

КИСТОГЕНЕЗ. КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТО- И МОРФОГЕНЕЗА

Л. А. Наумова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – анализ современных представлений о пато- и морфогенезе, морфогенетических потенциях и значении для патологии феномена кистообразования. **Материал и методы.** Поиск литературы проводился с использованием следующих электронных информационных ресурсов: CyberLeninka, eLibrary, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLOS ONE. Глубина поиска определялась фундаментальностью работ с приоритетом работ последних 7–10 лет. Используемые при поиске ключевые слова: кистогенез, пато- и морфогенез кистообразования, эпителиальный морфогенез, эпителиостромальные отношения. **Результаты.** В работах последних лет кистогенез рассматривается не только как важнейший феномен эпителиального морфогенеза, имеющий большое значение при физиологической и репаративной регенерации, но и как процесс, составляющий морфологическую сущность многих заболеваний (поликистоз почек, неопластические кисты центральной нервной системы и др.), а также как исход хронических процессов во многих органах, увеличивающий риск опухолевой трансформации. Все это определяет интерес как к механизмам образования кисты, так и к раскрытию биологических потенций этого процесса. Как важнейший морфогенетический механизм формирования кисты рассматриваются нарушения клеточной полярности и изменения качественного состава экстрацеллюлярного матрикса. В генезе кисты имеют значение как наследственные, так и приобретенные генные мутации, а также эпигеномные воздействия, обуславливающие нарушение эпителиостромальных отношений. Предполагается, что кистогенез ассоциируется с нарушениями в Wnt-пути – важнейшем сигнальном клеточном пути, который причастен как к развитию рака (в частности, рака желудка), так и к эмбриональному морфогенезу, формированию клеточной полярности и кистообразованию. Вместе с тем взаимодействие между многими сигнальными путями клетки при кистообразовании, а также связь кистогенеза с опухолевым ростом остаются пока неясными.

Ключевые слова: кистогенез, пато- и морфогенез кистообразования, эпителиальный морфогенез, эпителиостромальные отношения.

Шифр специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

Автор для переписки: Наумова Людмила Алексеевна, e-mail: naumoval@yandex.ru

CYSTOGENESIS: CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS OF PATHO- AND MORPHOGENESIS

L. A. Naumova

Surgut State University, Surgut, Russia

The aim of the study is to analyze modern ideas about patho- and morphogenesis, morphogenetic potencies and the significance of cyst formation for pathology. **Material and methods.** A literature search has been conducted using the following databases: CyberLeninka, eLIBRARY.RU, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLOS ONE. The search includes only fundamental works for the last 7–10 years. Keywords used in the search are cystogenesis, patho- and morphogenesis of cyst formation, epithelial morphogenesis, epithelial-stromal interactions. **Results.** In recent years, cystogenesis is viewed not only as the most important phenomenon of epithelial morphogenesis, which is of great importance in physiological and reparative regeneration but also as the process that makes up the morphological essence of many diseases (polycystic kidney disease, non-neoplastic cysts of the central nervous system, etc.), as well as the outcome of chronic processes in many organs, increasing the risk of tumour transformation. This determines the interest in both the mechanisms of cyst formation and the discovery of the biological potencies of the process. The disorder of cell polarity and changes in the qualitative composition of the extracellular matrix are considered the most important morphogenetic mechanism of cyst formation. In the genesis of cysts, both hereditary and acquired gene mutations are important, as well as epigenetic effects, causing a violation of epithelial-stromal interactions. It is believed that cystogenesis is associated with abnormalities in the Wnt-pathway, the most important signaling cell pathway, which is involved in the development of cancer (in particular, stomach cancer), and embryonic morphogenesis, the formation of cell polarity and cystogenesis. At the same time, the interaction between many signaling pathways of the cell in cyst formation, as well as the connection between cystogenesis and tumour growth, remains unclear.

Keywords: cystogenesis, patho- and morphogenesis of cyst formation, epithelial morphogenesis, epithelial-stromal interaction.

Code: 14.03.03 – Pathophysiology.

Corresponding Author: Lyudmila A. Naumova, e-mail: naumoval@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Феномен кистообразования широко представлен среди формообразовательных процессов в эмбриогенезе (формирование бластоцисты из скопления бластомеров, формирование железистых структур) и относится к важнейшим процессам эпителиального морфогенеза, имеющим большое значение как при физиологической, так и при репаративной регенерации, обеспечивающей поддержание структурного гомеостаза эпителиальных тканей [1]. Кистообразование наблюдается в исходе различных патологических процессов во многих тканях (кистозная трансформация легких в исходе диффузных интерстициальных заболеваний, феномен тиреоидизации в почках в исходе хронических тубуло-интерстициальных заболеваний) и составляет структурную или морфологическую сущность многих заболеваний: неопластических поражений центральной нервной системы [2]; одонтогенных кист, нередко являющихся основой деструктивного процесса в челюстно-лицевом аппарате [3–4]; фиброзно-кистозной болезни молочных желез, развивающейся вследствие гормональных нарушений и изменений эпителиостромальных отношений [5]. Феномен кистообразования имеет место при хорошо известных генетических заболеваниях (аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный поликистоз почек, печени), дифференцированных и недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани (кистозная дегенерация аорты при синдроме Марфана, кисты различной органной локализации и др.).

Морфогенетические потенции процесса кистообразования изучены мало, но отмечается увеличение частоты возникновения рака на фоне кистозной трансформации в различных органах. Так, частота развития рака легких на фоне их кистозной трансформации («сотовое легкое») в исходе диффузных интерстициальных заболеваний легких достигает 12,5 % [6]; малигнизация кистозных образований молочной железы наблюдается в 2–3 % случаев [7], при сложных кистах частота развития рака возрастает до 23–31 % [5]. Ряд работ свидетельствует о связи рака почки с процессом кистообразования в этом органе [8], а также о связи рака яичников с их эндометриоидными кистами [9]. Как известно, до 32 % всех полипов слизистой оболочки желудка – это кисты желез тела желудка; считается, что частота их увеличивается после 40 лет. Кисты желез слизистой оболочки определяются в 70 % желудков, оперированных по поводу рака, и в 43 % – по поводу язвенной болезни [10].

Наш интерес к процессу кистообразования и его морфогенетическим потенциям обусловлен высокой частотой обнаружения этого феномена при хронических процессах в слизистой оболочке желудка – хроническом атрофическом гастрите и раке желудка, ассоциированных и неассоциированных с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ДСТ), наличие которой предопределяет иной характер эпителиальной подложки, или эпителиостромальных отношений [11–13].

Цель – анализ современных представлений о пато- и морфогенезе, морфогенетических потенциях и значении для патологии феномена кистообразования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводился с использованием следующих электронных информационных ресурсов: CyberLeninka, eLibrary, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLOS ONE. Глубина поиска определялась фундаментальностью работ с приоритетом работ последних 7–10 лет. Используемые при поиске ключевые слова: кистогенез, пато- и морфогенез кистообразования, эпителиальный морфогенез, эпителиостромальные отношения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Современные представления о патогенетических механизмах кистообразования. В настоящее время в качестве важнейшего молекулярного механизма кистообразования во многих тканях рассматривается нарушение апико-базиллярной клеточной полярности. Достигнут большой прогресс в определении многих генов и белков, ответственных за формирование и поддержание полярности, вместе с тем взаимодействие между многими сигнальными путями клетки остается пока неясным [14]. Экспериментально показано, что формирование кисты в пробирке из отдельных эпителиальных клеток зависит от влияния многих факторов роста – эпидермального фактора роста (EGF), трансформирующего фактора роста бета и альфа (TGF β , TGF α) [15]. Дефекты клеточной полярности отмечаются у мышей с мутацией рецепторов Erb4, обладающих тирозинкиназной активностью и являющихся членами семьи рецепторов эпидермального фактора роста [14].

Установлено, что образование кисты тесно связано с характером эпителиальной подложки, или составом базальной мембраны, в норме характеризующейся содержанием коллагена IV типа, преобладанием ламинина, энтактина, что определяет апико-базиллярную полярность эпителиальных клеток. При кистообразовании, в частности в почечных канальцах, отмечается резкое снижение содержания в базальной мембране ламинина, исчезновение энтактина и витронектина и накопление фибронектина [16–17]. Последний в базальных мембранах почек обычно отсутствует, но при кистозной трансформации почечных канальцев содержание фибронектина в перитубулярной зоне резко возрастает. Накопление и отложение фибронектина способствует росту кисты, дополнительными факторами ее роста становятся снижение уровня ламинина и усиление апоптоза [16].

В эксперименте показано, что желудочные эпителиоциты имеют более выраженную тенденцию к кистообразованию при культивировании их у мышей p53 $^{-/-}$ -линии Gan (трансгенные мыши с активированными Wnt- PGE2-сигнальными путями) по сравнению с культивированием у мышей P53 $^{+/+}$ или P53 $^{+/-}$ этой же линии. Способность к кистообразованию при инактивации P53 ассоциируется с активацией Wnt и PGE2-путей и увеличением экспрессии CD44 – маркера стволовых клеток, что отражает увеличение пролиферативного потенциала ткани [18].

В настоящее время наиболее изученной моделью процесса кистообразования является кистогенез в почках, в частности генетически обусловленный поликистоз почек, хотя молекулярные механизмы этого процесса в значительной степени остаются неясными [19].

Поликистоз почек представляет собой семейство генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся образованием и ростом кист и прогрессированием почечной недостаточности, при этом, несмотря на клиническую и генетическую гетерогенность заболевания, существуют стереотипные нарушения в поведении почечного эпителия, в частности увеличение его пролиферации, активация факторов роста и апоптоза [20]. За последние десятилетия появилось огромное количество работ, посвященных выявлению разнообразных молекулярных механизмов, так или иначе влияющих на эти процессы. Так, важными регуляторами данных клеточных процессов могут быть сфинголипиды и гликозилсфинголипиды. Показано, что при поликистозе у человека и в эксперименте уровни гликозилцерамида и ганглиозидов выше по сравнению с нормальной тканью почек. Блокада накопления гликозилцерамида при ингибировании глицерил(GlcCer)-синтазы останавливает процесс кистогенеза у PKD1-нокаутированных мышей (ген PKD1 кодирует полицистин-1, трансмембранный рецептороподобный белок), являющихся ортологичными моделями аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) у человека [20].

Кистообразование в почках быстро происходит при инсультах, относящихся к острому повреждению почек, реперфузии зоны ишемии, введении нефротоксичных препаратов [21]. В эксперименте на мышах показано, что как при кистогенных мутациях, так и при остром повреждении почек у мышей линии *Cys1crk/crk* (модели, имитирующей аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь почек – ARPKD) индукция ренопротективного фермента гемоксигеназы ослабляет поражение почек и скорость кистогенеза, тогда как экспрессия С3-компонента комплимента способствует кистообразованию. У нокаутированных по С3-компоненту комплимента мышей скорость кистообразования снижается. Таким образом, как дефицит С3-компонента комплимента, так и индукция гемоксигеназы ведут к снижению количества и площади кист при стимулированном травматическом кистогенезе. Активность ренопротективного фермента гемоксигеназы, вероятно, подавляет ответ NFκB, экспрессия которого является отличительным признаком транскрипции и имеет место как при кистогенезе, так и остром почечном повреждении [21].

Не исключено, что частично эффекты С3-компонента комплимента и гемоксигеназы опосредованы макрофагами, так как С3-компонент комплимента играет центральную роль в дифференцировке и выживании моноцитов/макрофагов и формировании их M2-фенотипа. Истощение макрофагов ослабляет кистогенез в ортологичных моделях ADPKD путем снижения пролиферации эпителия кистозно измененных канальцев. Индукция гемоксигеназы подавляет активность макрофагов, что документируется снижением экспрессии маркеров макрофагов (CD14, CD32). Таким образом, эпигеномные влияния могут переводить эффект гена PKD в кистозный фенотип [21].

Как свидетельствуют работы последних лет, при всем многообразии установленных к настоящему времени патогенетических механизмов кистообразования, органные закономерности этого процесса сходны и определяются нарушениями в различных сигнальных клеточных путях, в частности в Wnt-сигнальном

пути, а также изменениями экстрацеллюлярного матрикса и эпителиостромальных отношений [14, 19, 22].

Wnt-сигнальный путь регулирует разнообразные биологические процессы, включая формирование клеточной полярности, адгезии и роста клеток. В свою очередь, он делится на два пути, первый из которых связан со стабилизацией β-катенина, играющего важную роль в процессах опухолевой инвазии и метастазирования, второй путь не связан с β-катенином, имеет значение в эмбриогенезе, формировании клеточной полярности, кистообразовании и опухолевом росте. Выявлены разнообразные механизмы нарушения Wnt-сигнального клеточного пути, но все они ведут преимущественно к подавлению экспрессии p21 – важнейшего белка-онкосупрессора [19, 22].

Нарушения в Wnt-β-катенин-сигнальном клеточном пути, ведущие к развитию кистозной цилиопатии эпителия канальцев и кистозной болезни почек (нефронофтизис) у мышей в эксперименте, могут быть обусловлены потерей экспрессии Jbn-белка (joubertin protein). В норме Jbn-белок способствует накоплению в ядре β-катенина и позитивно моделирует процессы транскрипции, он также необходим для активации Wnt-сигнального пути при повреждении почек и репарации почечных канальцев, а его отсутствие рассматривается как триггер кистообразования [19].

Генетические механизмы кистогенеза. Различают поликистозную болезнь почек с аутосомно-доминантным типом наследования (ADPKD), известную как поликистоз взрослых, почти не встречающийся у детей, и ARPKD, которая проявляется в раннем детском возрасте [23]. ADPKD – наиболее распространенная наследуемая нефропатия (от 1:400 до 1 : 1 000 в общей популяции), при которой наряду с кистами почек более чем у 94 % пациентов старше 35 лет наблюдаются и кисты в печени [24]. Распространенность ARPKD среди живорожденных младенцев составляет от 1 : 6 000 до 1 : 40 000 [23].

Основной причиной развития ADPKD являются разнообразные мутации в гене PKD1 (PKD – Polycystic Kidney Disease), который располагается на хромосоме 16p13.3 и кодирует полицистин – мембранный гликопротеин, играющий важную роль в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях. Мутации PKD1 встречаются в 85 % семей с ADPKD. Приблизительно в 15 % случаев ADPKD обусловлен мутациями в гене PKD2, который расположен на хромосоме 4q13-23 и кодирует протеин, взаимодействующий с полицистином. В ряде случаев описаны мутации, не связанные с генами PKD1 и PKD2, условно этот ген назван PKD3 и до настоящего времени нет единого мнения о его локализации [23, 25].

Белковые продукты PKD1 (полицистин-1) и PKD2 (полицистин-2) являются клеточными мембраносвязанными гликопротеинами. Полицистин-1 действует как механосенсорная молекула, а полицистин-2 – как кальциевый канал, регулирующий поток жидкости через цитоплазматическую мембрану. Изучение функции полицистина-1 в клеточных культурах демонстрирует его важную роль в росте и апоптозе клеток – его экспрессия значительно снижает темпы роста и индуцирует устойчивость к программируемой клеточной гибели. Умеренное снижение экспрессии полицистина-1 ведет к прогрессированию клеточного цикла через JAK/STAT-путь, участие полицистина-2 способ-

ствуется активации JAK2 и последующей индукции p21, являющегося онкосупрессором [24].

Предполагают, что дефект полицистина приводит к изменению внутриклеточных показателей и ослаблению цилиарной функции, или развитию цилиопатии и аномальному развитию эпителиальных клеток почечных канальцев [23]. Показано, что ФНО- α , присутствующий в кистозной жидкости при ADPKD, разрушает полицистин-2 в цитоплазматической мембране эпителия канальцев и в первичных ресничках, способствуя кистообразованию. Введение ингибиторов ФНО- α ведет к снижению кистообразования. Таким образом, функциональная редукция полицистина-2 ниже критического уровня ведет к формированию кистозного фенотипа [25].

При ARPKD клинические проявления заболевания определяются молекулярно-генетической гетерогенностью генетического локуса, расположенного на хромосоме 6p21. У некоторых кровных родственников различия в фенотипических проявлениях заболевания могут также объясняться влиянием других генетических факторов и факторов внешней среды [21, 23].

При ADPKD почки увеличены в размерах за счет многочисленных кист, являющихся расширенными канальцами, при этом крупные кисты не имеют связи с канальцами и функционируют как изолированные образования, заполненные жидкостью. Окружающий кисты интерстиций инфильтрирован макрофагами и фибробластами, обуславливающими в последующем развитие тубулоинтерстициального фиброза. Установлено, что эпителиальные клетки стенок кист выделяют повышенный уровень различных хемокинов, в частности моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и остеопонтина. Повышение выделения MCP-1 с мочой задолго до появления выраженной протеинурии и значимых изменений уровня креатинина считается своеобразным маркером тяжести повреждения и дисфункции почек при ADPKD [23].

При ARPKD почки увеличиваются в размерах за счет формирования большого количества кист в коре и паренхиме органа. На ранней стадии заболевания отмечается образование кист в проксимальных канальцах, позднее кисты становятся следствием генерализованного веретенообразного расширения собирательных трубочек. При рождении ребенка интерстиций почек и частично трубочки не изменены, в дальнейшем прогрессирующие интерстициальный фиброз и атрофия канальцев приводят к снижению почечной функции и развитию хронической почечной недостаточности [23].

Мутации в генах комплекса туберозного склероза (TSC1 или TSC2), белки которых негативно регулируют сигнальный путь mTOR, также вызывают образование кист. Почечные нарушения, наряду с кистообразованием, включают развитие ангиомиолипомы и почечно-клеточного рака. Установлено, что кистогенез ассоциируется как с повышением пролиферативной активности эпителия, так и с апоптозом. В норме продукты генов комплекса туберозного склероза, в частности TSC2, ответственны за развитие почек, закрытие нервной трубки и регуляцию клеточно-матриксной адгезии [26].

Поликистозная болезнь печени (PLD) характеризуется наличием многочисленных кист печени и является результатом врожденной аномалии желчных протоков, утративших связь с желчевыводящей протоко-

вой системой. PLD может развиваться изолированно как аутосомно-доминантный поликистоз печени или быть проявлением аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD) [24, 27]. Одиночные кисты печени (ненаследуемые) встречаются в 10 % случаев общей популяции, чаще у женщин и людей пожилого возраста. ADPLD является гетерогенным заболеванием, характеризуется, в частности, герминогенными мутациями (потерей гетерозиготности) в генах PRKCSH, SEC63, LRP5, ALG8 и SEC61. Частота герминогенных мутаций в генах PRKCSH, SEC63, LRP5 при PLD достигает 20 %. Мутации GANAB встречаются как при поликистозной болезни почек, так и поликистозной болезни печени [24].

При кистогенезе в печени Wnt-путь также рассматривается как главный сигнальный путь, ведущий к кистообразованию. Многие аспекты эмбрионального развития и обновления тканей зависят от активной Wnt-сигнализации, сигналы Wnt могут способствовать пролиферации клеток, контролируют терминальную дифференцировку в постмитотических клетках. В каноническом каскаде Wnt-пути центральную роль играет цитоплазматический белок β -катенин, внутриклеточная судьба которого определяется активностью GSK-3 β (гликоген синтазы киназы-3, представляющей собой серин/треонин протеинкиназу). Когда GSK-3 β активна, она фосфорилирует β -катенин, что приводит к его убиквитинированию и деградации 26S протеасомой. Связывание лиганда Wnt приводит как к ингибированию GSK-3 β фосфорилированием, так и коллапсу деградационного комплекса, а также накоплению свободного цитоплазматического β -катенина, который перемещается в ядро и активирует целевые гены [24].

Гены PRKCSH, SEC63 и GANAB отвечают за N-гликозилирование и сборку гликопротеинов в эндоплазматической сети, после чего правильно сложенные гликопротеины экспортируются в комплекс Гольджи. С контролем качества гликопротеинов в эндоплазматической сети связаны недавно идентифицированные гены-кандидаты ADPLD – ALG8 и SEC61. Так, SEC61 ответственен за транслокацию белка через мембрану эндоплазматической сети в любом направлении [24].

Морфогенетические механизмы кистообразования. Морфогенез кисты тесно связан с формированием апико-базиллярной клеточной полярности, которая, в свою очередь, определяется разнообразными механизмами с участием различных сигнальных клеточных путей. В качестве одного из важнейших механизмов нарушения формирования апико-базиллярной полярности рассматриваются цилиопатии (имеющие в частности место при ADPKD и ARPKD), а также нарушения в необходимом для цилиогенеза экзоцитном белковом комплексе, обеспечивающем целенаправленную доставку необходимых белков и мембранных компонентов в нужные области цитоплазматической мембраны [1]. Экзоциста является высоко консервативным белковым комплексом, отвечающим за ориентацию мембраносвязанных везикул перед их экзоцитозом и их связь с плазматической мембраной. Белковый комплекс экзоцисты состоит из 8 субъединиц – Sec3, Sec5, Sec6, Sec8, Sec10, Sec15 и EXO70 и EXO84, среди которых центральным компонентом является Sec10, вероятно, действующая как связующее звено между Sec15 на поверхности грузового пузырька

и остальной частью экзоцисты, которая находится в контакте с плазматической мембраной. В свою очередь, Sec15 связана с Rab-GTPases (большим семейством ферментов гидролаз, осуществляющих связывание и гидролиз гуанозинтрифосфата), функционирующими как молекулярные переключатели в регуляции внутриклеточного мембранного транспорта [1].

Эпителиальный морфогенез ассоциируется с такими сложными процессами, как образование канальцев и кист, во время которых образование просвета структур следует за установлением апико-базальной полярности и межклеточных соединений. Описаны два механизма образования просвета: кавитация и hollowing, или «выдалбливание, выталкивание» [1]. При кавитации образование просвета зависит от запрограммированной гибели клеток в середине развивающейся кисты, при hollowing образование просвета определяется целевым апикальным экзоцитозом. В зависимости от скорости формирования апико-базальной полярности клеток, выращенных на 3D-культурах, в образовании просвета могут участвовать оба механизма, что зависит от характера эпителиальной «подложки»: механизм кавитации преобладает в культурах клеток на коллагене I типа с более медленной поляризацией, на матригеле клеточная полярность устанавливается быстрее через hollowing, который зависит от Sec10 и регуляции работы экзоцисты [1].

В клетках с накаумом Sec10-KD нарушенная активность экзоцист приводит к повышенной апоптотической чувствительности клеток через дефектную передачу первичных ресничек, что в сочетании с повышенной скоростью экстррузии базальных клеток влияет на целостность эпителиального барьера и тканевой гомеостаз [1].

Недавно описанный процесс экстррузии эпителиальных клеток является важным механизмом поддержания целостности эпителиального барьера при гибели отдельных клеток путем апоптоза. Доказана связь экзоцистной активности с регуляцией скорости экстррузии эпителиальных клеток [1].

В физиологических условиях механизм эпителиальной экстррузии направляет клетки, подвергающиеся экстррузии, преимущественно к апикальной поверхности, или просвету кисты. Апико-базальная полярность в клетках, соседствующих с апоптотически удаляемой клеткой, критически важна для контроля

направленности экстррузии клеток. Предполагается, что, если клетки, окружающие апоптотическую клетку, не расположены в одной плоскости, а расположены неправильно над и под ней, апикальная поляризация эпителиальной экстррузии будет нарушена, что приведет к увеличению коэффициента базально ориентированной экстррузии клеток. Первичная ресничка и ее компоненты участвуют в передаче сигналов клеточной полярности, или неканонического Wnt-пути [1].

В результате рассмотренных механизмов могут формироваться закрытые кисты – замкнутые полости, не имеющие сообщения с протоком, и открытые полости, представляющие из себя выпячивание стенок предсуществующих канальцевых структур.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, процесс кистообразования является многофакторным процессом, при котором значение имеют как врожденные, так и приобретенные генетические дефекты, а также широкий спектр эпигеномных влияний. Морфогенез кисты ассоциируется со сложными и разнообразными изменениями компонентов экстрацеллюлярного матрикса – содержанием фибронектина, ламинина и других адгезивных молекул; нарушением полярности клеток, их пролиферативной активности, изменением экспрессии отдельных факторов роста, матриксных металлопротеиназ и активности апоптоза, что отражает нарушения эпителиостромальных отношений [14, 17, 27] и, вероятно, ассоциируется с увеличением опухолевого потенциала ткани. Так, теоретически прослеживается вовлечение в процесс общих сигнальных клеточных путей при кистообразовании, желудочном канцерогенезе и системной недифференцированной ДСТ. Это могут быть нарушения в Wnt-сигнальном клеточном пути, TGF-пути и других, в частности связанных с вовлечением костного морфогенетического белка (BMP), изменения экспрессии которого выявляются при различных мезенхимальных дизморфиях, включая аномалии почек и рак желудка [19, 22]. Все это заставляет рассматривать феномен кистообразования как важнейший маркер нарушения эпителиального гомеостаза, который может иметь большое клиническое значение.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Polgar N., Lee A. J., Lui V. H., Napoli J. A., Fogelgren B. The Exocyst Gene Sec10 Regulates Renal Epithelial Monolayer Homeostasis and Apoptotic Sensitivity // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015. No. 309 (3). P. 190–201. DOI 10.1152/ajpcell.00011.2015.
2. Bhatt A. S., Mhatre R., Nadeesh B. N., Mahadevan A., Yasha T. Ch., Santosh V. Nonneoplastic Cystic Lesions of the Central Nervous System – Histomorphological Spectrum: A Study of 538 Cases // *J Neurosci Rural Pract*. 2019. No. 10 (3). P. 494–501. DOI 10.1055/s-0039-1698033.
3. Menditti D., Laino L., Di Domenico M., Troiano G., Guglielmotti M., Sava S., Mezzogiorno A., Baldi A. Cysts and Pseudocysts of the Oral Cavity: Revision of the Literature and a New Proposed Classification // *In Vivo*. 2018. No. 32 (5). P. 999–1007. DOI 10.21873/invivo.11340.

REFERENCES

1. Polgar N., Lee A. J., Lui V. H., Napoli J. A., Fogelgren B. The Exocyst Gene Sec10 Regulates Renal Epithelial Monolayer Homeostasis and Apoptotic Sensitivity // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015. No. 309 (3). P. 190–201. DOI 10.1152/ajpcell.00011.2015.
2. Bhatt A. S., Mhatre R., Nadeesh B. N., Mahadevan A., Yasha T. Ch., Santosh V. Nonneoplastic Cystic Lesions of the Central Nervous System – Histomorphological Spectrum: A Study of 538 Cases // *J Neurosci Rural Pract*. 2019. No. 10 (3). P. 494–501. DOI 10.1055/s-0039-1698033.
3. Menditti D., Laino L., Di Domenico M., Troiano G., Guglielmotti M., Sava S., Mezzogiorno A., Baldi A. Cysts and Pseudocysts of the Oral Cavity: Revision of the Literature and a New Proposed Classification // *In Vivo*. 2018. No. 32 (5). P. 999–1007. DOI 10.21873/invivo.11340.

4. Saluja P., Arora M., Dave A., Shetty V. P., Khurana Ch., Madan A., Rai R., Katiyar A. Role of Cytokeratin-7 in the Pathogenesis of Odontogenic Cysts – an Immunohistochemical Study // *Med Pharm Rep.* 2019. No. 92 (3). P. 282–287. DOI 10.15386/ mpr-1112.
5. Stachs A., Stubert J., Reimer T., Hartmann S. Benign Breast Disease in Women // *Dtsch Arztebl Int.* 2019. No. 116 (33–34). P. 565–574. DOI 10.3238/arztebl.2019.0565.
6. Коган Е. А., Мануйлова Т. Ю., Краева В. В., Попова Е. Н. Атипическая аденоматозная гиперплазия и дисплазия в плоском эпителии в сотовом легком в исходе идиопатического фиброзирующего альвеолита // *Архив патологии* 2003. № 5. P. 35–40.
7. Мумладзе Р. Б., Дзюкаева Н. Т., Запирова С. Б. Современная концепция патогенеза, диагностики и лечения кистозной мастопатии // *Вестник Рос. науч. центра рентгенодиагностики Минздрава России* 2012 № 12. URL: <https://vestnik.rncrr.ru/> (дата обращения: 30.11.2019).
8. Holger M. Cystic Renal Tumors: New Entities and Novel Concepts // *Advances in Anatomic Pathology.* 2010. No. 3 (17). P. 209–214.
9. Maeda D., Shin Le-M. Pathogenesis and the Role of ARIDA1A Mutation in Endometriosis-related Ovarian Neoplasms // *Adv Anat Pathol.* 2013. No. 20 (1) P. 45–52. DOI 10.1097/PAP.0b013e31827bc24d.
10. Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А., Яковенко Э. П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993. 362 с.
11. Наумова Л. А. Общепатологические аспекты атрофического поражения слизистой оболочки желудка. Особенности клинических и структурно-функциональных проявлений различных морфогенетических вариантов атрофического процесса. М.: Высшее образование и наука, 2013. 176 с.
12. Наумова Л. А., Осипова О. Н. Феномен кистообразования как возможный маркер нарушения эпителиостромальных отношений // *Вестник СурГУ. Медицина.* 2017. № 1. С. 62–67.
13. Наумова Л. А. Общепатологические аспекты рака желудка, ассоциированного с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Сургут, 2019. 152 с.
14. Dressler G. R. Polarity and Renal Cystogenesis // *J Am Soc Nephrol.* 2012. No. 23 (1). P. 4–5. DOI 10.1681/ASN.2011111121.
15. Neufeld T., Douglass D., Grant M., Ye M., Silva F., Nadasdy T., Grantham J. In Vitro Formation and Expansion of Cysts Derived from Human Renal Cortex Epithelial Cells // *Kidney Int.* 1992. No. 41 (5). P. 1222–1236. DOI 10.1038/ki.1992.184.
16. Jiang S. T., Chiang H. C., Cheng M. H., Yang T. P., Chuang W. J., Tang M. J. Role of Fibronectin Deposition in Cystogenesis of Madin-Darby Canine Kidney Cells // *Kidney Int.* 1999. No. 56. P. 92–103. DOI 10.1046/j.1523-1755.1999.00520.x.
17. Joly D., Morel V., Hummel A., Ruello A., Nusbaum P., Patey N., Noël L. H., Rousselle P., Knebelmann B. Beta4 Integrin and Laminin 5 are Aberrantly Expressed in Polycystic Kidney Disease: Role in Increased Cell Adhesion and Migration // *Am J Pathol.* 2003. No. 163 (5). P. 1791–1800. DOI 10.1016/s0002-9440(10)63539-0.
18. Ohtsuka J., Oshima H., Ezawa I., Abe R., Oshima M., Ohki R. Functional Loss of p53 Cooperates with the In Vivo Microenvironment to Promote Malignant Progression of Gastric Cancers // *Sci Rep.* 2018. No. 8 (1). DOI 10.1038/s41598-018-20572-1.
19. Lancaster M. A., Louie C. M., Silhavy J. L., Sintasath L., Decambre M., Nigam S. K., Willert K., Gleeson J. G. Impaired Wnt-beta-catenin Signaling Disrupts Adult Renal
4. Saluja P., Arora M., Dave A., Shetty V. P., Khurana Ch., Madan A., Rai R., Katiyar A. Role of Cytokeratin-7 in the Pathogenesis of Odontogenic Cysts – an Immunohistochemical Study // *Med Pharm Rep.* 2019. No. 92 (3). P. 282–287. DOI 10.15386/ mpr-1112.
5. Stachs A., Stubert J., Reimer T., Hartmann S. Benign Breast Disease in Women // *Dtsch Arztebl Int.* 2019. No. 116 (33–34). P. 565–574. DOI 10.3238/arztebl.2019.0565.
6. Kogan E. A., Manujlova T. Yu., Kraeva V. V., Popova E. N. Atipicheskaya adenomatoznaya giperplaziya i displaziya v ploskome epiteli v sotovom legkom v iskhode idiopaticeskogo fibroziruyushchego alveolita // *Arh. patol.* 2003. No. 5. P. 35–40. (In Russian).
7. Mumladze R. B., Dzukaeva N. T., Zapirova S. B. Actual Conceptualization of Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Fibro-cystic Mastopathy // *Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.* 2012. No. 12. URL: <https://vestnik.rncrr.ru/> (accessed: 30.11.2019). (In Russian).
8. Holger M. Cystic Renal Tumors: New Entities and Novel Concepts // *Advances in Anatomic Pathology.* 2010. No. 3 (17). P. 209–214.
9. Maeda D., Shin Le-M. Pathogenesis and the Role of ARIDA1A Mutation in Endometriosis-related Ovarian Neoplasms // *Adv Anat Pathol.* 2013. No. 20 (1) P. 45–52. DOI 10.1097/PAP.0b013e31827bc24d.
10. Aruin L. I., Grigorev P. Ya., Isakov V. A., Yakovenko E. P. Hronicheskij gastrit. Amsterdam, 1993. 362 p. (In Russian).
11. Naumova L. A. Obshchepatologicheskie aspekty atroficheskogo porazheniya slizistoj obolochki zheludka. Osobennosti klinicheskikh i strukturno-funkcional'nykh pro-yavlenij razlichnykh morfogeneticheskikh variantov atroficheskogo processa. Moscow: Vysshee Obrazovanie i Nauka, 2013. 176 p. (In Russian).
12. Naumova L. A., Osipova O. N. The Phenomenon of Cystogenesis as a Possible Marker of Epithelial-stromal Relation Disorder // *Vestnik SurGU. Medicina.* 2017. No. 1. P. 62–67. (In Russian).
13. Naumova L. A. Obshchepatologicheskie aspekty raka zheludka, associirovannogo s sistem-noj nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani. Surgut, 2019. 152 p. (In Russian).
14. Dressler G. R. Polarity and Renal Cystogenesis // *J Am Soc Nephrol.* 2012. No. 23 (1). P. 4–5. DOI 10.1681/ASN.2011111121.
15. Neufeld T., Douglass D., Grant M., Ye M., Silva F., Nadasdy T., Grantham J. In Vitro Formation and Expansion of Cysts Derived from Human Renal Cortex Epithelial Cells // *Kidney Int.* 1992. No. 41 (5). P. 1222–1236. DOI 10.1038/ki.1992.184.
16. Jiang S. T., Chiang H. C., Cheng M. H., Yang T. P., Chuang W. J., Tang M. J. Role of Fibronectin Deposition in Cystogenesis of Madin-Darby Canine Kidney Cells // *Kidney Int.* 1999. No. 56. P. 92–103. DOI 10.1046/j.1523-1755.1999.00520.x.
17. Joly D., Morel V., Hummel A., Ruello A., Nusbaum P., Patey N., Noël L. H., Rousselle P., Knebelmann B. Beta4 Integrin and Laminin 5 are Aberrantly Expressed in Polycystic Kidney Disease: Role in Increased Cell Adhesion and Migration // *Am J Pathol.* 2003. No. 163 (5). P. 1791–1800. DOI 10.1016/s0002-9440(10)63539-0.
18. Ohtsuka J., Oshima H., Ezawa I., Abe R., Oshima M., Ohki R. Functional Loss of p53 Cooperates with the In Vivo Microenvironment to Promote Malignant Progression of Gastric Cancers // *Sci Rep.* 2018. No. 8 (1). DOI 10.1038/s41598-018-20572-1.
19. Lancaster M. A., Louie C. M., Silhavy J. L., Sintasath L., Decambre M., Nigam S. K., Willert K., Gleeson J. G.

- Homeostasis and Leads to Cystic Kidney Ciliopathy // *Nat Med*. 2009. No. 15 (9). P. 1046–1054. DOI 10.1038/nm.2010.
20. Natoli T. A., Smith L. A., Rogers K. A., Wang B., Komarnitsky S., Budman Y., Belenky A., Bukanov N. O., Dackowski W. R., Husson H., Russo R. J., Shayman J. A., Ledbetter S. R., Leonard J. P., Ibraghimov-Beskrovnya O. Inhibition of Glucosylceramide Accumulation Results in Effective Blockade of Polycystic Kidney Disease in Mouse Models // *Nat Med*. 2010. No. 16 (7). P. 788–792. DOI 10.1038/nm.2171.
 21. Zhou J., Ouyang X., Schoeb T. R., Bolisetty S., Cui X., Mrug S. et al. Kidney Injury Accelerates Cystogenesis Via Pathways Modulated by Heme Oxygenase and Complement // *J Am Soc Nephrol*. 2012. No. 3 (7). P. 1161–1171.
 22. Shi J., Qu Y. P., Hou P. Pathogenetic Mechanisms in Gastric Cancer // *World J Gastroenterol*. 2014. No. 20 (38). P. 13804–13819. DOI 10.3748/wjg.v20.i38.13804.
 23. Андреева Э. Ф., Ларионова В. И., Савенкова Н. Д. Ауто-сомно-доминантный и ауто-сомно-рецессивный поликистоз почек // *Нефрология*. 2004. № 2 (8). С. 7–13.
 24. Van de Laarschot L. F. M., Drenth J. P. H. Genetics and Mechanisms of Hepatic Cystogenesis // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018. No. 1864 (4 Pt. B). P. 1491–1497. DOI 10.1016/j.bbadis.2017.08.003.
 25. Li X., Magenheimer B. S., Xia S., Johnson T., Wallace D. P., Calvet J. P. et al. A Tumor Necrosis Factor-alpha-mediated Pathway Promoting Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease // *Nat Med*. 2008. No. 14. P. 863–868. DOI 10.1038/nm1783.
 26. Wu Z., Wu H., Md S., Yu G., Habib S. L., Li B., Li J. Tsc1 Ablation in Prx1 and Osterix Lineages Causes Renal Cystogenesis in Mouse // *Scientific Reports* volume. 2019. No. 9 (837). DOI 10.1038/s41598-018-37139-9.
 27. Onori P., Franchitto A., Mancinelli R., Carpino G., Alvaro D., Francis H., Alpini G., Gaudio E. Polycystic Liver Diseases // *Dig Liver Dis*. 2010. No. 42 (4). P. 261–271. DOI 10.1016/j.dld.2010.01.006.
20. Natoli T. A., Smith L. A., Rogers K. A., Wang B., Komarnitsky S., Budman Y., Belenky A., Bukanov N. O., Dackowski W. R., Husson H., Russo R. J., Shayman J. A., Ledbetter S. R., Leonard J. P., Ibraghimov-Beskrovnya O. Inhibition of Glucosylceramide Accumulation Results in Effective Blockade of Polycystic Kidney Disease in Mouse Models // *Nat Med*. 2010. No. 16 (7). P. 788–792. DOI 10.1038/nm.2171.
 21. Zhou J., Ouyang X., Schoeb T. R., Bolisetty S., Cui X., Mrug S. et al. Kidney Injury Accelerates Cystogenesis Via Pathways Modulated by Heme Oxygenase and Complement // *J Am Soc Nephrol*. 2012. No. 3 (7). P. 1161–1171.
 22. Shi J., Qu Y. P., Hou P. Pathogenetic Mechanisms in Gastric Cancer // *World J Gastroenterol*. 2014. No. 20 (38). P. 13804–13819. DOI 10.3748/wjg.v20.i38.13804.
 23. Andreeva E. F., Larionova V. I., Savenkova N. D. Autosomno-dominantnyj i autosomno-recessivnyj polikistoz pohek // *Nefrologiya*. 2004. No. 2 (8). P. 7–13. (In Russian).
 24. Van de Laarschot L. F. M., Drenth J. P. H. Genetics and Mechanisms of Hepatic Cystogenesis // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018. No. 1864 (4 Pt. B). P. 1491–1497. DOI 10.1016/j.bbadis.2017.08.003.
 25. Li X., Magenheimer B. S., Xia S., Johnson T., Wallace D. P., Calvet J. P. et al. A Tumor Necrosis Factor-alpha-mediated Pathway Promoting Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease // *Nat Med*. 2008. No. 14. P. 863–868. DOI 10.1038/nm1783.
 26. Wu Z., Wu H., Md S., Yu G., Habib S. L., Li B., Li J. Tsc1 Ablation in Prx1 and Osterix Lineages Causes Renal Cystogenesis in Mouse // *Scientific Reports* volume. 2019. No. 9 (837). DOI 10.1038/s41598-018-37139-9.
 27. Onori P., Franchitto A., Mancinelli R., Carpino G., Alvaro D., Francis H., Alpini G., Gaudio E. Polycystic Liver Diseases // *Dig Liver Dis*. 2010. No. 42 (4). P. 261–271. DOI 10.1016/j.dld.2010.01.006.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Наумова Людмила Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: naumovala@yandex.ru

ABOUT THE AUTHOR

Lyudmila A. Naumova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: naumovala@yandex.ru