УДК : 616-006.04:611.018.46

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ

Туракулова Мадина Рустамовна

Студентка лечебного факультета

Ташкентский государственный Медицинский университет

Ташкент, Узбекистан

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОГИСТОХИМИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ

Аннотация: Иммуногистохимия (ИГХ) представляет собой один из важнейших методов в современной диагностике опухолей, основанный на специфическом взаимодействии антител с тканевыми антигенами. В статье рассматриваются основные принципы ИГХ, типы применяемых антител, этапы анализа и особенности визуализации молекулярных маркеров. Подробно описано применение ИГХ в диагностике опухолей различной локализации — от молочной железы до нейроэндокринных новообразований. Также проанализированы ограничения метода, связанные с преаналитическими факторами, интерпретацией результатов и необходимостью стандартизации. Особое внимание уделено перспективам развития ИГХ, включая мультиплексный анализ, цифровую патологию и внедрение искусственного интеллекта в интерпретацию иммуногистохимических изображений.

Ключевые слова: иммуногистохимия, опухоли, диагностические маркеры, моноклональные антитела, цифровая патология, мультиплексный анализ, визуализация, онкология

THE USE OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN THE DIAGNOSIS OF TUMORS

Abstract: Immunohistochemistry (IHC) is one of the most essential methods in modern tumor diagnostics, based on the specific interaction between antibodies and tissue antigens. This article discusses the fundamental principles of IHC, types of antibodies used, stages of analysis, and the visualization of molecular markers. Particular attention is given to the application of IHC in the diagnosis of tumors of various origins—from breast cancer to neuroendocrine neoplasms. The limitations of the method are also analyzed, including pre-analytical factors, result interpretation, and the lack of standardization across laboratories. Finally, the article outlines the future prospects of IHC development, such as multiplex analysis, digital pathology, and the integration of artificial intelligence into the interpretation of immunohistochemical images.

Keywords: immunohistochemistry, tumors, diagnostic markers, monoclonal antibodies, digital pathology, multiplex analysis, visualization, oncology

Использование иммуногистохимии в диагностике опухолей

Иммуногистохимия (ИГХ) — это высокочувствительный и специфичный метод диагностики, основанный на взаимодействии антител с тканевыми антигенами, что позволяет выявлять молекулярные маркеры опухолевых клеток непосредственно в гистологических срезах. Благодаря своей способности сочетать морфологический и молекулярный анализ, ИГХ стала незаменимым инструментом в современной онкопатологии [1].

Исторически метод берет начало в 1940–50-х годах, однако наибольшее развитие получил с момента внедрения моноклональных антител, впервые описанных Köhler и Milstein в 1975 году. Это открытие позволило получить антитела с высокой специфичностью, что значительно повысило достоверность диагностики. Сегодня ИГХ применяется как для первичной идентификации опухолей, так и для определения прогностических и предиктивных маркеров, влияющих на выбор терапии.

Основу метода составляет реакция «антиген–антитело», при которой на гистологический срез ткани наносятся антитела, специфичные к

предполагаемому белку. Эти антитела, меченные ферментом (чаще пероксидазой хрена) или флуоресцентной меткой, взаимодействуют с антигенами в ткани. После добавления субстрата происходит образование окрашенного продукта, который визуализируется под микроскопом. Это позволяет не только «увидеть» опухолевые клетки, но и определить их фенотип.

Применяются как поликлональные, так и моноклональные антитела. Поликлональные — это смеси, получаемые из крови животных, содержащие разные антитела к одному антигену, что обеспечивает высокую чувствительность, но низкую специфичность. Моноклональные антитела, напротив, распознают один эпитоп, обладают большей точностью и широко применяются в онкодиагностике.

Среди преимуществ ИГХ по сравнению с традиционной гистологией и цитологией можно выделить:

возможность дифференцировать морфологически сходные опухоли (например, аденокарциному и плоскоклеточный рак легкого),

определение молекулярного подтипа опухоли,

прогнозирование ответа на лечение (например, HER2-позитивные опухоли) [2].

Одной из главных функций ИГХ является визуализация молекулярных мишеней: рецепторов (ER, PR, HER2), ферментов (например, тирозинкиназы), белков апоптоза (p53), пролиферации (Ki-67), а также структурных компонентов клеток — например, цитокератинов и виментинов [3].

Таблица № 1. Этапы иммуногистохимического анализа опухолевой ткани

№	Этап анализа	Краткое описание
1	Биопсия опухоли	Получение материала из подозрительного участка опухоли

2	Фиксация и заливка в парафин	Обработка формалином для стабилизации ткани и её заключение в парафин
3	Приготовление срезов и размещение на стекло	Нарезка парафинового блока и размещение среза на предметное стекло
4	Обработка среза и удаление парафина	Обезжиривание и удаление парафина перед нанесением антител
5	Нанесение первичного антитела	Введение антитела, специфичного к исследуемому антигену
6	Нанесение вторичного антитела с меткой	Вторичное антитело связывается с первичным и содержит фермент/флуорофор
7	Добавление хромогена или флуорофора	Выявление комплекса через окрашивание (ферментная или флуоресцентная реакция)
8	Контрольная окраска и заключение	Окраска фона, контрастирование, подготовка слайда для анализа
9	Микроскопия и интерпретация результатов	Исследование под микроскопом, диагностика на основе визуализированных маркеров

Иммуногистохимия — это метод, который объединяет в себе морфологическую точность и молекулярную глубину. Он не только усиливает диагностические возможности патологоанатома, но и напрямую влияет на выбор индивидуализированной терапии для пациента. Современные онкологические стандарты (например, рекомендации ASCO и WHO) практически всегда включают ИГХ в алгоритмы диагностики опухолей, что делает его обязательным элементом клинической патоморфологии.

Иммуногистохимия (ИГХ) стала ключевым диагностическим инструментом в идентификации, классификации и прогнозировании поведения опухолей различной природы. Особенно важна её роль в уточнении диагноза при плохо дифференцированных новообразованиях, когда морфологические характеристики недостаточны для постановки точного заключения. Правильный подбор иммуногистохимических маркеров позволяет не только идентифицировать ткань происхождения опухоли, но и определить её молекулярный подтип, что критически важно для выбора терапии [4].

Современная онкологическая практика немыслима без использования ИГХ в диагностике таких распространённых видов рака, как рак молочной железы, легкого, предстательной железы, желудочно-кишечного тракта, а также лимфом и сарком. Например, в диагностике рака молочной железы применяются маркеры рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и HER2/neu, позволяющие оценить возможность гормонотерапии или таргетной терапии трастузумабом [5]. Помимо этого, маркер Ki-67 используется для определения уровня клеточной пролиферации, а p53 — для оценки мутационной нагрузки и потенциальной агрессивности опухоли.

Для лимфом применяются панели CD-маркеров: CD3 указывает на Т-клеточную природу, CD20 — на В-клеточную, CD30 — характерен для анапластической крупноклеточной лимфомы. При этом важна не только идентификация наличия маркера, но и его распределение, интенсивность окрашивания, а также корреляция с морфологической картиной [6].

При метастатических опухолях с невыясненной первичной локализацией ИГХ позволяет «восстановить» происхождение опухоли, например, с помощью комбинаций CK7/CK20, TTF-1 (рак легкого/щитовидной железы), GATA3 (рак молочной железы, мочевого пузыря), PSA (предстательная железа).

Таблица №2. Часто используемые иммуногистохимические маркеры при диагностике опухолей

Тип опухоли	Основные ИГХ-маркеры	Диагностическая значимость
Рак молочной железы	ER, PR, HER2, Ki-67	**Определение гормональной чувствительности и уровня агрессии**
Рак легкого	TTF-1, Napsin A, p40	**Дифференциация аденокарциномы и плоскоклеточного рака**
Рак предстательной железы	PSA, PSAP, NKX3.1	**Подтверждение происхождения, особенно при метастазах**
Колоректальный рак	CDX2, CK20, β-catenin	**Подтверждение первичной опухоли ЖКТ**
Лимфомы	CD3, CD20, CD30, Ki-67	**Классификация по типу лимфомы и оценка пролиферативной активности**
Нейроэндокринные опухоли	Chromogranin A, Synaptophysin, NSE	**Подтверждение нейроэндокринной природы**
Метастазы неясного генеза	**CK7, CK20, GATA3, TTF-1, PAX8, CDX2**	**Поиск первичного очага при метастазах**

Несмотря на широкое распространение и безусловную значимость иммуногистохимии (ИГХ) в диагностике опухолей, её применение сопровождается рядом ограничений и вызовов, которые необходимо

учитывать при интерпретации результатов. Точность метода зависит от множества факторов — от этапа фиксации ткани до правильной интерпретации окрашивания. Особенно критичны преаналитические факторы: время фиксации, тип фиксирующего агента, температура хранения — всё это способно повлиять на экспрессию антигенов и, как следствие, на результат окрашивания [7].

Одной из главных проблем остаётся отсутствие полной стандартизации протоколов ИГХ между различными лабораториями. Это касается не только технической стороны, но и системы интерпретации. Например, при оценке HER2-статуса в раке молочной железы лаборатории могут использовать разные антитела, платформы или шкалы оценки, что приводит к расхождениям и, возможно, к ошибкам в выборе терапии [8].

Кроме того, ограниченность панели маркеров может быть препятствием при сложных случаях. Некоторые опухоли экспрессируют перекрёстные антигены, что может затруднить дифференцировку. К примеру, CK7 и CK20 — маркеры, часто применяемые при диагностике аденокарцином, — могут встречаться в разных опухолях, и интерпретировать их в отрыве от клинических данных крайне рискованно. Решением этих задач может стать интеграция ИГХ с молекулярно-генетическими методами, такими как FISH, PCR или NGS. Это позволяет выявлять мутации, амплификации или транслокации, которые могут быть не видны на уровне белковой экспрессии. Внедрение мультиплексной иммуногистохимии также позволяет одновременно исследовать несколько маркеров в одном срезе, что особенно ценно при малом объёме ткани [9].

Новый виток развития метода связан с цифровой патологией и искусственным интеллектом (ИИ). Сегодня существуют платформы, позволяющие сканировать гистологические слайды и автоматически анализировать интенсивность окрашивания, процент позитивных клеток и топологию взаимодействий между клетками. Это особенно актуально при

оценке таких маркеров, как PD-L1, где субъективный фактор играет огромную роль в решении о проведении иммунотерапии. Системы машинного обучения способны устранить человеческие ошибки и повысить воспроизводимость результатов.

И всё же, при всех технических возможностях, интерпретация ИГХ требует клинико-патологического мышления, опыта и критического анализа. Никакая автоматизация не заменит врача, который умеет соотнести иммуногистохимическую картину с морфологическим паттерном, клиническими проявлениями и результатами дополнительных исследований.

Таким образом, ИГХ продолжает развиваться в направлении персонализированной медицины, выходя за рамки простой верификации диагноза и превращаясь в мощный инструмент прогнозирования, мониторинга и выбора терапии. В ближайшие годы можно ожидать расширения диагностических панелей, внедрения интегративных платформ и всё более тесного сотрудничества морфологов, онкологов и биоинформатиков.

Список литературы:

1. Taylor, C. R., & Shi, S. R. (2000). Immunohistochemistry: A Diagnostic Tool and Research Technique. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 124(7), 955–965.
2. Köhler, G., & Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature, 256(5517), 495–497.
3. Leong, A. S. Y. (2004). Principles and applications of immunohistochemistry. In: Diagnostic Immunohistochemistry. Churchill Livingstone, pp. 3–25.
4. Reis-Filho, J. S., & Schmitt, F. C. (2002). Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology. The Journal of Clinical Pathology, 55(10), 757–764.

5. Wolff, A. C., et al. (2018). Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Clinical Practice Guideline Focused Update. Journal of Clinical Oncology, 36(20), 2105–2122.
6. Swerdlow, S. H., et al. (2016). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC Press.
7. Leong, A. S. Y., Cooper, K., & Leong, F. J. W. M. (2010). Manual of Diagnostic Antibodies for Immunohistology (2nd ed.). Greenwich Medical Media.
8. Rakha, E. A., & Ellis, I. O. (2011). Modern immunohistochemistry of breast cancer. Surgical Pathology Clinics, 4(1), 1–27.
9. Stack, E. C., Wang, C., Roman, K. A., & Hoyt, C. C. (2014). Multiplexed immunohistochemistry, imaging, and quantitation: a review, with an assessment of Tyramide signal amplification, multispectral imaging and multiplex analysis. Methods, 70(1), 46–58.