

ФЕНОМЕН КИСТООБРАЗОВАНИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МАРКЕР НАРУШЕНИЯ ЭПИТЕЛИО-СТРОМАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ

Л. А. Наумова, О. Н. Осипова

Целью работы было изучение частоты встречаемости феномена кистообразования при хронических процессах в слизистой оболочке желудка. Проведен анализ клинических данных и морфологическое исследование гастробиоптатов и операционного материала у больных с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ, 1-я группа) и раком желудка (РЖ, 2-я группа), ассоциированными с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ДСТ) и с группами сравнения у пациентов с той же патологией, но без признаков ДСТ (3-я и 4-я группы). Показано, что кистообразование различной органной локализации характерно только для пациентов с признаками ДСТ (1-я и 2-я группы) со статистически значимыми различиями с группами сравнения, ассоциируясь в группах с РЖ с большей частотой кишечной метаплазии и дисплазии. Все это, вероятно, позволяет рассматривать феномен кистообразования как один из маркеров или важнейший фенотип нарушения эпителио-стромальных отношений.

Ключевые слова: феномен кистообразования, хронический атрофический гастрит, рак желудка, дисплазия соединительной ткани.

ВВЕДЕНИЕ

Феномен кистообразования характерен как для исхода многих патологических процессов в различных тканях (кистозная трансформация легких в исходе диффузных интерстициальных заболеваний (ДИЗЛ), фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) молочных желез, кистозная дегенерация аорты при синдроме Марфана, кисты почек, печени, поджелудочной железы), так и формообразовательных процессов в эмбриогенезе. Морфогенетические потенции этого процесса изучены мало. Вместе с тем, 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 ДИЗЛ достигает 12,5 % [1], в 3–5 раз увеличивается риск развития рака молочной железы (РМЖ) на фоне ФКБ, а при узловой форме ФКБ с пролиферацией эпителия он возрастает в 30–40 раз [2]. Целый ряд работ свидетельствует о связи рака почки с процессом кистообразования в этом органе [3], а также рака яичников на фоне их эндометриоидных кист [4]. Морфогенез кисты ассоциируется со сложны-

ми и разнообразными изменениями компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), в частности, содержанием фибронектина, ламинина и других адгезивных молекул; нарушением полярности клеток, их пролиферативной активности, изменением экспрессии ряда факторов роста, матриксных металлопротеиназ, что отражает нарушения эпителио-стромальных отношений, тканевого гомеостаза [5–6] и, вероятно, ассоциируется с накоплением опухолевого потенциала ткани.

В этом контексте особый интерес представляет, во-первых, высокая частота феномена кистообразования различной органной локализации при системной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), во-вторых, рассмотрение этого феномена в пограничных эпителиях в силу ряда их свойств, сформулированных в концепции пограничных эпителиев [7]. Дисплазия соединительной ткани (СТ) рассматривается как генетически детерминированная или врожденная аномалия структуры (дефекты ферментов синтеза и распада внеклеточного вещества, морфогенетических белков соединительной ткани, многочисленных факто-

THE PHENOMENON OF CYSTOGENESIS AS A POSSIBLE MARKER OF EPITHELIAL-STROMAL RELATION DISORDER

L. A. Naumova, O. N. Osipova

The study objective is the investigation of cystogenesis occurrence rate in chronic gastric mucosa disorders. Clinical study data have been analyzed; morphological examination of gastric biopsy specimens and surgery tissues taken from patients with chronic atrophic gastritis (CAG, Group 1) and gastric cancer (GC, Group 2) have been performed and associated with systemic undifferentiated connective tissue dysplasia (CTD); the control group has included patients with the same disorder but with no CTD signs (Group 3 and 4). It is shown that cystogenesis in various organs occurs only in CTD patients (Group 1 and 2) with a statistically significant difference from the control groups. In the GC groups it is associated with a higher intestinal metaplasia and dysplasia occurrence rate. It leads to the conclusion that cystogenesis can be considered as one of markers or the primary epithelial-stromal relation disorder phenotype.

Keywords: phenomenon of cystogenesis, chronic atrophic gastritis, gastric cancer, systemic non-differentiated dysplasia of connective tissue.

ров роста, их рецепторов и антагонистов) и функции СТ различных органов и систем, характеризующаяся многообразием клинических проявлений – от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением. Частота в популяции проявлений недифференцированной ДСТ достигает, по данным разных авторов, от 26 до 80 % [8].

Возвращаясь к пограничным эпителиям (прежде всего, эпителиальным выстилкам слизистых оболочек), отметим ряд их важных свойств [7]. Это барьерная функция эпителиев, обуславливающая высокую частоту и интенсивность их повреждения (особенно на клеточном и молекулярном уровнях) и столь же высокую интенсивность физиологической и репаративной регенерации, что в совокупности определяет высокую частоту опухолевой трансформации в этих тканях – почти 80 % злокачественных опухолей происходят из эпителиальных, или барьерных тканей, например, бронхогенная карцинома, рак желудка [9–10]; особенности происхождения и строения покровных эпителиев, изначально базирующиеся на эпителио-мезенхимальных взаимодействиях, определяют неразрывную связь эпителия со стромой, или системой соединительной ткани (ее клетками и ЭЦМ), а нередко и системность поражения – сочетанное поражение эпителиев как одной, так и нескольких различных систем; фенотипическая нестабильность, или пластичность эпителиев в патологии (мета- и дисплазия, атрофия, очаговая гиперплазия), отражающая изменяющийся характер клеточного окружения. И здесь особое место занимает эпителио-мезенхимальный переход [9–12] – важнейшее свойство эпителиев, реализующееся в патологии и отражающее (или подтверждающее) их «корневое родство» с мезенхимой, по сути, в эмбриогенезе это дважды осуществляемый переход – из зародышевого эпителия зарождается мезенхима, а затем она (в виде экто- и энтодермы) дает начало покровным эпителиям [7].

Эпителио-мезенхимальный переход (ЭМП), играющий важную роль в эмбриогенезе, репаративной регенерации и динамике опухолевого процесса, характеризуется утратой межклеточной адгезии и апико-базиллярной полярности с приобретением эпителиальными клетками фибробластоидного подвижного фенотипа и ассоциируется с падением экспрессии Е-кадгерина (трансмембранного кальций-зависимого гликопротеина, обеспечивающих межклеточные контакты через их взаимодействие с активным цитоскелетом посредством β -, γ - и α -катенинов) и накоплением в ткани трансформирующего фактора роста бета ($TGF\beta$) [10–11].

Фенотипическая нестабильность, или пластичность эпителиев в патологии тесно связана с клеточным микроокружением, представление о котором наиболее ярко отражается в концепции опухолевого поля, сформулированной Р. Виллисом еще в 1953 году (это неодномоментность трансформации; мозаичность гистологической картины; рост опухоли как за счет трансформации клеток, попавших в зону поля, так и за счет опухолевой пролиферации; рецидивы, обусловленные не столько нерадикальностью лечебного вмешательства, сколько сохранением данного поля или формированием нового опухолевого поля и возникновения опухоли по тем же законам) и активно разрабатываемой в настоящее время [7; 13–15].

Из этих важнейших, на наш взгляд, характеристик вытекают особенности пато- и морфогенеза патологических процессов, развивающихся в покровных эпителиях и, прежде всего, эпителиях слизистых оболочек.

Цель работы – изучить частоту встречаемости феномена кистообразования при хронических процессах в слизистой оболочке желудка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных по историям болезни и морфологическое исследование (световая микроскопия) гастробиоптатов и операционного материала желудка у 235 (106 мужчин и 129 женщин в возрасте от 18 до 79 лет) больных, проходивших обследование и лечение в Сургутской окружной клинической больнице в 2010–2016 гг. Из их числа 92 (30 мужчин и 62 женщины в возрасте от 18 до 58 лет) пациента с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) и признаками системной недифференцированной ДСТ составили 1-ю группу, 63 (41 мужчина и 22 женщины в возрасте от 29 до 76 лет) больных раком желудка (РЖ) и признаками ДСТ – 2-ю группу. Группы сравнения соответственно составили пациенты без признаков ДСТ: 33 (6 мужчин и 27 женщин в возрасте от 22 до 59 лет) больных с ХАГ (3-я группа) и 47 (29 мужчин и 18 женщин в возрасте от 32 до 79 лет) больных РЖ (4-я группа). Во всех случаях получено добровольное информированное согласие больных на использование в работе результатов их обследования в клинике. Группы с РЖ (2-я и 4-я) не различались по структуре гистотипов опухоли – в обеих преобладал кишечный рак желудка (КРЖ) – 47,6 и 40,4 % случаев соответственно, диффузный (ДРЖ) диагностирован в 34,9 и 34,0 % и смешанный рак (СРЖ) – в 17,5 и 25,5 % случаев. Частота встречаемости висцеральных признаков ДСТ при различных гистотипах РЖ не имела статистически значимых различий, составив в целом среди больных КРЖ – 61,2 %, ДРЖ – 57,9 % и СРЖ – 47,8 % случаев.

Так как по принципу формирования групп исследование было ретроспективным и внешние фенотипические проявления ДСТ в историях болезни были отмечены не всегда, при анализе признаков ДСТ нами учитывались, прежде всего, висцеральные признаки (табл. 1), наличие которых было документировано данными инструментальных методов исследования (УЗИ внутренних органов, эзофагогастродуоденоскопия, эхокардиография, компьютерная томография) и результатами осмотра больных узкими специалистами – неврологом, эндокринологом, гинекологом и другими.

О тяжести ДСТ судили по количеству вовлеченных в процесс систем, что в целом соответствует принятым представлениям [8]. У пациентов 1-й группы стигматизация двух систем была выявлена в 14 (15,2 %) случаях, трех и более систем – в 78 (84,8 %, $p_{1-2} = 0,0000$); во 2-й группе стигматизация одной системы (при наличии нескольких стигм) отмечена в 32 (50,8 %) случаях, двух систем – в 22 (34,9 %), относящаяся к генерализованным формам ДСТ стигматизация трех и более систем выявлена в 9 (14,3 %) случаях.

Таким образом, тяжесть ДСТ преобладала у пациентов 1-й группы, но нельзя исключить, что частота выявления признаков ДСТ в 1-й группе, в частности, высокая частота стигматизации сердечно-сосудистой

Характеристика 1-й и 2-й группы по частоте основных висцеральных признаков дисплазии соединительной ткани (%)

Висцеральные признаки дисплазии соединительной ткани	1-я группа (ХАГ), N = 92	2-я группа (РЖ), N = 63	p
Мочевыделительная система в том числе:	50 (54,4)	27 (42,9)	0,19116
- нефроптоз	40 (43,5)*	1 (1,6)	0,0000
- удвоение чашечно-лоханочной системы	6 (6,5)	1 (1,6)	0,1444
- кисты почек	6 (6,5)	24 (38,1)*	0,0000
Желудочно-кишечный тракт, в том числе:	72 (78,3)*	30 (47,6)	0,0001
- перегиб шейки желчного пузыря	69 (75,0)*	10 (15,9)	0,0001
- недостаточность кардии	34 (37,0)*	3 (2,4)	0,0000
- грыжи пищеводного отверстия диафрагмы	7 (7,6)	9 (14,3)	0,1796
- дивертикулы пищевода, 12-перстной кишки	2 (2,2)	10 (15,9)*	0,0023
Сердечно-сосудистая система, в том числе:	60 (65,2)*	24 (38,1)	0,0009
- добавочная хорда	28 (30,4)*	3 (4,8)	0,0000
- варикозное расширение вен	24 (26,1)*	8 (12,7)	0,0431
Грыжи различной локализации	1 (1,2)	10 (15,9)	0,0006
Феномен кистообразования (всего случаев), в том числе:	21 (22,8)	41 (65,1)*	0,0000
- в почках	6 (6,5)	24 (38,1)	0,0000
- других органах (поджелудочная железа, селезенка и др.)	15 (16,3)	17 (27,0)	0,1066
Множественные (2 и более) кисты различной органной локализации (количество случаев)	0	9 (14,3)	0,0002

Примечание: * – различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).м

системы, органов зрения (56,2 %), костно-суставной системы (30,4 %), была выше за счет более широкого спектра исследований, проводившихся у пациентов терапевтического профиля.

Для морфологического исследования в 1-й и 3-й группах использовались биоптаты из тела и антрального отделов желудка, во 2-й и 4-й группах – операционный материал с вырезкой ткани из всех отделов удаленного желудка. Материал подвергался стандартной проводке, серийные парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией, альциановым синим и по ван Гизону. Световая микроскопия проводилась на микроскопе Nikon Eclipse Ni M570E.

Сравнительный статистический анализ выполняли с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft) – параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических методов (χ^2 -критерий, в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ 1-й и 2-й групп показал, что в целом при высокой частоте стигматизации системы пищеварения и мочевыделительной системы (табл. 1), группы существенно отличались по характеру стигм. Так, в 1-й группе (ХАГ) среди стигм пищеварительной системы преобладали недостаточность кардии и перегиб шейки желчного пузыря, во второй – дивертикулы пищевода и двенадцатиперстной кишки. Среди стигм мочевыделительной системы, напротив, особое внимание обращает на себя 2-я группа (РЖ), в которой отмечена высокая частота (38,1 %) кистообразования в почках (преимущественно одиночные кисты), в 1-й же группе преобладал нефроптоз (43,5 %), кисты в почках отмечены лишь в 6,5 % случаев.

Высокая частота феномена кистообразования, т. е. формирование кист различной органной локализации (почки, печень, селезенка, молочная железа и т. д.) отмечена только в 1-й и 2-й группах, т. е. в группах с признаками системной недифференцированной ДСТ, при этом во 2-й группе (РЖ и ДСТ) она была почти в 3 раза выше. Множественные (2 и более) кисты

различной органной локализации отмечены только у больных 2-й группы – 9 (14,3 %) случаев, что, вероятно, не может не отражать как иной характер эпителио-стромальных отношений в целом при наличии ДСТ, так и его особенности при сочетании ДСТ с РЖ. При сочетании РЖ с ДСТ (2-я группа) обращают на себя внимание особенности локализации опухолевого процесса – преобладание его в теле (57,1 %, в четвертой – 36,2 % $p < 0,05$), в 4-й группе (РЖ без ДСТ) – в кардиальном отделе желудка (29,8 %, во второй – 9,5 %, $p < 0,05$).

При морфологическом исследовании феномен кистообразования (кистозная трансформация желез) в слизистой оболочке желудка (СОЖ) хотя и отмечен во всех четырех группах (табл. 2), но статистически значимо он преобладал в группах с ДСТ (1-я и 2-я группы), а также в группах с РЖ в сопоставлении с соответствующими группами без рака. Кистозная трансформация желез СОЖ в 1-й группе явилась одной из важнейших характеристик атрофического процесса в СОЖ, который не столько отражал развитие ХАГ (диагноз, который был поставлен в клинике), сколько наличие своеобразной гастропатии, ассоциированной с ДСТ и обусловленной, вероятно, особенностями формирования СОЖ в эмбрио- и постнатальном онтогенезе [7].

При РЖ тенденция к кистообразованию в СОЖ вне опухоли принимала более выраженный и диффузный характер (рис. 1), нередко с образованием кист причудливой формы, во многих случаях она прослеживалась и в опухолях, прежде всего – при ДРЖ, вплоть до верификации опухоли как муцинозной цистаденокарциномы.

Эпителиальная выстилка кистозно трансформированных желез СОЖ (нередко даже в отдельно взятой кисте) была представлена клетками различного фенотипа – цилиндрическими, кубическими и/или резко уплощенными. Фенотип последних обращает на себя особое внимание, так как не исключает накопление среди таких атрофированных эпителиоцитов клеток с признаками репликативного старения, устойчивых к апоптозу, но сохраняющих метаболическую активность (секреция цитокинов, металлопротеиназ, факторов роста), влияющую на микроокружение клеток [7].

В ряде случаев в первой, но преимущественно в 3-й и 4-й группах отмечена кистозная дегенерация стромы – прежде всего, подслизистой оболочки, нередко с выраженным отеком соединительнотканых волокон и очагами их миксоматозной дегенерации, которая теоретически может ассоциироваться с нако-

плением в ткани *TGFβ*. В группах с РЖ такие изменения стромы сочетались с очагами ее гиалиноза на фоне выраженного фиброза собственной пластинки и подслизистой оболочки СОЖ.

Среди фоновых изменений СОЖ при РЖ тенденция к кистозной трансформации желез в сочетании с описанными изменениями стромального компартмента СОЖ в 3-й и 4-й группах ассоциировалась с высокой частотой кишечной метаплазии и дисплазии, относящихся к предопухолевым изменениям СОЖ (табл. 2).

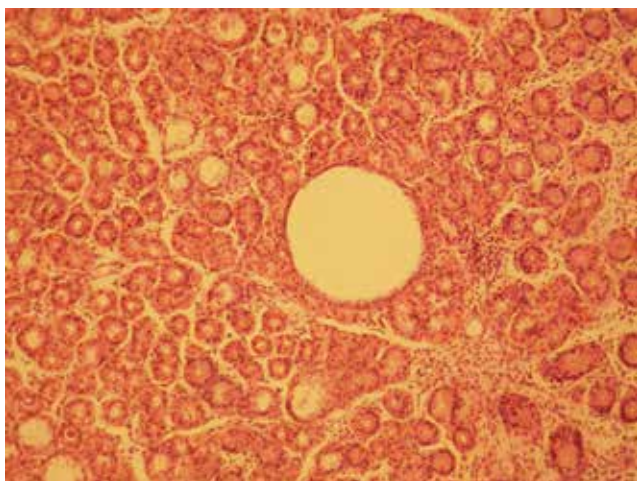
Феномен кистообразования обращает на себя особое внимание как, безусловно, маркерный. Он может быть как стигмой дизэмбриогенеза и относиться к проявлениям врожденной ДСТ, так и отражать развитие приобретенной дисплазии СТ, когда кистозная трансформация органа становится закономерным исходом хронического процесса. Как свидетельствуют многочисленные исследования, при всем многообразии выявленных на сегодняшний день патогенетических механизмов кистообразования, его органные закономерности сходны и ассоциируются, прежде всего, с нарушением эпителио-стромальных отношений, в частности – нарушениями в Wnt-сигнальном клеточном пути [6; 16–17].

Как известно, Wnt-сигнальный путь, регулирующий многие биологические процессы (поляриность, адгезия и рост клеток), делится в свою очередь на два пути: первый связан со стабилизацией β-катенина, который играет важную роль в инвазии и метастазировании РЖ и может быть индикатором биологического поведения опухоли, второй путь не связан с β-катенином, но участвует в эмбриональном развитии, формировании клеточной поляриности и ассоциируется как с кистогенезом, так и развитием РЖ. Механизмы нарушения Wnt-сигнального пути разнообразны, но преимущественно ведут к подавлению экспрессии p21 – важнейшего белка-онкосупрессора [16–17]. На наш взгляд, связь между системной недифференцированной ДСТ, кистообразованием и желудочным канцерогенезом может объясняться через общий характер нарушений в различных сигнальных путях клетки – Wnt-сигнальном пути, *TGF*-пути и нарушении экспрессии ряда общих генов, в частности, костного морфогенетического белка, принадлежащего к семейству факторов роста *TGFβ*, изменения экспрессии которого ассоциируются с различными аномалиями почек и другими мезенхимальными дизморфиями, а также желудочным канцерогенезом [18].

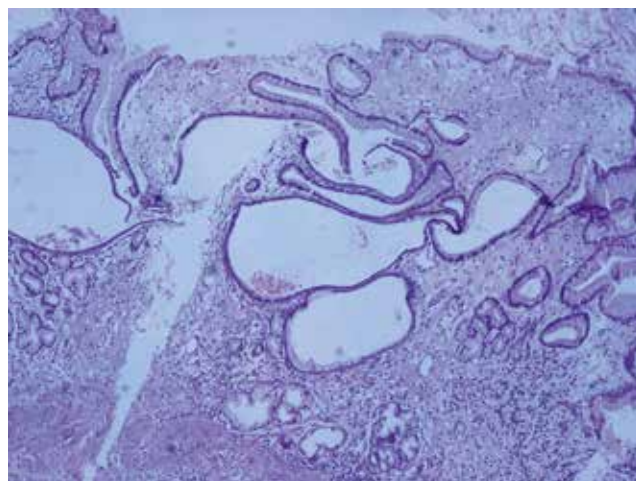
Таблица 2

Характер и частота структурных изменений в слизистой оболочке желудка, абс. (%)

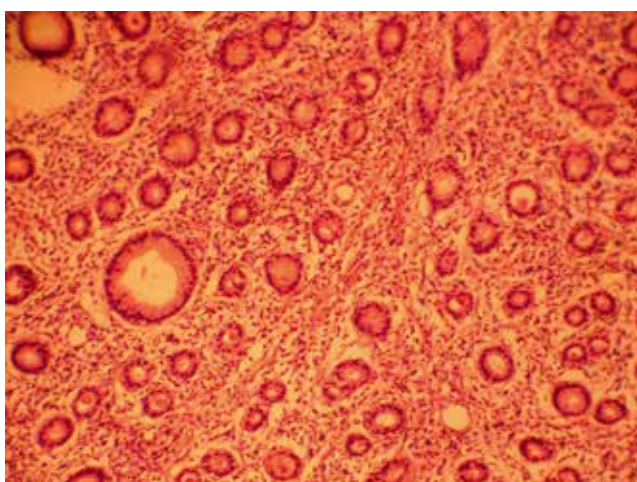
Характер изменений в слизистой оболочке желудка	1-я группа, ХАГ + ДСТ (n = 92)	2-я группа, РЖ + ДСТ (n = 58)	3-я группа, ХАГ (n = 33)	4-я группа, РЖ (n = 38)
Кистообразование	56 (60,7) $p_{1-2} = 0,0046$	48 (82,8) $p_{2-4} = 0,0073$	11 (33,3) $p_{1-3} = 0,0065$	22 (57,9) $p_{3-4} = 0,0385$
Кишечная метаплазия	6 (6,5) $p_{1-2} = 0,0000$	43 (74,1) $p_{2-4} = 0,0016$	3 (3,3) $p_{1-3} = 0,6975$	16 (42,1) $p_{3-4} = 0,0026$
Дисплазия	7 (7,6) $p_{1-2} = 0,0000$	40 (69,0) $p_{2-4} = 0,1726$	3 (3,3) $p_{1-3} = 0,7229$	21 (55,3) $p_{3-4} = 0,0000$



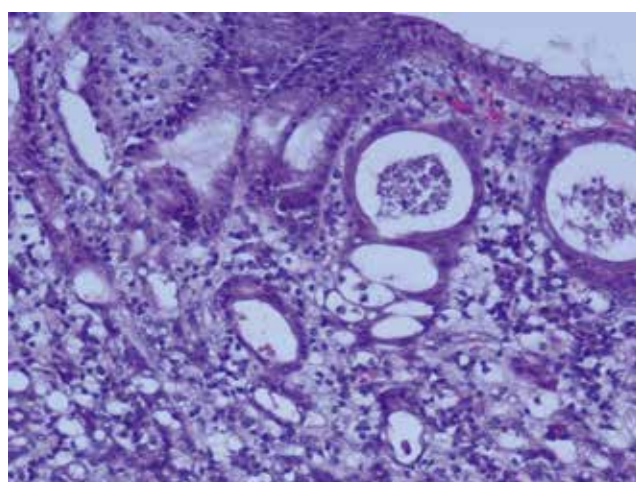
а



б



в



г

Рис. 1. Феномен кистообразования в слизистой оболочке желудка

а – кистозная трансформация желез (1-я группа); б – тенденция к кистозной трансформации желез и стромы (1-я группа); в, г – феномен кистообразования в перифокальной зоне опухоли (2-я группа, ДРЖ и СРЖ соответственно).

Окраска – гематоксилином и эозином; а, б – $\times 100$; в – $\times 40$; г – $\times 200$

Значение может иметь и такой общий механизм как изменение содержания фибронектина и ламинина в ЭЦМ. Ранее нами были установлены увеличение экспрессии этих адгезивных молекул при атрофическом процессе в СОЖ, ассоциированном с ДСТ, а также выраженный дисбаланс в системе трансформирующий фактор роста бета ($TGF\beta$) – рецепторы к нему первого типа ($TGF\beta R1$). Теоретически, усиление экспрессии фибронектина ведет к повышению активности $TGF\beta$ через увеличение связи малого скрытого $TGF\beta$ комплекса с фибриллином, встраивание его в ЭЦМ, вследствие чего он становится менее устойчивым к действию активаторов, избыточно освобождается и обуславливает характерные для $TGF\beta$ многочисленные эффекты [7; 12; 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, если на системном уровне феномен кистообразования как стигма ДСТ, или измененной подложки для эпителия, характерен только для групп пациентов, имеющих признаки ДСТ (1-я и 2-я группы), то в СОЖ он выявляется во всех 4 группах и при РЖ одинаково часто наблюдается как при наличии, так и отсутствии признаков системной недифференцированной ДСТ и, вероятно, является важным маркером нарушения эпителио-стромальных отношений, имеющих важное значение в развитии дисрегуляции (в частности, при ХАГ), отражающей формирующиеся нарушения в важнейших сигнальных путях клетки, а в последующем реализуется в перифокальной зоне при РЖ, определяя микроокружение потенциально опухолевых клеток.

На практике феномен кистообразования может стать важным маркером формирования групп риска РЖ, прежде всего, среди больных с ДСТ, о чем мы уже сообщали ранее [19].

ЛИТЕРАТУРА

1. Коган Е. А., Мануйлова Т. Ю., Краева В. В., Попова Е. Н. Атипическая аденоматозная гиперплазия и дисплазия в плоском эпителии в сосовом легком в исходе идиопатического фиброзирующего альвеолита // Архив патологии. 2003. № 5. С. 35–40.
2. Зайцев В. Ф., Моисеенко В. В. Мастопатия (диагностика и лечение) : учеб.-метод. пособие. Минск : Респуб. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова, 2009. 72 с.
3. Hogler M. Cystic renal tumors: new entities and novel concepts // Advances in anatomic pathology. 2010. V. 17. № 3. P. 209–214.
4. Maeda D., Shin le-M. Pathogenesis and the role of ARIDA1A mutation in endometriosis related ovarian neoplasms // Advances in anatomic pathology. 2013. V. 20. № 1. P. 45–52.
5. Onorib P., Franchitto A., Mancinellia R., Carpinoe G., Alvarof D., Francisc H. et al. Polycystic liver diseases // Digestive and Liver Disease. 2010. Vol. 42. P. 261–271.
6. Dressler G. R. Polarity and Renal Cystogenesis // JASN. 2012. Vol. 23. P. 4–5.
7. 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.
8. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани : рук. для врачей. СПб. : Элби, 2009. 703 с.
9. Coradini D., Casarsa C., Oriana S. Epithelial cell polarity and tumorigenesis: new perspectives for cancer detection and treatment // Acta Pharmacologica Sinica. 2011. T. 32. № 5. P. 552–564.
10. Ye X., Weinberg R. A. Epithelial-mesenchymal plasticity: a central regulator of cancer progression // Trends in Cell Biology. 2015. Vol. 25. № 11. P. 675–686.
11. Maeda M., Jonson K. R., Wheelock M. J. Cadherin switching: essential for behavioral but not morphological changes during an epithelium-to-mesenchyme transition // Journal of cell science. 2005. Vol. 118. P. 873–887.
12. Kim K. K., Kugler M. C., Wolters P. L. et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix // PNAS. 2006. Vol. 103. № 35. P. 13180–13185.
13. Braakhuis B. J. M., Brakenhoff R. H., Leemans C. R. Second field tumor: a new opportunity for cancer preventing? // The Oncologist. 2005. Vol. 10. № 7. P. 493–500.
14. Redente E. F., Orlicky D. J., Bouchard R. J. Tumour signaling to the bone marrow changes to the phenotype of monocytes and pulmonary macrophages during urethane-induced primary lung tumorigenesis in mice // Am J Pathol. 2007. Vol. 170. P. 693–708.
15. Stearman R., Dwyer-Nield L., Grady M. C., Malkinson A. M., Yeraci M. W. A macrophage gene expression signature defines a field effect in the lung tumor microenvironment // Cancer Research. 2008. № 1. P. 34–43.
16. Lancaster A., Louie C. M., Silhavy J. L., Sintasath L., DeCambre M., Nigam S. K., Willert K., Gleeson J. G. Impaired Wnt- β -catenin signaling disrupts adult renal homeostasis and leads to cystic kidney ciliopathy // Nature Medicine. 2009. Vol. 15. P. 1046–1054.
17. Shi J., Qu Y. P., Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer // World Journal Gastroenterology. 2014. Vol. 20. № 38. P. 13804–13819.
18. Wen X-Z., Akiyama Y., Baylin S. B., Yuasa Y. Frequent epigenetic silencing of the bone morphogenetic protein 2 gene through methylation in gastric carcinomas // Oncogene. 2006. № 25. P. 2666–2673.
19. Наумова Л. А., Осипова О. Н., Шаталов В. Г. Рак желудка у пациентов с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани: особенности клиники и морфологии // Вестник СурГУ. Медицина. 2015. № 3. С. 26–31.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Наумова Людмила Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: naumovala@yandex.ru.

Осипова Ольга Николаевна – руководитель территориального нефрологического центра «Сургутская окружная клиническая больница»; e-mail: osipovasokb@gmail.com.

ABOUT AUTHORS

Naumova Lyudmila Alexeyevna – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: naumovala@yandex.ru.

Osipova Olga Nikolayevna – Head, Regional Nephrology Center, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: osipovasokb@gmail.com.