

В. А. Туманский, А. В. Евсеев, И. С. Коваленко

Патоморфологическая характеристика процессов пролиферации и апоптоза в панкреатической интраэпителиальной неоплазии при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы и хроническом панкреатите

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: неоплазия, карцинома, панкреатит, апоптоз.

С целью иммуногистохимического определения уровня клеточной пролиферации и апоптоза в панкреатической интраэпителиальной неоплазии (PanIN) проведено комплексное гистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование на послеоперационном материале 80 больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, а также на материале, который получен при интраоперационных панкреатобиопсиях у 36 больных хроническим панкреатитом с тяжелым фиброзом поджелудочной железы. Определены уровни экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза в PanIN. Показаны достоверные отличия в выраженности этих процессов в зонах PanIN при карциноме и панкреатите, а также в зависимости от стадии PanIN. Так, при хроническом панкреатите и карциноме поджелудочной железы средний индекс клеточной пролиферации в PanIN-1 составил $0,75 \pm 0,46$ и $0,96 \pm 0,42$ балла, а в PanIN-2 – $1,39 \pm 0,64$ и $2,2 \pm 0,8$ балла соответственно. Это свидетельствует, что степень выраженности процессов пролиферации и апоптоза в PanIN у больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы выше, чем у пациентов с хроническим панкреатитом.

Патоморфологічна характеристика процесів проліферації та апоптозу в панкреатичній інтраепітеліальній неоплазії при протоковій аденокарциномі підшлункової залози та хронічному панкреатиті

В. О. Туманський, А. В. Євсєєв, І. С. Коваленко

З метою імуногістохімічного визначення рівня клітинної проліферації та апоптозу в панкреатичній інтраепітеліальній неоплазії (PanIN) виконали комплексне гістологічне, гістохімічне й імуногістохімічне дослідження на післяопераційному матеріалі 80 хворих на протокову аденокарциному підшлункової залози, а також на матеріалі, який отримали під час інтраопераційних панкреатобіопсій у 36 хворих на хронічний панкреатит із важким фіброзом підшлункової залози. Визначили рівні експресії маркерів проліферації та апоптозу в PanIN. Показали вірогідні відмінності вираженості цих процесів у зонах PanIN при карциномі та панкреатиті, а також залежно від стадії PanIN. Так, при хронічному панкреатиті та карциномі підшлункової залози середній індекс клітинної проліферації у PanIN-1 становив $0,75 \pm 0,46$ та $0,96 \pm 0,42$ бала відповідно, а у PanIN-2 – $1,39 \pm 0,64$ та $2,2 \pm 0,8$ бала відповідно. Це свідчить, що ступінь виразності процесів проліферації й апоптозу в PanIN у хворих на протокову аденокарциному підшлункової залози вища, ніж у пацієнтів із хронічним панкреатитом.

Ключові слова: неоплазія, карцинома, панкреатит, апоптоз.*Патологія.* – 2014. – №2 (31). – С. 70–73

Pathomorphological description of proliferation and apoptosis processes in pancreatic intraepithelial neoplasia in the pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis

V. A. Tumanskiy, A. V. Evseyev, I. S. Kovalenko

Aim. Immunohistochemical determination of cell proliferation and apoptosis processes in PanIN in ductal adenocarcinoma (DA) and chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. Comprehensive histological, histochemical and immunohistochemical (IHC) study was carried out on the biopsy-postoperative material of 36 patients with CP with severe fibrosis of the pancreas, as well as 80 patients with DA.

Results. Reliable differences were shown in evidence of these processes in the zones of pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) in carcinoma and pancreatitis, and also depending on the stage of PanIN. Thus, in chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma cell proliferation average index in PanIN-1 was $0,75 \pm 0,46$ and $0,96 \pm 0,42$ points respectively, and in PanIN-2 – $1,39 \pm 0,64$ and $2,2 \pm 0,8$ points respectively. It testifies that level of proliferation and apoptosis processes in PanIN in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma is higher, than in patients with chronic pancreatitis.

Key words: Neoplasms, Carcinoma, Pancreatitis, Apoptosis.*Pathologia.* 2014; №2 (31): 70–73

Рак поджелудочной железы (ПЖ) – смертельное заболевание, которое характеризуется отсутствием ранних симптомов и поздней диагностикой. Несмотря на все терапевтические усилия, смертность от рака ПЖ остается высокой, при этом количество пациентов со впервые диагностированным раком ПЖ практически уравнилось с количеством умерших [3,8]. Установлена определенная связь между развитием рака ПЖ и хроническим воспалением, риск возникновения злокачественного новообразования у лиц с хроническим

панкреатитом (ХП) в 16 раз выше, чем у здорового населения [2,3]. ХП, как считают специалисты, вызывает генетическую альтерацию в клетках: факторы роста при длительном воспалении приводят к появлению дефектных клеток и создают патологическую микросреду, в которой стромальные элементы способствуют опухолевому росту эпителия (т.н. feeder theory) [2]. Наименее изучены гиперпластические изменения протокового эпителия ПЖ по типу так называемой панкреатической интраэпителиальной неоплазии (PanIN), которые

определяются при ХП и в панкреатической протоковой аденокарциноме (ПА) – наиболее частой форме рака ПЖ [7]. PanIN чаще всего возникает в средних и мелких протоках поджелудочной железы, морфологически различают 3 их разновидности [6]. PanIN-1 характеризуется наличием пролифератов удлиненного столбчатого эпителия с базально расположенными круглыми, однотипными ядрами и муцином в апикальной части клеток. Клеточные пролифераты PanIN-1 могут быть плоскими (PanIN-1A) или папиллярными (PanIN-1B). При PanIN-2 в эпителии определяют полиморфные по размерам, гиперхромные ядра, расположенные на разном расстоянии от базальной мембраны (ядерная псевдостратификация), нередко в виде скоплений. PanIN-3 архитектурно наиболее сложные, характеризуются наличием сосочков и решетчатых структур, а в некоторых случаях – кластеров клеток, которые отпочковываются в отверстие протоков. Эпителий при PanIN-3 имеет признаки дисплазии: формирует многоядные пласты, содержит увеличенные, полиморфные и хаотически ориентированные ядра с наличием микроскопически заметных ядрышек и митотических фигур. При наличии атипичных митозов такие изменения называются рак *in situ*.

Несмотря на детальную характеристику микроскопических признаков PanIN, особенности пролиферации и апоптоза протокового эпителия в этих клеточных пролифератах изучены недостаточно.

Цель работы

Иммуногистохимическое определение уровня клеточной пролиферации и апоптоза в PanIN при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы и хроническом панкреатите.

Материалы и методы исследования

Комплексное гистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование проведено на послеоперационном материале 80 пациентов в возрасте от 51 до 68 лет с ПА ПЖ, а также на материале, который получен при интраоперационных панкреатобиопсиях у 36 больных в возрасте от 48 до 70 лет с диагностированным ХП с тяжелым фиброзом ПЖ. Кусочки ткани из головки, тела и хвоста ПЖ фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине и заливали в парафин. При микроскопии микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли основные патогистологические изменения в ПЖ; в микропрепаратах, окрашенных по Ван Гизону и Мэсон-триколор, анализировали выраженность и гистотопографические разновидности фиброза ПЖ. Во всех случаях анализировали наличие сопутствующих изменений эпителия протоков в виде PanIN. Микроскопические изменения протокового аппарата, характерные для PanIN, оценивали по R.H. Hruban et al. (2001) [6].

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили по стандартной методике с использованием первичных антител против Ki-67 Antigen, Clone MIB-1 (DAKO, США) и Caspase 3 Ab-3, Clone 3CSP03 (NeoMarkers, США). Для этого парафиновые срезы помещали на адгезивные предметные стекла SuperFrost Plus (Menzel Glaser, ФРГ), после депарафинации и высокотемпера-

турной демаскировки антигенов в Трис-ЭДТА буфере с pH=9 проводили инкубацию с первичными антителами согласно рекомендациям фирмы-производителя и визуализацию ИГХ-реакции с помощью системы детекции EnVision FLEX с диаминобензидином (DAKO, США). Срезы докрашивали гематоксилином Майера, заключали в бальзам и оценивали результаты ИГХ-реакции с фотодокументацией с помощью микроскопа AxioPlan 2 (Carl Zeiss, ФРГ) и цифровой фотокамеры C5060WZ (Olympus, Япония).

Пролиферативную активность панкреатических клеток определяли по ядерной экспрессии Ki-67 в баллах по B. Risberg et al. (2002): 0 баллов = 0–5% клеток с иммунопозитивными ядрами, 1 балл = 6–25%, 2 балла = 26–50%, 3 балла = 51–75%, 4 балла = 76–100% клеток с иммунопозитивными ядрами. Как низкий уровень экспрессии маркера Ki-67 оценивали результат 0 и 1 балл, как умеренный – 2 и 3 балла, как высокий – 4 балла. Уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3 оценивали по E. Joachim et al. (2003): слабый – при наличии 0–33% иммунопозитивных клеток, умеренный – 34–66%, выраженный – 67–100% иммунопозитивных клеток ПЖ.

Результаты и их обсуждение

У больных ПА ПЖ вне опухоли наблюдали изменения протокового эпителия по типу PanIN чаще всего в главном панкреатическом протоке и его ветвях среднего калибра (24,8±6,2% и 68,3±18,5% количества протоков соответственно). Очаги PanIN представляли собой микрососочки, выстланные высоким призматическим эпителием с базально расположенными ядрами и большим количеством апикального муцина, который отличался от нормального кубического и низкого призматического эпителия протоков. Такие изменения соответствовали PanIN-1B.

При ИГХ-исследовании экспрессию маркера клеточной пролиферации Ki-67 наблюдали в ядрах одиночных эпителиоцитов преимущественно в сосочках, и, как и у больных ХП, индекс клеточной пролиферации в сосочках вместе с прилегающим эпителием не превышал 1 балла, а средний уровень экспрессии Ki-67 протоковым эпителием в зонах PanIN-1B составлял 0,96±0,42 балла. При параллельном ИГХ-анализе уровня апоптоза протоковых клеток в зонах PanIN междольковых и внутридольковых панкреатических протоков определяли достоверно более высокий, чем у больных ХП, уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3, который составил 12,4±7,2%, то есть характеризовался как слабый (табл. 1).

У больных ПА в перитуморозной ткани ПЖ отмечены значительные диспластические изменения протокового эпителия. В такой папиллярной внутримитотической неоплазии установлены внутрипротоковые микропапиллярные разрастания эпителиоцитов с увеличенными гиперхромными ядрами, расположенными на разной высоте от базальной мембраны, что создавало феномен нарушения стратификации и псевдомногорядности эпителия (псевдостратификация эпителия) с потерей полярности, клетки с уплотненными и увеличенными ядрами с наличием небольшого количества митозов, что мы классифицировали как PanIN-2. В 28,4±8,1% случаев такие изменения определяли в междольковых

Показатели экспрессии маркеров клеточной пролиферации (Ki-67) и апоптоза (каспаза 3) в очагах PanIN при ПА ПЖ и ХП (M±m)

		PanIN-1A	PanIN-1B	PanIN-2	PanIN-3
Ki-67, баллы	ПА	–	0,96±0,42	2,2±0,8	2,6±0,3 [#]
	ХП	0,38±0,52	0,75±0,46	1,39±0,64	–
Caspase 3, %	ПА	–	12,4±7,2*	24,8±8,42*	42,6±6,5 [#]
	ХП	1,33±0,75	2,12±0,76	3,58±2,06	–

Примечания: * – достоверная разница ($p < 0,05$) по сравнению с ХП; [#] – достоверная разница ($p < 0,05$) по сравнению с PanIN-1B и PanIN-2.

и внутридольковых панкреатических протоках на отдалении от опухоли. При ИГХ-анализе пролиферативной активности эпителия в локусах панкреатической интраэпителиальной неоплазии стадии PanIN-2 в панкреатических протоках на отдалении от ПА ПЖ уровень индекса клеточной пролиферации достигал 2 баллов, а в 12,5±4,2% протоков, расположенных в перитуморозной ткани ПЖ, – 3 баллов, что расценивали как умеренный уровень экспрессии маркера клеточной пролиферации (рис. 1, цв. вкладка 3). Средний уровень экспрессии Ki-67 в локусах PanIN-2 составил 2,2±0,8 балла, что было выше в сравнении с группой больных ХП (табл. 1). При параллельном ИГХ-исследовании уровня апоптоза протокового эпителия в локусах панкреатической интраэпителиальной неоплазии стадии PanIN-2 установлено значительное, по сравнению со стадией PanIN-1B, увеличение экспрессии маркера апоптоза каспазы-3, которую определяли в цитоплазме 10–40% эпителиоцитов, то есть отмечен низкий и умеренный уровень ее экспрессии, в среднем – 24,8±8,42%. Этот показатель достоверно выше по сравнению с уровнем экспрессии каспазы-3 в PanIN-2 при ХП. Мы отметили также преимущественно более высокий уровень экспрессии этого маркера в диспластических измененных протоках в перитуморозной ткани ПЖ, чем в междольковых и внутридольковых панкреатических протоках на отдалении от опухоли (рис. 2, цв. вкладка 3).

В этой группе больных в ткани ПЖ, которая окружала злокачественную опухоль, иногда отмечали изменения протокового эпителия по типу PanIN-3, что проявлялось в виде значительной клеточной атипии, с потерей поляриности, ядерным полиморфизмом и многочисленными митозами. Такие изменения эпителия присущи протокам среднего и мелкого калибра и не характерны для междольковых и внутридольковых панкреатических протоков, расположенных на отдалении от опухоли. ИГХ-исследование пролиферативной активности эпителия в локусах PanIN-3 показало наибольший уровень индекса клеточной пролиферации, который достигал 3 баллов (рис. 3, цв. вкладка 3). Средний уровень экспрессии Ki-67 в локусах PanIN-3 составил 2,6±0,3 балла. При параллельном ИГХ-исследовании уровня апоптоза протокового эпителия в локусах панкреатической интраэпителиальной неоплазии стадии PanIN-3 установили высокий уровень экспрессии каспазы-3, которую определяли в цитоплазме 35–50% эпителиоцитов, то есть отмечен умеренный уровень ее экспрессии, который в среднем составлял 42,6±6,5% (табл. 1). Для больных ХП такие изменения эпителия протоков по PanIN-3 не характерны и не отмечены ни в одном случае.

При патоморфологическом исследовании панкреобиоптатов в группе больных ХП обращали внимание

на диспластические изменения протокового эпителия, которые определялись в виде папиллярной внутриэпителиальной неоплазии протокового эпителия по типу PanIN, чаще всего их отмечали зонах расширения главного панкреатического пролива и его ветвей, они были очаговыми, разной степени выраженности. При ИГХ-исследовании панкреобиоптатов таких больных экспрессия маркера клеточной пролиферации Ki-67 отмечена в ядрах одиночных эпителиоцитов в зонах гиперплазии протокового эпителия, не установлена в зонах атрофии эпителия.

В группе пациентов с распространенным значительным фиброзом ПЖ, ассоциируемым с атрофией ацинарной ткани в мелких панкреатических протоках и в сформированных тубулярных комплексах, также отмечены диспластические изменения протокового эпителия. При этом в эпителии протоков обнаружены удлиненные призматические эпителиальные клетки со светлой цитоплазмой и наличием в апикальной части муцина, базально ориентированными однотипными удлиненно-овальными или округлыми ядрами, что отвечало панкреатической интраэпителиальной неоплазии стадии PanIN-1A. Частая ассоциация ацинарно-протоковой метаплазии в зонах формирования тубулярных комплексов с PanIN повреждениями также подтверждена данными специализированной литературы [1,5]. Уровень ядерной экспрессии Ki-67 в зонах PanIN-1A не превышал 1 балла, а средний уровень экспрессии Ki-67 протоковым эпителием составлял 0,38±0,52 балла (рис. 4, цв. вкладка 3). При параллельном ИГХ-исследовании уровня апоптоза протоковых клеток в зонах гиперплазии и атрофии эпителия главного панкреатического пролива и внутридольковых панкреатических протоков установлен слабый уровень цитоплазматической экспрессии фермента апоптотической деградациии каспазы-3, который составлял 1,33±0,75% (табл. 1).

В больших панкреатических протоках зарегистрирована микропапиллярная трансформация протокового эпителия без признаков структурного атипизма, что отвечало панкреатической интраэпителиальной неоплазии стадии PanIN-1B. При ИГХ-анализе в локусах PanIN-1B определен средний уровень ядерной экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67, который составлял 0,75±0,46 балла (рис. 5, цв. вкладка 4) и слабый уровень цитоплазматической экспрессии каспазы-3, составляющий 2,12±0,76% (табл. 1).

В панкреобиоптатах некоторых пациентов с субтотальным фиброзом ПЖ в больших панкреатических протоках отмечен феномен псевдостратификации эпителия, в ядрах единичных эпителиальных клеток наблюдали нормальные митозы. Изменения протокового эпителия такого типа классифицировали как панкреатическую интраэпителиальную неоплазию стадии PanIN-2. В

таком эпителии уровень пролиферативной активности эпителия достигал 2 баллов, что расценивали как умеренный уровень экспрессии маркера клеточной пролиферации. Средний уровень экспрессии Ki-67 в локусах PanIN-2 составлял $1,39 \pm 0,64$ балла. Параллельное ИГХ-исследование уровня апоптоза протокового эпителия в локусах панкреатической интраэпителиальной неоплазии стадии PanIN-2 показало, что экспрессию маркера апоптоза каспазы-3 определяли в цитоплазме единичных эпителиоцитов (рис. 6, цв. вкладка 4), то есть установлен минимальный уровень экспрессии каспазы-3, который составил $3,58 \pm 2,06\%$ (табл. 1).

В группе пациентов с протоковыми изменениями по типу PanIN при ХП часто наблюдали значительную атрофию центрлобулярных отделов ацинарной ткани с одновременным развитием в них интралобулярного заместительного фиброза. Согласно данным современной специализированной литературы, центрлобулярная атрофия ассоциируется с повреждениями PanIN [4]. Установлено, что развитие PanIN способствует локальной обструкции мелких панкреатических протоков, а также вызывает воспаление и повреждения протокового эпителия и его регенерацию, которая способствует прогрессированию PanIN поражений.

Таким образом, показано, что диспластические изменения протокового эпителия по типу PanIN чаще отмечали у больных ПА ПЖ в сравнении с пациентами с ХП. Для больных ПА характерны более выраженные и распространенные изменения эпителия протоков вне

опухоловой ткани с наличием тяжелой панкреатической интраэпителиальной неоплазии.

Выводы

1. У больных хроническим панкреатитом и протоковой аденокарциномой поджелудочной железы в протоках разного калибра часто отмечают очаги интраэпителиальной неоплазии протокового эпителия PanIN.

2. У больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы в перитуморозной ткани определяют очаги интраэпителиальной неоплазии протокового эпителия PanIN-1B, PanIN-2 и PanIN-3 с низким и умеренным уровнями экспрессии эпителием маркеров пролиферации и апоптоза, которые статистически достоверно возрастают от PanIN-1B к PanIN-3.

3. У больных хроническим панкреатитом в поджелудочной железе определяются очаговые изменения протокового эпителия PanIN-1 и PanIN-2 с низким и умеренным уровнем экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и низким уровнем экспрессии маркера апоптоза каспазы-3.

4. При сравнении экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза в эпителии в очагах PanIN определен достоверно более высокий ее уровень в поджелудочной железе при панкреатической карциноме по сравнению с хроническим панкреатитом как при PanIN-1, так и при PanIN-2.

5. Очаги PanIN-3 отмечают только у больных панкреатической протоковой аденокарциномой в перитуморозной ткани поджелудочной железы. Они характеризуются наивысшим уровнем экспрессии Ki-67 и каспазы-3 в эпителии.

Список литературы

1. Acinar cells contribute to the molecular heterogeneity of pancreatic intraepithelial neoplasia / L. Zhu, G. Shi, C.M. Schmidt et al. // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 171(1). – P. 263–273.
2. Farrow B. Inflammation and the development of pancreatic cancer / B. Farrow, B.M. Evers // *Surg. Oncol.* – 2002. – Vol. 10(4). – P. 153–169.
3. Lowenfels A.B. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer / A.B. Lowenfels, P. Maisonneuve // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 20(2). – P. 197–209.
4. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer / K. Brune, T. Abe, M. Canto et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2006. – Vol. 30(9). – P. 1067–1076.
5. Murtaugh L.C. A case of mistaken identity? Noductal origins of pancreatic «ductal» cancers / L.C. Murtaugh, S.D. Leach // *Cancer Cell.* – 2007. – Vol. 11(3). – P. 211–213.
6. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions / R.H. Hruban, N.V. Adsay, J. Albores-Saavedra et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2001. – Vol. 25(5). – P. 579–586.
7. The pancreas: An integrated textbook of basic science, medicine, and surgery, second edition. / H. Beger, A. Warshaw, M. Buchler et al. // Blackwell Publishing Limited. – 2008. – 1006 p.
8. Zavoral M. Molecular biology of pancreatic cancer / M. Zavoral, P. Minarikova // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17(24). – P. 2897–2908.
- heterogeneity of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol.* 171(1), 263–73.
2. Farrow, B., & Evers, B. M. (2002) Inflammation and the development of pancreatic cancer. *Surg Oncol.*, 10(4), 153–69.
3. Lowenfels, A. B., & Maisonneuve, P. (2006) Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 20(2), 197–209.
4. Brune, K., Abe, T., Canto, M., O'Malley, L., Klein, A.P., Maitra, A., et al. (2006) Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol.*, 30(9), 1067–76.
5. Murtaugh, L. C., & Leach, S. D. (2007) A case of mistaken identity? Noductal origins of pancreatic «ductal» cancers. *Cancer Cell*, 11(3), 211–3.
6. Hruban, R. H., Adsay, N. V., Albores-Saavedra, J., Compton, C., Garrett, E. S., et al. (2001) Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am. J. Surg. Pathol.*, 25(5), 579–586.
7. Beger, H. G., Warshaw, A. L., Büchler, M. W., Kozarek, R. A., Lerch, M. M., et al. (2008) The pancreas: An integrated textbook of basic science, medicine, and surgery, second edition. *Blackwell Publishing Limited*.
8. Zavoral, M., & Minarikova, P. (2011) Molecular biology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.*, 17(24), 2897–2908.

References

Сведения об авторах:

Туманский В. А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права, Запорожский государственный медицинский университет.

Евсеев А. В., к. мед. н., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: evseevanton@ukr.net.

Коваленко И. С., к. мед. н., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет.

Надійшла в редакцію 27.08.2014 р.

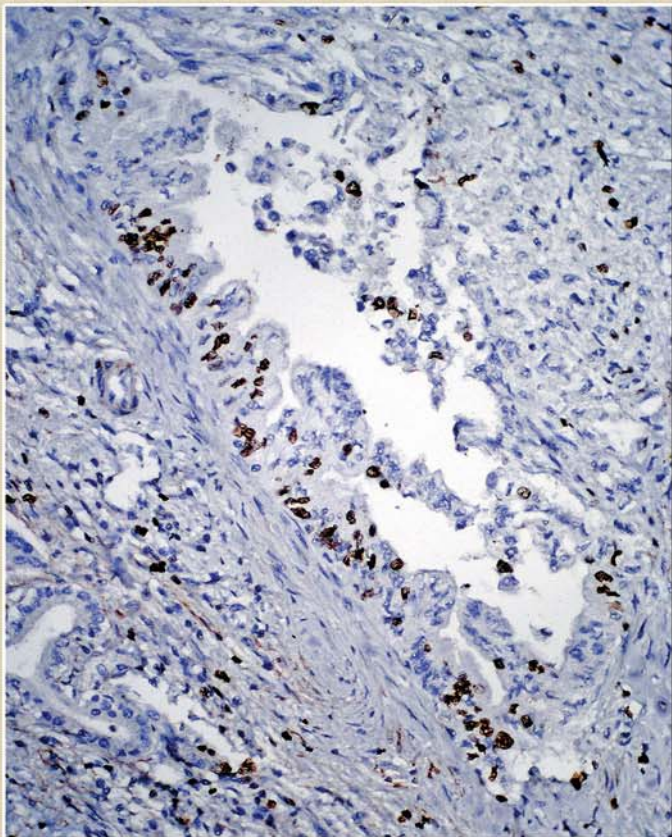


Рис. 1. Экспрессия Ki-67 в локусах PanIN-2 в перитуморозной ткани поджелудочной железы. Anti-Ki-67, система визуализации DAKO EnVision FLEX, DAB+. Ув. $\times 300$.

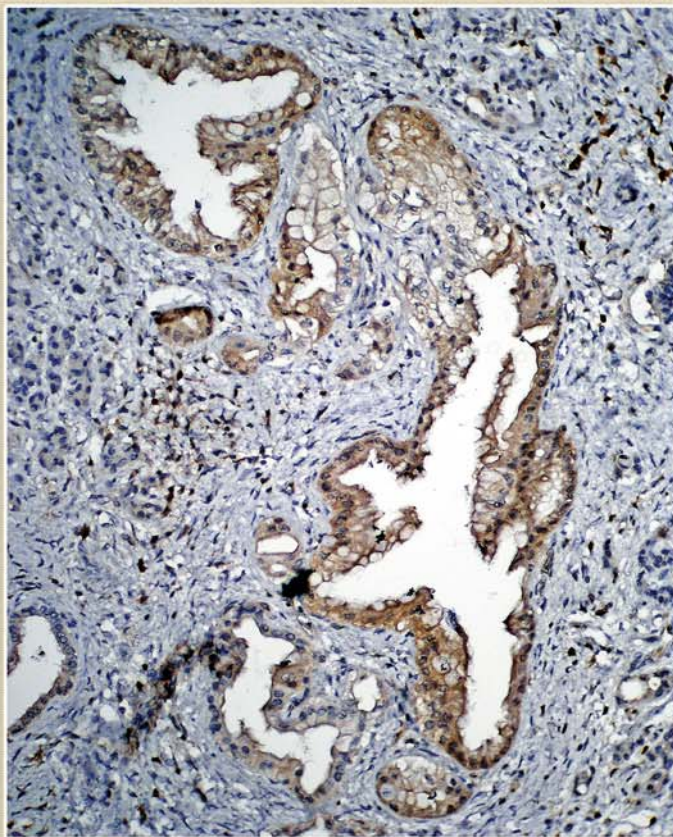


Рис. 2. Экспрессия каспазы-3 в локусах PanIN-2 в перитуморозной ткани поджелудочной железы. Anti-Caspase-3, система визуализации DAKO EnVision FLEX, DAB+. Ув. $\times 200$.

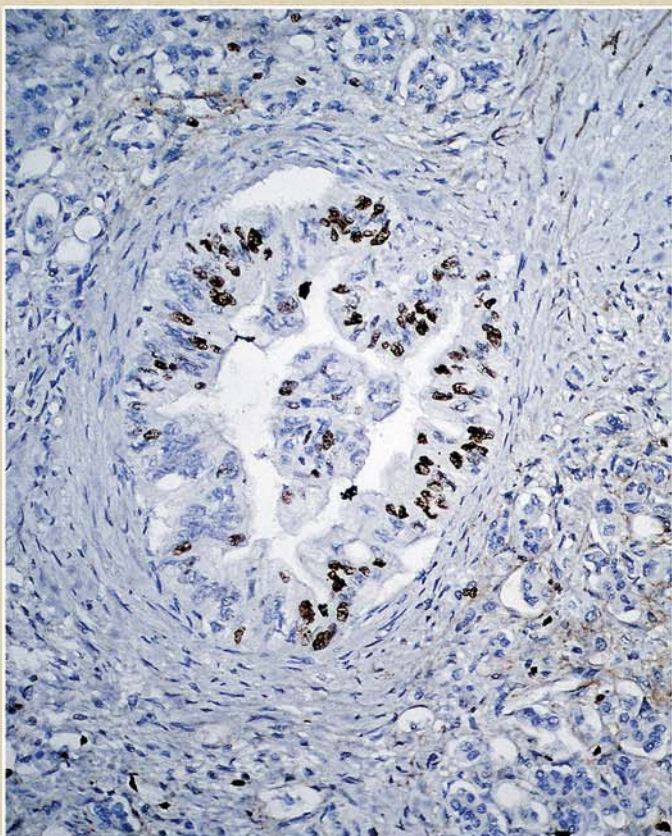


Рис. 3. Экспрессия Ki-67 в локусах PanIN-3 в окружающей протоковый рак ткани поджелудочной железы. Anti-Ki-67, система визуализации DAKO EnVision FLEX, DAB+. Ув. $\times 400$.

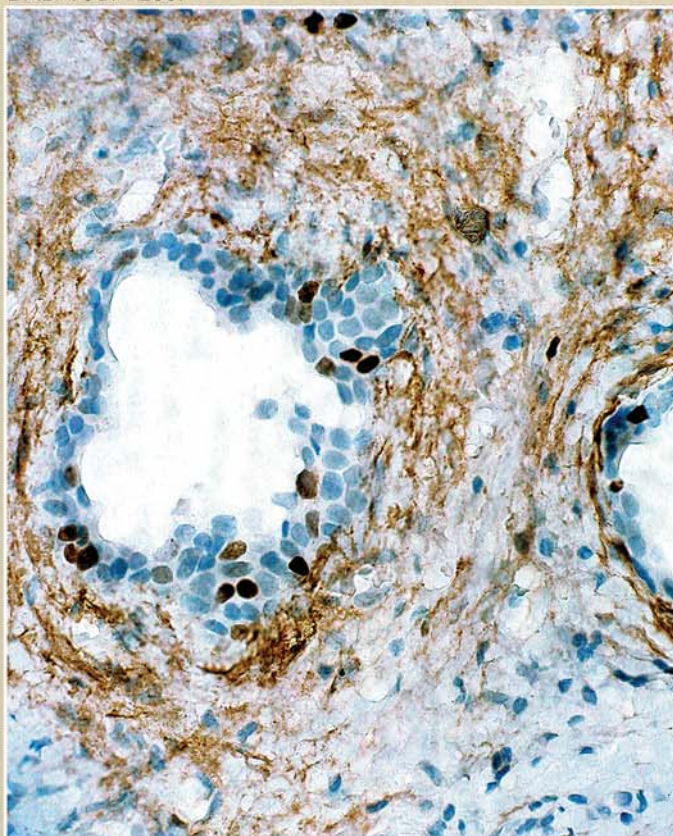


Рис. 4. Экспрессия Ki-67 в ядрах эпителиальных клеток внутридольковых протоков среднего калибра. Anti-Ki-67, система визуализации DAKO EnVision FLEX, DAB+. Ув. $\times 800$.

(Рис. 1–4 к статье В. А. Туманского, А. В. Евсеева, И. С. Коваленко «Патоморфологическая характеристика процессов пролиферации и апоптоза в панкреатической интраэпителиальной неоплазии при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы и хроническом панкреатите», с. 70–73)

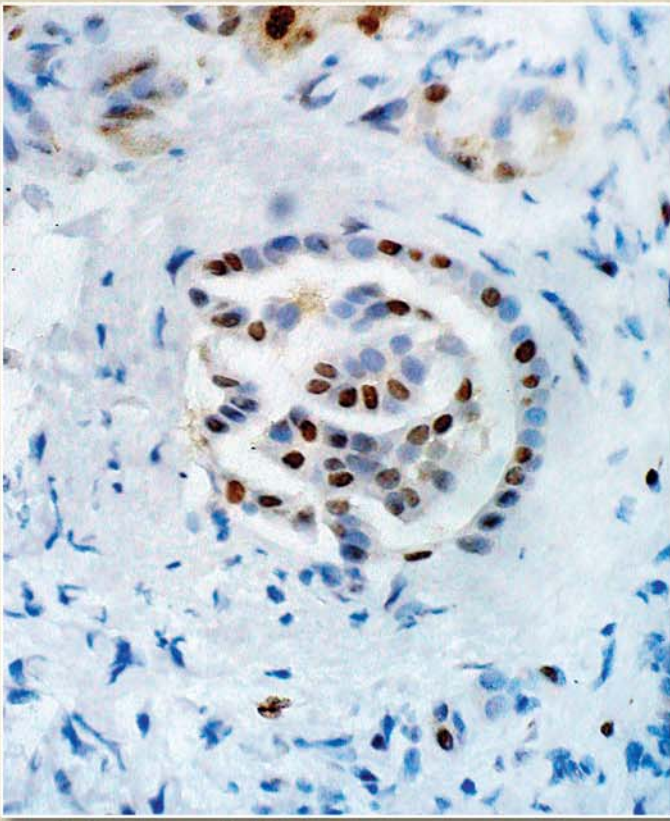


Рис. 5. Экспрессия Ki-67 в ядрах эпителиальных клеток зон папиллярной гиперплазии эпителия панкреатических протоков. Anti-Ki-67, система визуализации DAKO EnVision FLEX, DAB+. Ув. ×800.

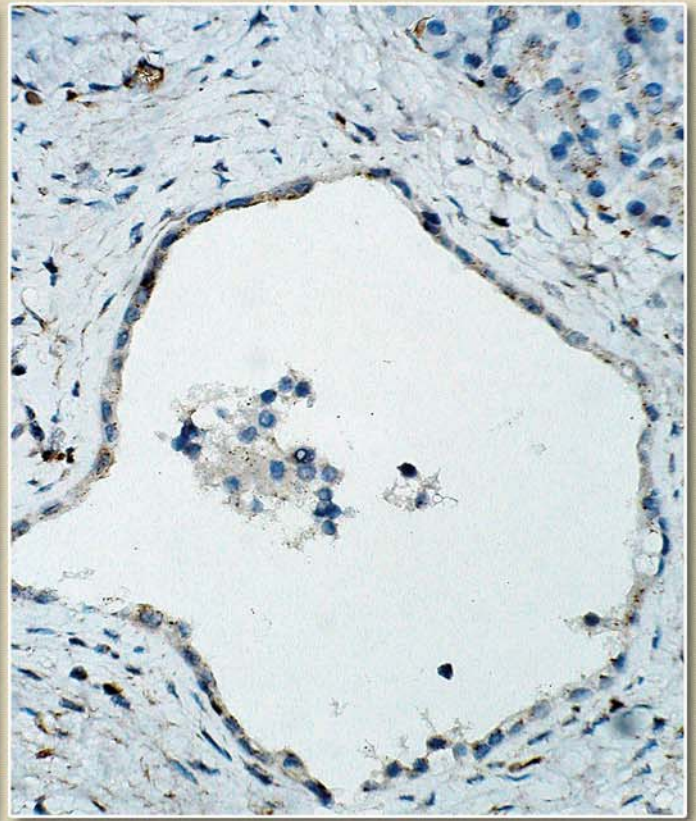


Рис. 6. Экспрессия каспазы-3 в цитоплазме единичных эпителиальных клеток при кистозной трансформации протоков поджелудочной железы. Anti-Caspase-3, система визуализации DAKO EnVision FLEX, DAB+. Ув. ×630.

(Рис. 5–6 к статье В. А. Туманского, А. В. Евсеева, И. С. Коваленко «Патоморфологическая характеристика процессов пролиферации и апоптоза в панкреатической интраэпителиальной неоплазии при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы и хроническом панкреатите», с. 70–73)

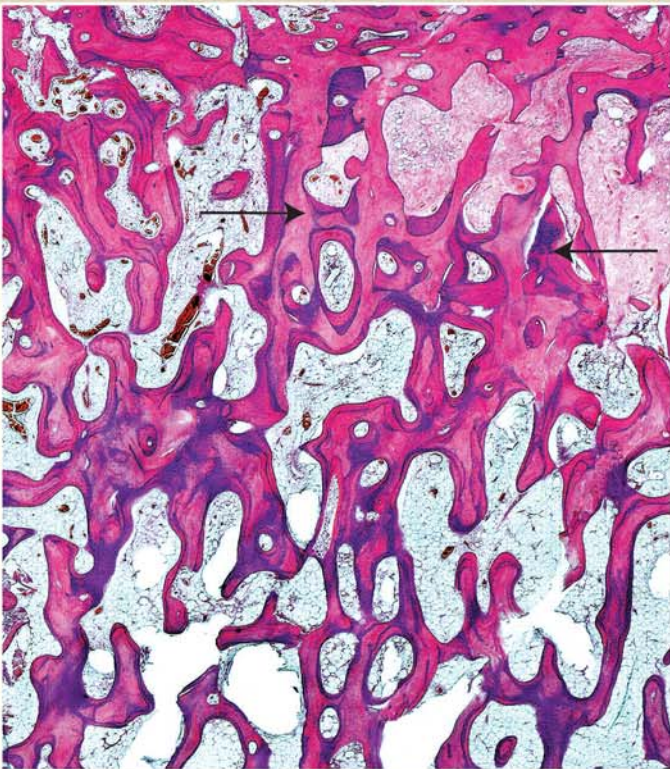


Рис. 5. Реосификация (позначено стрілками) раніше некротизованих перекладок спонгїози ГСК. Фото гістопрепарату стегнової кістки хворого Р., 47 років, давність захворювання 6 міс. Пофарбування гематоксилін-еозином, збільшення 16 х.

(Рис. 5 до статті В. В. Григоровського, О. Є. Ніршберга «Якісні та кількісні морфологічні показники ураження та репарації за ідіопатичного асептичного остеонекрозу головок стегнових кісток у дорослих», с. 70–81)

Кольорова вкладка 4

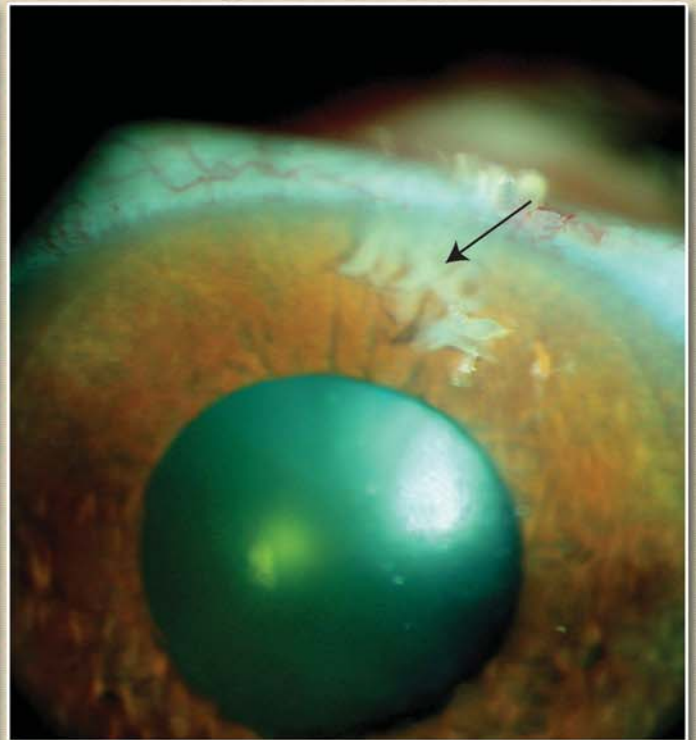


Рис. 1. Положение дренажа в углу передней камеры.

(Рис. 1 к статье Н. Г. Загородней, Т. П. Гайдаржи «Ранние и отдаленные результаты хирургической активации естественного увеосклерального оттока с имплантацией коллагенового дренажа в лечении далеко зашедшей и терминальной стадий первичной глаукомы», с. 82–85)