

## НОРМАЛЬНА ТА ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ

УДК 616.24-002.17-021.3+616.24-006.6:616.018.7-006.3

### ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ (TRANSITION) ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЯХ И РАКЕ ЛЕГКОГО

Василенко И.В., Моногарова Н.Е., Брук Б.Б., Кондратюк Р.Б.,  
Гульков Ю.К., Сургай Н.Н.

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

**Резюме.** Морфологически с применением иммуногистохимических методов исследования изучены 44 случая идиопатических интерстициальных пневмоний и 34 случая рака легкого с целью оценки частоты и особенностей эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ). Установлено, что ЭМТ наблюдалась в 83,3% случаев идиопатического фиброзирующего альвеолита и в 18,1% случаев неспецифической интерстициальной пневмонии, во всех наблюдениях она была очаговой и неполной. В раке легкого ЭМТ обнаружена во всех случаях, в 29,4% она была распространенной и в 47,3% полной.

**Ключевые слова:** эпителиально-мезенхимальная трансформация, рак легкого, идиопатические интерстициальные пневмонии

Более 1 миллиона населения в мире ежегодно умирает от рака легкого, около 80% всех случаев составляет немелкоклеточный рак легкого с аденокарциномой как главным подтипом этого рака (Sasai K et al., 2011). На большом материале эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) найдена в большинстве случаев рака легкого, но значительно ниже ЭМТ фенотип экспрессирован в диспластических поражениях (Prudkin L et al., 2009). Поскольку предраковыми процессами в легких, особенно для аденокарцином его, могут быть не только поражения бронхов, но и идиопатические интерстициальные пневмонии, интересно сопоставить частоту ЭМТ в них и раках легкого.

#### **Материал и методы**

Изучена морфология 44 случаев идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), большинство из которых (24 случая) представлены идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, в 11 случаях неспецифической интерстициальной пневмонией, реже другими формами и 34 случаев рака легкого, из которых в 6 наблюдениях был нейроэндокринный, в 6 плоскоклеточный рак и в 22 аденокарцинома. Во всех случаях кроме гистологических методов

окраски применялось иммуногистохимическое исследование, позволяющее проследить переход от эпителиального фенотипа клеток (Е-кадерин, панцитокератин АЕ1/АЕ3, высокомолекулярный цитокератин и цитокератин 18) к мезенхимальному (виментин, десмин,  $\alpha$ -гладкомышечный актин) фенотипу.

### **Результаты и их обсуждение**

Среди самой большой и самой тяжелой по течению и рефрактерности к терапии группы идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА) в 20 наблюдениях (83,3%) выявлены признаки эпителиально-мезенхимальной трансформации, в группе неспецифических интерстициальных пневмоний признаки ЭМТ найдены только в 2 случаях (18,1%), среди других наблюдений идиопатических интерстициальных пневмоний ЭМТ не встречалась.

При идиопатических интерстициальных пневмониях в ответ на повреждение эпителия альвеол происходит пролиферация альвеолоцитов II типа, являющихся продуцентами сурфактанта и источником регенерации с дифференцировкой в альвеолоциты I типа, представляющих собой основную популяцию альвеолярного эпителия, т.к. обычно альвеолоциты второго типа составляют только 7 процентов (Загорулько А.К., Аскари Т.А., 2002). В 22 случаях ИИП альвеолоциты II типа приобретают отросчатую форму с проникновением отростков, а затем и всей клетки в строму, т.е. в них появляются признаки мезенхимального фенотипа – приобретение подвижности и фибробластоподобной формы, происходит эпителиально-мезенхимальная трансформация. Во всех случаях ИИП ЭМТ была очаговой, т.е. ограничивалась небольшим участком легкого. Вокруг таких клеток обнаруживается экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) и клетки с признаками гладкомышечной дифференцировки, экспрессирующие главным образом  $\alpha$ -гладкомышечный актин, в меньшей степени десмин, т.е. миофибробласты различного типа. Такой эпителиально-мезенхимальный переход определяет главное неблагоприятное последствие в течении ИИП резкое утолщение межальвеолярных перегородок и ухудшение, или даже прекращение газообмена. Свидетельством такого перехода является потеря альвеолоцитами экспрессии цитокератинов (панцитокератина АЕ1/АЕ3, цитокератина 18). Очень редко альвеолоциты, выстилающие просвет альвеол приобретают экспрессию соединительнотканного маркера виментина, в нашем материале всего в одном случае, т.е. ЭМТ в большинстве случаев была неполной. Правда если это происходит в альвеолоцитах, претерпевших ЭМТ и проникших в межальвеолярные

перегородки, то тогда они неотличимы от фибробластов, продуцирующих ЭЦМ, тогда судить о полноте ЭМТ невозможно.

В пролиферирующих, гиперплазированных альвеолоцитах редко появляются признаки клеточного атипизма – полиморфизм, гиперхромность ядер, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения. Такие изменения можно расценить как дисплазию эпителия, т.е. предраковый процесс. В нашем материале был только один случай рака на фоне идиопатической интерстициальной пневмонии, в литературе описано развитие рака легкого на фоне ИИП (Коган Е.А. и соавт., 2003).

Среди случаев рака легкого чаще всего встретились разновидности аденокарцином (22 случая 64,7%), т.е. опухоли, возникающие из железистого эпителия альвеол или бронхиальных желез. Редко обнаруживались плоскоклеточные раки (6 случаев, 17,6%), возникающие из покровного эпителия бронхов. Это склоняет к более вероятной роли изменений в эпителии альвеол, его пролиферации в развитии рака легкого.

Во всех случаях всех гистологических вариантов рака легкого обнаруживалась ЭМТ, но она отличалась в разной степени по своей распространенности и полноте.

Среди аденокарцином распространенная ЭМТ встречалась в 7 из 22 случаев (31,8%), среди плоскоклеточных в 2 из 6 случаев (33,3%) и значительно реже среди нейроэндокринных раков 1 из 6 случаев (16,7%). Полной ЭМТ считается в случаях приобретения клетками экспрессии виментина, она встретилась в 59% случаев аденокарцином, 33,3% нейроэндокринных опухолей и только 16,7% плоскоклеточных раков.

Распространенность и, особенно, полнота ЭМТ во многом зависит от степени атипизма, пролиферативной активности опухолевых клеток. В группе нейроэндокринных опухолей отмечается высокая степень клеточной дифференцировки, в частности выраженность экспрессии хромогранина А. Пролиферативная активность опухолевых клеток в 4 из 6 случаев была слабо выражена (от 1,5% до 18%) или вообще не определялась (Ki-67 был отрицательным) и только в 2 случаях была высокой и именно в одном из них была распространенная ЭМТ.

В группе плоскоклеточных раков и аденокарцином распространенность и полнота ЭМТ была также связана с низкодифференцированными опухолями, с высокой пролиферативной активностью. Так, в плоскоклеточных раках распространенная но

неполная в одном случае и распространенная полная в другом связаны с высокой пролиферативной активностью, а в последнем случае и низкой дифференцировкой опухоли, с очагами анапластического рака.

В аденокарциномах среди 14 случаев с распространенной и /или полной ЭМТ в 12 случаях она совпадает с высокой пролиферативной активностью, часто с высокой экспрессией рецептора к эпидермальному фактору роста c-erbB2, и только в 2 случаях нет полного совпадения в одном из них по полноте ЭМТ, в другом по распространенности. Такое несовпадение, очевидно, обусловлено тем, что мы не учитывали влияние на развитие ЭМТ микроокружения опухоли, которое играет значительную роль в этом процессе (Sato M et al., 2012).

### **Выводы**

Исследование частоты и особенностей ЭМТ при идиопатических интерстициальных пневмониях и раке легкого показало наличие сходства в ряде особенностей её: обособление эпителиальных клеток, изменение их формы, снижение цитокератинов, иногда появление мезенхимального маркера виментина. Но имелись и значительные отличия между ними. Если ЭМТ самой частой и тяжелой форме ИИП идиопатическом фиброзирующем альвеолите наблюдалась в 83,3%, а второй по частоте неспецифической интерстициальной пневмонии встретила только в 18,1% случаев, то в раке легких ЭМТ было во всех случаях. Во всех случаях ИИП ЭМТ была всегда очаговой и часто неполной, при раке легкого она в 10 (29,9%) наблюдений была распространенной и в 16 (47%) – полной.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Oncogene-Mediated Human Lung Epithelial Cell Transformation Produces Adenocarcinoma Phenotypes in vivo / K. Sasai, T. Sukezane, E. Yanagita [et al.] // *Cancer Res.* – 2011. – Vol. 71, № 7. – P. 2541–2549.
2. Epithelial-to-mesenchymal transition in the development and progression adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung / L. Prudkin, D. D. Liu, N. C. Olburn // *Mod. Pathol.* – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 668–687.
3. Загоруйко А. К. Атлас ультраструктурной морфологии респираторного отдела легких / А. К. Загоруйко, Т. А. Аскари. – Симферополь, 2002 – 144 с.
4. 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 // *Архив патологии.* – 2003. – № 5. – С. 35–40.

5. Sato M. Emerging evidence of Epithelial-to-Mesenchymal transition in lung carcinogenesis / M. Sato, D. S. Shames, Y. Hasegawa // *Respirology*. – 2012. – doi:1111/j.1440-1843.2012.02173.x.

## ЕПІТЕЛІАЛЬНО-МЕЗЕНХІМАЛЬНА ТРАНСФОРМАЦІЯ (TRANSITION) ПРИ ІДІПАТИЧНИХ ІНТЕРСТИЦІАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЯХ ТА РАКУ ЛЕГЕНЬ

Василенко І.В., Моногарова Н.Є., Брук Б.Б., Кондратюк Р.Б., Гульков Ю.К.,  
Сургай Н.Н.

**Резюме.** Морфологічно із застосуванням імуногістохімічних методів дослідження вивчено 44 випадків ідіопатичних інтерстиційних пневмоній і 34 – раку легень з метою оцінки частоти та особливостей епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ). Встановлено, що ЕМТ зустрічалась у 83,3 % випадків ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту і 18,1% – неспецифічних інтерстиційних пневмоній, була осередковою і неповною. Рак легень супроводжувався ЕМТ у всіх випадках, в 29,4% їх була розповсюдженою і в 47,3% повною.

**Ключові слова:** епітеліально-мезенхімальна трансформація, рак легень, ідіопатичні інтерстиційні пневмонії

## EPITHELIO-MESENCHYMAL TRANSITION IN IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIA AND LUNG CANCER

Vasilenko I.V., Monogarova N.E., Bruk B.B., Kondratuk R.B.,  
Gulkov U.K., Surgay N.N.

**Summary.** 44 cases of idiopathic interstitial pneumonia and 34 cases of the lung carcinoma were studied morphologically with adoption of immunohistochemical methods with aim to assess frequency and peculiarity of epithelial-mesenchymal transition (EMT). It was established that EMT was observed in 83,3% of idiopathic fibrosing alveolitis and in 18,1% of nonspecific interstitial pneumonia. In all these cases EMT was focal and not complete. EMT was observed in all cases of the lung carcinoma, in 29,4% it was wide distributed and in 47,3% it was complete.

**Key words:** epithelial-mesenchymal transition, lung cancer, idiopathic interstitial pneumonia

*Отримано до редакції 05.03.13*

УДК 611.137.2/.8:617.551/.556

**ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ОБЩИХ ПОДВЗДОШНЫХ АРТЕРИЙ  
И ВЕН, ЗНАЧИМЫЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОПЕРАТИВНЫХ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВ В КРЕСТЦОВО-ПОДВЗДОШНОЙ  
ОБЛАСТИ ТАЗА**

Жиляев Р.А.

*Донецкий национальный медицинский университета им. М. Горького*

***Резюме.** В статье представлены результаты проведенных исследований на 42 нефиксированных трупах людей и 36 фиксированных трупах. Данные исследований показали, что при проведении оперативных вмешательств в крестцово-подвздошной области таза, необходимо учитывать синтопию и скелетотопию общих подвздошных артерий и вен, а также их ветвей.*

***Ключевые слова:** крестцово-подвздошная область таза, кровоснабжение*

Удельный вес травм таза среди механических повреждений по данным разных авторов составляют от 22,3 до 52% [1, 2, 8, 9, 10], большинство из которых требует оперативных вмешательств [7]. Значительные мышечные массивы, тесный контакт костей таза с крупными сосудами и нервами, внутренними органами большого и малого таза создают сложность топографо-анатомических взаимоотношений этой области, определяют значительную травматичность операций и до настоящего времени удерживают многих хирургов от радикальных хирургических операций в этой области, так как есть риск операционных и послеоперационных осложнений, приводящих, порой, к летальному исходу.

Цель исследования. Изучить варианты топографо-анатомические особенности кровоснабжения костей крестцово-подвздошной области таза, значимые при проведении оперативных вмешательств.

**Материал и методы**

Топографо-анатомические исследования проведены на 42 нефиксированных трупах людей на базе областного бюро судебно-медицинской экспертизы ДОКТМО и 36 фиксированных трупах людей на базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, нормальной анатомии Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького. Всего исследовано 78 трупов взрослых людей обоего пола, умерших в возрасте от 24 до 76 лет. Все полученные данные протоколировались, обрабатывались