

О.П. ЛУКАШОВА ¹, В.И. СТАРИКОВ ², С.Ю. БАСИЛАЙШВИЛИ ²,
А.Н. БЕЛЫЙ ², И.Н. ТЕСЛЕНКО ¹

УЛЬТРАСТРУКТУРА НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ И ОКРУЖАЮЩИХ ЕГО ТКАНЕЙ

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева
Национальной академии медицинских наук Украины» ¹,
Харьковский национальный медицинский университет ²,
Украина

Цель. Изучить ультраструктуру опухолевых клеток и структурно-функциональное состояние легких у пациентов с немелкоклеточным раком легких.

Материал и методы. В исследование включены 18 пациентов в возрасте от 35 до 68 лет с раком легкого II-III стадии после пневмонэктомии и лобэктомии. Для исследования ультраструктуры материал забирали из трех участков легкого: первый – непосредственно опухоль; второй – ткань, окружающая опухоль; третий – легочная ткань вдали от опухолевого очага. Анализ проводили с использованием стандартных методов электронной микроскопии.

Результаты. Изучение аденокарциномы легких показало, что характерной ее особенностью является образование железистых структур, окруженных базальной мембраной, с центральным просветом, в который выступают цитоплазматические ворсинки апикального отдела опухолевых клеток. Клетки плоскоклеточного рака располагались группами и полями, причем иногда настолько обширными, что в них возникали участки некроза вследствие удаленности от питающих сосудов, находящихся в соединительной ткани. Главной ультраструктурной характеристикой этих опухолевых клеток являлось присутствие в цитоплазме тонофибрилл, количество которых может варьировать в довольно широких пределах. Отличительными чертами бронхоальвеолярной карциномы являлось присутствие в цитоплазме крупных гранул с ламеллярным содержанием, обладающим свойствами сурфактанта. Следует отметить, что в каждом из исследованных случаев немелкоклеточного рака легких опухолевая популяция имела свой индивидуальный набор опухолевых клеток с разными ультраструктурными особенностями.

Заключение. Обнаружены индивидуальные ультраструктурные особенности опухолевых клеток в каждом из случаев немелкоклеточного рака легких. Установлено, что в тканях, окружающих опухоль, и легком, находящемся в удалении, эндотелиоциты сосудов имеют отечную цитоплазму в 100% случаев аденокарциномы и только в 16,7% случаев плоскоклеточного рака.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легких, электронная микроскопия, аденокарцинома, плоскоклеточный рак, окружающие ткани

Objectives. To study the ultrastructure of tumor cells and structural and functional state of the lungs in patients with non-small cell lung cancer.

Methods. The study included patients (n=18) aged from 35 to 68 yrs after pneumonectomy and lobectomy for non-small cell lung cancer stage II-III. To study the ultrastructure the specimens were taken from three sites of the lung: the first site – the tumor itself; the second – the tissue surrounding the tumor; the third – lung tissue located far from the tumor focus. The electron microscopy analysis of specimens was performed using standard methods.

Results. The study of lung adenocarcinoma showed that its characteristic feature was the formation of glandular structures, surrounded by a basement membrane, with a central lumen where cytoplasmic villi of apical part of tumor cells were protruded. Squamous carcinoma cells were arranged in clusters and fields, and sometimes so extensive that the areas of necrosis occurred in them due to the remoteness from the supplying vessels, located in the connective tissue. The main ultrastructural characteristic of these tumor cells was the presence of tonofibrils in the cytoplasm, a quantity of which could vary within fairly wide limits. The distinctive features of bronchoalveolar carcinoma were the presence of large cytoplasmic granules with lamellar content possessing by surfactant properties. It should be noted that in each of the studied NSCLC the tumor population exhibits a unique set of tumor cells with different ultrastructural features.

Conclusion. Individual ultrastructural features of tumor cells in each case of non-small cell lung cancer have been found out. It is established that in the tissues surrounding the tumor, and lung located at a distance, vascular endothelial cells have edematous cytoplasm in 100% of adenocarcinomas cases and only in 16,7 % of cases of squamous cell carcinoma.

Keywords: non-small cell lung cancer, electron microscopy, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, surrounding tissues, lamellar content, surfactant

Novosti Khirurgii. 2016 Mar-Apr; Vol 24 (2): 162-169

Ultrastructure of Non-Small Cell Lung Cancer and the Surrounding Tissues

O.P. Lukashova, V.I. Starikov, S.Y. Basylaishvili, A.N. Bely, I.N. Teslenko

Введение

Рак легкого (РЛ) в мировой популяции является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, особенно в индустриально развитых странах, где в структуре онкологической заболеваемости он занимает первое место [1]. Из всех случаев РЛ 80–85% приходится на немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), который является наиболее частой причиной смерти среди мужчин и второй – после рака молочной железы у женщин. При этом общий уровень пятилетней выживаемости для всех стадий составляет 14–17%. Канцерогенез в легких обусловлен действием сочетания генетических и эпигенетических нарушений, а также влиянием факторов окружающей среды [2].

Подход к лечению НМРЛ разнообразен и зависит от стадии заболевания, размера первичной опухоли, наличия метастазов, поражения соседних органов. Так, при I и II стадиях основным методом лечения является – хирургический, пациентам с IV стадией показано паллиативное лечение с назначением химиотерапии и по показаниям – локальной лучевой терапии. Для пациентов с III стадией оптимальное сочетание локальных и системных методов лечения не определено, что во многом объясняется гетерогенностью этой группы пациентов [3]. Несмотря на достижения хирургии, химио- и лучевой терапии, уровень смертности в последние 10 лет остается практически неизменным. В связи с этим в настоящее время разработаны новые терапевтические подходы, базирующиеся на современных научных достижениях. Так, установление наличия мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [2] привело к созданию целого класса препаратов, ингибирующих этот путь, таких как моноклональные антитела и ингибиторы тирозин киназы (Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab) [4, 5]. В широкую практику вошло также использование новой группы препаратов, основанных на экспериментально доказанном предположении о значении ангиогенеза для роста опухоли, в частности о роли в этом процессе фактора роста эндотелия (VEGF), который, как было установлено, вырабатывается цитоплазмой неопластических клеток, в частности аденокарциномы [6]. Среди антиангиогенных препаратов наибольшую известность получил Авастин (Avastin, Bevacizumab) – гуманизированное моноклональное антитело, способное связывать VEGF. В настоящее время этот препарат в комбинации с карбоплатином и паклитакселом зарегистрирован в США для первой линии лечения метастатического, не-

операбельного местнораспространенного или рецидивного НМРЛ [7]. Перспективным направлением научных исследований в настоящее время является изучение роли микроокружения в развитии рака, поскольку накапливаются данные о том, что взаимодействие опухоли и клеток стромы способствует прогрессированию болезни. Полагают, что отобранные пути такого взаимодействия станут альтернативными терапевтическими мишенями в ближайшем будущем [8].

НМРЛ представляет собой морфологически неоднородную группу злокачественных новообразований легких, которая включает преимущественно такие гистологические типы, как аденокарцинома и плоскоклеточный рак. Реже выявляются бронхоальвеолярные карциномы с признаками пневмоцитов II типа, недифференцированные, крупноклеточные и светлоклеточные карциномы, а также некоторые другие формы. С помощью морфологических, в том числе и электронномикроскопических, методов установлено, что при НМРЛ в одной опухоли могут обнаруживаться множественные линии дифференциации с образованием как двойных, так и тройных сочетаний [9, 10]. Наличие подобной гетерогенности выдвигает особые требования к диагностике, главным из которых становится четкое установление гистологического типа с выявлением преобладающего субтипа, для чего в настоящее время широко используются иммуногистохимические методы [10], основанные на определении специфических факторов, вырабатываемых опухолями. Наличие этих факторов может свидетельствовать как о доминирующем гистотипе, так и об уровне пролиферации, степени ангиогенеза и др.

Вместе с тем применение электронномикроскопического метода может быть полезно в решении проблемы точной морфологической диагностики опухолей, в том числе недифференцированных, ориентируясь на субклеточные критерии, не выявляемые световой микроскопией [11]. Кроме того, метод пригоден для анализа малых объемов материала, поставляемого при тонкоигольной аспирационной биопсии, и клеток, полученных из плевральной жидкости. Применение электронной микроскопии дает также возможность оценки эффективности лечения. Кроме сугубо клинического использования, с помощью этого метода можно решать научные задачи по изучению терапевтического патоморфоза опухоли, механизмов действия препаратов, проблем гистогенеза, а также для установления путей взаимодействия окружающей ткани и опухоли [6].

Цель. Изучить ультраструктуру опухолевых

клеток и структурно-функциональное состояние легких у пациентов с немелкоклеточным раком легких для установления взаимосвязи между этими тканями.

Материал и методы

На базе торакального отделения Харьковского областного клинического онкологического центра проведено взятие материала у 18 пациентов в возрасте от 35 до 68 лет с раком легкого II-III стадии после пневмонэктомии и лобэктомии. У 7 пациентов гистологически диагностирован плоскоклеточный рак, у 9 — аденокарцинома, а в двух случаях выявлялась бронхоальвеолярная карцинома.

В исследование вошли 11 мужчин и 7 женщин. Средний возраст пациентов с аденокарциномой составил 57 лет, с плоскоклеточным раком — 56 лет и два пациента с бронхоальвеолярной карциномой были в возрасте 61 и 68 лет. Распределение по полу в зависимости от гистологического типа: плоскоклеточный рак — 7 мужчин; аденокарцинома — 5 женщин, 4 мужчины; бронхоальвеолярная карцинома — 2 женщины. Распределение пациентов в зависимости от распространенности процесса: pT2N1M0 отмечалась у 8 пациентов, pT2N2M0 — у 5 и pT3N1M0 — у 5 пациентов.

Для исследования ультроструктуры материал забирали из трех участков легкого: первый — непосредственно опухоль; второй — ткань, окружающая опухоль; третий — легочная ткань вдали от опухолевого очага. Анализ проводили с использованием стандартных методов электронной микроскопии [12]. Кусочки тканей погружали сначала в глутаральдегидный фиксатор по Карновскому, затем в 1% раствор четырехоксида осмия по Паладе. После дегидратации в растворах этилового спирта восходящей

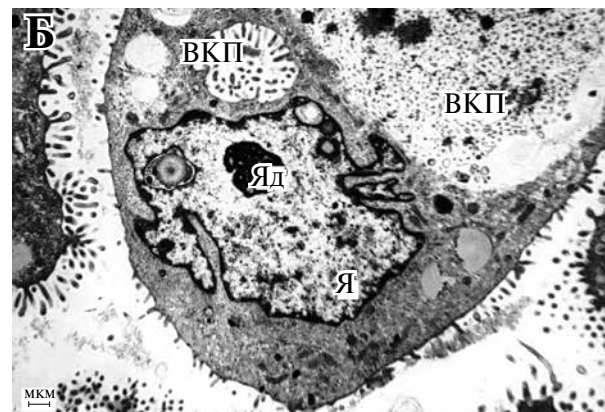
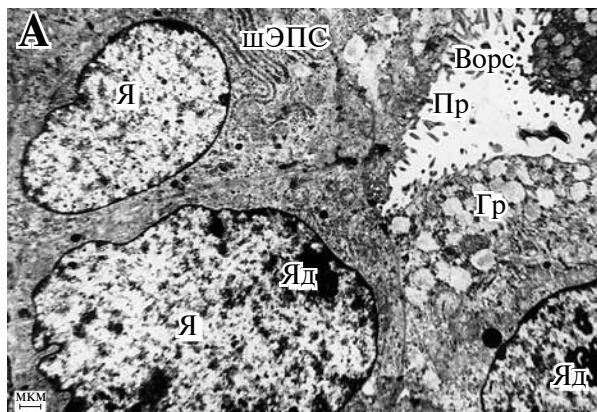
концентрации материал заключали в эпоксидную смолу (Эпон-Аралдит) и полимеризовали 36 часов при 56°C. Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП-4 Сумского ПО «Электрон» (Украина), контрастировали в уранил ацетате и цитрате свинца по Рейнольдсу, после чего просматривали в электронном микроскопе того же ПО и фотографировали наиболее информативные участки срезов. На полученных микрофотографиях описывали и анализировали ультроструктурные особенности клеток рака легких и окружающих тканей. Подсчитывали количество пациентов с опухолями различной гистологической дифференциации, у которых в капиллярных сосудах легкого наблюдался отек цитоплазмы эндотелиальных клеток, и определяли достоверность различий между группами с помощью точного критерия Фишера, используя пакет программ «Biostat».

Результаты

Изучение аденокарциномы (АК) легких показало, что характерной ее особенностью являлось образование железистых структур, окруженных базальной мембраной, с центральным просветом, в который выступали цитоплазматические ворсинки апикального отдела опухолевых клеток (ОК) (рис. 1 А). Ядра ОК имели извитой контур, глубокие инвагинации, содержали деконденсированный хроматин, крупные сетчатые ядрышки и цитоплазматические включения. Основной объем цитоплазмы занимали профили и цистерны шероховатой эндоплазматической сети (шЭПС) с содержанием различной консистенции, образующие иногда обширные полости, заполненные белковой субстанцией.

В некоторых клетках обнаруживалось множество набухших митохондрий, изредка

Рис. 1. Аденокарцинома легкого. А — железистая структура. Я — ядро; Яд — ядрышко; Пр — просвет железы; Ворс — ворсинки; Гр — гранулы; шЭПС — шероховатая эндоплазматическая сеть. Ув. ×8000. Б — клетка с плеоморфным ядром и двумя внутриклеточными просветами. ВКП — внутриклеточный просвет. Ув. ×8000



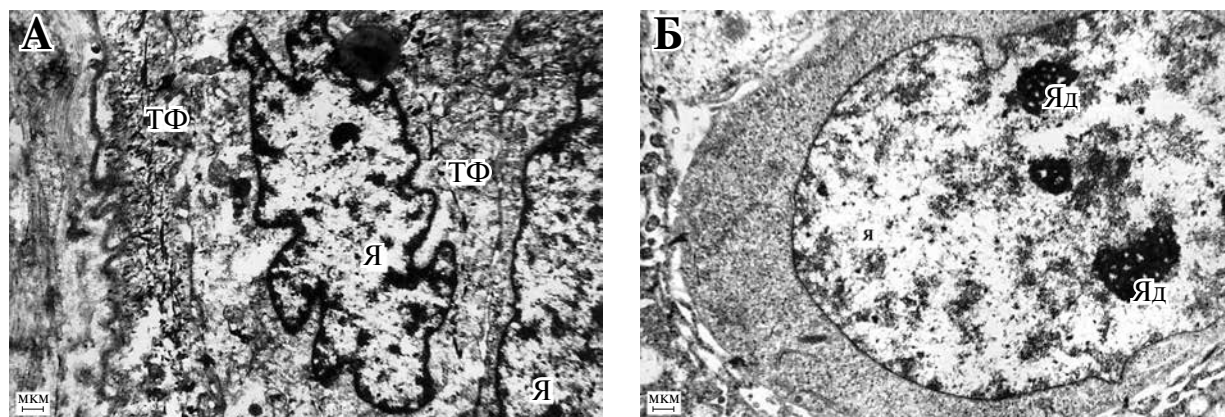


Рис. 2. Плоскоклеточный рак легкого. А – клетка с плейоморфным ядром и тонофибриллами в цитоплазме. ТФ – тонофибриллы. Ув. $\times 8000$. Б – недифференцированная клетка с цитоплазмой, заполненной свободными рибосомами и полисомами. Ув. $\times 8000$

выявлялся комплекс Гольджи. Подобный набор цитоплазматических органелл указывает на функцию клетки, связанную с процессами белкового синтеза. Клетки аденокарциномы проявляли также признаки секреторной активности, о чем свидетельствовало наличие гранул различного размера, строения и электронной плотности и присутствие внутриклеточных образований, напоминающих просвет железы, иногда выполненных ворсинками, иногда содержащих секреторный продукт и представляющих собой альтернативу просвета железы (рис. 1 Б). Ультраструктура клеток АК отражала, хотя и в искаженном виде, структурно-функциональное состояние клеток-предшественников этого вида рака. В опухолевой ткани выявлялись также темные, функционально неактивные ОК, имеющие ядра с конденсированным хроматином и вакуолизированную цитоплазму, а также крупные недифференцированные клетки, цитоплазма которых заполнена свободными рибосомами и полисомами с небольшим количеством других органелл: митохондрий, коротких профилей шЭПС, лизосом. Функция этих клеток заключается в процессах роста и деления. Возможно, они могут быть стволовыми клетками.

Другим гистологическим типом НМРЛ является плоскоклеточный рак (ПКР). Его клетки располагались группами и полями, причем иногда настолько обширными, что в них возникали участки некроза вследствие удаленности от питающих сосудов, находящихся в соединительной ткани. Следует отметить, что размер ОК значительно варьировал даже в пределах одной опухоли, а ядра отличались крайне разнообразным строением. Они бывали очень крупными и очень мелкими, округлыми и плейоморфными, светлыми и темными, могли содержать плотные или сетчатые ядрышки. Очевидно, это связано с теми мутациями, кото-

рые клетки претерпели в процессе онкогенеза. Главной ультраструктурной характеристикой этих ОК является присутствие в цитоплазме тонофибрилл, количество которых может варьировать в довольно широких пределах (рис. 2 А). Белково-синтезирующий аппарат клетки представлен преимущественно свободными рибосомами и полисомами, что характерно для клеток, продуцирующих белки для собственных нужд, в данном случае для построения тонофибрилл. В некоторых опухолях обнаруживались группы темных, функционально неактивных клеток и недифференцированные формы, обладающие свойствами стволовых клеток (рис. 2 Б).

У двух пациентов с гистологическим диагнозом «бронхоальвеолярная карцинома» опухоли состояли из клеток, имеющих признаки пневмоцитов II типа. Отличительными их чертами являлось присутствие в цитоплазме крупных гранул с ламеллярным содержимым, обладающим свойствами сурфактанта, что было доказано иммунологическими методами [13]. ОК однотипны, имели округлое ядро, в котором гетерохроматин располагался каймой вдоль ядерной мембраны и мелкими глыбками в нуклеоплазме (рис. 3). Ядрышко – электронноплотное, четко контурированное. Структура специфических гранул довольно разнообразна. Некоторые из них состояли из волокнистого вещества, в других находились электронноплотные тельца или липидные капли, которые могут содержать либо субстрат для синтеза сурфактанта, либо продукт его деградации. Иногда вместо ламеллярных структур в клетках выявлялись только крупные липиды. Белково-синтезирующий аппарат в одном случае представлен расширенными цистернами шЭПС, а в другом – свободными рибосомами и полисомами.

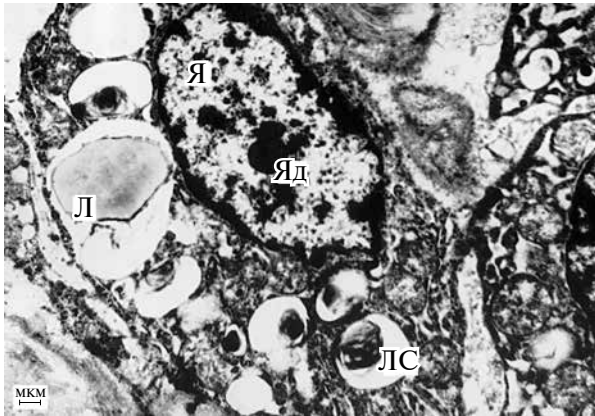
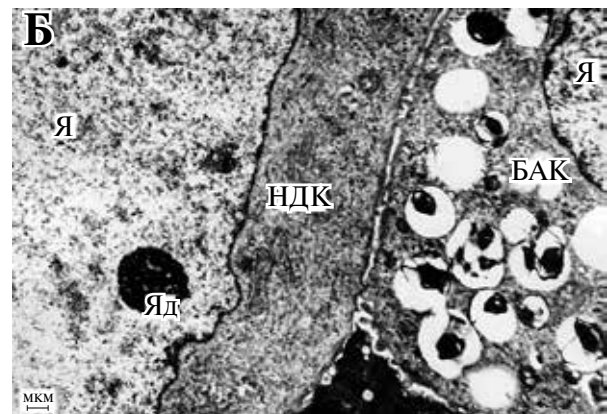
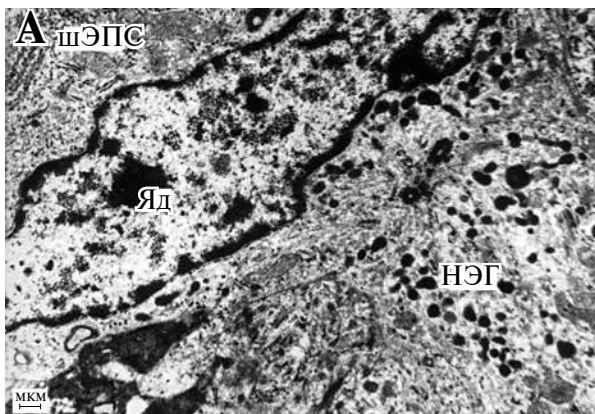


Рис. 3. Бронхоальвеолярная карцинома из клеток с признаками пневмоцитов II типа. Клетка с расширенными цистернами шЭПС и специфическими гранулами. ЛС – ламеллярные структуры в гранулах, Л – липид внутри гранулы. Ув. ×8000

Следует отметить, что в каждом из исследованных случаев НМРЛ опухолевая популяция имела свой индивидуальный набор ОК с разными ультраструктурными особенностями. Например, при АК в одних из них могли находиться секреторные гранулы, в других – ВК просветы, в третьих – только расширенные профили шЭПС и набухшие митохондрии. При ПКР гетерогенность может проявляться в наличии клеток и ядер разного размера, количестве тонофибрилл и т.п.

Проведенные исследования подтверждают также типичное для РЛ свойство гистологической гетерогенности, когда в опухоли среди клеток основного типа находятся ОК другого. Так, в одной из АК выявлялись группы ОК бронхоальвеолярной карциномы с признаками пневмоцитов II типа (рис. 4 А), а в другой – среди клеток ПКР обнаруживались отдельные клетки, имеющие ультраструктурные признаки нейроэндокринного рака, на что указывает наличие темных мелких гранул (рис. 4 Б).

Рис. 4. Гистологическая гетерогенность немелкоклеточного рака легких. А – Клетка нейроэндокринного рака среди клеток ПКР. НЭГ – нейроэндокринные гранулы. Ув. ×8000. Б – Клетка бронхоальвеолярной карциномы с признаками пневмоцитов II типа, в цитоплазме которой находятся гранулы сурфактанта, рядом с недифференцированной клеткой аденокарциномы. НДК – недифференцированная клетка аденокарциномы, БАК – клетка бронхоальвеолярной карциномы. Ув. ×8000



В одном случае с исходным гистологическим диагнозом ПКР в цитоплазме ОК одновременно с тонофибриллами находились крупные внутриклеточные просветы и профили шЭПС (рис. 5), что присуще аденокарциномам. В связи с этим диагноз был уточнен, и данная опухоль была отнесена к категории аденопластоклеточных карцином (АПКК). В результате распределение пациентов по группам в зависимости от диагноза приняло следующий вид: АК – 9 пациентов, ПКР – 6 пациентов, БАК с признаками пневмоцитов II типа – 2 пациента, АПКК – 1 пациент.

Исследование ткани, непосредственно окружающей опухоль, показало, что она состояла из сближенных или даже спрессованных альвеолярных перегородок и содержала элементы, их образующие: пневмоциты II типа, эластические волокна, капилляры, иногда участки альвеол с серозным содержимым, зажатые между перегородками. Также отмечалось присутствие значительного количества соединительнотканых структур, таких как коллагеновые волокна, фибробласты, тучные клетки, макрофаги; скопления лимфоцитов и плазматических клеток, нейтрофильные лейкоциты и сосуды собственной соединительной ткани.

Легкое, находящееся в удалении от опухолевого очага, часто визуально не отличается от нормального, но в действительности имеет значительные отклонения ультраструктуры. У большинства пациентов наблюдалось накопление коллагеновых волокон в интерстициальном пространстве альвеолярных перегородок вплоть до почти полного их зарастания. Довольно часто отмечалось также наличие в сосудах нейтрофильных лейкоцитов, появление в альвеолах серозной жидкости и эритроцитов, сопровождающееся увеличением количества макрофагов,

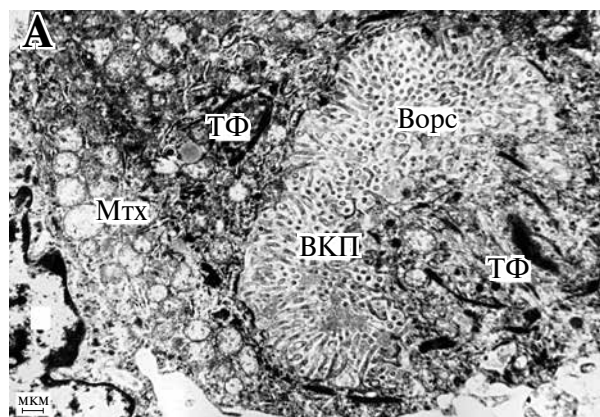


Рис. 5. Аденоплоскоклеточный рак легкого. Клетка, содержащая как тонофибриллы, так и внутриклеточный просвет, заполненный ворсинками. Ув. ×8000

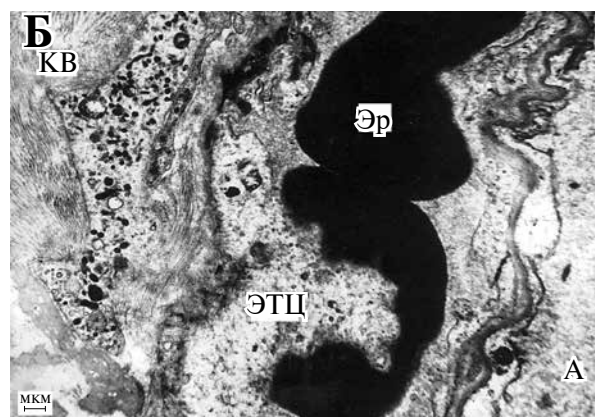


Рис. 6. Аденокарцинома легкого. Легкое вдали от опухолевого очага. Сосуд альвеолярной перегородки с отеком цитоплазмы эндотелиоцитов, серозная жидкость в просвете альвеолы, пучки коллагеновых волокон в интерстиции. ЭТЦ – эндотелиоцит, А – альвеола, Эр – эритроциты, КВ – коллагеновые волокна. Ув. ×8000

а также нарушения ультраструктуры эндотелиальных клеток, заключающиеся в выраженном отеке их цитоплазмы (рис. 6).

В связи с этим особое внимание в данной работе было уделено изучению сосудов в микроокружении опухоли, в ткани, ее окружающей, и в альвеолярных перегородках легкого, расположенного на достаточном удалении от опухолевого очага. Было подсчитано число случаев наличия отека цитоплазмы эндотелиоцитов в сосудах этих тканей у пациентов с различными гистологическими диагнозами (таблица).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают возможность с помощью электронномикроскопических исследований выявить внутриопухолевую гетерогенность гистологических типов опухолей при НМРЛ и внести уточнения в диагностику. Установлены также индивидуальные ультраструктурные особенности каждой опухоли не только по морфологическим признакам, но и по функции их клеток.

Для тканей легких, на фоне которых развивается опухоль, характерны как явления фи-

броза, так и воспаления. Подобные изменения могут иметь двойную природу. С одной стороны, именно изначальные нарушения в легких могут быть одной из причин возникновения новообразований, на что указывают данные о том, что рак часто развивается на фоне воспаления и фиброза [14, 15]. С другой стороны, и опухоль может оказывать свое влияние на легкие хотя бы своей способностью продуцировать различные факторы, в том числе и влияющие на структурно-функциональное состояние сосудов, такие как, например, фактор роста эндотелия (VEGF) [6]. Анализ ультраструктуры эндотелиальных клеток позволил обнаружить зависимость их состояния от гистологического типа опухоли-хозяина.

Причина этого феномена может крыться не столько в морфологическом строении опухоли, сколько в видах белкового синтеза в клетках новообразований различной гистологической дифференциации. Так, синтез для нужд самой клетки обеспечивается свободными рибосомами и полисомами, как это наблюдается в клетках ПКР, и синтезированный продукт не поступает вовне. В выработке белкового продукта «на экспорт», как в АК, принимают участие такие органеллы, как шЭПС и комплекс Гольджи, а

Таблица

Наличие отека цитоплазмы эндотелиоцитов капиллярных сосудов легких при различных гистологических типах НМРЛ

Гистотип опухоли	Число случаев, n	Наличие отека, n	Отсутствие отека, n	Сравнение с группой АК, P _{ткф}
Аденокарцинома	9	9	0	—
Плоскоклеточный рак	6	1	5	0,002
Бронхоальвеолярная карцинома	2	1	1	0,182
Аденоплоскоклеточный рак	1	1	0	—

Примечание: P_{ткф} – уровень доверительной вероятности по точному критерию Фишера.

выведение может происходить двумя путями. Одним из них является экзоцитоз — процесс непосредственного выведения секреторного продукта, заключенного в везикулы через плазматическую мембрану. При другом пути секреции предшествует его накопление в гранулах с последующим освобождением либо в просвет железы, либо во внутриклеточный просвет. Очевидно, что клетки, не обладающие комплексом органелл, функцией которых является синтез и секреция белковых веществ, вряд ли могут влиять на ткань, окружающую опухоль. Это подтверждается наблюдениями в двух случаях бронхоальвеолярной карциномы. В клетках одной из них обнаруживается развитая шЭПС, чему соответствует наличие отека цитоплазмы эндотелиоцитов (ЭТЦ) капиллярных сосудов легких. В другой опухоли клетки содержат лишь свободные рибосомы и полисомы, а отек цитоплазмы ЭТЦ отсутствует.

Имеющиеся в литературе данные [9], свидетельствуют о том, что при лечении НМРЛ ингибиторами ангиогенеза наблюдается отсутствие положительного результата такой терапии при плоскоклеточном раке. Это может быть связано с тем, что клетки ПКР не способны к синтезу белков на экспорт, в том числе, очевидно, и факторов, стимулирующих ангиогенез, например VEGF. На такую возможность могут указывать также сведения, что в клинических испытаниях при анализе 5386 пациентов НМРЛ установлено, что «собранных данных недостаточно для определения прогностического значения VEGF у пациентов с плоскоклеточными карциномами легких» [16].

Выводы

1. Подтверждена возможность точной диагностики гистологической дифференциации опухолей НМРЛ и выявления внутриопухолевой гетерогенности гистологических типов НМРЛ с помощью электронной микроскопии.

2. Обнаружены индивидуальные ультраструктурные особенности ОК в каждом из случаев НМРЛ, связанные, очевидно, с различными генетическими нарушениями в исходных раковых клетках, являющихся родоначальниками данной опухолевой линии.

3. Установлено, что в тканях, окружающих опухоль, и легком, находящемся в удалении, эндотелиоциты сосудов имеют отчетную цитоплазму в 100 % случаев аденокарциномы и только в 16,7 % случаев ПКР.

4. Клетки ПКР и АК обладают различными наборами органелл, обеспечивающих синтез белковых веществ либо для собственных нужд

клетки, либо для последующего выведения их за пределы клетки.

5. Предположено, что отсутствие в опухолевых клетках набора ультраструктурных органелл, ответственных за процессы синтеза секреторных белков и их выведения из клетки, может приводить к невозможности этих клеток вырабатывать факторы, влияющие на взаимоотношения с микроокружением.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Михайлович ЮЙ, Горох ЄЛ, Рижов АЮ, Сумкіна ОВ, и др. Рак в Україні 2013-2014. *Бюл Нац Канцер-реєстру України*. 2015;(16). 104 с.
2. Mountzios G, Dimopoulos MA, Soria JC, Sanoudou D, Papadimitriou CA. Histopathologic and genetic alterations as predictors of response to treatment and survival in lung cancer: a review of published data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Aug;75(2):94-109. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.10.002.
3. Тюляндин СА, Полоцкий БЕ. Тактика лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии. *Практ Онкология*. 2006;7(3):161-69.
4. Tufman AI, Huber RM. Biological markers in lung cancer: a clinician's perspective. *Cancer Biomark*. 2010;6(3-4):123-35. doi: 10.3233/CBM-2009-0124.
5. Имянитов ЕН. Общие представления о таргетной терапии. *Практ Онкология*. 2010;11(3):123-30.
6. Jin E, Fujiwara M, Nagashima M, Shimizu H, Ghazizadeh M, Pan X, et al. Aerogenous spread of primary lung adenocarcinoma induces ultrastructural remodeling of the alveolar capillary endothelium. *Hum Pathol*. 2001 Oct;32(10):1050-58.
7. Жуков НВ. Современное состояние антиангиогенной терапии. Целевая терапия без мишени? *Практ Онкология*. 2007;8(3):164-72.
8. Wood SL, Pernemalm M, Crosbie PA, Whetton AD. The role of the tumor-microenvironment in lung cancer-metastasis and its relationship to potential therapeutic targets. *Cancer Treat Rev*. 2014 May;40(4):558-66. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.10.001.
9. Bombí JA, Martínez A, Ramírez J, Grau JJ, Nadal A, Fernández PL, et al. Ultrastructural and molecular heterogeneity in non-small cell lung carcinomas: study of 110 cases and review of the literature. *Ultrastruct Pathol*. 2002 Jul-Aug;26(4):211-8.
10. Fisseler-Eckhoff A. Prognostic factors in histopathology of lung cancer. *Front Radiat Ther Oncol*. 2010;42:1-14. doi: 10.1159/000262457.
11. Leong AS. The relevance of ultrastructural examination in the classification of primary lung tumours. *Pathology*. 1982 Jan;14(1):37-46.
12. Harris JR, ed. Electron microscopy in biology. In the practical approach series. Richwood D, Hames BD, series editors. New York, US: Oxford University Press; 1991. 308 p.

13. Tsutahara S, Shijubo N, Hirasawa M, Honda Y, Satoh M, Kuroki Y, et al. Lung adenocarcinoma with type II pneumocyte characteristics. *Eur Respir J*. 1993 Jan;6(1):135-7.

14. Gomes M, Teixeira AL, Coelho A, Araújo A, Medeiros R. The role of inflammation in lung cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;816:1-23. doi: 10.1007/978-3-0348-0837-8_1.

15. Königshoff M. Lung cancer in pulmonary fibrosis: tales of epithelial cell plasticity. *Respiration*. 2011;81(5):353-8. doi: 10.1159/000326299.

16. Zhan P, Wang J, Lv XJ, Wang Q, Qiu LX, Lin XQ, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with lung can-

cer: a systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2009 Sep;4(9):1094-103. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181a97e31.

Адрес для корреспонденции

61024, Украина, г. Харьков,
пр-т Ленина, д. 4,
Харьковского национального
медицинского университета,
кафедра онкологии,
тел. раб.: +38 057 704-10-69,
e-mail: stanislav.basylaishvili@gmail.com,
Басилайшвили Станислав Юрьевич

Сведения об авторах

Лукашова О.П., к.б.н., руководитель группы электронной микроскопии отдела клинической радиобиологии ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины».

Стариков В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Харьковского национального медицинского университета.

Басилайшвили С.Ю., аспирант 3-го года обучения

кафедры онкологии Харьковского национального медицинского университета.

Белый А.Н., к.м.н., доцент кафедры онкологии Харьковского национального медицинского университета.

Тесленко И.Н., лаборант группы электронной микроскопии отдела клинической радиобиологии ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины».

Поступила 20.11.2015 г.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

18-19 мая 2016 года в г. Ярославле, Российская Федерация
состоится IX ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ОБЩИХ ХИРУРГОВ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Программные вопросы конференции:

1. Перитонит: классика и современное состояние проблемы
2. Преподавание хирургии.
3. Секция молодых ученых «Новые технологии в хирургии».

Президент Ассоциации общих хирургов РФ,
академик РАН, профессор

В.К. Гостищев

Контакты:

заведующий кафедрой общей хирургии
Ярославского государственного медицинского университета
профессор Ларичев Андрей Борисович
e-mail: larich-ab@mail.ru