

Н.Е. Моногарова, И.В. Василенко

### Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) в патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита (обычной интерстициальной пневмонии)

Донецкий национальный медицинский университет

**Ключевые слова:** эпителиально-мезенхимальная трансформация, идиопатический фиброзирующий альвеолит.

Изучено 40 случаев идиопатических интерстициальных пневмоний, из них 21 – обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) и 19 других их вариантов с использованием иммуногистохимических методов исследования. В 15 из 21 случая ОИП (71,4%) выявлены признаки ЭМТ. На фоне гиперплазии альвеолоцитов II типа появлялись эпителиальные клетки с выраженным полиморфизмом, в них возникали отростки с проникновением их или всей клетки в интерстиций легкого, снижалась или исчезала экспрессия цитокератинов 18 и AE1/AE3, появлялась экспрессия виментина. Такие альвеолы чаще располагались среди активизированной стромы с рыхло расположенными волокнами, наличием миофибробластов с экспрессией альфа-гладкомышечного актина, реже десмина, а также накоплением в экстрацеллюлярном матриксе гликозаминогликанов. Среди 19 случаев других типов идиопатических интерстициальных пневмоний только в 2 из 19 (10,5%) встречалось небольшое число очагов ЭМТ.

### Роль епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ) в патогенезі ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту (звичайної інтерстиціальної пневмонії)

Н.С. Моногарова, І.В. Василенко

Вивчено 40 випадків ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній, з них 21 – звичайної інтерстиціальної пневмонії (ЗІП) та 19 інших їх варіантів із використанням імуногістохімічних методів дослідження. В 15 з 21 випадків ЗІП (71,4%) виявлено ознаки ЕМТ. Серед гіперплазованих альвеолоцитів II типу з'являлись клітини зі значним поліморфізмом, наявністю відростків у інтерстицій, та навіть таких клітин серед стромі легень, знижувалась або навіть зникла експресія цитокератинів 18 і AE1/AE3, з'являлась експресія виментину. Такі альвеоли частіше розташовані серед активізованої стромі з накопиченням в екстрацелюлярному матриксі глікозаминогліканів та наявністю в ній міофібробластів з експресією в них альфа-гладком'язового актину, рідше десміну. Серед випадків інших типів ідіопатичних інтерстиціальних пневмоній тільки в 2 спостереженнях із 19 (10,5%) знайдена невелика кількість осередків ЕМТ.

**Ключові слова:** епітеліально-мезенхімальна трансформація, ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт.

**Патологія.** – 2010. – Т.7., №1. – С.

### The role of epithelial-mesenchymal transformation ( EMT) in the idiopathic fibrosing alveolitis pathogenesis (ordinary interstitial pneumonia)

Monogorova N.E., Vasilenko I.V.

Under consideration there were 40 cases of idiopathic interstitial pneumonia of which 21 cases – ordinary interstitial pneumonia (OIP) and the rest 19 ones – other kinds which were studied with the application of immuno-histological research methods. In 15 of 21 cases OIP ( 71,4) EMT signs were revealed. On the background of II type hyperplastic alveolocytosis epithelial cells with marked polymorphism appeared, with the presence of cellular processes into interstitial tissue of the lung, while cytokeratin 18 and AE1/ AE3 expression receded or disappeared. Such alveoli were more frequently located among activated stroma with loose fibers, occurrence of miofibroblasts with a- smoothmuscle actine expression, less frequent desmine as well as accumulation of glycosaminoglycans in extracellular matrix. Among 19 cases of other types of idiopathic interstitial pneumonia only in 2 cases (10,5%) small number of EMT focuses were found.

**Key words:** epithelio-mesenchymal transformation, idiopathic fibrosing alveolitis.

**Pathologia.** 2010; 7(1):

Эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) – сложный многоступенчатый процесс, характеризующийся потерей эпителием его фенотипических особенностей (Е-кадгерина, обеспечивающего клеточно-клеточную адгезию и полярность клеток, экспрессию цитокератинов) и приобретение им свойств мезенхимальных клеток (фибробластоподобную форму, экспрессию виментина, альфа-гладкомышечного актина, способности к инвазии и выработке экстрацеллюлярного матрикса) [1,13,14,16].

Ряд исследований доказывает роль ЭМТ в развитии фиброза многих органов, в том числе и в легких [6,9,12,18], преимущественно в условиях эксперимента.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА), или морфологически обычная интерстициальная пнев-

мония является наиболее частым типом идиопатических интерстициальных пневмоний, с неэффективностью используемых методов терапии, неумолимо прогрессирующим течением, неблагоприятным прогнозом со средней продолжительностью жизни около 3 лет [3,4,5,19,20].

**Целью исследования** было морфологическое изучение легких человека при идиопатическом фиброзирующем альвеолите для поиска признаков ЭМТ и попытке оценки ее роли в патогенезе этого заболевания.

#### Материал и методы исследования

Изучены 40 случаев идиопатических интерстициальных пневмоний, из них 21 случай ИФА, 9 случаев неспецифической интерстициальной пневмонии (НИП), 3 – облитерирующего бронхиолита с организующейся пневмонией (ОБОП), 5 – лимфоидной интерстициальной

пневмонии, по 1 случаю хронического гиперсенситивного пневмонита, гистiocитоза. Кроме гистологических методов исследования (окраска гематоксилином и эозином, по ван Гизону, PAS-реакция), применены иммуногистохимические методы с моноклональными антителами к панцитокератину AE1/3, цитокератину 18 (маркеров эпителия), виментину, десмину, альфа-гладкомышечному актину (маркеров соединительной и гладкомышечной ткани), CD 3 (маркер Т-лимфоцитов), CD 20 (маркер В-лимфоцитов), CD 68 (маркер макрофагов), к протеину S 100 (маркеру клеток Лангерганса). Все моноклональные антитела и система визуализации En Vision фирмы Dako.

### Результаты и их обсуждение

Одним из наиболее характерных морфологических признаков идиопатического фиброзирующего альвеолита являются пучки, скопления миофибробластов в строме (рис. 1, цв. вкладка 7). Нередко в таких участках экстрацеллюлярный матрикс дает базофилию, как показатель накопления гликозаминогликанов, более незрелого характера соединительной ткани (рис. 1, цв. вкладка 7).

Миофибробласты характеризуются двойным направлением дифференцировки, экспрессируя маркер соединительной ткани виментин и маркер мышечной ткани десмин и/или альфа-гладкомышечный актин (рис. 2, цв. вкладка 7).

Одновременно эти клетки и бифункциональны, секретируют экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) и обладают сократительной способностью. В нашем материале на небольшом участке в одном из случаев обнаружена также слабая экспрессия глиального фибриллярного кислого протеина (ГФКП), т.е. признак дифференцировки в третьем направлении – нейрогенном.

Кроме миофибробластов во всех случаях ИФА встречаются в разном количестве и разной толщины пучки гладкомышечных волокон. Они часто располагаются вблизи просветов резко суженных альвеол, окружая их концентрически или беспорядочно. Толстые гладкомышечные пучки экспрессировали не только альфа-гладкомышечный актин, но и десмин, редко в миофибробластах также обнаруживалась экспрессия десмина (рис. 3, цв. вкладка 7).

В настоящее время различают 5 видов миофибробластов: 1) экспрессирующих только виментин; 2) экспрессирующих виментин и гладкомышечный актин; 3) с экспрессией всех трех маркеров – виментина, гладкомышечного актина и десмина; 4) только виментина и десмина; 5) виментина, гладкомышечного актина и миозина (с или без десмина) [17]. Авторы указывают, что десмин является мышечным дифференцировочным маркером и появляется в раннем эмбриогенезе, тогда как альфа-гладкомышечный актин появляется только после родов, т.е. десмин эволюционно более ранний гладкомышечный маркер. В нашем материале миофибробласты чаще содержали гладкомышечный актин, чем десмин.

Клеточная инфильтрация в межальвеолярных перегородках разной степени выраженности и состава. Встречаются густые лимфо-плазмocитарные инфильтраты

иногда рядом со стромой с базофилией ЭЦМ и наличием миофибробластов (рис. 4, цв. вкладка 7).

Во многих случаях преобладают лимфо-гистиоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов и эозинофилов. Встречаются крупные и мелкие лимфоидные фолликулы, в которых все или почти все клетки представлены В-лимфоцитами, экспрессирующими CD 20. Иногда В-лимфоциты вблизи альвеол и даже вместе с соединительной тканью проникают в просвет альвеол. Т-лимфоциты разбросаны, обнаруживаются по периферии и вокруг лимфоидных фолликулов, в мелких и крупных клеточных инфильтратах в строме, они экспрессируют CD 3, иногда виден их контакт с эпителием альвеол (рис. 5, цв. вкладка 7).

S 100 положительные клетки Лангерганса при ИФА встречаются в относительно большем количестве, чем при других интерстициальных пневмониях, например, при лимфоидной пневмонии и, особенно, при неспецифической интерстициальной пневмонии, где их вдвое меньше, чем при ИФА. Локализовались дендритные клетки при ИФА среди альвеолоцитов как в участках пролиферации эпителия, так и среди истонченных клеток, вблизи эпителиальных клеток рядом с лимфоцитами (рис. 6, цв. вкладка 7).

Макрофаги, экспрессирующие CD 68 в крупных клетках часто встречались в просвете альвеол и представляют собой альвеолярные макрофаги. Мелкие макрофаги локализовались в строме, вокруг лимфоидных фолликулов. Удивительная картина распределения мелких макрофагов наблюдается в участках, где просвет альвеол выстлан альвеолоцитами и рядом эпителием бронхиального типа (рис. 7, цв. вкладка 8), при этом макрофаги редко обнаруживались рядом с бронхиальным эпителием, но часто вокруг альвеолярного, местами образуя сплошной слой под альвеолоцитами.

Таким образом, строма легкого при ИФА активирована, судя по наличию миофибробластов, очагов скопления в межклеточном матриксе гликозаминогликанов, она напоминает молодую волокнистую соединительную ткань в очагах заживления раны. В ней часты очаги выраженной воспалительной и иммунноклеточной инфильтрации.

Существенные изменения наблюдаются и со стороны эпителиальной выстилки альвеол. Характерно для ИФА преобладание в выстилке альвеол альвеолоцитов II типа, которые несут двойную функцию: служат источником регенерации эпителия, дифференцируясь после размножения в альвеолоциты I типа, и секретируют сурфактант. Местами, в участках активированной стромы с миофибробластами, накоплением в ней гликозаминогликанов, выраженной воспалительной инфильтрации, пролиферирующий эпителий альвеол приобретает клеточный и ядерный полиморфизм с наличием резко увеличенных гиперхромных ядер, изменением формы клеток с появлением отростчатых вытянутых клеток (рис. 1). Рядом с резко вытянутыми веретенообразными клетками эпителия альвеол и между этими клетками намечаются волокна коллагена (рис. 8, цв. вкладка 8).

Местами, при переходе от пролиферирующих альвеолоцитов II типа к вытянутым, уплощенным, казалось бы, альвеолоцитам I типа, в последних резко снижается и даже исчезает экспрессия панцитокератина AE1/3 (рис. 9, цв. вкладка 8).

Следовательно, этот процесс приобретения вытянутой, уплощенной формы нельзя рассматривать как созревание, дифференцировку клеток эпителия альвеол, а следует расценить как результат потери эпителиального маркера, т.е. первый шаг эпителиально-мезенхимальной трансформации. Такое же снижение, вплоть до потери экспрессии цитокератинов, наблюдается в альвеолоцитах, которые не только изменяют свою форму и становятся полиморфными, напоминая предраковую дисплазию, но и инвазируют строму, располагаясь среди соединительной ткани, иногда отростки этих клеток, сохраняя маркеры эпителия, проникают глубоко в подлежащую строму межальвеолярной перегородки (рис. 10, цв. вкладка 8).

Таким образом, виден еще один признак ЭМТ – нарушение межклеточной адгезии и инвазия эпителиальных клеток в интерстиций. Еще четче видна потеря альвеолоцитами экспрессии цитокератина 18 (рис. 11, цв. вкладка 8), признак ЭМТ [8,14]. Кроме потери альвеолоцитами экспрессии цитокератина 18, панцитокератина AE1/3, в клетках, выстилающих просвет альвеол, отмечается также экспрессия маркера соединительной ткани виментина (рис. 12, цв. вкладка 8), т.е. наблюдается полная эпителиально-мезенхимальная трансформация клеток эпителия альвеол.

Следует отметить, что атипическую аденоматозную гиперплазию альвеолярного эпителия при ОИП описали Е.А. Коган и соавт. (2003) и связали дисплазию его с возможностью развития рака [2].

Очаги ЭМТ найдены в 15 из 21 случая ИФА (71,4%), т.е. этот процесс встречается в большинстве наблюдений и может объяснять тяжесть течения этой формы интерстициальных болезней легких. Среди всех других форм идиопатических интерстициальных пневмоний очаги с признаками ЭМТ найдены только в 2 из 19 случаев (10,5%).

**Обсуждение.** В экспериментальном исследовании доказана индукция ЭМТ в респираторном эпителии при введении в дыхательные пути трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- $\beta$ 1), который через систему своих рецепторов SMAD, через другие сигнальные пути влияет на факторы транскрипции в ядре [18]. При этом эпителиальные клетки теряют полярность, разрушается система клеточной адгезии, возрастает синтез молекул, ответственных за клеточную подвижность, происходят морфологические изменения их и приобретаются специфичные для фибробластов маркеры виментин, альфа-гладкомышечный актин, что необходимо для движения клеток и морфогенеза. В наших препаратах мы обнаружили все признаки ЭМТ в альвеолярном эпителии: от потери маркеров эпителия цитокератинов, затем обособления эпителиальных клеток, изменения их формы и инвазии в строму, до появления маркера мезенхимальной ткани виментина в эпителии альвеол. Процесс ЭМТ активируется различными экстрацеллю-

лярными стимулами, первым из которых описан TGF- $\beta$ 1, который инициирует и поддерживает программу ЭМТ. Источником TGF- $\beta$ 1 являются активированные макрофаги, а также большое количество TGF- $\beta$ 1 продуцируют активированные миофибробласты [11]. В культуре ткани альвеолоцитов II типа найдена секреция TGF- $\beta$ 1 [18].

Процесс ЭМТ определяется как одновременная экспрессия эпителиальных и мезенхимальных маркеров. Однако не установлена последовательность этих процессов: снижение эпителиальных маркеров встречается первым, а позже повышаются мезенхимальные маркеры или наоборот [18]. В нашем материале мы наблюдали экспрессию цитокератина, хоть и слабую, в клетках, располагающихся вдали от эпителиального пласта в строме и, наоборот, экспрессию виментина в клетках, образующих внутреннюю выстилку альвеол, связанных друг с другом и имеющих эпителиальную морфологию.

Легочный эпителий играет решающую роль в развитии интерстициальных заболеваний легких [6]. По мнению авторов, вследствие повреждения эпителиальные клетки могут активно участвовать в восстановлении архитектуры альвеол через координированный процесс реэпителизации или в развитии фиброза через процесс ЭМТ, когда эпителиальные клетки становятся источником фибробластов или миофибробластов. Одной из характеристик идиопатического фиброзирующего альвеолита является дисфункция альвеолоцитов II типа, которая связана с возрастанием экспрессии WNT сигнального пути в них, что ведет к усилению пролиферации этих альвеолоцитов и ЭМТ [12]. Нейтрализация WNT-1 индуцируемого сигнального белка 1 (WISP-1) моноклональными антителами в мышинной модели, по данным авторов, привела к обратимости экспрессии генов, связанных с ЭМТ, резкому снижению фиброза легких в мышинной модели.

Члены семейства энзимов NADPH оксидазы (NOX) играют роль в защите хозяина от инвазии патогенов и экспрессируются в фагоцитарных клетках. Установлено также, что TGF- $\beta$ 1 индуцирует экспрессию NOX в мезенхимальных клетках легких и NOX-зависимая генерация перекиси водорода требуется для индуцированной TGF- $\beta$ 1 дифференцировки миофибробластов, продукции ими экстрацеллюлярного матрикса и сократимости, т.е. для склероза при интерстициальных болезнях легких [10]. На роль накопления макрофагов и клеток Лангерганса в фибротическом ремоделировании легких в интерстициальных заболеваниях указывает исследование Prasse A. et al. (2009) [15].

В нашем материале в клеточном инфильтрате присутствовали макрофаги и полиморфно-ядерные лейкоциты, которые могут быть источником активных форм кислорода и, следовательно, участвовать в генерации фиброза. Удивительна обнаруженная нами связь макрофагов (CD 68 положительных) с альвеолярным эпителием, а также большое число межальвеолярных S-100 положительных клеток Лангерганса, что предполагает их взаимодей-



ствие с эпителием.

El-Zammar O. et al. (2009) [7] в исследовании пролиферативной активности клеток при фиброзирующих заболеваниях легких установили, что при обычной интерстициальной пневмонии и облитерирующем бронхиолите с организуемой пневмонией пролиферация эпителия и фибробластов была низкой в сравнении с диффузным альвеолярным повреждением, а пролиферативная активность макрофагов была максимально высокой при обычной интерстициальной пневмонии. Это исследование еще раз подчеркивает значимость макрофагов в патогенезе обычной интерстициальной пневмонии (ИФА).

### Выводы

Среди идиопатических интерстициальных пневмоний наиболее частая и тяжелая обычная интерстициальная пневмония (идиопатический фиброзирующий альвеолит) значительно чаще сопровождается эпителиально-мезенхимальной трансформацией – в 15 из 21 случая (71,4%), по сравнению с другими формами – их суммарно 2 из 19 случаев (10,5%).

При ЭМТ в эпителии альвеол на фоне гиперплазии альвеолоцитов II типа появляются признаки их клеточного атипизма, изменение формы с образованием отростков и инвазией их в интерстиций, снижение экспрессии цитокератинов (CK-18 и AE1/AE3), появление экспрессии виментина.

ЭМТ при ИФА связана с активацией стромы: появлением большого числа миофибробластов с экспрессией альфа-гладкомышечного актина, базофилией эстрацеллюлярного матрикса с рыхлым расположением волокон, а также очагами выраженной лимфо-плазмодцитарной, лейкоцитарной, гистиоцитарной инфильтрации ее.

В патогенезе ЭМТ вероятно роль CD 68 положительных макрофагов, S-100 положительных гистиоцитов Лангерганса, а также CD 3 положительных Т-лимфоцитов, которые часто располагаются вблизи альвеолярного эпителия, межэпителиально.

### Литература.

1. Василенко И.В. Эпителиально-мезенхимальная и другие трансформации в норме и патологии / И.В. Василенко, Б.Б. Брук, Ю.К. Гульков, Р.Б. Кондратюк, Н.В. Запороженко, Е.В. Щукина // Патология. – 2009. – Т. 6, № 2. – С. 4-10.
2. Коган Е.А. Атипическая аденоматозная гиперплазия и дисплазия в плоском эпителии в сотовом легком в исходе идиопатического фиброзирующего альвеолита / Е.А. Коган, Т.Ю. Мануйлова, В.В. Краева, Е.Н. Попова // Архив патологии. – 2003. – № 5. – С. 35-40.
3. Коган Е.А. Молекулярные основы формирования вариантов идиопатического фиброзирующего альвеолита / Е.А. Коган, Ф.В. Тьонг, С.А. Демура // Архив патологии. – 2009. – Т. 71, № 1. – С. 12-18.
4. Попова Е. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Диагностика и лечение / Е. Попова // Врач. – 2005. – № 5. – С. 24-27.
5. Феценко Ю.И. Идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация, дифференциальная диагностика / Ю.И. Феценко, В.К. Гаврисюк, Н.Е. Моногарова // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 2. – С. 5-11.
6. Corvol H. Lung alveolar epithelium and interstitial lung disease / H. Corvol, F. Flamein, R. Epaund, A. Clement, L. Guillot // Int J. Biochen Cell Biol. – 2009. – V. 41, № 8-9. – P. 1643-1651.
7. El-Zammar O. Proliferative activity in fibrosing lung diseases: a comparative study of Ki-67 immunoreactivity in diffuse alveolar damage, bronchiolitis obliterans-organized pneumonia, and usual interstitial pneumonia / O. El-Zammar, P. Rosenbaum, A.L. Katzenstein // Hum. Pathol. – 2009. – V.40 № 8. – P. 1182-1188.
8. Guaita S. Small Induction of Epithelial to Mesenchymal Transition in Tumor Cells. Is Accompanied by MUC1 Repression and ZEB1 Expression / S. Guaita, I. Puig, C. Franci // J. Biol Chem. – 2002. – V. 277, № 42. – P. 39209-39216.
9. Guarino M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition / M. Guarino, A. Tosoni, M. Nebulini // Hum. Pathol. – 2009. – V. 40, № 10. – P. 1365-1376.
10. Hecker L. NADPH – oxidase-4 mediates myofibroblast activation and fibrogenic responses to lung injury / L. Hecker, R. Vittal, T. Jones, R. Jagirdar, T.R. Luckhard, J.C. Horowitz, T.J. Martinez, V.J. Thannickal // Nat. Med. – 2009. – V. 15, № 9. – P. 1077-1081.
11. Kisseleva T. Mechanisms of Fibrogenesis / T. Kisseleva, D.A. Brenner // Experimental Biology and Medicine. – 2008. – V. 233. – P. 109-122.
12. Königshoff M. WNT-inducible signaling protein-1 mediates pulmonary fibrosis in mice and is upregulated in human with idiopathic pulmonary fibrosis / M. Königshoff, M. Kramer, N. Balsara, J. Wilhelm, O.V. Amarie // J. Clin Invest. – 2009. – V. 119, № 4. – P. 772-787.
13. Nieto M.A. The SNAIL superfamily of zinc-finger transcription factors / M.A. Nieto // Molecular cell biology. – 2002. – V. 22. – P. 155-166.
14. Nieto M.A. Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives / M.A. Nieto // Int. J. Dev Biol. – 2008. – V. 52. – P. 1-7.
15. Prasse A. Essential role of osteopontin in smoking-related interstitial lung diseases / A. Prasse, M. Stahl, G. Schulz, G. Kayser, L. Wang, K. Ask // Am. J. Pathol. – 2009. – V. 174, № 5. – P. 1683-1691.
16. Radisky D.C. Epithelial-mesenchymal transition / D.C. Radisky // Journal of Cell Science. – 2005. – V. 118. – P. 4325-4326.
17. Schürch W. Myofibroblast / W. Schürch, T.A. Seemayer, B. Hinz, G. Gabbiani // Histology for pathologists. – 2006. – P. 123-156.
18. Sevilla Perez J. Alveolar epithelial cell-specific gene expression in vivo. Effect of TGF-β1 stimulation: Inaugural Dissertation submitted to the Faculty of Medicine in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Medicine (Human Biology): 2007 / Sevilla Perez J. – The Justus-Liebig-University of Gießen. From Madrid, Spain, 2007.
19. Shitrit D. The 15-step oximetry test: a reliable tool to identify candidates for lung transplantation among patients with idiopathic pulmonary fibrosis / D. Shitrit, V. Rusanov, N. Peled, A. Amital, L. Fuks, M.R. Kramer // J. Heart Lung Transplant. – 2009. – V.28, № 4. – P. 328-333.
20. Sigurdsson M.J. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: a retrospective study / M.J. Sigurdsson, H.J. Isaksson, G. Gundmundsson, T. Gudbjartsson // Ann Thorac Surg. – 2009. – V.88, № 1. – P. 227-232.

### Сведения об авторах:

Моногарова Н.Е., к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 ДОННМУ.

Василенко И.В., д.мед.н., профессор, зав. кафедрой патоморфологии ДОННМУ.

Адрес для переписки: Василенко Инна Васильевна, пр. Ильича, 16, ДОННМУ, 83003, г. Донецк.

Тел.: (0622) 95-63-33 E-mail: roman.kondrat@dsmu.edu.ua

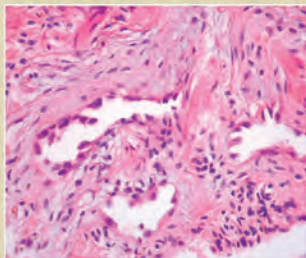


Рис. 1.

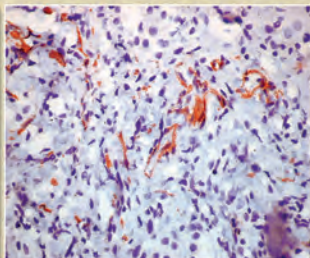


Рис. 2.

Рис. 1. Большое число миофибробластов в строме, базофилия экстрацеллюлярного матрикса, альвеолоциты II типа с полиморфизмом клеток, отросчатой формой их и внедрением в строму. Окр. Г-Э, ув. x 400. Рис. 2. Экспрессия альфа-гладкомышечного актина в миофибробластах. Ув. x 400.

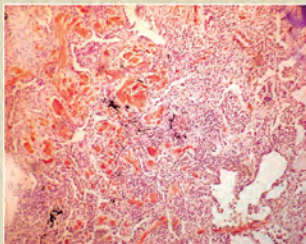


Рис. 3.

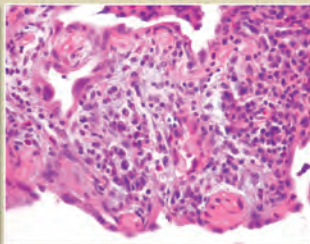


Рис. 4.

Рис. 3. Выраженная экспрессия десмина в толстых пучках гладкомышечных волокон среди резко суженных альвеол и в отдельных миофибробластах. Ув. x 100. Рис. 4. Лимфо-плазмоцитарный инфильтрат среди очага базофилии стромы и полиморфизма альвеолоцитов. Окраска Г-Э, ув. x 400.

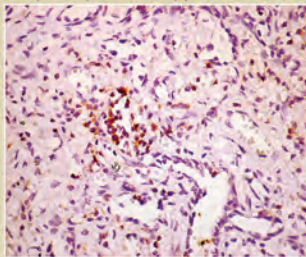


Рис. 5.

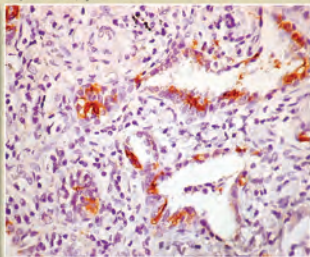


Рис. 6.

Рис. 5. Мелкие группы и единичные CD 3 положительные Т-лимфоциты в контакте с эпителием альвеол. Ув. x 400. Рис. 6. Большое количество S 100 положительных клеток Лангерганса среди альвеолоцитов. Ув. x 400.

(Рис. 1-6. к статье Н.Е. Моногаровой, И.В.Василенко «Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации в патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита...» С. 80-83)



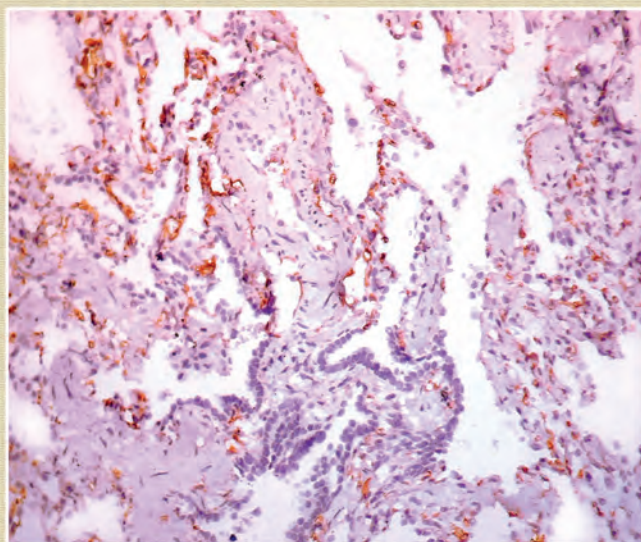


Рис. 7.

Рис. 7. CD 68 положительные макрофаги располагаются преимущественно рядом с альвеолярным эпителием. Ув. 200.

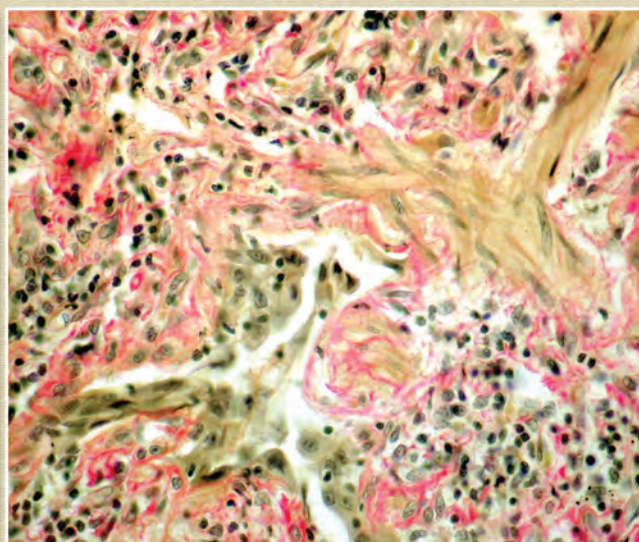


Рис. 8.

Рис. 8. Проплиферация эпителия альвеол с приобретением клетками отростчатой, веретенообразной формы и намечающаяся фуксинофилия волокон рядом с ними и между ними. Окраска Ван Гизон. Ув. x 400.

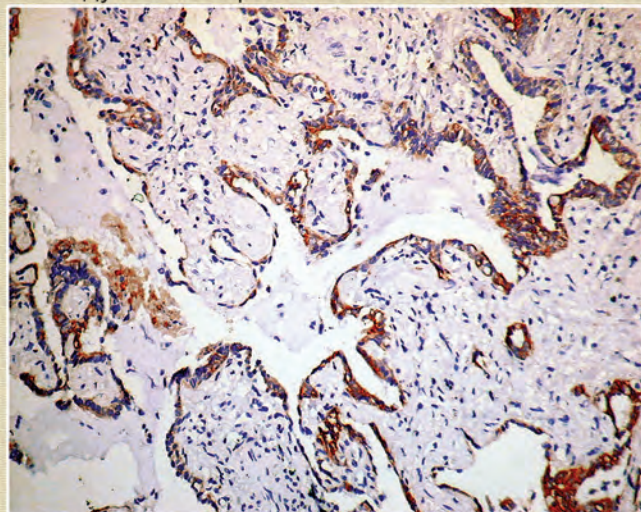


Рис. 9.

Рис. 9. Снижение и потеря экспрессии цитокератина AE1/3 в пролиферирующих и вытянутых клетках эпителия альвеол. Ув. x 200.

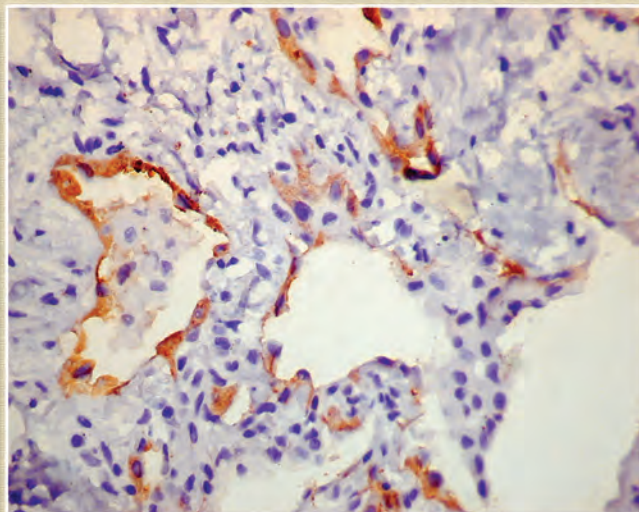


Рис. 10.

Рис. 10. Отдельные альвеолоциты, экспрессирующие цитокератин AE1/3 имеют отростки, проникающие в строму. Наличие отростчатых клеток с низкой экспрессией цитокератина в строме. Ув. x 400.

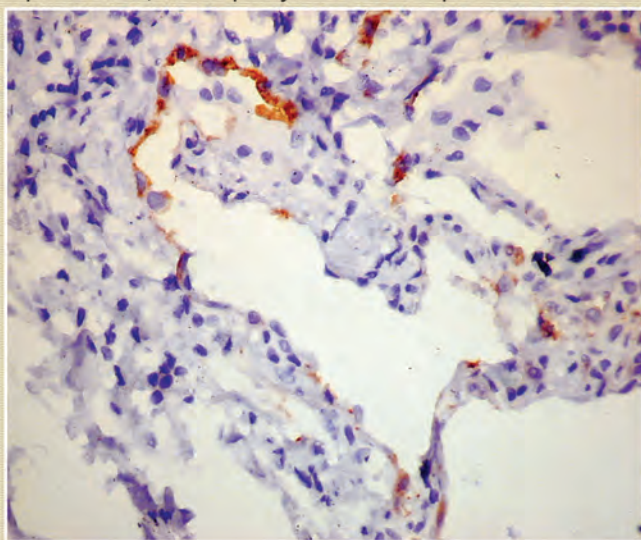


Рис. 11.

Рис. 11. Потеря альвеолярным эпителием экспрессии цитокератина 18. Ув. x 200.

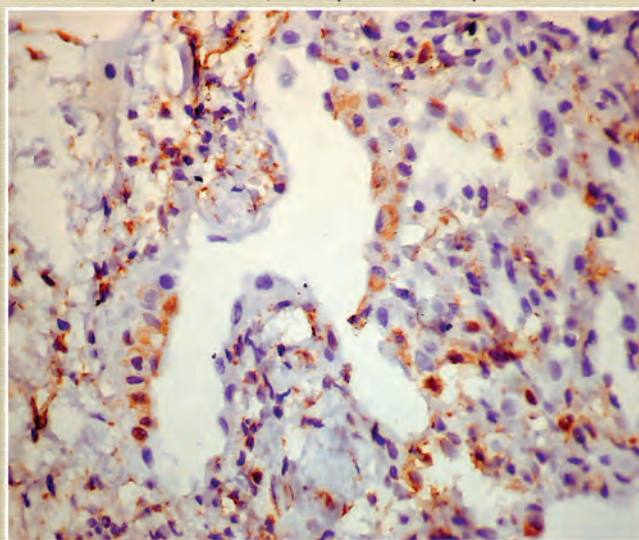


Рис. 12.

Рис. 12. Экспрессия виментина альвеолоцитами II типа с признаками полиморфизма их. Ув. x 400.

(Рис. 7-12 к статье Н.Е. Моногаровой, И.В. Василенко «Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации в патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита ...» С. 80-83)