

Касацкий В.В.¹, Доросевич А.Е.^{1,2}

Гистофизиологическая характеристика перитуморозной зоны рака легкого (обзор литературы)

1 – Смоленский областной институт патологии; 2 – кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Смоленск

Kasatsky V.V., Dorosevich A.E.

The histophysiological characteristic of lung cancer peritumoral area

Резюме

В статье представлены гистофизиологические особенности лимфатических и кровеносных капилляров как в перитуморозной зоне, так и в тканях рака легкого. Показано влияние факторов роста, выделяемых макрофагами и фибробластами на лимфо-и ангиогенез. Представлены также особенности воздействия зрелых и незрелых субпопуляций дендритных клеток с Т-клетками опухоли и перитуморозной зоны с последующим формированием иммуносупрессии и иммунотолерантности Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: рак легкого, перитуморозная зона рака легкого, ангиогенез, фибробласты, макрофаги, дендритные клетки

Summary

This article presents a histophysiological peculiarities of lymphatic and blood capillaries in the tissue of lung cancer as well as peritumoral area. The article shows a role of different growth factors, released by macrophages and fibroblasts and their influence on angiogenesis and lymphangiogenesis. It also presents the influence of mature and immature dendritic cells subsets on both intratumoral and peritumoral T-cells with subsequent formation T-lymphocytes' immunosuppression and immunotolerance.

Key words: lung cancer, peritumoral area of lung cancer, angiogenesis, fi-fibroblasts, macrophages, dendritic cells

Введение

Становление и прогрессия рака легкого (РЛ) зависит от многих клинико-морфологических характеристик, отражающих биологические особенности опухоли [1,2,3]. Особое значение при прогрессии опухоли придается морфогенетическим потенциям ангиогенеза и многим гистофизиологическим факторам, которые продуцируются как клетками РЛ, так и клетками мезенхимального происхождения.

С появлением иммуногистохимических маркеров, таких как подопланин и D2-40, специфичных для эндотелия лимфатических сосудов, стало возможным проведение исследований направленных на изучение структуры лимфатического русла, его роли в канцерогенезе и метастазировании. Так было показано, что плотность лимфатических сосудов связана с инвазией в лимфатические сосуды, метастазами в лимфоузлы и экспрессией фактора роста эндотелия сосудов типа D (ФРЭС-D) у пациентов с аденокарциномой легкого [4]. Также у пациентов с аденокарциномой легкого D2-40-положительные сосуды были обнаружены в большем количестве в перитуморозной строме нежели в самой опухоли, а также

выявлена положительная корреляция между перитуморозной плотностью лимфатических сосудов и метастазами в лимфоузлы или стадией pTNM. Отмечается, что повышенная плотность лимфатических сосудов в перитуморозной зоне уменьшала среднюю выживаемость [5]. Однако по результатам других исследований плотность лимфатических сосудов у пациентов с немелкоклеточным РЛ была выше как в перитуморозной зоне, так и интратуморозной по сравнению с невовлеченными в патологический процесс отдаленными участками легочной ткани. Плотность лимфатических сосудов не оказалась значимым фактором в метастазировании в лимфоузлы [6]. В связи с этими данными было выдвинуто предположение, что количество лимфатических сосудов, которое пациент имеет в связи с индивидуальными генетически обусловленными особенностями организма, гораздо более значимо нежели новообразованные сосуды в результате лимфангиогенеза при метастазировании опухоли в лимфоузлы [6]. Исследования с применением другого высокоспецифичного по отношению к эндотелиальным клеткам лимфатических сосудов маркера - подопланина показали, что подопланин - положительные лимфатиче-

ские сосуды у пациентов с мелкоклеточным РЛ преимущественно находились в перитуморозной зоне аденокарциномы, плоскоклеточного РЛ и крупноклеточного РЛ [7]. В группе пациентов с высокой перитуморозной плотностью лимфатических сосудов по сравнению с группой пациентов с низкой перитуморозной плотностью лимфатических сосудов было значительное повышение некоторых клинико-патологоанатомических параметров, таких как метастазы в лимфоузлы, инвазия в лимфатические сосуды, стадия патологического процесса, фактора роста эндотелия сосудов типа С (ФРЭС-С) и индекса Ki-67 (маркер клеточной пролиферации) клеток эндотелия лимфатических капилляров [7]. Перитуморозная плотность лимфатических сосудов была выше у пациентов с 3-й стадией, с инвазией в лимфатические сосуды, с метастазами в лимфоузлы [7]. Повышенное количество ФРЭС-С положительных клеток эндотелия и высокий индекс Ki-67 клеток эндотелия лимфатических капилляров - своеобразные показатели гистофизиологических особенностей перитуморозной зоны [7]. Диаметр перитуморозных лимфатических сосудов больше и их расположение более беспорядочное по сравнению с интратуморозной зоной, в которой лимфатические сосуды обычно мелкие и спавшиеся. По-видимому, перитуморозные лимфатические сосуды вносят больший вклад в распространение опухолевых клеток, разрастаясь под действием ФРЭС-С, секретлируемого опухолевыми клетками [8]. ФРЭС-С может активировать лимфангиогенез, связываясь с рецептором фактора роста эндотелия сосудов-2 и рецептором фактора роста эндотелия сосудов-3. Экспрессия ФРЭС-С повышена в большинстве случаев при мелкоклеточном раке легкого. В ФРЭС-С-положительной группе пациентов перитуморозная плотность лимфатических сосудов и метастазирование в лимфоузлы были значительно выше чем в ФРЭС-С-отрицательной группе.

Таким образом, видимо, ФРЭС-С может быть ассоциирован с мелкоклеточным РЛ, а также высокой перитуморозной плотностью лимфатических сосудов и высоким уровнем метастазирования в лимфоузлы [9].

Исследования показали, что уровень экспрессии мРНК рецептора фактора роста эндотелия сосудов-3 в ткани лимфатических узлов в группе пациентов с мелкоклеточным раком легкого, имеющих метастазы в лимфоузлы, был значительно ниже в сравнении с группой пациентов без метастазов в лимфоузлы [10]. Это не говорит о положительной роли рецептора фактора роста эндотелия сосудов-3, так как была выявлена противоречивая зависимость между экспрессией протеинов и мРНК в образцах аденокарциномы легкого. Положительная корреляция между уровнями экспрессии была выявлена только для 17% протеинов. Большинство же изоформ протеинов не коррелировало с уровнями экспрессии мРНК. А часть протеинов продемонстрировала отрицательную корреляцию с уровнями экспрессии мРНК, что может отражать наличие регуляции по принципу отрицательной обратной связи [11]. По направлению от центра опухоли к перитуморозной зоне количество лимфатических сосудов неуклонно растет вне зависимости от раз-

мера опухоли или гистологического строения. Как уже было сказано, большое число лимфатических сосудов на периферии взаимосвязано с высоким уровнем метастазирования в лимфоузлы и низким уровнем выживаемости. Но эта закономерность оказалась значима только для группы опухолей с ангиогенным фенотипом, в которых, предположительно, механическая компрессия растущей опухоли и постоянная инвазия опухолевыми клетками сдавливает и разрушает лимфатические капилляры, делая их нефункциональными. Более того, в этих опухолях область лимфатической инвазии не обязательно соответствует области с наибольшей плотностью лимфатических сосудов, особенно, когда так называемая «горячая точка» их плотности находится вне опухоли. Лимфангиогенез мелкоклеточных опухолей неангиогенного фенотипа выражен только перитуморозно, вместе с тем фактом, что структура интратуморозных лимфатических сосудов идентична структуре в нормальной легочной ткани, это позволяет предположить, что данный тип опухолей растет, поглощая и используя лимфатические сосуды присутствующие в неизменной легочной ткани. Опухоли с неангиогенным фенотипом очень агрессивны и кооптированные лимфатические сосуды могут играть ключевую роль в возникновении метастазов и прогрессии опухоли в дополнение к предсуществующим кровеносным капиллярам [12]. Группы опухолей ангиогенного и неангиогенного фенотипа также показали различия в уровне пролиферации эндотелиальных клеток лимфатических сосудов. В группе опухолей неангиогенного фенотипа было умеренное число делящихся эндотелиальных клеток в перитуморозной зоне и отрицательная окраска на Ki-67 в интратуморозной. Это позволяет предположить, что интратуморозные лимфатические сосуды в данной группе опухолей являются предсуществующими лимфатическими сосудами, которые были кооптированы растущими опухолевыми массами. В группе опухолей с ангиогенным фенотипом эндотелий лимфатических сосудов мог активно делиться во всех исследованных областях (в перитуморозной зоне, центре опухоли и на периферии) [13]. Интересно, что усиленный лимфангиогенез имеется также в дренирующей области лимфатических узлов как до, так и после метастатического поражения. Это позволяет предположить, что опухоль каким-то образом подготавливает лимфоузлы для метастазов. Новообразованные лимфатические сосуды отличаются от нормальных: они обладают измененной программой экспрессии генов и, вследствие этого, физиологически опираются на другие факторы роста и молекулы матрикса [14]. Ксенотрансплантация клеток РЛ человека линии NCI-H460-LNM35 мышам показала, что имеет место экстенсивный рост лимфатических сосудов в сторону скопления опухолевых клеток. Блокада рецептора фактора роста эндотелия сосудов-3 позволяла остановить лимфангиогенез и метастазирование в лимфоузлы [15]. Также имеются данные, что фактор роста гепатоцитов участвует в лимфангиогенезе, стимулируя рост перитуморозных лимфатических сосудов через активацию рецептора фактора роста эндотелия сосудов-3 [16].

Структура кровеносного русла разных областей при опухолевом процессе также отличается. Кровеносные сосуды перитуморозной и интратуморозной зон различаются по размеру, форме и количеству ветвей в образцах рака легкого. В перитуморозной зоне сосуды имеют более широкий просвет, относительно нормальную форму, по сравнению с большинством сосудов интратуморозной зоны, и окружены воспалительным инфильтратом [17]. Плотность сосудов микроциркуляторного русла, а также количество тучных клеток выше в перитуморозной зоне, нежели в интратуморозной. Положительная корреляция между количеством тучных клеток и плотностью сосудов микроциркуляторного русла была обнаружена в интратуморозной зоне, позволяя предположить, что тучные клетки играют роль в ангиогенезе [18]. Опухолевые клетки продуцируют факторы роста, наиболее значимый из которых – ФРЭС, и это запускает опухоль-индуцированный ангиогенез [19]. Стенка кровеносных сосудов выстлана эндотелиальными клетками с рецепторами к ФРЭС, который стимулирует миграцию и пролиферацию клеток эндотелия. Существующие кровеносные сосуды формируют ростки будущих сосудов, которые перемещаются через внеклеточный матрикс как по хемотаксическому градиенту или ведомые Eph-рецепторами и лигандами эфрина [20, 21], так и произвольно в отсутствии этих факторов. В результате новые кровеносные сосуды формируются в перитуморозной зоне, в которой плотность микроциркуляторного русла увеличена. В исследованиях с использованием математических моделей [22,23], было показано, что морфология кровеносных сосудов опухоли зависит в большей степени от ширины перитуморозных сплетений кровеносных сосудов и от пути, по которому осуществляется коллапс кровеносных сосудов. В случае, когда первоначальная плотность сосудов микроциркуляторного русла не соответствует метаболическим требованиям опухоли, рост опухоли будет зависеть от достаточного синтеза факторов роста для стимулирования разрастания сосудов микроциркуляторного русла в перитуморозной зоне [22]. Сосуды микроциркуляторного русла имели наибольшую плотность в перитуморозной зоне, на небольшом расстоянии от границы опухоли, превышая нормальную плотность в 1,5-2 раза. Внутри опухоли плотность сосудов микроциркуляторного русла от границы опухоли к ее центру монотонно уменьшалась. Пик плотности сосудов микроциркуляторного русла, находящийся в перитуморозной зоне, отражает наличие множества новообразованных капилляров, которые увеличивают кислородное обеспечение [23]. В сосудах интра- и перитуморозных зон большинства опухолей были найдены рецепторы и рецепторы к веществу Р (вещество Р - основной медиатор нейrogenного воспаления, принимает участие в росте кровеносных сосудов *in vivo* и в пролиферации культивируемых клеток эндотелия *in vitro*). С помощью этих рецепторов, имеющихся в большом количестве в кровеносных сосудах как интратуморозной так и перитуморозной зон, вещество Р может оказывать влияние на структуру сосудов и их функцию, увеличивая венозоток и способствуя развитию стромы, в результате

воздействуя на пролиферацию клеток, их выживаемость и миграцию. Комплекс рецептора с веществом Р или нейрокинином-1 является универсальным митогеном в опухолевых клетках экспрессирующих рецептор нейрокинина-1 и регулирует не только неоангиогенез и рост опухоли, но и перитуморозную инфильтрацию и метастазирование [24].

Одна из наиболее постоянных гистологических особенностей инвазии опухолевых клеток десмоплазия: стромальные изменения, характеризующиеся активацией стромальных фибробластов и превращением их в опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ), увеличением отложения белков матрикса, формированием новых кровеносных сосудов и инфильтрацией иммунных клеток. Наличие фиброзированной стромы, окружающей раковые «гнезда», является значимым показателем более худшего прогноза и коррелирует с наличием сосудистой инвазии [25]. Процесс инвазии в прилежащие ткани, лимфатические и кровеносные сосуды требует модификации и ремо-делирования структуры и молекулярного состава стромы. Активированные фибробласты наряду с иммунными и эндотелиальными клетками играют центральную роль в этом процессе. Доля фибробластов во многих злокачественных опухолях варьирует, составляя доминирующую клеточную популяцию опухолевой стромы. Рекрутированные фибробласты не всегда сохраняют изначальный фенотип, чаще они превращаются в перепрограммированные формы, напоминающие миофибробласты [26]. Миофибробласты - метаболически и морфологически особенные фибробласты, экспрессирующие α -гладкомышечный актин (α -гладкомышечный актин - изоформа актина, которая преобладает в гладкомышечных клетках сосудов, играет важную роль в фиброгенезе), и их активация играет ключевую роль в развитии фиброза как ответной реакции. В активированном состоянии миофибробласты прекращают пролиферацию и начинают синтезировать большое количество белков экстрацеллюлярного матрикса. Экспрессия α -гладкомышечного актина напрямую зависит от активации миофибробластов [27]. В нормальной легочной ткани фибробласты обнаруживаются редко и α -гладкомышечный актин-положительные клетки соответствуют клеткам гладкомышечной ткани, встречающихся ограниченно в периваскулярной области. В противоположность этому перитуморозная зона РЛ имеет строму, с большим количеством α -гладкомышечный актин-положительными фибробластами [28]. ОАФ имеют тенденцию к перитуморозному расположению и окружают опухолевые клетки, осуществляющие инвазию в прилежащие неизмененные ткани. В дополнении к фибробластам множество других типов клеток-предшественников могут дифференцироваться в ОАФ. Например, циркулирующие костномозговые клетки и миелиные клетки-предшественники способны проникать и пролиферировать в перитуморозной строме, содействуя миофибробластам в формировании десмопластического ответа и в ангиогенезе [26].

ОАФ могут появляться в результате эндотелиально-мезенхимальной трансформации. Эндотелиально-мезен-

химальная трансформация является особой формой эпителиально-мезенхимальной трансформации. В условиях патологического процесса эпителиально-мезенхимальная трансформация возникает вследствие повреждения эпителия и также может возникать в отдельных опухолевых клетках как один из значимых механизмов инвазии и метастазирования [29]. Эндотелиальные клетки вносят вклад в формирование пула ОАФ через эндотелиально-мезенхимальную трансформацию [30]. До 40% пула ОАФ формируется благодаря этому процессу. Исследования показали, что ангиогенные сосуды могут подвергаться эндотелиально-мезенхимальной трансформации. В связи с этим было выдвинуто предположение, что указанная трансформация играет важную роль в опухолевом ангиогенезе посредством включения так называемых верхушечных клеток (ха-характеризующиеся длинными филоподиями, функция этих клеток заключается в улавливании сигнальных градиентов и связи с экстрацеллюлярным матриксом), ведущее к миграции в соседние ткани появляющихся сосудистых сплетений [29]. ОАФ участвуют в ремоделировании перитуморозной стромы, что является предпосылкой для инвазии опухолевых клеток, экспансии опухоли и метастазирования. ОАФ в перитуморозной зоне не представлены в качестве отдельных клеток, но они действуют слаженно при выполнении десмопластической программы за счет синцитиальной конфигурации и изменения свойств клеточной адгезии. Поздний обусловленный опухолью тип фиброза характеризуется присутствием когорт ОАФ и большого количества белков экстарцеллюлярного матрикса: коллагена I и 3 типов, гликозаминогликанов и протеогликанов. ОАФ делают вклад в широкий спектр факторов, включающих хемокины и цитокины, секретлируемых в инвазивный край десмопластических опухолей, повышая инвазивные и метастатические свойства опухоли. В дополнение к их паракринным влияниям ОАФ оказывают прямое физическое воздействие на опухолевые ткани, выражающееся в увеличении жесткости перитуморозного экстрацеллюлярного матрикса и, следовательно, приводя к механическому стрессу [26]. Гены, дифференциально экспрессируемые в ОАФ и нормальных фибробластах также обычно дифференциально экспрессируются в немелкоклеточном РЛ и нормальной легочной ткани. ОАФ повышали инвазивность клеток немелкоклеточного РЛ при их совместной культивации, в отличие от нормальных фибробластов, а также увеличивали онкогенность клеток немелкоклеточного рака *in vivo* [31]. Предполагается, что фиброзированная строма плоскоклеточного РЛ может способствовать повышению инвазивности и метастатического потенциала опухолевых клеток, так как в ней была обнаружена пониженная экспрессия Е-кадгерина и повышенная экспрессия ламинин5-γ2, по сравнению с теми случаями, когда плоскоклеточный РЛ имел тонкую неразвитую строму [28]. Это соответствует уровням экспрессии в отпочковывающихся клетках опухоли, которые по сравнению с клетками, формирующими раковые гнезда, демонстрируют меньшую экспрессию соединений, являющихся маркерами ассоциированны-

ми с большей подвижностью и большим инвазивным потенциалом, таких как молекулы клеточной адгезии, Е-кадгерин и β-катенин и более высокую экспрессию ламинин5-γ2 [32].

Известно, что эндотелиальные факторы роста ФРЭС-С и ФРЭС-D, стимулирующие ангиогенез и лимфогенез, продуцируются опухолевыми клетками. Исследования показали, что ФРЭС-С- и ФРЭС-D-продуцирующие клетки стромы являются подвидом активированных опухоль-ассоциированных макрофагов (ОАМ) [33]. Существует два вида макрофагов: активируемые классическим путем (M1) (при взаимодействии с бактериями, низкими концентрациями бактериальных полисахаридов, пептидогликанов, а также при воздействии цитокинов I типа: γ-ИНФ, ФНОα, ИЛ-1β, ГМ-КСФ, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-23) и активируемые альтернативным путем макрофаги (M2) (альтернативный путь осуществляется под влиянием цитокинов II типа: ИЛ-4 и ИЛ-13). M2 макрофаги при большинстве опухолей являются преобладающим типом макрофагов, они продуцируют широкий спектр противовоспалительных биологически активных веществ, таких как ИЛ-10, трансформирующий ростовой фактор β и аргиназа-1, а также цитокины, хемокины и протеазы, которые усиливают ангиогенез опухоли, ее рост, метастазирование и иммуносупрессорное влияние [34]. Эти ОАМ также показали экспрессию рецептора фактора роста эндотелия сосудов-3, ФРЭС-С- и ФРЭС-D-специфической тирозинкиназы. ОАМ появляются вследствие дифференцировки моноцитов циркулирующих в крови. Попытка найти в периферической крови предшественника ОАМ, экспрессирующих рецептор фактора роста эндотелия сосудов-3, привела к тому, что была обнаружена группа CD14-положительных экспрессирующих рецептор фактора роста эндотелия сосудов-3 моноцитов, которые однако не продуцировали ФРЭС-С и ФРЭС-D. Только после выращивания *in vitro* с фактором некроза опухоли, липополисахаридом или ФРЭС-D эти моноциты начинали синтезировать ФРЭС-С *de novo*. Таким образом, предполагается, что VEGF-С-продуцирующие ОАМ играют роль в перитуморозном лимфангиогенезе [33]. Дальнейшие исследования выявили положительную корреляцию между количеством ОАМ и перитуморозной плотностью D2-40-положительных лимфатических сосудов. Также инфильтрация ОАМ была значимо взаимосвязана со стадией pTNM и метастазированием в лимфоузлы у пациентов с аденокарциномой легкого [35]. Следует отметить, что перитуморозная плотность лимфатических сосудов была значительно выше в группе опухолей с высоким количеством M2 макрофагов, нежели чем в группе с низким количеством. Перитуморозная плотность лимфатических сосудов не показала зависимости от количества M1 макрофагов [36]. Была выявлена положительная корреляция между перитуморозной плотностью CD163+M2 макрофагов и плотностью кровеносных и лимфатических сосудов, отрицательная корреляция между перитуморозной плотностью CD163+M2 макрофагов и выживаемостью, положительная корреляция между перитуморозной плотностью

CD163+M2 макрофагов и экспрессией ФРЭС клетками немелкоклеточного РЛ [37]. В эксперименте на мышах совместная инъекция клеток карциномы легких Льюис и M2 макрофагов увеличивала рост опухоли, метастазирование и уменьшала уровень выживаемости подопытных мышей. При совместной культивации *in vitro* M2 макрофаги значительно усиливали пролиферацию и миграцию клеток эндотелия лимфатических сосудов [38]. Помимо факторов роста, ОАМ обладают повышенной экспрессией YKL-40 (хрящевой гликопротеин). мРНК транскрипты YKL-40 были обнаружены гибридацией *in situ* в 9 из 10 биопсий плоскоклеточного рака, и в каждом случае локализовались в клетках с типичной макрофагальной морфологией, находящихся в перитуморозной зоне. мРНК транскрипты YKL-40 не были обнаружены в клетках опухоли, макрофагах, инфильтрирующих участки опухоли или ткани без признаков злокачественного процесса [39]. Биологическая функция YKL-40 по отношению к раку до конца не известна. Предполагается, что YKL-40 может играть роль в пролиферации и дифференцировке злокачественных клеток, защищая их от воздействия апоптоза, стимулировать ангиогенез, оказывать эффект на ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, стимулировать фибробласты, окружающие опухоль. Исследования макрофагов и эмбриональных хондроцитов выявили, что YKL-40 - маркер дифференцировки. YKL-40 действует синергично с инсулин-подобным фактором роста-1 в стимуляции роста фибробластов. YKL-40 запускает митоген-активированный протеинкиназный и фосфоинозитид-3-киназный сигнальный путь в фибробластах, ведущий к фосфорилированию обоих экстрацеллюлярных сигнал-регулируемых киназа-1/2 митоген-активированного протеинкиназного и протеинкиназа В (АКТ)-опосредованного сигнальных путей, которые связаны с контролем митогенеза. Это указывает на роль YKL-40 в качестве антиапоптозного протеина [40].

Другими важными представителями микроокружения опухоли являются клетки, формирующие иммунный ответ. Исследования показали, что в образцах опухолей немелкоклеточного рака легкого участки инфильтрации Т-лимфоцитами находились, главным образом перитуморозно, несмотря на то, что CD8+ Т-лимфоциты присутствовали в опухолевой ткани [41]. Было обнаружено сопоставимое количество естественных киллеров в интра- и перитуморозной зонах, что может быть объяснено низкой способностью этих клеток мигрировать в ткань опухоли [42].

Но наибольший интерес представляют дендритные клетки (ДК). ДК – это гетерогенная группа клеток кровяного происхождения различной морфологии и функции, обнаруживающиеся в разных тканях при разных состояниях. Однако различные виды ДК обычно разделяют способность стимулировать пролиферацию Т-клеток или вызывать их анергию [43]. И зрелые, и незрелые ДК могут обеспечивать как иммунную толерантность так и иммуносупрессию, подвергаясь воздействию микроокружения [44]. Толерогенные свойства ДК, главным образом, присущи незрелым ДК или находящимся

в специфических условиях, коим является микроокружение опухоли. Некоторые типы незрелых ДК не могут обеспечивать правильную передачу сигналов на Т-клетки и могут вызывать толерантность через неполноценную пролиферацию или анергию антиген-специфичных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов или через образование регуляторных Т-клеток, которые предотвращают иммунный ответ через продукцию ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β . Созревание ДК сопровождается активацией главного комплекса гистосовместимости 2 класса и секрецией провоспалительных цитокинов. Однако, зрелые ДК также могут вызывать толерантность Т-клеток. Специализированный вид зрелых ДК может отклонять Т-клеточный ответ в сторону толерантности вследствие воздействия на них микроокружения. Так, зрелые ДК под воздействием интерферона- γ вызвали толерантность из-за дополнительной экспрессии индоламина 2,3-диоксигеназы. Эти данные указывают на функциональную пластичность зрелых ДК, позволяя им приобретать супрессивные/толерогенные или активирующие/иммунные свойства в зависимости от получаемых сигналов [43].

Исследованиями показано: CD1a+ клетки (незрелые ДК) обнаруживаются чаще в ткани немелкоклеточного РЛ в сравнении с перитуморозной зоной, тогда как CD83+ клетки (зрелые ДК) чаще обнаруживаются в перитуморозной зоне [45]. В других исследованиях очень немногие CD83+ ДК были обнаружены в соединительнотканной строме ткани рака легкого, указывая, что большинство типов дендритных клеток, инфильтрирующих эти опухоли являются незрелыми дендритными клетками [46]. Обусловленный опухолью апоптоз ДК может быть связан с элиминацией функциональных ДК в опухолевом микроокружении. Исследования *in-vitro* и *ex-vivo* показали, что продуцируемые опухолевыми клетками факторы могут инициировать апоптоз мышинных и человеческих ДК [47]. Были описаны гибель предшественников ДК вследствие выделения растворимых факторов клетками карцинома легкого и мелкоклеточного РЛ [48], а также ускоренный ранний апоптоз ДК, вызванный влиянием клеток опухоли, в том числе немелкоклеточного РЛ и аденокарциномы легкого [49]. Имеются данные, что перитуморозная инфильтрация дендритными клетками коррелирует с лучшей выживаемостью пациентов [50]. Однако, у пациентов с раком легкого было выявлено присутствие больших количеств амфирегулин-продуцирующих ДК, инфильтрирующих область вокруг опухоли, по сравнению с нормальной легочной тканью. Амфирегулин же способствует прогрессии опухоли через усиление пролиферации, миграции и эпителиально-мезенхимальной трансформации [51]. Заслуживает внимания следующий факт: эпителиальные клетки в перитуморозной зоне, в частности альвеолоциты 2 типа, интенсивно экспрессируют DC-LAMP (гликопротеин лизосомальной мембраны дендритных клеток), экспрессируемый ДК при их активации [46]. Отмечено, что альвеолоциты 2 типа могут играть роль в активации CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, так как они экспрессируют молекулы главного комплекса

гистосовместимости классов I и II [52]. Экспрессия же DC-LAMP альвеолоцитами 2 типа в нормальной легочной ткани обнаруживается крайне редко [53]. Эти факты позволяют предположить, что альвеолоциты 2 типа также играют роль в иммунном ответе при опухолевом процессе.

Заключение

На основании выше сказанного можно утверждать, что перитуморозная зона рака легкого отличается по структуре и клеточному составу как от опухолевой ткани, так и от неизменной ткани легкого. А также играет важную роль в прогрессии опухоли. Ряд гистофизиологи-

ческих показателей и представители отдельных клеточных популяций могут быть использованы в качестве прогностических факторов, а также послужить в будущем точками приложения для терапии рака легкого. ■

Касацкий В.В., врач-патологоанатом Смоленского областного института патологии, г. Смоленск. Доросевич А.Е., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава РФ, директор Смоленского областного института патологии, г. Смоленск. Автор, ответственный за переписку - Касацкий В.В. 215113 Смоленская обл. г. Вязьма ул. Московская д. 17 кв. 52. 8-952-532-42-31. freeeeeeedom@yandex.ru

Литература:

1. Асмоловский А.В., Доросевич А.Е. Прогностические критерии рака легкого как отражение биологических особенностей опухоли. *Вопросы онкологии*. 1995; 41 (1): 13-20.
2. Гринберг Л.М., Бердников Р.Б., Сорокина Н.Д., Костерина Н.Е. Эволюция представлений о бронхоальвеолярном раке и новая классификация аденокарциномы легкого. *Уральский медицинский журнал*. 2014; 122 (8): 17-22.
3. Шамайлова А.Ю., Казачков Е.Л., Семенова А.Б. Сосуды и лимфоцитарный инфильтрат как компоненты микроокружения опухоли при местнораспространенном раке гортани. *Уральский медицинский журнал*. 2014; 122 (8): 62-64.
4. Adachi Y., Nakamura H., Kitamura Y. et al. Lymphatic vessel density in pulmonary adenocarcinoma immunohistochemically evaluated with anti-podoplanin or anti-D2-40 antibody is correlated with lymphatic invasion or lymph node metastases. *Pathol. Int*. 2007; 57 (4): 171-177.
5. Zhang B.C., Guan S., Zhang Y.F. et al. Peritumoral lymphatic microvessel density is related to poor prognosis in lung adenocarcinoma: A retrospective study of 65 cases. *Experimental and therapeutic medicine*. Exp. Ther. Med. 2012; 3 (4): 636-640.
6. Faoro L., Huito J.Y., Salgia R. et al. Lymphatic vessel density is not associated with lymph node metastasis in non-small cell lung carcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2008 Dec; 132 (12): 1882-1888.
7. Sun J.G., Wang Y., Chen Z.T. et al. Detection of lymphangiogenesis in non-small cell lung cancer and its prognostic value. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2009; 16: 28-21.
8. Raica M., Cimpean A.M., Ribatti D. The Role of Podoplanin in Tumor Progression and Metastasis. *Anticancer Res*. 2008; 28 (5B): 2997-3006.
9. Lan Bi Qian. The relationship between correlated protein expressions of lymphangiogenesis in non-small cell lung cancer and its clinical characteristics and prognosis [master's thesis]. Chengdu: Sichuan University. 2007.
10. Li J., Yi H., Liu Z. et al. Association between VEGFR-3 expression and lymph node metastasis in non-small-cell lung cancer. *Exp. Ther. Med*. 2015; 9 (2): 389-394.
11. Chen G., Gharib T.G., Huang C.C. et al. Discordant protein and mRNA expression in lung adenocarcinomas. *Mol. Cell. Proteomics*. 2002; 1 (4): 304-313.
12. Renyi-Vamos F., Tovari J., Fillinger J. et al. Lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis, prognosis, and angiogenic phenotype in human non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res*. 2005; 11 (20): 7344-7353
13. Ferenc Renyi-Vamos. The investigation of the mechanisms of lymphangiogenesis and the role of the lymphatic vessels in lung cancer [Ph.D. thesis]. Semmelweis Budapest: University Doctoral School of Clinical Medicine. 2009.
14. Wong S.Y., Hynes R.O. Tumor-lymphatic interactions in an activated stromal microenvironment. *J. Cell. Biochem*. 2007; 101 (4): 840-850.
15. He Y., Rajantie I., Pajusola K. et al. Vascular endothelial cell growth factor receptor 3-mediated activation of lymphatic endothelium is crucial for tumor cell entry and spread via lymphatic vessels. *Cancer Res*. 2005; 65 (11): 4739-4746.
16. Cao R., Björndahl M.A., Gallego M.I. et al. Hepatocyte growth factor is a lymphangiogenic factor with an indirect mechanism of action. *Blood*. 2006; 107 (9): 3531-3536.
17. Birau A., Ceausu R.A., Cimpean A.M., Gaje P., Raica M., Olariu T. As-sessment of angiogenesis reveals blood vessel heterogeneity in lung carcinoma. *Oncol. Lett*. 2012; 4 (6): 1183-1186.
18. Carlini M.J., Dalurzo M.C., Lastiri J.M. et al. Mast cell phenotypes and mi-crovessels in non-small cell lung cancer and its prognostic significance. *Hum. Pathol*. 2010; 41 (5): 697-705.
19. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000; 407 (6801): 249-257.
20. Kullander K., Klein R. Mechanisms and functions of Eph and ephrin signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*. 2002; 3 (7): 475-486.

21. Carmeliet P, Tessier-Lavigne M. Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring. *Nature*. 2005; 436 (7048): 193-200.
22. Bariha K., Rieger H. Vascular network remodeling via vessel cooption, regression and growth in tumors. *J. Theor. Biol.* 2006; 241 (4): 903-918.
23. Welter M., Rieger H. Blood vessel network remodeling during tumor growth. In: Trachette L. Jackson editor *Modeling tumor vasculature: molecular, cellular, and tissue level aspects and implications*. Springer Science & Business Media; 2011.
24. Rosso M., Muñoz M., Berger M. The role of neurokinin-1 receptor in the microenvironment of inflammation and cancer *Scientific World Journal*. 2012; 2012: 381-434.
25. Takahashi Y, Ishii G, Taira T et al. Fibrous stroma is associated with poorer prognosis in lung squamous cell carcinoma patients. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6 (9): 1460-1467.
26. Karagiannis G.S., Poutahidis T., Erdman S.E., Kirsch R., Riddell R.H., Diamandis E.P. Cancer-associated fibroblasts drive the progression of metastasis through both paracrine and mechanical pressure on cancer tissue. *Mol. Cancer Res.* 2012; 10 (11): 1403-1418.
27. Shen Cherng, Jenny Young, Hongbao Ma. Alpha-Smooth Muscle Actin (α -SMA). *The Journal of American Science*. 2008; 4 (4): 7-9.
28. Puig M., Lugo R., Gabasa M. et al. Matrix stiffening and β 1 integrin drive subtype-specific fibroblast accumulation in lung cancer. *Mol Cancer Res.* 2015; 13 (1): 161-173.
29. Potenta S., Zeisberg E., Kalluri R. The role of endothelial-to-mesenchymal transition in cancer progression. *Br J. Cancer* 2008; 99 (9): 1375-1379.
30. Zeisberg E.M., Potenta S., Xie L., Zeisberg M, Kalluri R. Discovery of endothelial to mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts. *Cancer Res.* 2007; 67 (21): 10123-10128.
31. Navab R., Strumpf D., Bandarchi B. et al. Prognostic gene-expression signature of carcinoma-associated fibroblasts in non-small cell lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011; 108 (17): 7160-7165.
32. Yamaguchi Y., Ishii G., Kojima M. et al. Histopathologic features of the tumor budding in adenocarcinoma of the lung: tumor budding as an index to predict the potential aggressiveness. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (9): 1361-1368.
33. Sebastian F, Schoppmann, Peter Birner, Johannes Stöckl et al. Tumor-Associated Macrophages Express Lymphatic Endothelial Growth Factors and Are Related to Peritumoral Lymphangiogenesis. *Am. J. Pathol.* 2002; 161 (3): 947-956.
34. Ning-Bo Hao, Mu-Han Lü, Ya-Han Fan, Ya-Ling Cao, Zhi-Ren Zhang, Shi-Ming Yang. Macrophages in Tumor Microenvironments and the Progression of Tumors. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012: 948098.
35. Zhang B.C., Gao J., Wang J., Rao Z.G., Wang B.C., Gao J.F. Tumor-associated macrophages infiltration is associated with peritumoral lymphangiogenesis and poor prognosis in lung adenocarcinoma. *Med. Oncol.* 2011; 28 (4): 1447-1452.
36. Bicheng Zhang, Guoqing Yao, Yafei Zhang et al. M2-Polarized tumor-associated macrophages are associated with poor prognoses resulting from accelerated lymphangiogenesis in lung adenocarcinoma. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66 (11): 1879-1886.
37. Yu-gang Li, Yang Han, Yang Shi, Xue-lian Fu, Jun-chen Wang. Prognostic significance of M2 macrophages in non-small cell lung cancer. *Tumor. April* 2014; 34 (4): 349-356.
38. Zhang B., Wang J., Gao J. et al. Alternatively activated RAW264.7 macro-phages enhance tumor lymphangiogenesis in mouse lung adenocarcinoma. *J. Cell. Biochem.* 2009; 107 (1): 134-143.
39. Junker N., Johansen J.S., Andersen C.B., Kristjansen P.E. Expression of YKL-40 by peritumoral macrophages in human small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 48 (2): 223-231.
40. Johansen J.S., Jensen B.V., Roslind A., Nielsen D., Price P.A. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15 (2): 194-202.
41. S. Derniame, J.-M. Vignaud, G.C. Faure, M.C. Béné. Alteration of the immunological synapse in lung cancer: a microenvironmental approach. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 154 (1): 48-55.
42. Carrega P., Morandi B., Costa R. et al. Natural killer cells infiltrating human non-small-cell lung cancer are enriched in CD56 bright CD16(-) cells and display an impaired capability to kill tumor cells. *Cancer*. 2008; 112 (4): 863-875.
43. Yang Ma, Galina V. Shurin, Zhu Peiyuan, Michael R. Shurin. Dendritic Cells in the Cancer Microenvironment. *J. Cancer*. 2013; 4 (1): 36-44.
44. Lin A., Schildknecht A., Nguyen L.T., Ohashi P.S. Dendritic cells integrate signals from the tumor microenvironment to modulate immunity and tumor growth. *Immunol. Lett.* 2010; 127 (2): 77-84.
45. van Cruijssen H., Ruiz M.G., van der Valk P, de Gruijl T.D., Giaccone G. Tissue micro array analysis of ganglioside N-glycoyl GM3 expression and signal transducer and activator of transcription (STAT)-3 activation in relation to dendritic cell infiltration and microvessel density in non-small cell lung cancer *BMC Cancer* 2009; 9: 180.
46. Bergeron A., El-Hage F., Kambouchner M., Lecossier D., Tazi A. Characterisation of dendritic cell subsets in lung cancer micro-environments. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (6): 1170-1177.
47. Esche C., Lokshin A., Shurin G.V. et al. Tumor's other immune targets: dendritic cells. *J. Leukoc. Biol.* 1999; 66 (2): 336-344.
48. Katsnelson N.S., Shurin G.V., Bykovskaia S.N., Shogan J., Shurin M.R. Human small cell lung carcinoma and carcinoid tumor regulate dendritic cell maturation and function. *Mod. Pathol.* 2001; 14 (1): 40-45.
49. Kiertscher S.M., Luo J., Dubinett S.M., Roth M.D.

- Tumors promote altered maturation and early apoptosis of monocyte-derived dendritic cells. J. Immunol. 2000; 164 (3): 1269-1276.*
50. Villablanca E.J., Russo V., Mora J.R. Dendritic cell migration and lymphocyte homing imprinting. *Histol. Histopathol. 2008; 23 (7): 897-910.*
51. Hsu Y.L., Huang M.S., Cheng D.E. et al. Lung tumor-associated dendritic cell-derived amphiregulin increased cancer progression. *J. Immunol. 2011; 187 (4): 1733-1744.*
52. Corbière V., Dirix V., Norrenberg S., Cappello M., Rimmelink M., Mascart F. Phenotypic characteristics of human type II alveolar epithelial cells suitable for antigen presentation to T lymphocytes. *Respir. Res. 2011; 12: 15.*
53. Salaun B., de Saint-Vis B., Pacheco N. et al. CD208/dendritic cell-lysosomal associated membrane protein is a marker of normal and transformed type II pneumocytes. *Am. J. Pathol. 2004; 164 (3): 861-871.*