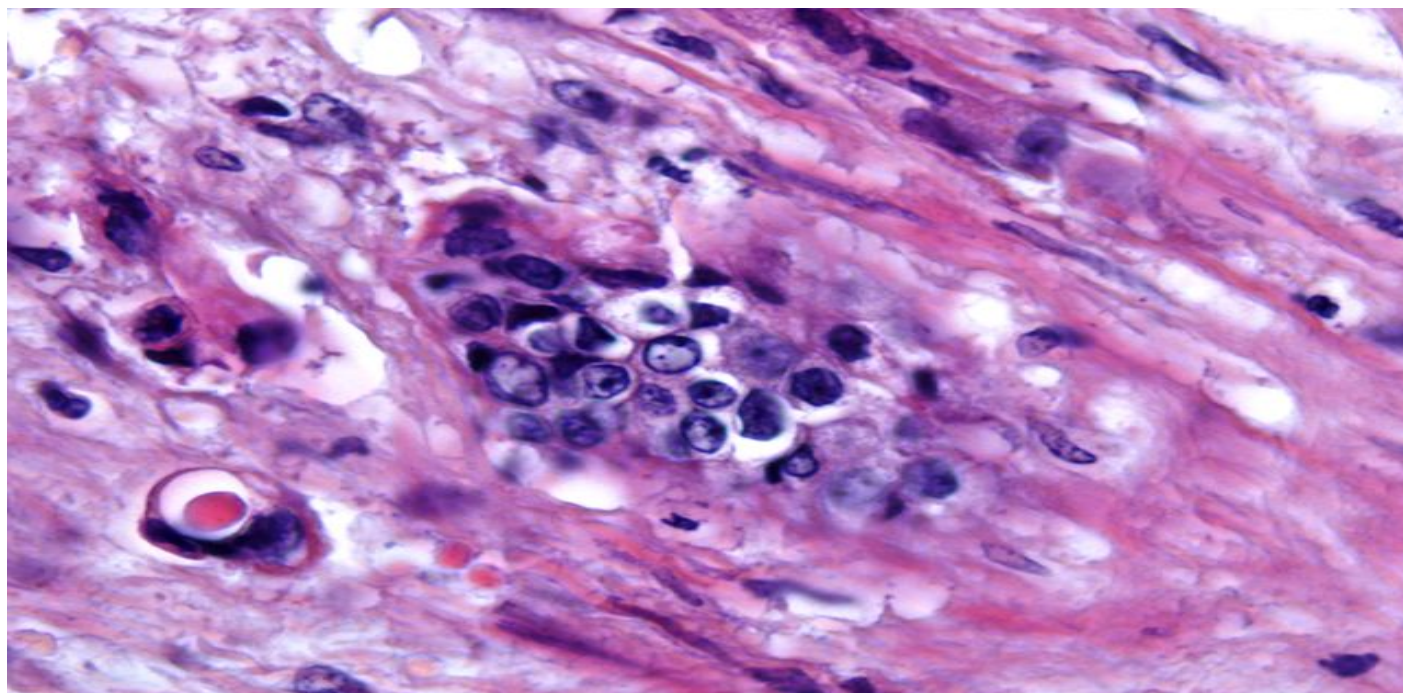
# РЕЗУЛЬТАТЫ



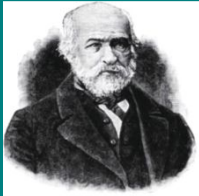
В сосудах среднего калибра при инвазивной карциноме молочной железы наблюдались отек, разволокнение, утолщение и гомогенизация сосудистой стенки заканчивающиеся гиалинозом и склерозом



# РЕЗУЛЬТАТЫ



Отмечалось так же фибриноидное набухание и фибриноидный некроз, очаговый или захватывающий всю стенку, сужение и иногда полная облитерация просвета



# РЕЗУЛЬТАТЫ

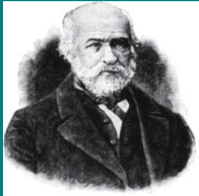
## Сосуды

Обычные капилляры (диаметром 5–40 мкм с обычной морфологией).

Дилятированные капилляры перитуморальной стромы - сосуды диаметром более 40 мкм.

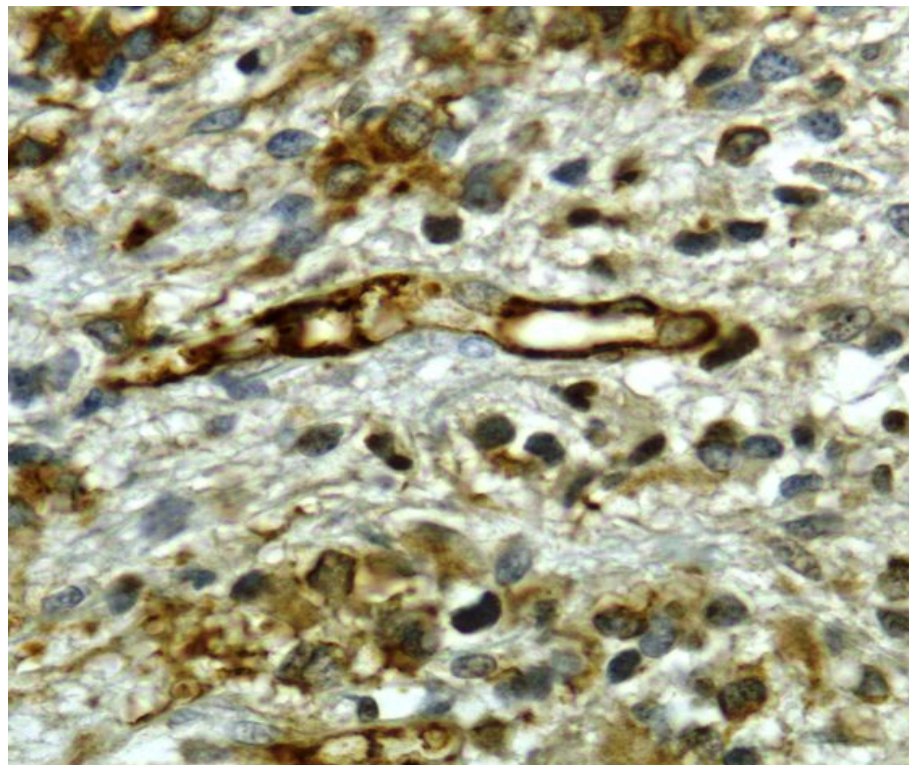
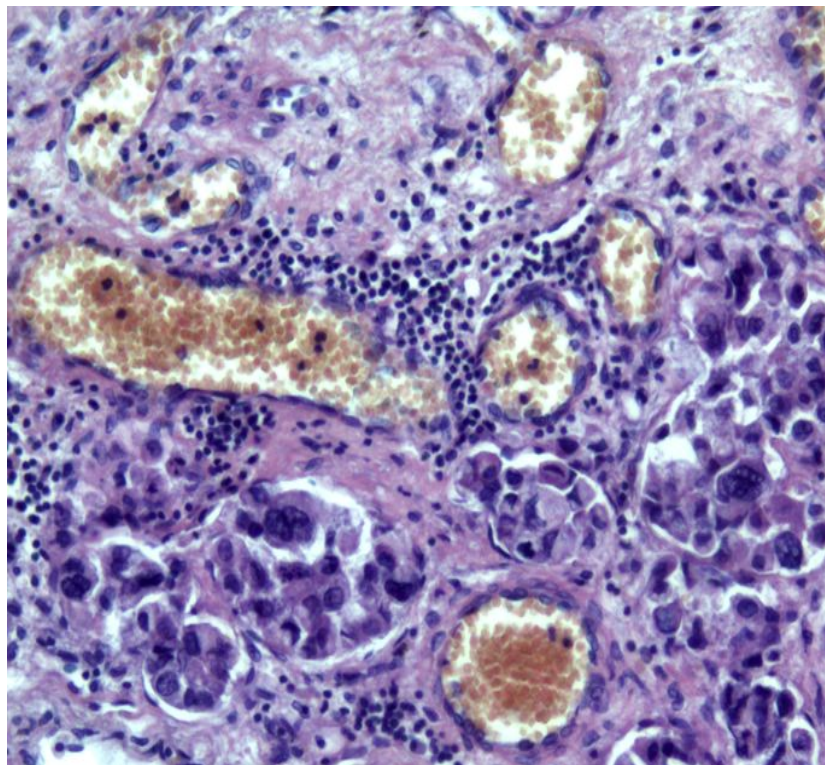
Атипичные Дилятированные капилляры интратуморальной стромы, диаметром 40 мкм и более которые имели неправильную форму и выраженную атипичию выстилающих эндотелиальных клеток.





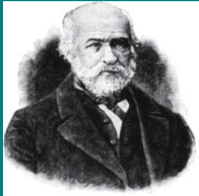
# РЕЗУЛЬТАТЫ

Обычные капилляры (диаметром 5–40 мкм с обычной морфологией).



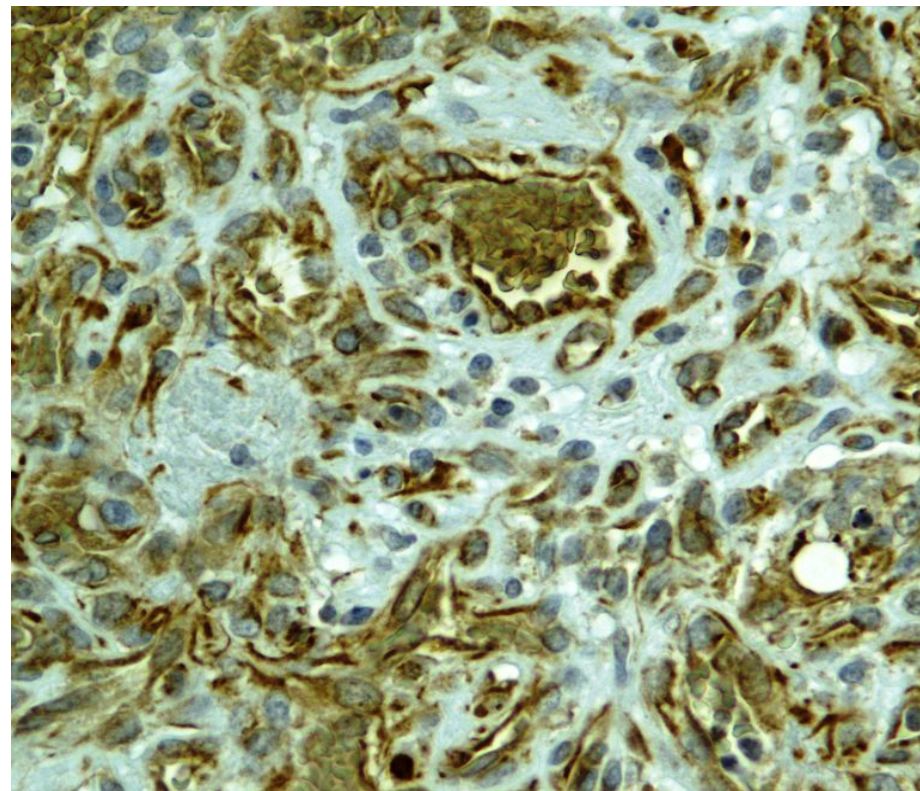
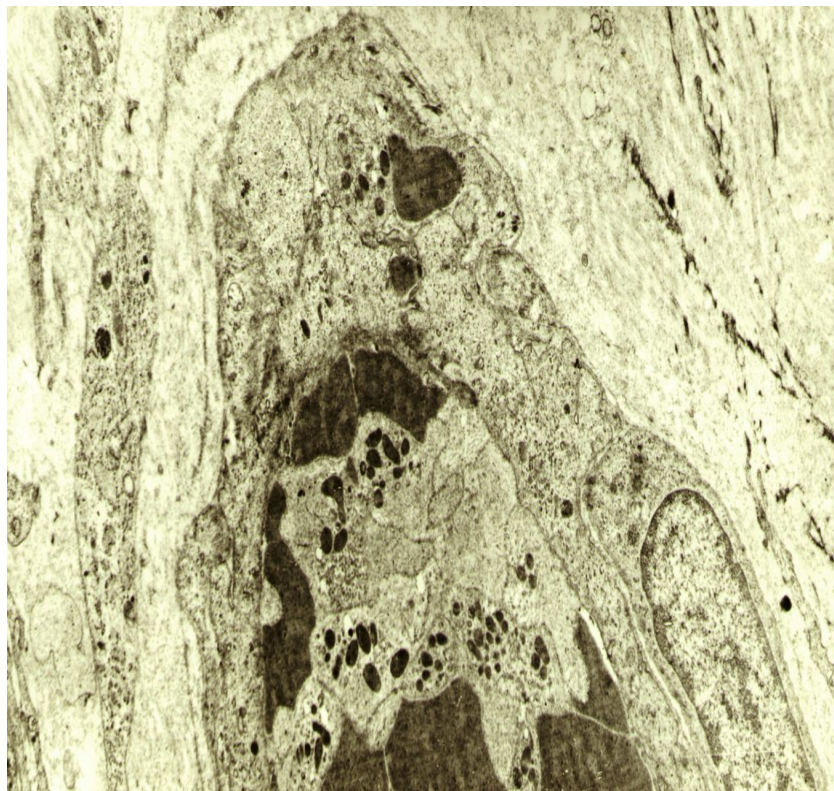
МАРКЕР CD34





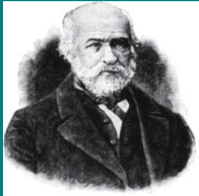
# РЕЗУЛЬТАТЫ

Обычные капилляры (диаметром 5–40 мкм с  
обычной морфологией).



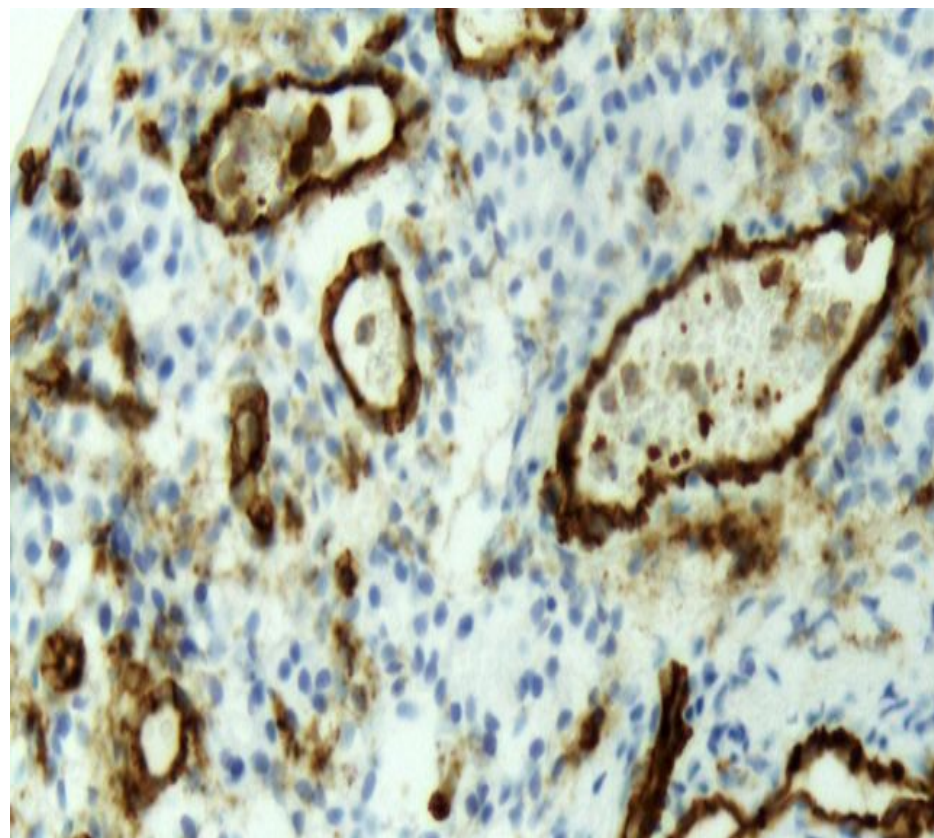
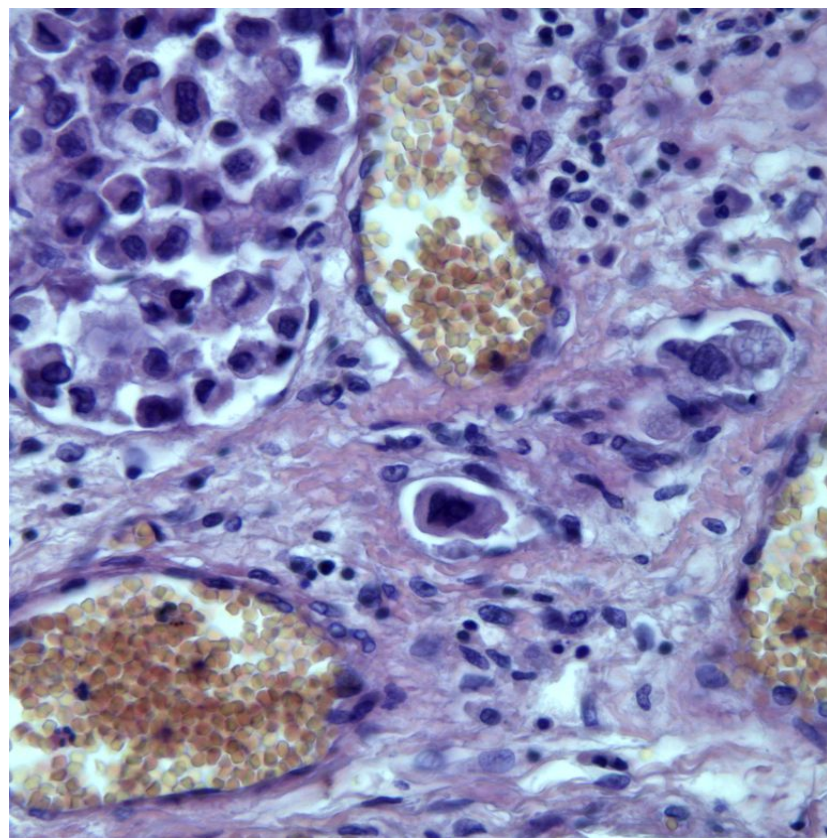
Выраженная экспрессия  
VEGF





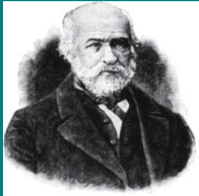
# РЕЗУЛЬТАТЫ

Дилатированные капилляры перитуморальной стромы - сосуды диаметром более 40 мкм



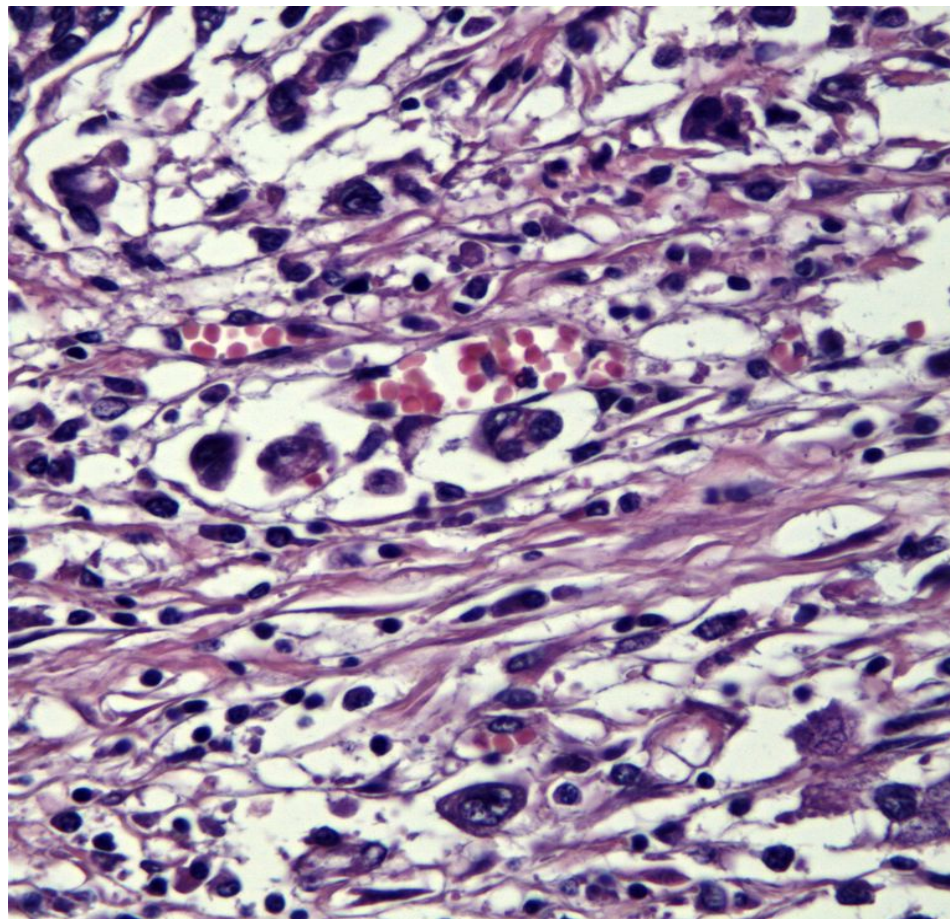
МАРКЕР CD34

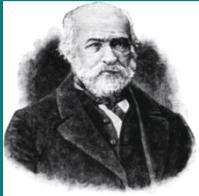




# РЕЗУЛЬТАТЫ

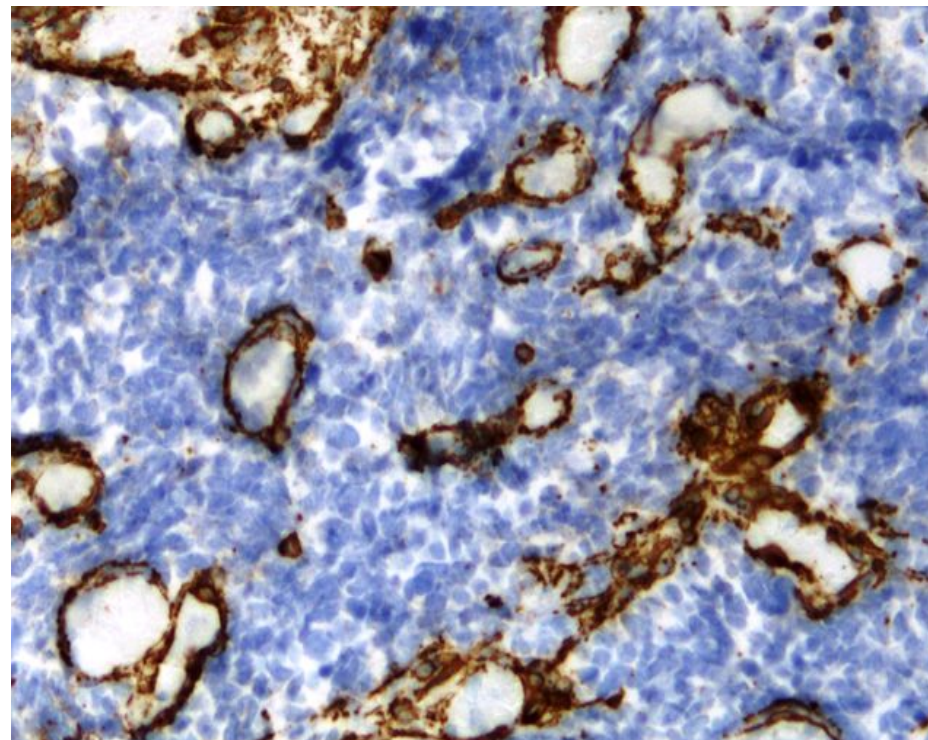
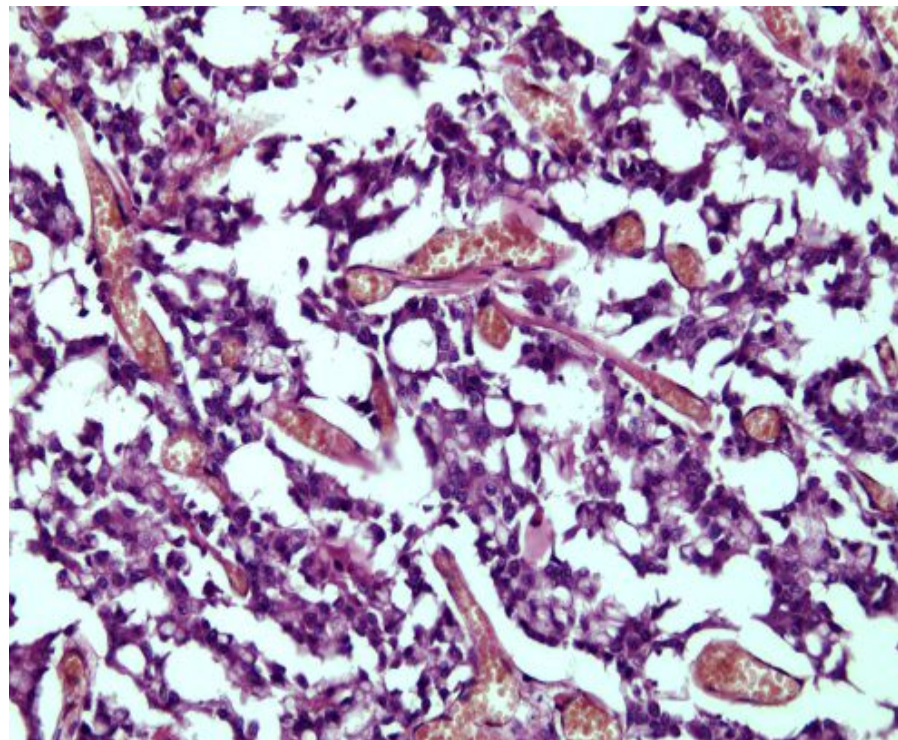
Дилатированные капилляры перитуморальной стромы - сосуды диаметром более 40 мкм





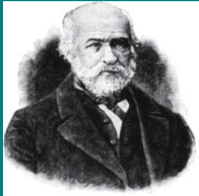
# РЕЗУЛЬТАТЫ

Атипичные дилатированные капилляры интратуморальной стромы, диаметром 40 мкм и более, которые имели неправильную форму и выраженную атипичию выстилающих эндотелиальных клеток.



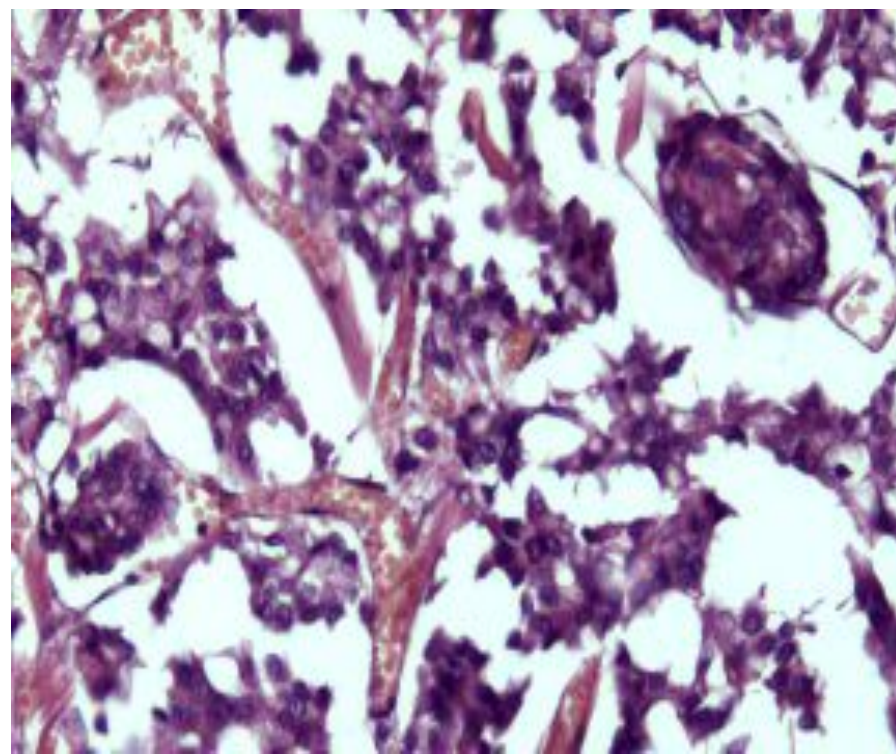
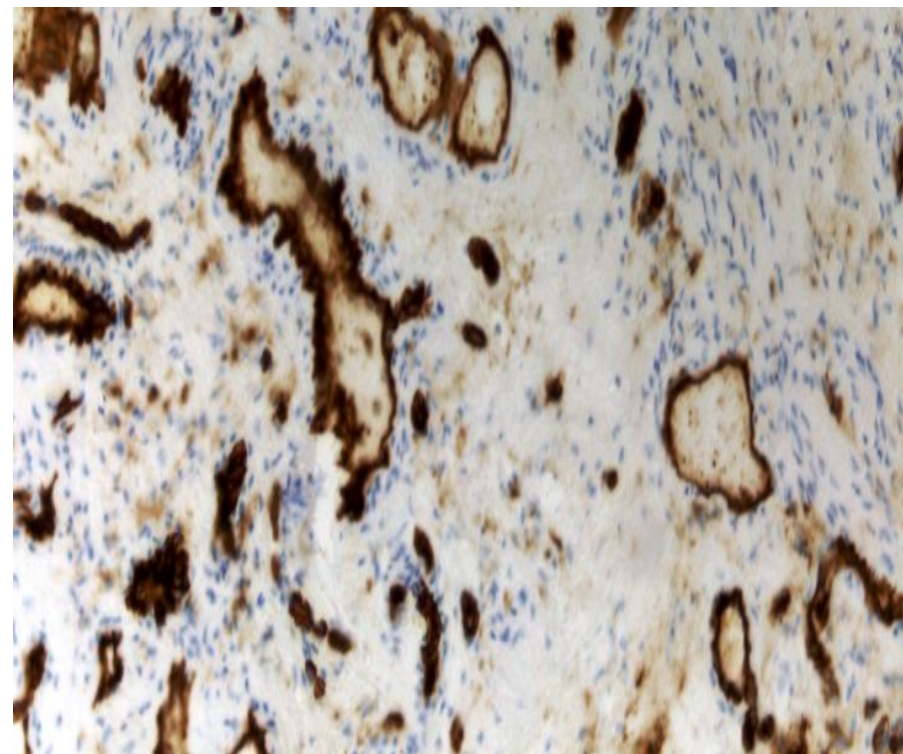
МАРКЕР CD34



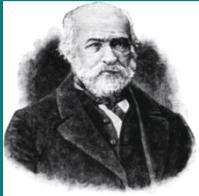


# РЕЗУЛЬТАТЫ

Атипичные дилатированные капилляры интратуморальной стромы, диаметром 40 мкм и более.

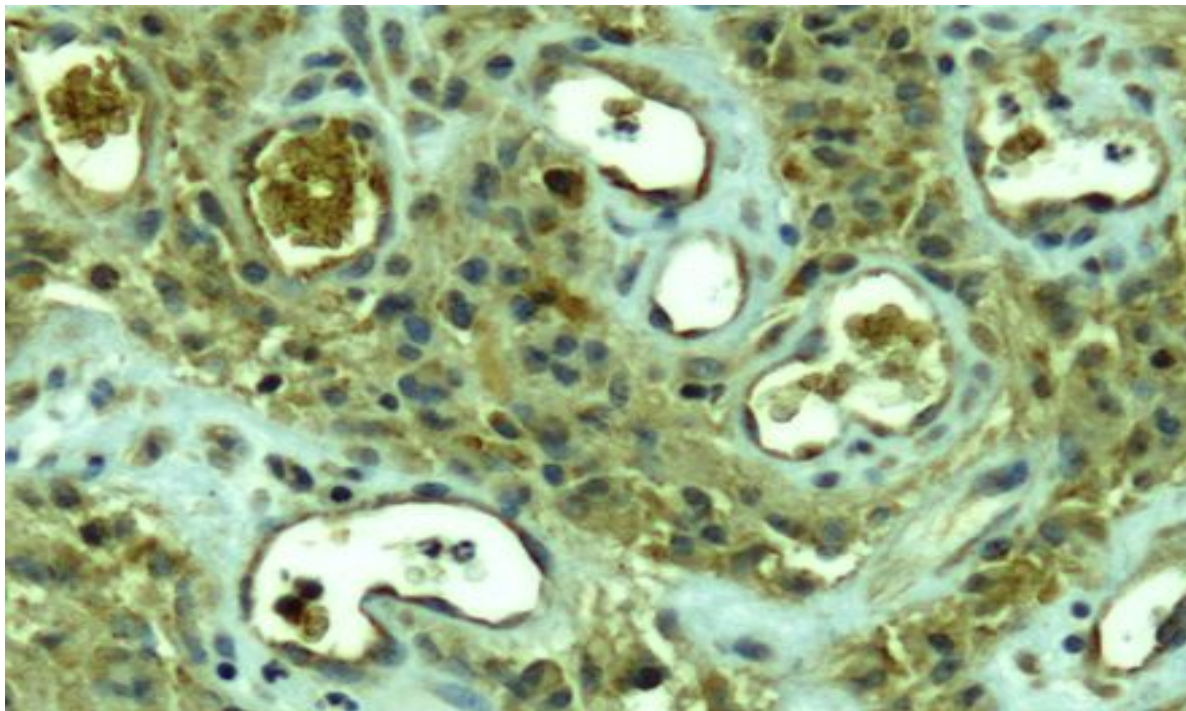


Выраженная экспрессия  
VEGF



# РЕЗУЛЬТАТЫ

Атипичные дилатированные капилляры интратуморальной стромы, диаметром 40 мкм и более.



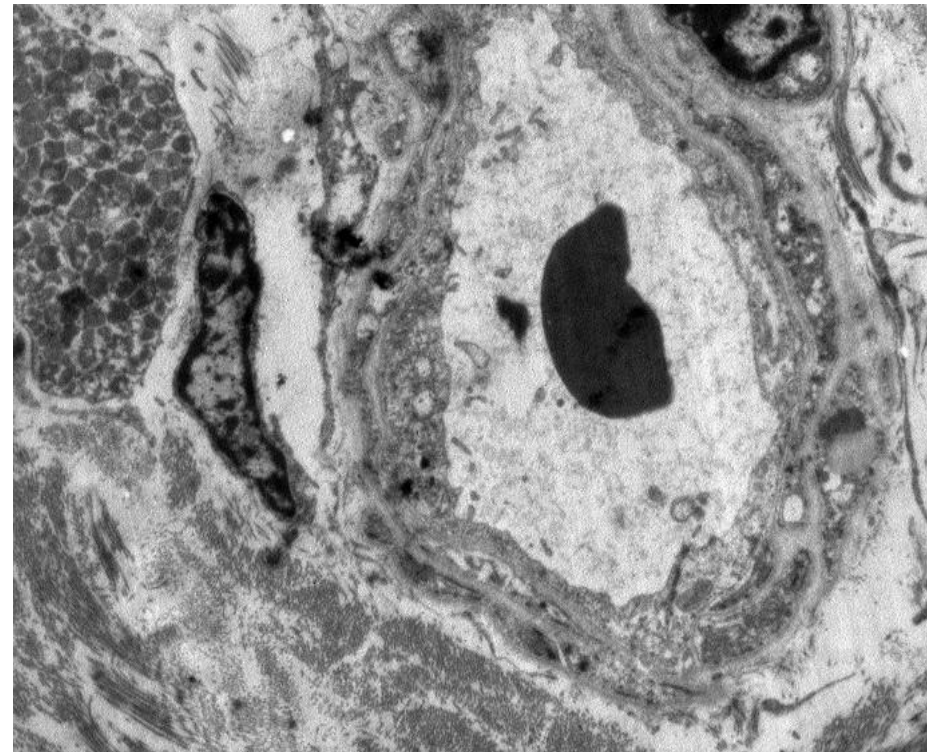
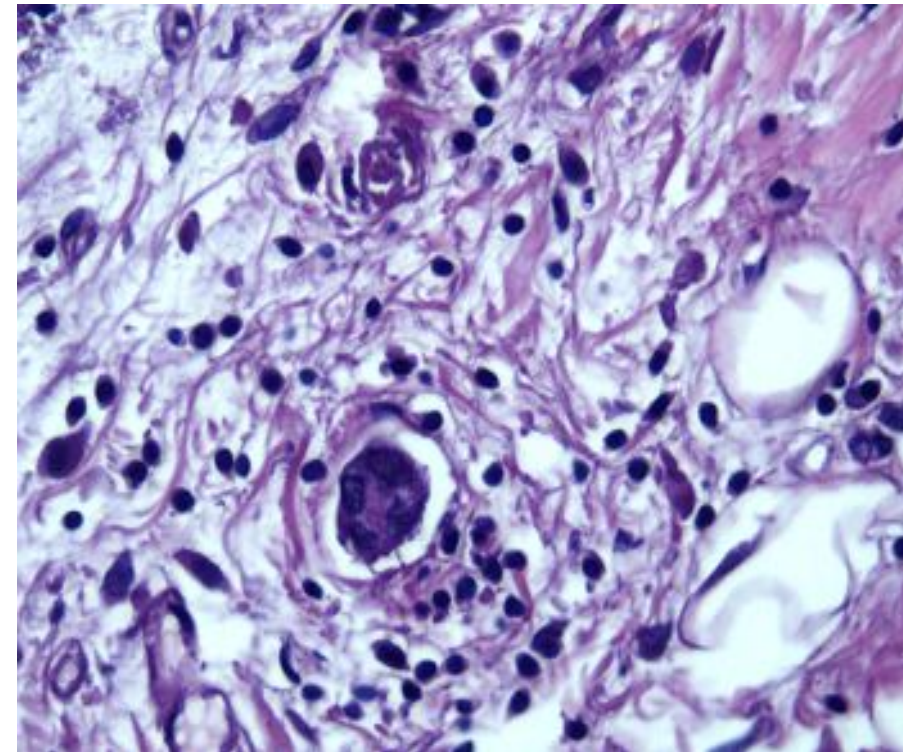
Отрицательная экспрессия  
CD31



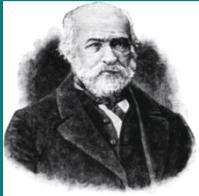


# РЕЗУЛЬТАТЫ

## Периваскулярная ткань

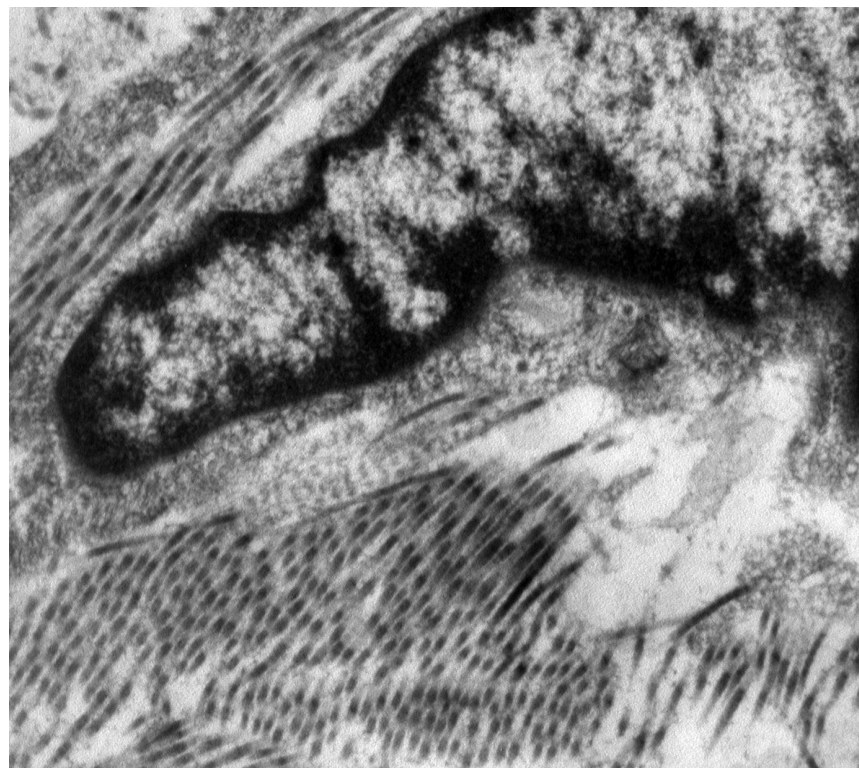


напоминала соединительную ткань, содержащую рыхлые коллагеновые волокна с фрагментами растущих сосудов, участками некроза и клетками, которые можно расценить как фибробласты и макрофаги.

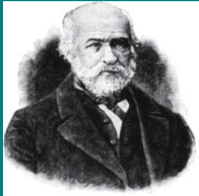


# РЕЗУЛЬТАТЫ

## Периваскулярная ткань

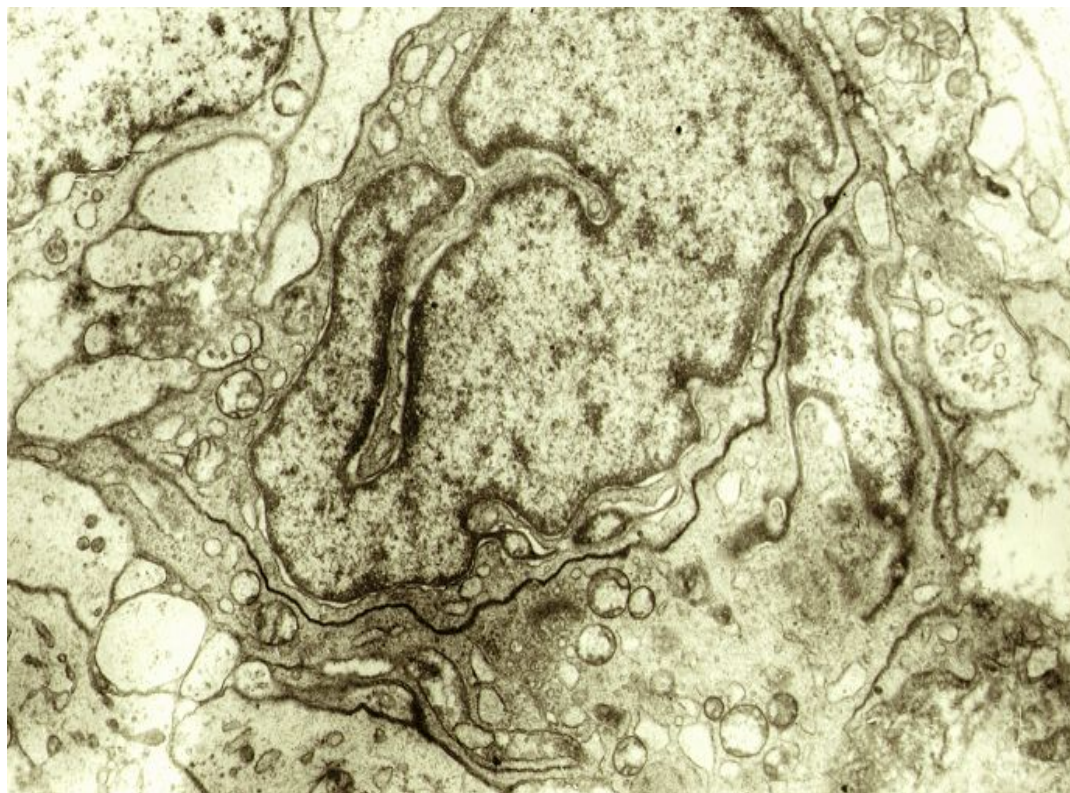




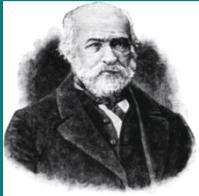


# РЕЗУЛЬТАТЫ

## Эпителиальный компонент

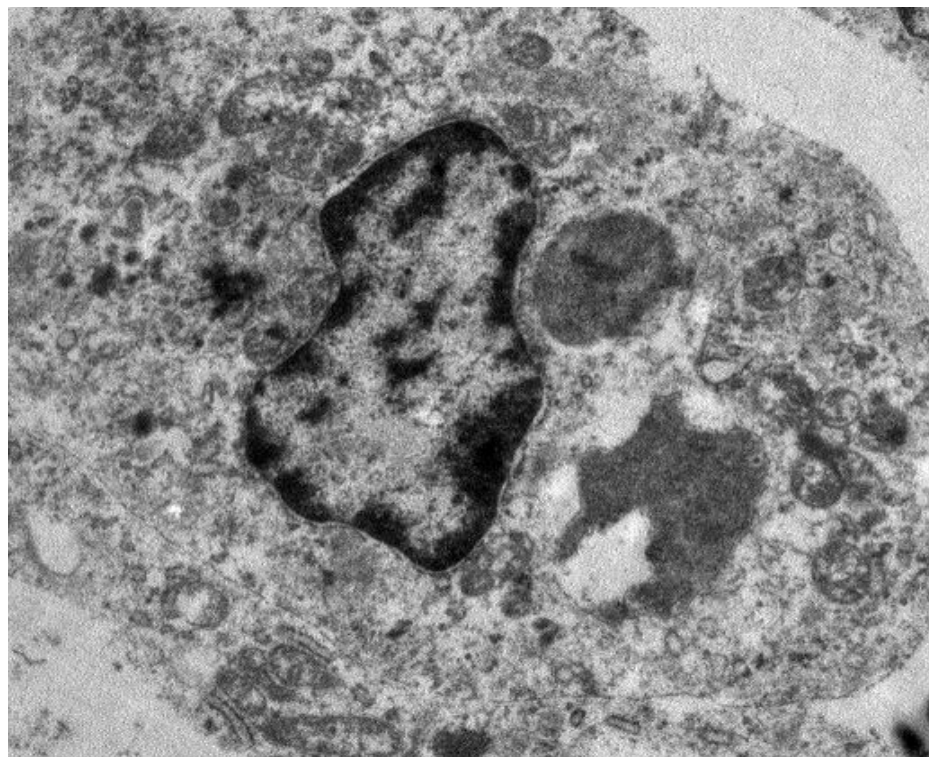
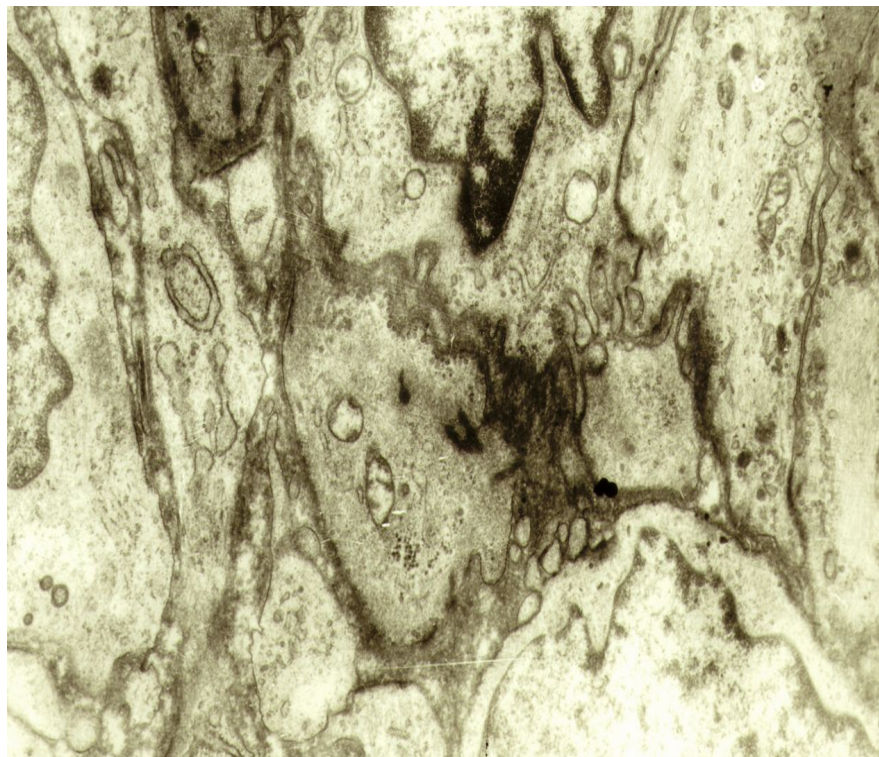


эндотелиальный пласт имеет расположение по типу  
нагромождения друг на друга.



# РЕЗУЛЬТАТЫ

## Исследование интратуморальных сосудов при РМЖ





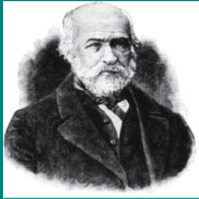


# РЕЗУЛЬТАТЫ

## Исследование интратуморальных сосудов при РМЖ



Вышеописанные ультраструктурные изменения четко указывают на наличие микрососудистой мимикрии в опухоли, в несовершенный ангиогенез, сопровождающийся появлением опухолевых гнезд без эндотелиальной выстилки, демонстрирует наличие ретакционных щелей.



# ВЫВОДЫ

- Фундаментальная и клиническая значимость маркеров, регулирующих ангиогенез в физиологических и патологических процессах в клетке, продолжает интенсивно изучаться.
- Максимально точное знание роли, которую играют активаторы и ингибиторы этого процесса на разных этапах бластомогенеза РМЖ, дает ключ к открытию новых диагностических маркеров, мишеней направленной терапии, разработке патогенетических методов лечения и прогностических факторов при РМЖ.



# ВЫВОДЫ

- Микроциркуляторному компоненту РМЖ свойственна гистофизиологическая неоднородность, которая проявляется в различных микрорегионах новообразования активацией ангиогенеза, относительной дифференцировкой сосудов и регрессией отдельных звеньев микроциркуляторного русла.
- Нами выявлены, наряду с обычными сосудами капиллярного типа с их структурной организацией, дилатированные капилляры перитуморальной стромы и атипичные дилатированные капилляры интратуморальной стромы.



# ВЫВОДЫ

- Ультраструктурные изменения (отсутствие перicyтов и оформленной базальной мембраны) четко указывают на наличие микрососудистой мимикрии в опухоли, в несовершенный ангиогенез, сопровождающийся появлением опухолевых гнезд без эндотелиальной выстилки, демонстрирует наличие ретакционных щелей.
- При ИГХ исследовании показана выраженная экспрессия CD34 и отрицательная экспрессия CD31 в опухолевых сосудах. Повышение плотности микрососудов и выраженная экспрессия VEGF.