Морфологическое исследование НЕR2-статуса рака молочной железы

Методические рекомендации и атлас

Л.Э. Завалишина, Г.А. Франк

2010



УДК 616-006.04-092.18-07 ББК 55.6 316

В16 Морфологическое исследование HER2-статуса рака молочной железы.

Методические рекомендации и атлас. Лариса Эдуардовна Завалишина, Георгий Авраамович Франк

Издание 2-е, дополненное и переработанное.

М.: Медиа Медика, 2010. – 64 с.: ил.

ISBN 5-9900251-6-5

В книге описано значение HER2-статуса в оценке прогноза и предсказания лечения рака молочной железы. Даны методические рекомендации по проведению исследования HER2-статуса и атлас микрофотографий с вариантами реакций и ошибками, возникающими в процессе проведения и оценки.

Книга предназначена для врачей – онкологов, патоморфологов и маммологов.

Все микрофотографии, использованные в атласе, предоставлены с любезного разрешения Л.Э. Завалишиной и Г.А. Франка

Издано при спонсорской поддержке ЗАО «Рош-Москва», официального дистрибьютера «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)

ББК 55.6

УДК 616-006.04-092.18-07

Все права авторов защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотографирование, магнитную запись или иные средства копирования или сохранения информации без письменного разрешения издательства.

ISBN 5-9900251-6-5

Содержание

Введение	4
Подготовка материала для исследования	5
Иммуногистохимическое определение. Рекомендуемый протокол	6
Растворы	8
Рекомендации по оценке и интерпретации результатов реакции	8
Ответ химиотерапевту	11
Часть 1 - окрашивание О	13
Часть 2 - окрашивание 1+	17
Часть 3 - окрашивание 2+	25
Часть 4 - окрашивание З+	37
Часть 5 – артифициальное окрашивание	57

Введение

Современная диагностика опухолей требует не только верификации гистологического варианта и степени дифференцировки новообразования, но и обязательной оценки прогноза течения болезни и возможного ответа на терапию. В этом отношении чрезвычайно важен иммуногистохимический профиль рака, его морфофункциональная характеристика.

Особенно важными, например при раке молочной железы, являются такие показатели, как пролиферативная активность, экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона и, безусловно, экспрессия HER2 (c-erbB-2). Последняя характеристика, по данным многих исследователей, не только позволяет оценить прогноз болезни, особенно при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах, но и, что особенно важно, включить в лечебный комплекс новый препарат направленного действия – Герцептин[®] (трастузумаб, "Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.", Швейцария).

Однако до назначения Герцептина[®] необходимо достоверно подтвердить наличие гиперэкспрессии HER2 или амплификации этого гена у каждой конкретной пациентки, поскольку в противном случае применение Герцептина[®] оказывается бесполезным.

HER2 – трансмембранный рецептор из семейства рецепторов эпидермального фактора роста, экспрессируется в небольшом количестве и в клетках нормальных тканей. Однако в ходе злокачественного роста происходит его гиперэкспрессия и/или амплификация кодирующего его гена, что доказывается только специальными методами исследования.

- Исследование HER2-статуса проводится только после рутинного гистологического исследования и подтверждения диагноза инвазивного рака.
- Цитологический материал для определения HER2-статуса не используется.
- Качество образцов для тестирования оказывает решающее значение на точность и достоверность результата исследования.

Подготовка материала для исследования

Для получения достоверных результатов необходима стандартизация этапов пробоподготовки: тип образца, время от взятия образца до фиксации, тип фиксации, время фиксации, хранение готовых блоков и срезов.

- Материал исследуется до проведения предоперационного лечения (лучевая терапия, лекарственное лечение).
- Для исследования используется операционный или биопсийный материал.
- Толщина образца должна составлять не более 1 см.
- Фиксация должна быть проведена не более, чем через 1 час после получения образца, поскольку в нефиксированном материале происходит ферментативное разрушение клеток. Категорически недопустима фиксация материала на следующий день.
- Материал должен фиксироваться исключительно в 10% растворе нейтрального забуференного формалина.
- Оптимальное время фиксации для операционного материала 24 ч, биопсийного 6–8 ч.
- Парафиновые блоки хранятся неопределенно долгое время при комнатной температуре без потери качества материала.

Гистологическая проводка материала может осуществляться в ручном или автоматическом режиме.

В настоящее время в патологоанатомических отделениях используются различные типы аппаратов для гистологической проводки. В качестве примера приводится возможный вариант проводки (для конкретных аппаратов эта схема может быть изменена):

- формалин 1 2 ч;
- формалин 2 2 ч 30 мин;
- спирт 70% 2 ч 30 мин;
- спирт 1 80% 2 ч 30 мин;
- спирт 2 80% 2 ч;
- спирт 1 96,5% 2 ч;
- спирт 2 96,5% 2 ч;
- ксилол 1 1 ч 30 мин;
- ксилол 2 1 ч 30 мин;
- парафин 1 1 ч 30 мин;
- парафин 2 2 ч;
- парафин 3 2 ч.

Необходимо тщательно следить за чистотой растворов и менять их регулярно в соответствии с инструкциями к аппаратам.

После гистологической проводки материал заливается в парафин, и затем готовятся срезы толщиной 4–5 мкм. Срезы монтируются на специальные высокоадгезивные стекла (Polysine, Histobond, Sialinised Slaid). Срезы высушиваются в течение 18 ч при температуре 37°С.

Иммуногистохимическое определение. Рекомендуемый протокол

На достоверность полученных результатов влияют чувствительность и специфичность антител, способ и условия «демаскирования» антигенов, разведение антител, чувствительность и специфичность системы детекции.

Демаскировка антигена

Для иммуногистохимического (ИГХ) определения гиперэкспрессии HER2 при использовании антител как в рабочем разведении, так и концентрированных, необходимо проведение этапа демаскировки антигена.

Водяная баня

Восстановление антигенной активности проводится в водяной бане или специализированном модуле предобработки для автостейнеров, в коммерческом цитратном буфере, рН 6,0 при температуре 95–99°C.

Депарафинированные и регидратированные срезы погружают в чашку Коплина с подогретым буфером и помещают в водяную баню при температуре 95–99°С и инкубируют в течение 40±1 мин.

Инкубация в промывочном буфере

Затем чашку извлекают из водяной бани и остужают стекла в буфере до комнатной температуры в течение 20±1 мин. Стекла вынимают и промывают промывочным буфером 2 мин, немного подсушивают и обводят срезы жировым карандашом DAKO Pen.

Демаскировку антигенов можно проводить в специализированных устройствах (модули для предобработки к полуавтоматическим ИГХ стейнерам «DAKO», «Thermofisher») или непосредственно в автоматическом ИГХ стейнере с интегрированной функцией предобработки, избегая таким образом переноса стекла (ИГХ стейнеры серии BenchMark Roche/Ventana). Температура и время предобработки должны соответствовать инструкциям к этим приборам и инструкциям используемых реагентов.

Постановка ИГХ реакции

После демаскировки антигена приступают непосредственно к методике постановки ИГХ-реакции.

- 1. Блокирование эндогенной пероксидазы
- нанести на срезы блокирующий раствор (100 мкл)
- инкубировать при комнатной температуре 5 мин.
- промыть дважды в промывочном буфере по 3 мин.
- **2.** Инкубация с первичными антителами или с негативным контролем
- нанести на срезы первичное антитело (100 мкл)
- инкубировать при комнатной температуре 30 мин.
- промыть промывочным буфером дважды по 2 мин.
- 3. Инкубация с визуализирующим реагентом
- нанести визуализирующий реагент на срезы (100 мкл)
- инкубировать при комнатной температуре 30 мин.
- промыть дважды промывочным буфером по 2 мин.
- 4. Инкубация с раствором хромогена
- приготовить рабочий раствор хромогена: к 1 мл буфера для разведения хромогена добавить 1 каплю (20 мкл) концентрированного раствора ДАБ субстрат-хромогена
- нанести на срезы готовый раствор хромогена (100 мкл)
- инкубировать при комнатной температуре 10 мин.
- промыть в дистиллированной или деионизированной воде
- 5. Докрасить гематоксилином
- **6.** Заключить препараты в бальзам или синтетическую среду

При использовании для исследования концентрированных антител применяется та же методика, только предварительно готовится рабочее разведение первичных антител с применением специального дилюента антител (Roche/Ventana, DAKO).

Постановка иммуногистохимических реакций с помощью автоматизированных иммуногистостейнеров позволяет стандартизировать процедуру окрашивания.

На достоверность полученных результатов влияют чувствительность и специфичность антител, способ и условия «демаскирования» антигенов, разведение антител, чувствительность и специфичность системы детекции.

При скрининге наиболее широко используются концентрированные антитела к белку HER2 (c-erbB-2).

Могут быть использованы поликлональные антитела A0485, входящие в состав готового набора «HercepTest» (DAKO) или моноклональные антитела 4B5 PathWay (Roche/Ventana).

Растворы

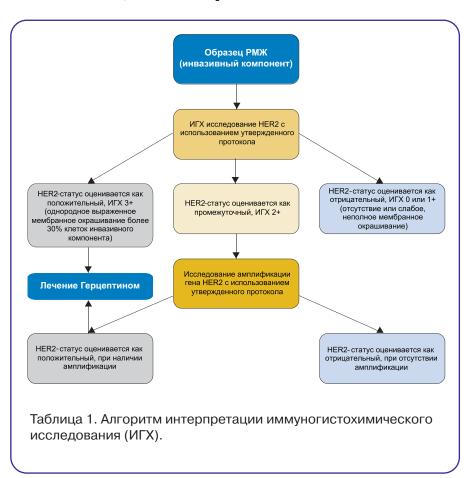
10% нейтральный забуференный формалин Формалин 100 мл Sodium phosphate, monobasic, monohydrate 4 мг Sodium phosphate, dibasic, anhydrate 6,5 мг Дистиллированная вода до 1 л Промывочный TBS-раствор 1) 0,05М трис-НСІ буфер рН 7,6 6,1 г трис основной 1N HCI примерно 37 мл до 1 л Дистиллированная вода (довести рН под контролем рН-метра) 2) 0,15 M NaCl NaCl 8,76 г на 1 л H_2 O Дистиллированная вода до 1 л

Рекомендации по оценке и интерпретации результатов реакции

- HER2-статус оценивается только в инвазивном компоненте опухоли. Рак in situ оценке не подлежит, поскольку подобные структуры часто отличаются резко выраженной положительной реакцией.
- Оценивается только окрашивание мембраны клеток, цитоплазматическое окрашивание оценке не подлежит.

- Проводится обязательное сравнение интенсивности окрашивания опухолевых и нормальных структур. При их одинаковой интенсивности HER2-статус считается отрицательным.
- В каждом цикле проведения ИГХ исследования необходимо использовать контрольные срезы.
- Артефакты, связанные с неадекватной предподготовкой материала, могут приводить к ошибочной интерпретации результатов.

Критерии оценки гиперэкспрессии и амплификации гена HER2, согласно рекомендациям ASCO/CAP Guideline for HER2 Testing in Breast Cancer [Wolff A et.al. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131: 18–43].

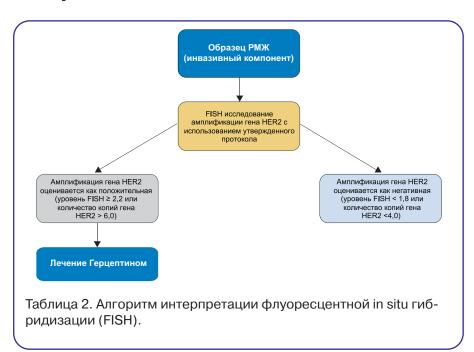


Результаты ИГХ-реакции оцениваются с помощью балльной шкалы оценки 0, 1+, 2+, 3+.

Оценка проводится с использованием светового микроскопа при увеличении объектива 10х и лишь в пограничных случаях 1+/2+ – объектива 20х.

Опухоли, после проведенного иммуногитохимического исследования и оцененные как ИГХ 0 или ИГХ 1+ считаются HER2-негативными, опухоли оцененные как ИГХ 3+ считаются HER2-позитивными.

Результат ИГХ 2+ является неопределенным и требует определения наличия амплификации гена HER2 методами in situ гибридизации на материале с тех же парафиновых блоков [Wolff A et.al. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131: 18–43].



Оценка наличия амплификации проводится путем подсчета сигналов, метящих ген HER2 и центромерный участок 17 хромосомы в 20–40 ядрах опухолевых клеток.

Соотношение больше 2,2 свидетельствует о наличии амплификации гена HER2 и опухоль считается HER2-позитивной.

На данный момент, используются следующие модификации методов in situ гибридизации:

- при использовании флуоресцентного ДНК зонда FISH (флуоресцентная in situ гибридизация)
- при использовании меченого дигоксигенином ДНК зонда с хромогенной детекцией – CISH (хромогенная in situ гибридизация)
- при использовании меченого динитрофенолом ДНК зонда с хромогенной детекцией – SISH (усиленная серебром in situ гибридизация)

 при использовании меченого динитрофенолом ДНК зонда и центромерного зонда с хромогенной детекцией – Dual SISH (двойная усиленная серебром in situ гибридизация)

Эти методы также чувствительны к условиям фиксации и предобработки материала и требуют специализированного оборудования и набора реагентов.

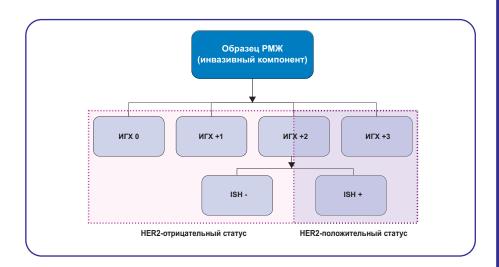
Методы SISH и Dual SISH могут выполняться автоматически на платформе ИГХ стейнеров серии BenchMark Roche/Ventana с использованием стандартизированных реагентов и протоколов.

В последние годы в Западной Европе проводится также ретестирование случаев с HER2-статусом оцененным иммуногистохимическим методом как ИГХ 0 и ИГХ 1+ с использованием FISH метода. По опубликованным данным случаи с наличием амплификации составляют в среднем 3,5% и 5,9% соответственно [Франк Г.А. Форум морфологов. 2009]. Эти результаты демонстрируют желательность применения ISH метода не только в группе неопределенного (ИГХ2+) HER2-статуса, но и в остальных группах.

Ответ химиотерапевту

В заключении по определению HER2-статуса указывается ответ по общепринятым критериям:

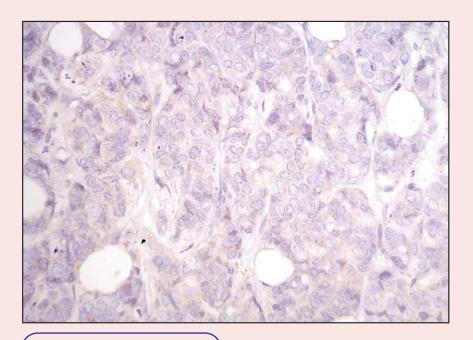
- 0, +1, +2, +3, наличие или отсутствие амплификации
- HER2-статус опухоли (положительный, отрицательный)
- Метод исследования
- Использованные антитела, наборы, зонды.



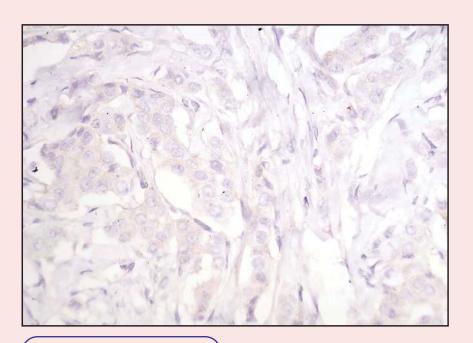
Часть 1

окрашивание О

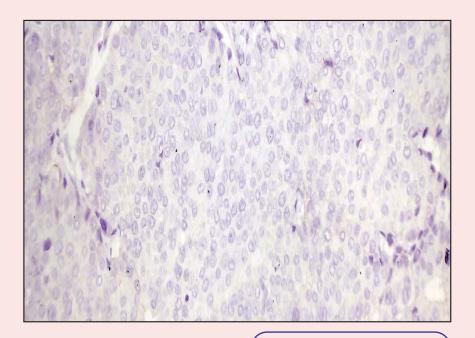
Часть 1. Окрашивание О



Отсутствие мембранного окрашивания – 0. Ув. 200



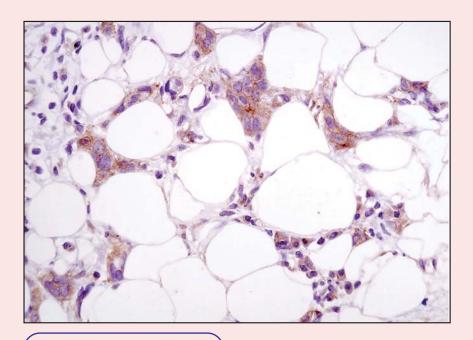
Отсутствие мембранного окрашивания – 0. Ув. 200



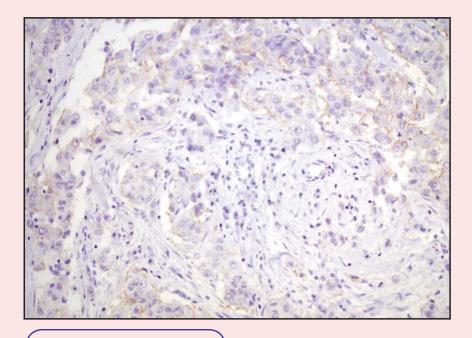
Отсутствие мембранного окрашивания – 0. Ув. 100

Часть 2

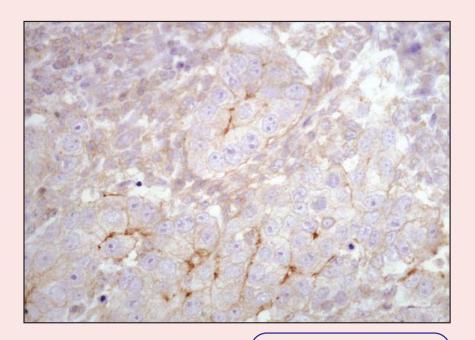
окрашивание 1+



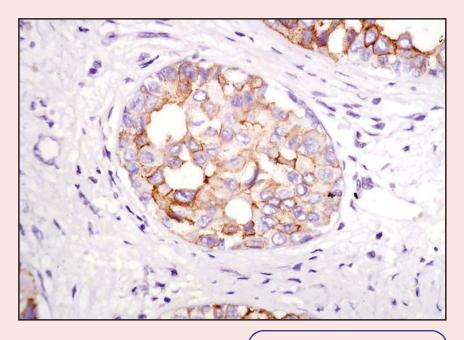
Инвазивная карцинома молочной железы. Слабое мембранное окрашивание менее 10% клеток, гранулярное окрашивание цитоплазмы не учитывается – 1+. Ув. 200



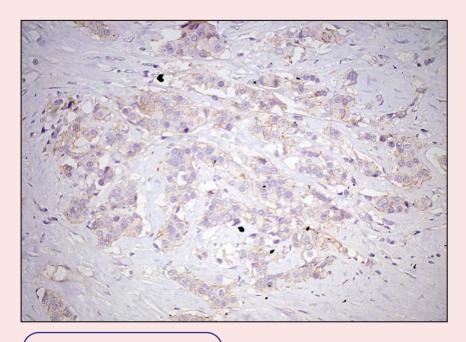
Инвазивная карцинома молочной железы. Слабое мембранное окрашивание менее 10% клеток, гранулярное окрашивание цитоплазмы не учитывается – 1+. Ув. 100



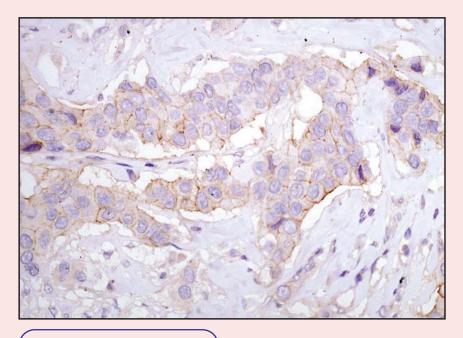
Слабое мембранное окрашивание менее 10% клеток опухоли, в части клеток мембраны окрашены не полностью – 1+.
Ув. 400



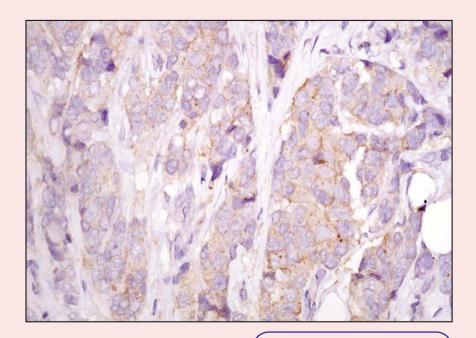
Слабое мембранное окрашивание менее 10% клеток опухоли, в части клеток мембраны окрашены не полностью – 1+. Ув. 400



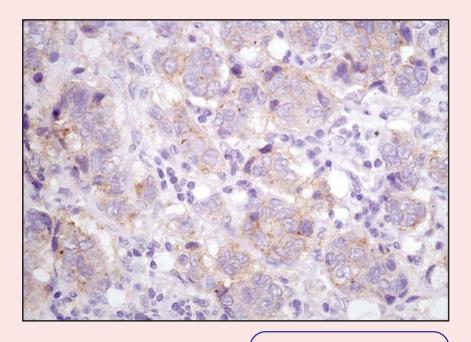
Слабое мембранное окрашивание менее, чем 10% клеток опухоли. Ув. 200



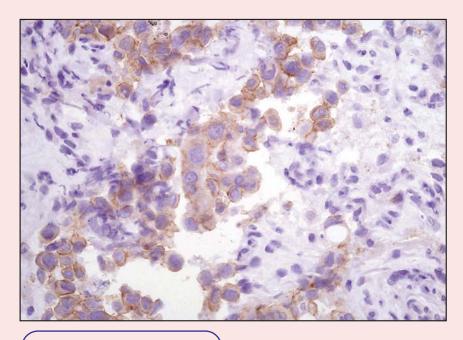
Слабое мембранное окрашивание менее, чем 10% клеток опухоли. Ув. 400



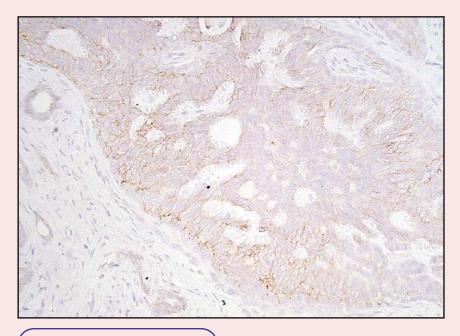
Слабое мембранное окрашивание, менее 10% клеток опухоли, слабое окрашивание цитоплазмы не учитывается – 1+.
Ув. 400



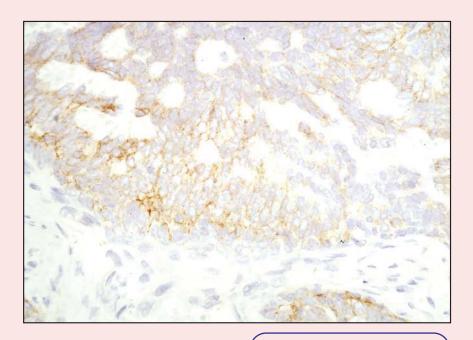
Слабое мембранное окрашивание, менее 10% клеток опухоли, слабое окрашивание цитоплазмы не учитывается – 1+. Ув. 400



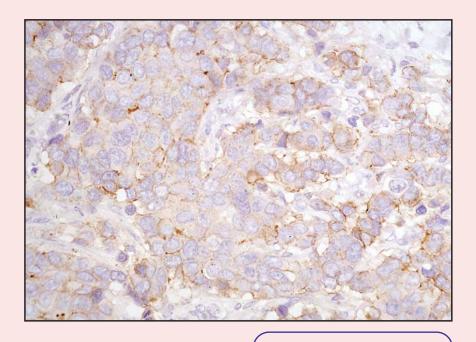
Мембранное окрашивание менее 10% клеток опухоли, мембраны окрашены не полностью – 1+.
Ув. 400



Мембранное окрашивание менее 10% клеток опухоли, мембраны окрашены не полностью – 1+. Ув. 100



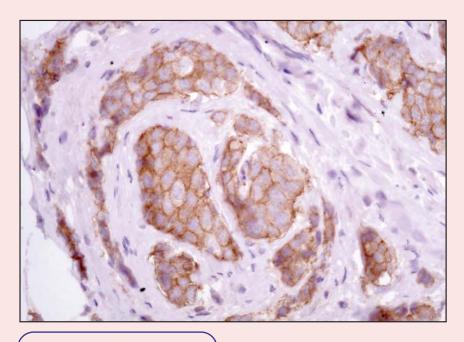
Мембранное окрашивание менее 10% клеток опухоли, гранулярное окрашивание цитоплазмы не учитывается – 1+. Ув. 100



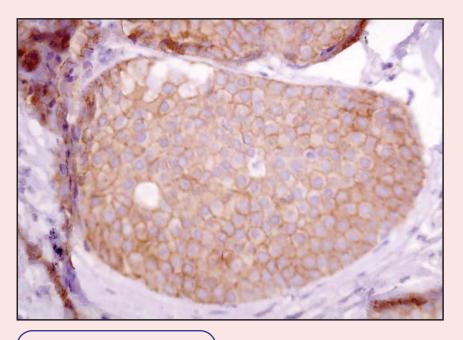
Мембранное окрашивание менее 10% клеток опухоли, гранулярное окрашивание цитоплазмы не учитывается – 1+. Ув. 400

Часть Зокрашивание 2+

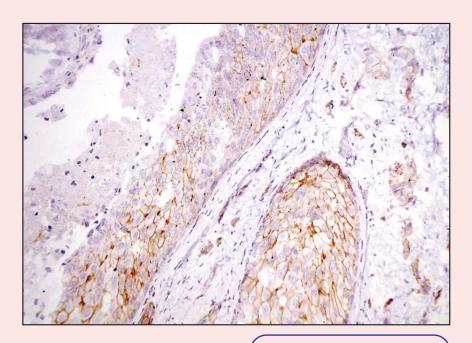
Часть 3. Окрашивание 2+



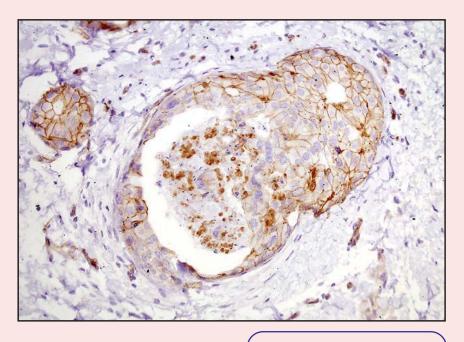
Мембранное окрашивание более 10%, но менее 90% клеток опухоли, у части клеток мембраны окрашены не полностью – 2+. Ув. 200



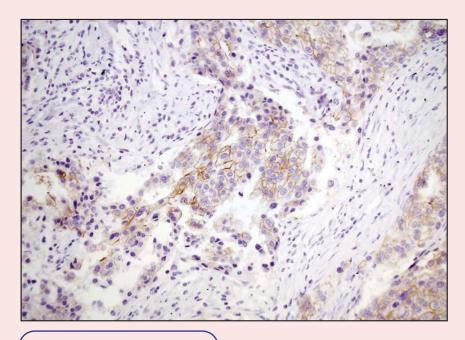
Мембранное окрашивание более 10%, но менее 90% клеток опухоли, у части клеток мембраны окрашены не полностью – 2+. Ув. 400



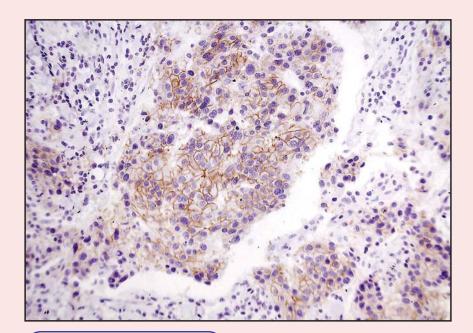
Мембранное окрашивание более 10%, но менее 90% клеток опухоли, гранулярное окрашивание цитоплазмы не учитывается – 2+. Ув. 200



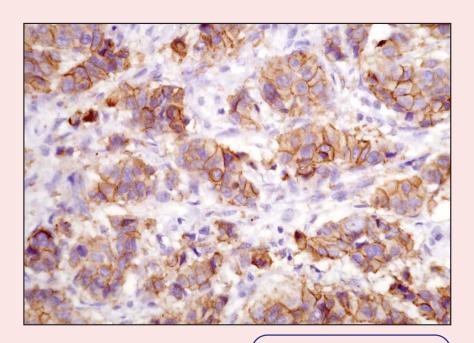
Мембранное окрашивание более 10%, но менее 90% клеток опухоли, гранулярное окрашивание цитоплазмы не учитывается – 2+. Ув. 200



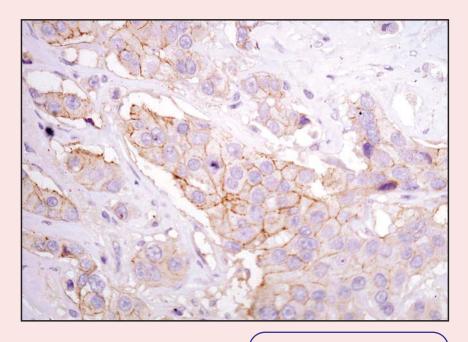
Яркое мембранное окрашивание более 10%, но менее 90% клеток опухоли – 2+. Ув. 100



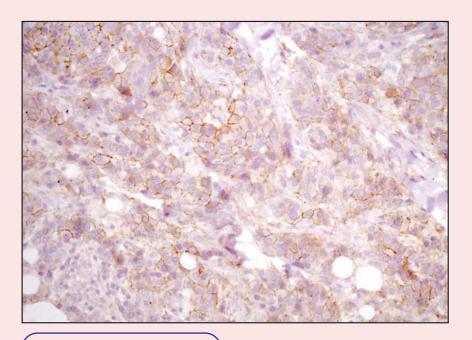
Яркое мембранное окрашивание более 10%, но менее 90% клеток опухоли – 2+. Ув. 100



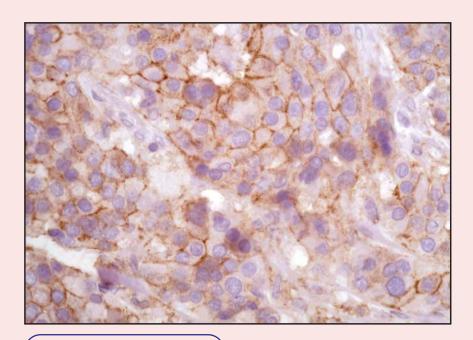
Яркое мембранное окрашивание более 10%, полностью окрашены мембраны 50% клеток – 2+. Ув. 200



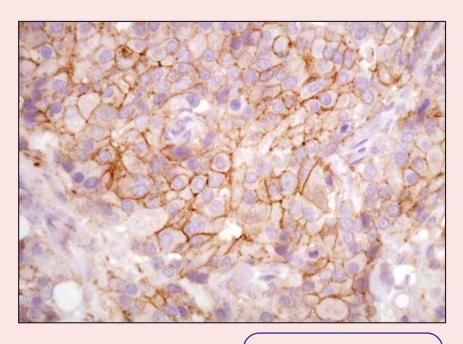
Яркое мембранное окрашивание более 10%, полностью окрашены мембраны 50% клеток – 2+.
Ув. 400



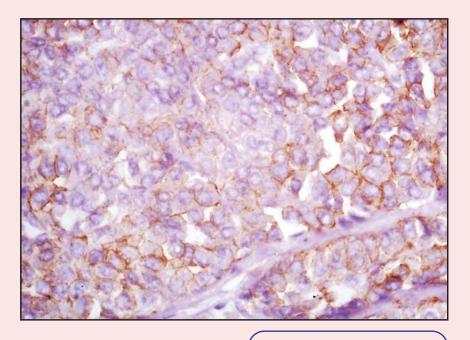
Мембранное окрашивание более 10% клеток – 2+. Ув. 200



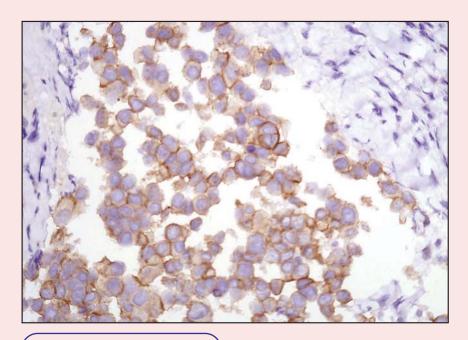
Мембранное окрашивание более 10% клеток – 2+. Ув. 400



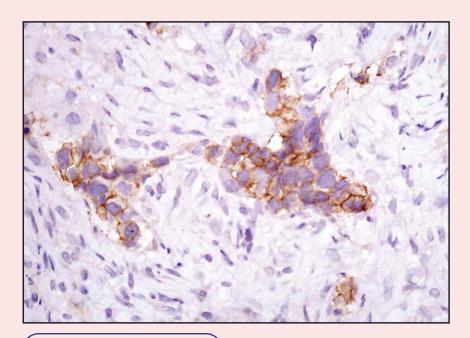
Мембранное окрашивание более 10% клеток, окрашивание цитоплазмы не учитывается – 2+. Ув. 400



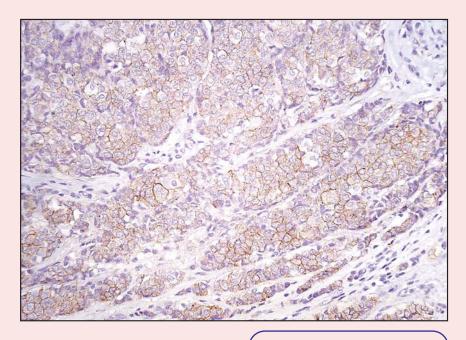
Мембранное окрашивание более 10% клеток, окрашивание цито-плазмы не учитывается – 2+. Ув. 400



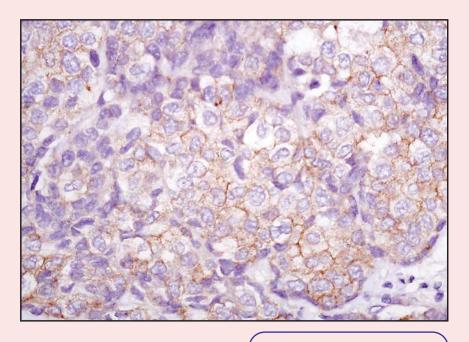
Яркое мембранное окрашивание более 10% клеток опухоли, в части клеток мембраны окрашены не полностью – 2+.
Ув. 400



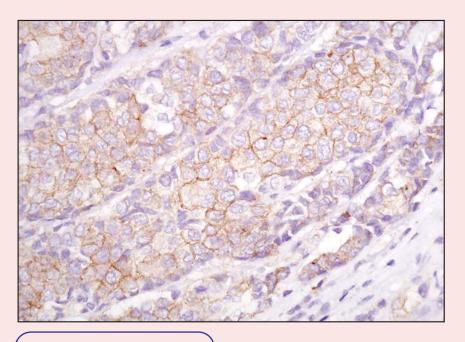
Яркое мембранное окрашивание более 10% клеток опухоли, в части клеток мембраны окрашены не полностью – 2+. Ув. 200



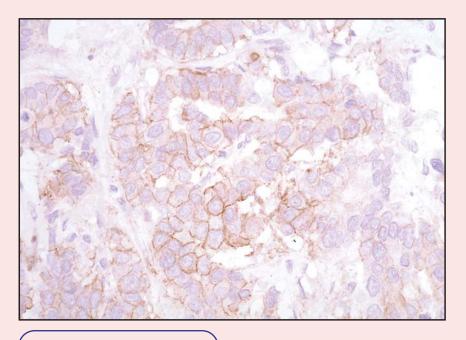
Слабое мембранное окрашивание 90% клеток опухоли – 2+. Ув. 100



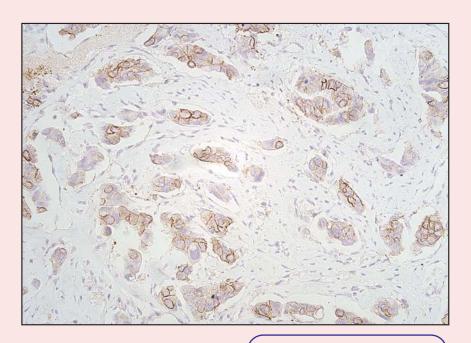
Слабое мембранное окрашивание 90% клеток опухоли – 2+. Ув. 400



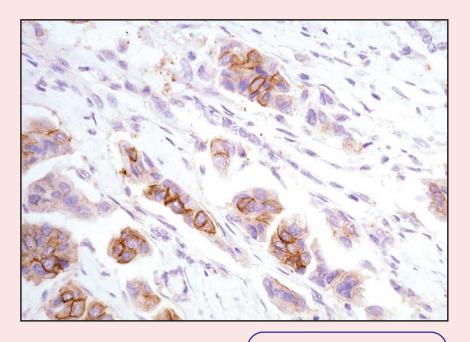
Слабое мембранное окрашивание 90% клеток опухоли – 2+. Ув. 400



Слабое мембранное окрашивание 90% клеток опухоли – 2+. Ув. 400

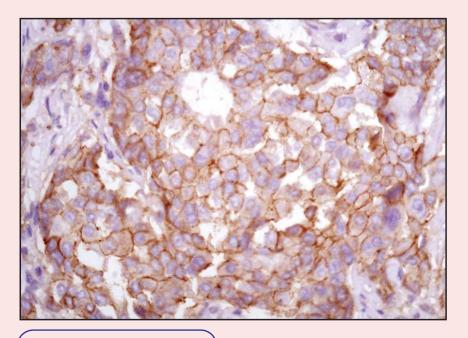


Яркое мембранное окрашивание более 10% клеток опухоли – 2+. Ув. 100



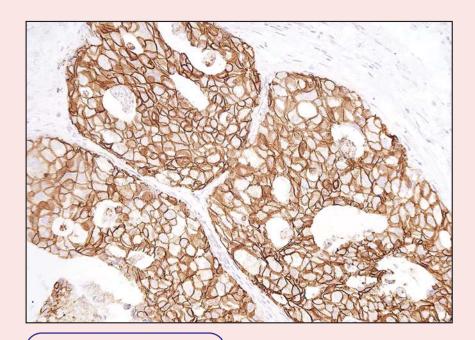
Яркое мембранное окрашивание более 10% клеток опухоли – 2+. Ув. 400

Часть 3. Окрашивание 2+

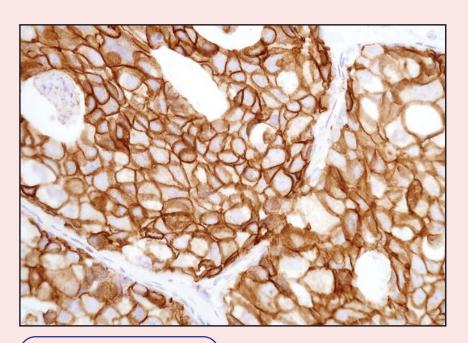


Интенсивное мембранное окрашивание менее 90% клеток опухоли – 2+. Ув. 400

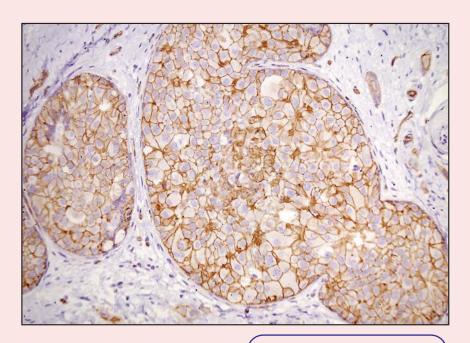
Часть 4окрашивание 3+



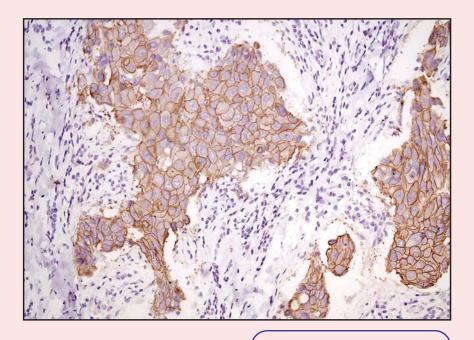
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+. Ув. 200



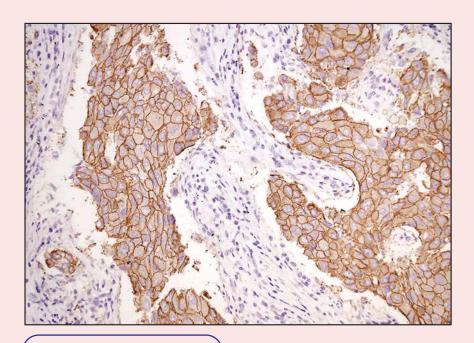
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+. Ув. 400



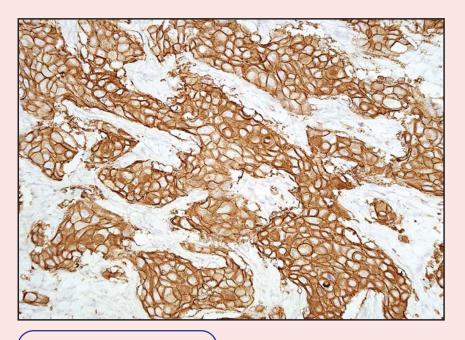
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли – 3+. Ув. 200



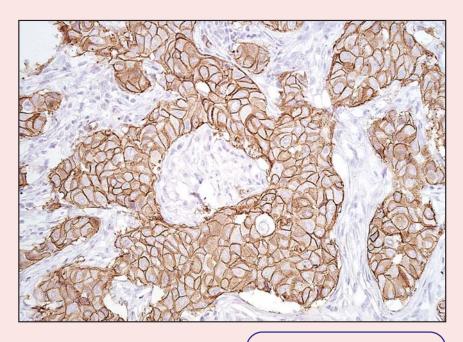
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли – 3+. Ув. 200



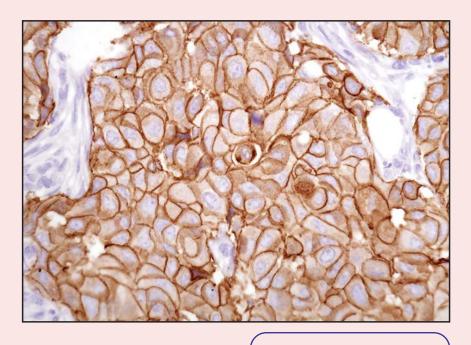
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+. Ув. 200



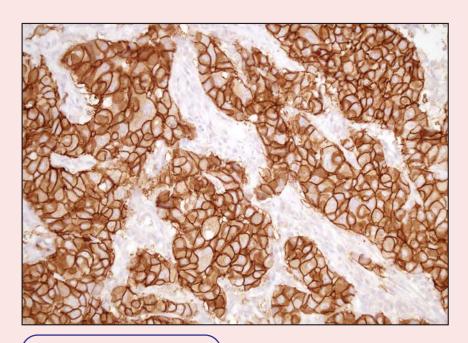
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+. Ув. 200



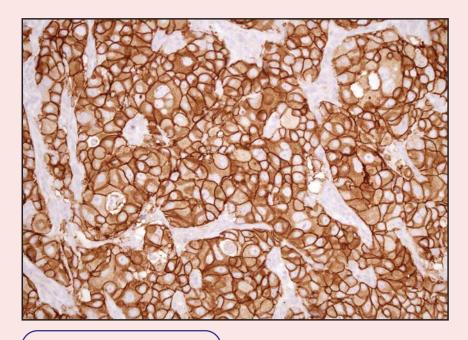
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, слабое цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+. Ув. 200



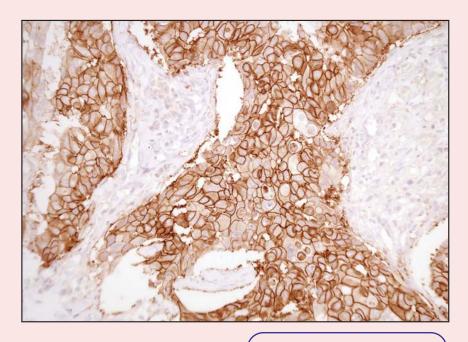
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, слабое цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+. Ув. 400



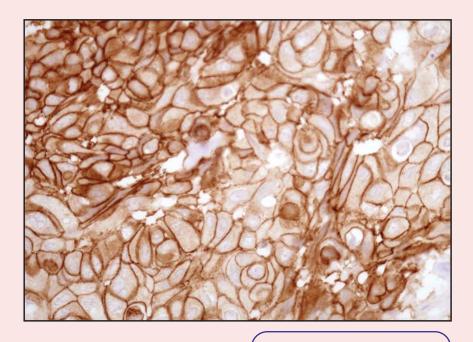
Интенсивное мембранное окрашивание 100% клеток опухоли, интенсивное цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+. Ув. 200



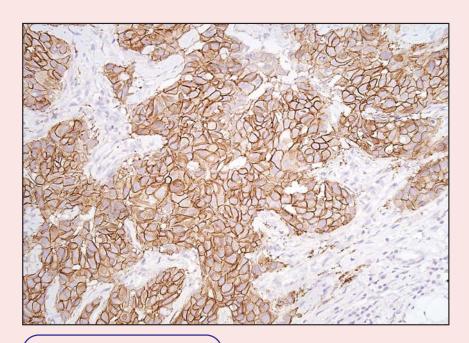
Интенсивное мембранное окрашивание 100% клеток опухоли, интенсивное цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+. Ув. 200



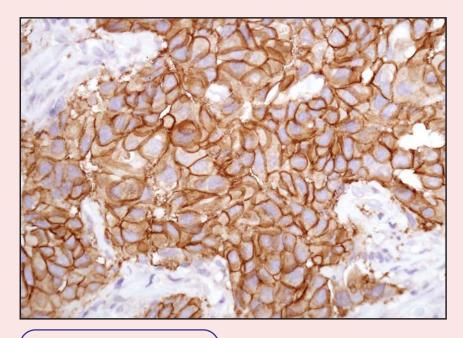
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+. Ув. 100



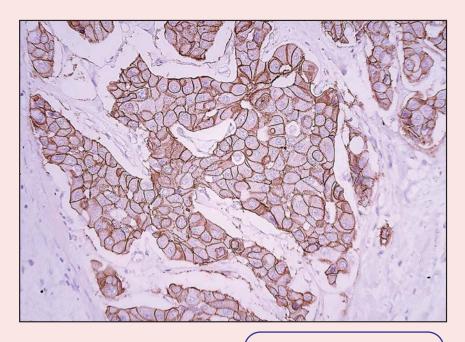
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+. Ув. 400



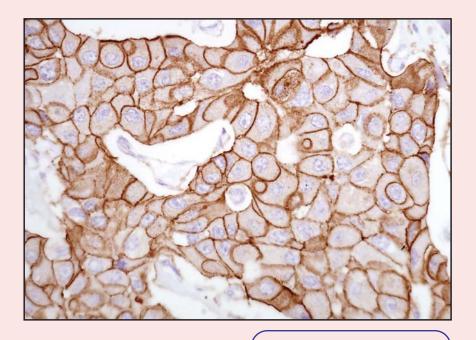
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли – 3+.
Ув. 100



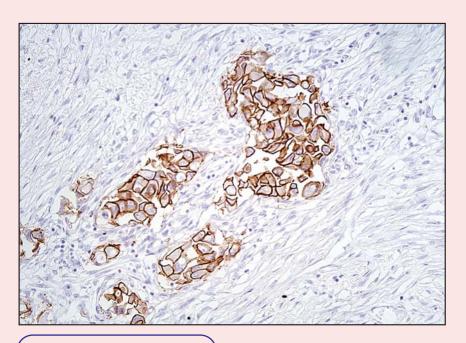
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли – 3+. Ув. 400



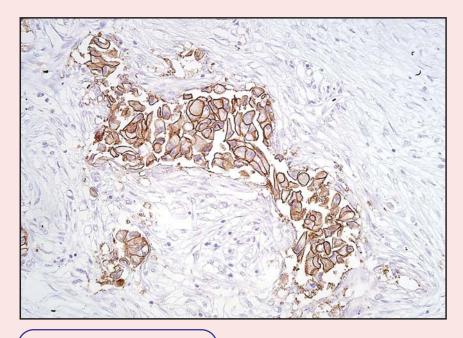
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазма практически не окрашена – 3+. Ув. 200



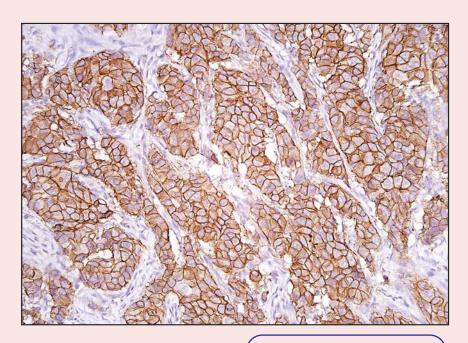
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазма практически не окрашена – 3+. Ув. 400



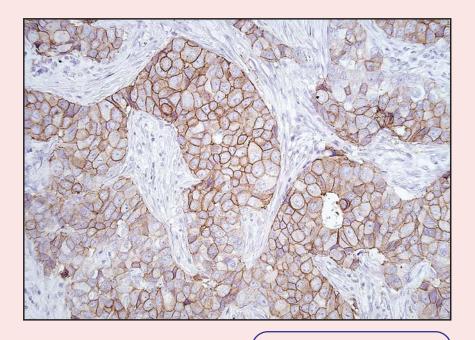
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли – 3+. Ув. 200



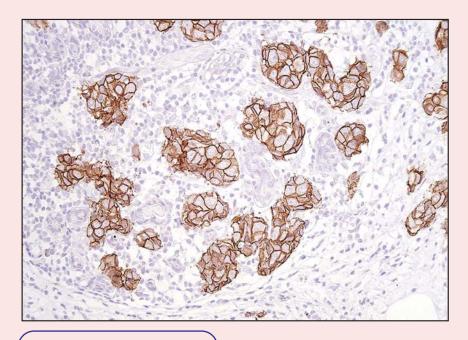
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли – 3+. Ув. 200



Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазма практически не окрашена – 3+. Ув. 100

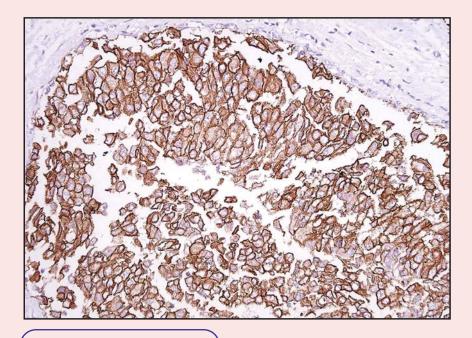


Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазма практически не окрашена – 3+. Ув. 200

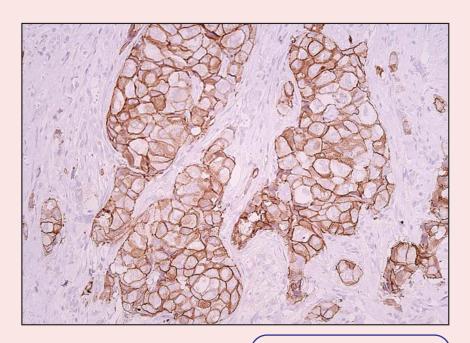


Интенсивное мембранное окрашивание 100% клеток опухоли, умеренное цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+.

Ув. 200

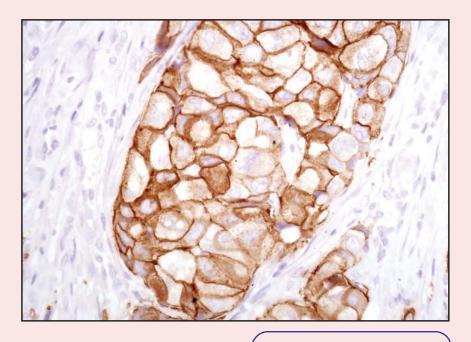


Интенсивное мембранное окрашивание 100% клеток опухоли, умеренное цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+.

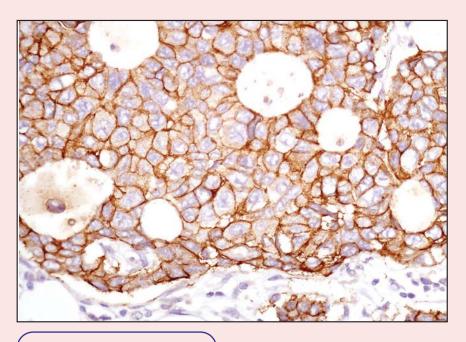


Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли – 3+.

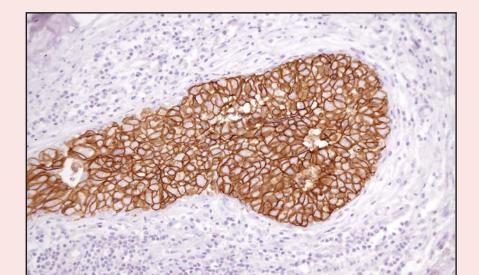
Ув. 200



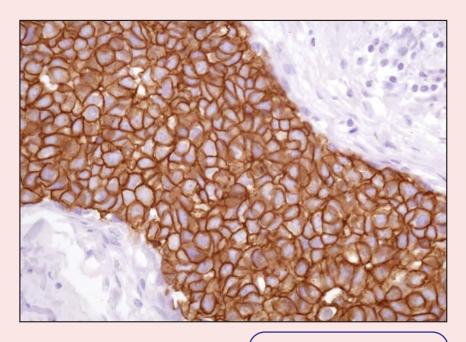
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опу-холи – 3+. Ув. 400



Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли – 3+. Ув. 400

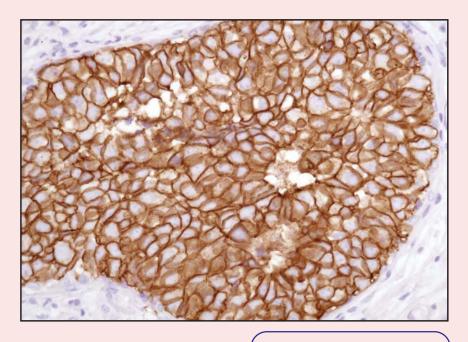


Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли – 3+. Ув. 100

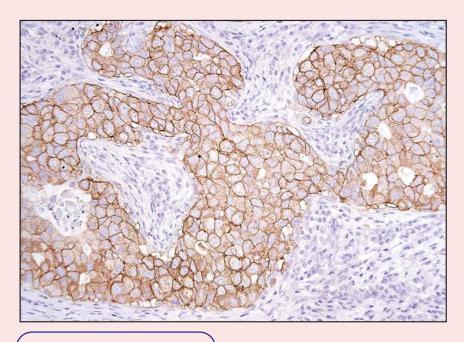


Интенсивное мембранное окрашивание 90% клеток опухоли, умеренное цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+.

Ув. 400

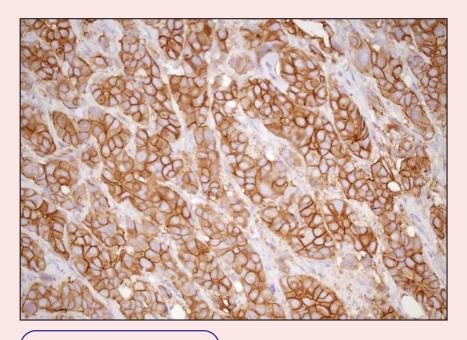


Интенсивное мембранное окрашивание 90% клеток опухоли, умеренное цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+.

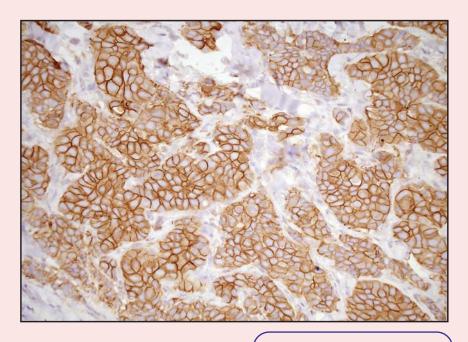


Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли – 3+.

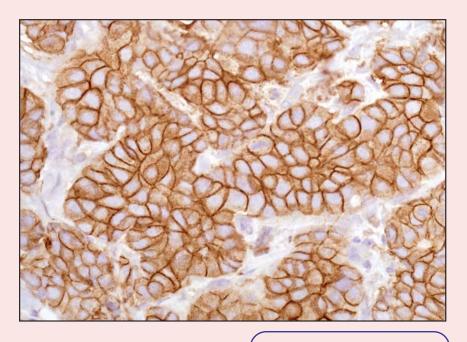
Ув. 200



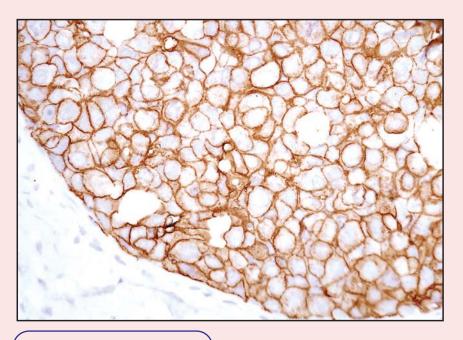
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазматическое окрашивание отсутствует – 3+. Ув. 200



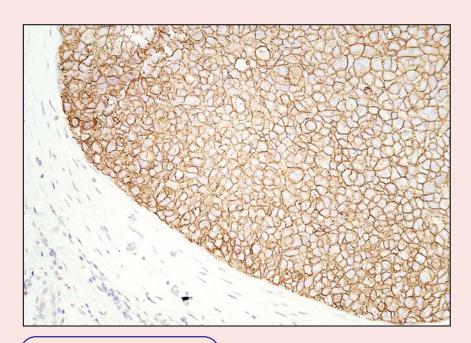
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазматическое окрашивание отсутствует – 3+. Ув. 100



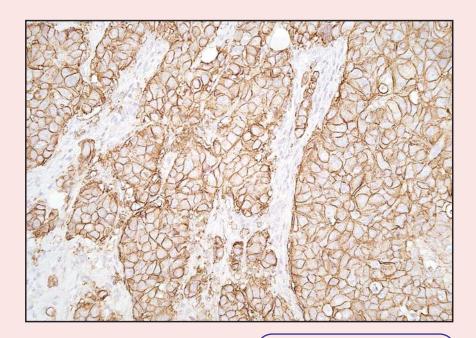
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли – 3+. Ув. 400



Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли – 3+. Ув. 400



Интенсивное мембранное окрашивание 90% клеток опухоли, цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+. Ув. 100

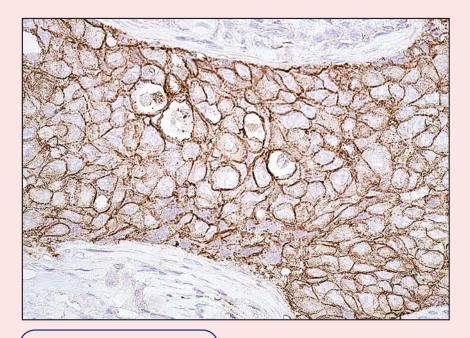


Интенсивное мембранное окрашивание 90% клеток опухоли, цитоплазматическое окрашивание не учитывается – 3+. Ув. 100



Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазматическое окрашивание отсутствует – 3+. Ув. 400

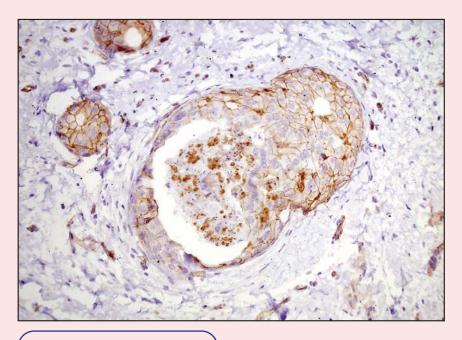
Часть 4. Окрашивание 3+



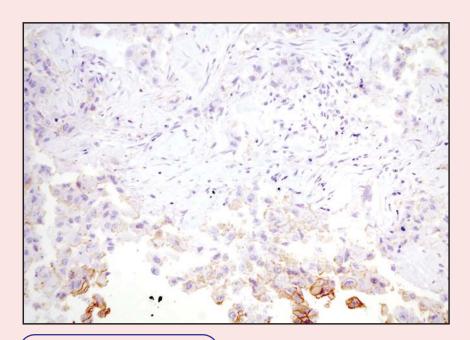
Интенсивное мембранное окрашивание более 90% клеток опухоли, цитоплазматическое окрашивание отсутствует – 3+. Ув. 400

Часть 5

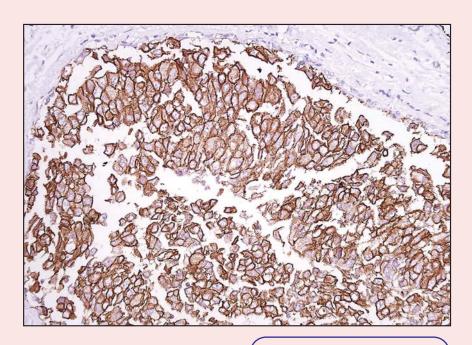
артифициальное окрашивание



Артифициальное окрашивание. Гранулярное окрашивание цитоплазмы в части клеток. Ув. 200

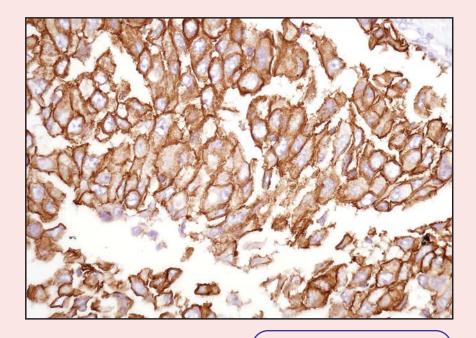


Артифициальное окрашивание. Положительная реакция только в отдельных краевых структурах ("краевой эффект").
Ув. 100

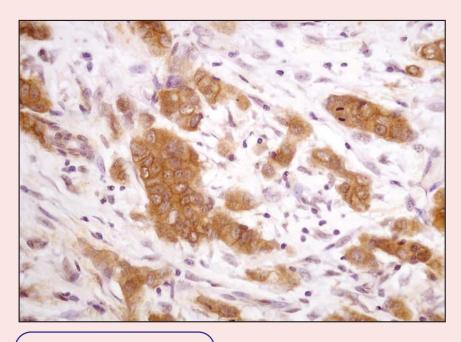


Артифициальное окрашивание. "Рваная" структура среза и сильное цитоплазматическое окрашивание.

Ув. 100

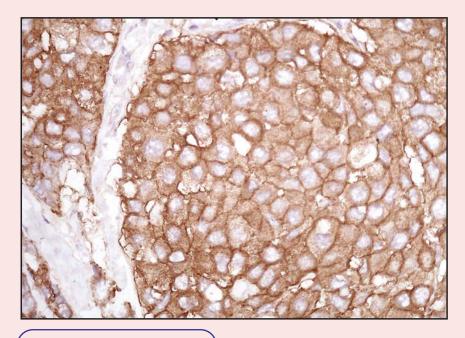


Артифициальное окрашивание. Интенсивная цитоплазматическая реакция при недостаточном разведении концентрированных антител.

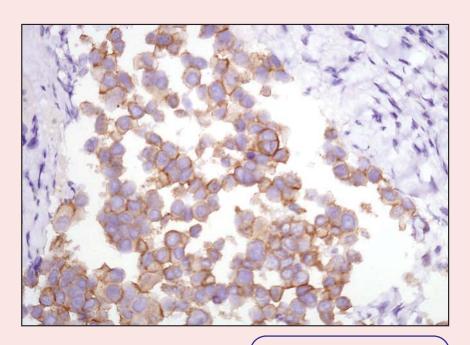


Артифициальное окрашивание. Интенсивная цитоплазматическая реакция при недостаточном разведении концентрированных антител.

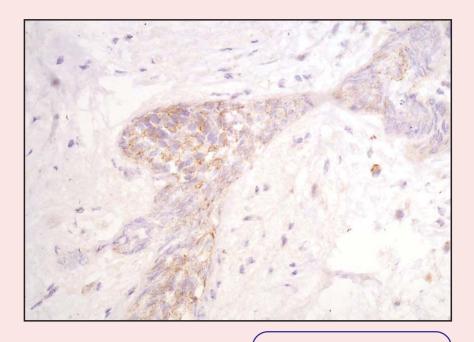
Ув. 200



Артифициальное окрашивание. Интенсивная цитоплазматическая реакция при недостаточном разведении концентрированных антител.

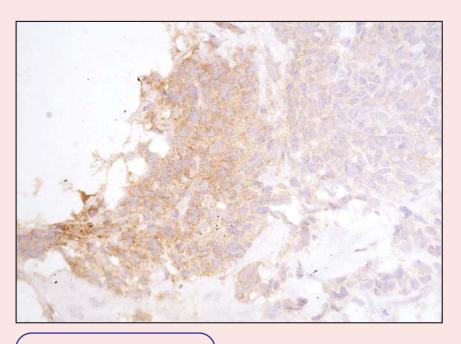


Артифициальное окрашивание. "Рваная" структура среза, плохо видны мембраны клеток. Ув. 400

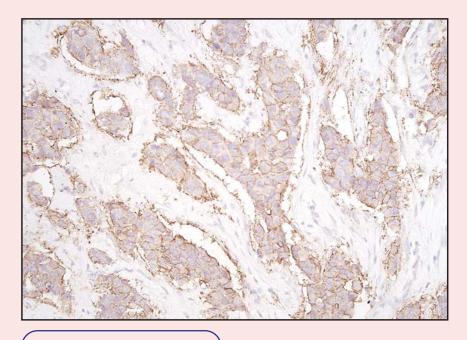


Артифициальное окрашивание. Гранулярная окраска части мембран клеток. Ув. 100

Часть 5. Артифициальное окрашивание



Артифициальное окрашивание. "Краевой" эффект и цитоплазматическое окрашивание. Ув. 100



Артифициальное окрашивание. Окрашивание "щелей" в срезе. Ув. 200



Л.Э. Завалишина – д.б.н., ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии МНИОИ им. П.А. Герцена



Г.А. Франк – член-корр. РАМН, профессор, д.м.н., руководитель отделения патологической анатомии МНИОИ им. П.А. Герцена