

Экспрессия цитокератинов реактивно измененного цилиндрического реснитчатого эпителия синоназального тракта при хронических воспалительных процессах

А.А. Бахтин¹, Е.Л. Туманова²

¹ ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Введение. В настоящее время крайне мало работ, посвященных изменениям многорядного реснитчатого цилиндрического эпителия (МРЦЭ) синоназального тракта при хронических воспалительных процессах, в частности при базальноклеточной гиперплазии, являющейся аналогом дисплазии различной степени тяжести многослойного плоского неороговевающего эпителия. Изучение изменений МРЦЭ может уточнить гистогенез эпителиальных опухолей синоназального тракта, в том числе синоназальных папиллом. Цель исследования – иммуногистохимическая характеристика пролиферативного потенциала и экспрессии различных цитокератинов покровного эпителия на участках с базальноклеточной гиперплазией при хроническом неспецифическом воспалительном процессе.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся операционный материал, полученный от 567 пациентов с диагнозами «хронический полипозный риносинусит» и «воспалительный полип». Иммуногистохимическое исследование проведено в 20 случаях с использованием панели антител к Ki-67, Stathmin, Cytokeratin 7, Cytokeratin 10/13, Cytokeratin 14, Cytokeratin 17, Cytokeratin 18, Cytokeratin 19. **Результаты.** При окрашивании гематоксилином и эозином в 74% случаев (419 наблюдений) отмечалась базальноклеточная гиперплазия различной степени выраженности, в 13% (73 наблюдения) базальноклеточная гиперплазия сочеталась с очагами плоскоклеточной метаплазии. Выделено четыре морфологических варианта изменений эпителиального пласта: слабо выраженная, умеренно выраженная и выраженная гиперплазия базальных клеток, участки плоскоклеточной метаплазии с характерным цитокератиновым профилем.

Заключение. Одновременная экспрессия цитокератинов на участках с выраженной гиперплазией базальных клеток, характерных как для однослойного, так и для многослойного эпителия, позволяет рассматривать данные зоны как наиболее вероятные для развития разных эпителиальных опухолей синоназального тракта, в том числе различных типов синоназальных папиллом.

Ключевые слова: базальноклеточная гиперплазия, синоназальная папиллома, многорядный цилиндрический реснитчатый эпителий

Для корреспонденции: Артур Александрович Бахтин. E-mail: lor-pathology@yandex.ru

Для цитирования: Бахтин А.А., Туманова Е.Л. Экспрессия цитокератинов реактивно измененного цилиндрического реснитчатого эпителия синоназального тракта при хронических воспалительных процессах. Клини. эксп. морфология. 2023;12(2):14–24. DOI: 10.31088/СЕМ2023.12.2.14-24.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 23.09.2022. Получена после рецензирования 01.11.2022. Принята в печать 12.12.2022.

Cytokeratin expression in reactive cylindrical ciliated epithelium of the sinonasal tract in chronic inflammation

A.A. Bakhtin¹, E.L. Tumanova²

¹ National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Currently, there are limited papers on changes in the pseudostratified ciliated columnar epithelium of the sinonasal tract in chronic inflammatory processes, particularly in basal cell hyperplasia. The latter is similar to dysplasia of varying severity of the stratified squamous nonkeratinized epithelium. Studying of changes in the pseudostratified ciliated columnar epithelium can clarify the histogenesis of various

epithelial tumors of the sinonasal tract, including sinonasal papillomas. The research is aimed at studying the cytokeratin profile of reactive cylindrical ciliated epithelium in a chronic nonspecific inflammatory process. *Materials and methods.* We analyzed surgical materials obtained from 567 patients diagnosed with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. We performed an immunohistochemical study in 20 cases using the panel of antibodies to Ki-67, Stathmin, Cytokeratin 7, Cytokeratin 10/13, Cytokeratin 14, Cytokeratin 17, Cytokeratin 18, and Cytokeratin 19.

Results. Using hematoxylin and eosin staining, we detected basal cell hyperplasia of different severity in 74% (419 cases). In 13% (73 cases), basal cell hyperplasia was combined with foci of squamous metaplasia. Based on the results, we identified 4 types of morphological changes in the epithelial layer with a specific cytokeratin profile: mild basal cell hyperplasia, moderate basal cell hyperplasia, severe basal cell hyperplasia, and areas of squamous metaplasia.

Conclusion. Simultaneous expression of cytokeratins in the areas with severe hyperplasia of basal cells, specific for both simple and compound epithelia, allows us to consider this area to have the highest potential for the development of various epithelial tumors of the sinonasal tract, including various types of sinonasal papillomas.

Keywords: basal cell hyperplasia, sinonasal papilloma, pseudostratified columnar ciliated epithelium

Corresponding author: Arthur A. Bakhtin. E-mail: lor-pathology@yandex.ru

For citation: Bakhtin A.A., Tumanova E.L. Cytokeratin expression in reactive cylindrical ciliated epithelium of the sinonasal tract in chronic inflammation. Clin. exp. morphology. 2023;12(2):14–24 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.14-24.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 23.09.2022. **Received in revised form** 01.11.2022. **Accepted** 12.12.2022.

Введение

В настоящее время существует множество признанных гистологических градаций диспластических и реактивных состояний эпителиального пласта в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, выстланных многослойным плоским неороговевающим эпителием [1], позволяющих проследить трансформацию эпителиального пласта от реактивных изменений через диспластические до опухолевых. Тем не менее пока еще крайне мало работ, посвященных изменениям многоядного реснитчатого цилиндрического эпителия (МРЦЭ) области синоназального тракта при хронических воспалительных процессах.

В руководстве Д.И. Головина и И.В. Двораковской приводится классификация полипов: простые, сосудистые, железистые, переходноклеточные и эпидермоидные [2]. Сравнивая строение полипов, эти специалисты проследили, как изменяется структура эпителиального пласта и как в итоге вместо полипов начинают формироваться инвертированные папилломы. Согласно описанию, одна часть полипов покрыта дифференцированным МРЦЭ, другая может быть представлена многослойным плоским и переходным эпителием.

Изначально термин «переходный эпителий» в контексте верхних дыхательных путей является ошибочным. В принятой международной гистологической терминологии [3] переходным называют эпителий, выстилающий мочевого пузыря, мочеточники. Применительно к верхним дыхательным путям точнее говорить о транзитном эпителии как переходной форме от плюрипотентных базальных клеток через формирование регенерационной бластемы в более дифферен-

цированный респираторный или многослойный плоский. Еще в 1939 году В.Г. Гаршин [4] рассматривал транзитный эпителий как пример не метаплазии, а ателеплазии, то есть не дошедшей до конца дифференцировки. МРЦЭ, пройдя транзитную стадию в виде переходного эпителия, может подвергнуться истинной плоскоклеточной метаплазии. Таким образом, гистогенез переходного эпителия можно представить как незавершенную дифференцировку ателепластического эпителия. Появлению же регенерационной бластемы, то есть формированию ателепластического эпителия, должно предшествовать повреждение респираторного эпителия, например, при хроническом воспалительном процессе.

В пользу возможной трансформации воспалительных полипов в инвертированные папилломы говорят следующие гистологические находки: J.H. Yoon et al. [5], S. Kaza et al. [6] сообщают о сочетании клинических и патоморфологических признаков воспалительных полипов и инвертированных папиллом у пациентов, оперированных по поводу инвертированной папилломы, а W. Garavello и R.M. Gaini [7] проследили частоту гистологически подтвержденных инвертированных папиллом у пациентов, перенесших ранее повторные полипотомии носа.

В последние годы предпринята попытка показать роль воспалительного процесса в развитии инвертированных папиллом путем усиления пролиферации клеток покровного эпителия [8]. Существует ряд работ, демонстрирующих разницу в клинической и морфологической картине синоназальных папиллом и воспалительных полипов как двух самостоятельных несвязан-

ных нозологических единиц [9, 10]. Однако до сих пор остается открытым вопрос о возможных изменениях эпителиальной выстилки синоназального тракта при хронических воспалительных процессах, в частности возможности воспалительных полипов трансформироваться в синоназальные папилломы через переходные формы изменений эпителиального пласта.

Одной из характеристик в оценке диспластических изменений эпителиального пласта дыхательного тракта является базальноклеточная гиперплазия, которая характеризуется наличием трех и более слоев базальных клеток вследствие их пролиферации [11, 12]. Цель нашего исследования – иммуногистохимическая характеристика пролиферативного потенциала и экспрессии различных цитокератинов покровного эпителия и на участках с базальноклеточной гиперплазией при хроническом неспецифическом воспалительном процессе.

Материалы и методы

С учетом того, что неосложненные хронические воспалительные процессы синоназального тракта, как правило, лечат консервативно, наиболее доступной и удобной моделью для изучения изменений МРЦЭ является биопсийный материал, полученный от пациентов с диагнозами «полипозный риносинусит» и «воспалительный полип». Объектом исследования являлся операционный материал, полученный от 567 пациентов за период 2019–2022 годов (мужчины:женщины – 1,4:1, диапазон возраста 31–64 лет, медиана 48 лет). Основной жалобой пациентов было затрудненное носовое дыхание. Во всех случаях от пациентов получено письменное информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе. Материал фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 12 часов с дальнейшим изготовлением парафиновых блоков по стандартной методике. С помощью микротомы Thermo Scientific HM 340E (Thermo Scientific, США) получали серийные срезы толщиной 5–6 мкм, монтировали их на стекла с адгезивным покрытием (Menzel, Германия). Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином Y по стандартному протоколу. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проведено в 20 случаях. ИГХ исследование выполнено автоматизированным методом на иммуногистостейнере Ventana BenchMark GX (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием системы визуализации ultraView Universal DAB Detection Kit (Ventana Medical Systems Inc., США). Использованы следующие моноклональные антитела: Ki-67 (клон MIB-1, Dako, Дания), Stathmin (клон EP247, Epitomics, США), Cytokeratin 7 (клон RN7, Dako, Дания), Cytokeratin 10/13 (клон DE-K13, Dako, Дания), Cytokeratin 14 (клон LL002, Dako, Дания), Cytokeratin 17 (клон E-3, Dako, Дания), Cytokeratin 18 (клон DC 10, Dako, Дания), Cytokeratin 19 (клон RCK108, Dako, Дания). Все антитела были представлены в виде концентратов и разведены согласно инструкции производителя.

ИГХ реакцию с различными цитокератинами оценивали качественно («–» отрицательная реакция, «+» положительная реакция). На участках эпителиального пласта с положительной реакцией также оценивали интенсивность экспрессии полуколичественным методом: слабая, умеренная и выраженная интенсивность окрашивания.

Индекс пролиферативной активности (Ki-67) определяли, вычисляя соотношение окрашенных и неокрашенных ядер на 500 клеток в пяти репрезентативных полях зрения при $\times 400$ [13]. Для оценки реакции с антителами к Stathmin определяли процент клеток с цитоплазматическим окрашиванием на 500 клеток в пяти полях зрения при $\times 400$.

Статистический анализ цифровых показателей выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Данные были представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q_1 – Q_3). Оценку достоверности различий проводили с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса, z-теста с поправкой на множественные сравнения. Для оценки взаимосвязи между пролиферативной активностью и экспрессией Stathmin применялся корреляционный анализ Спирмена. Различия между показателями считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При рутинном окрашивании гематоксилином и эозином в 74% случаев ($n=419$) отмечалась разной степени выраженности базальноклеточная гиперплазия, в 13% ($n=73$) базальноклеточная гиперплазия сочеталась с очагами плоскоклеточной метаплазии. Проведенный анализ позволил выделить четыре морфологических варианта изменений эпителиального пласта синоназального тракта при хроническом воспалении.

1. Слабо выраженная гиперплазия базальных клеток (рис. 1 А).
2. Умеренно выраженная гиперплазия базальных клеток (рис. 1 В).
3. Выявленная гиперплазия базальных клеток (рис. 1 С).
4. Участки плоскоклеточной метаплазии (рис. 1 D).

Наибольший интерес представляла выраженная гиперплазия базальных клеток, которая, по нашему мнению, может быть потенциальной зоной для формирования синоназальных папиллом и других эпителиальных опухолей синоназального тракта.

При светооптическом исследовании в МЦРЭ синоназального тракта на большем протяжении можно различить четыре основных типа клеток: базальные, вставочные, реснитчатые, бокаловидные. Экспрессия цитокератинов (рис. 2) для данного вида эпителия представлена в таблице 1.

Участки МРЦЭ со слабо выраженной гиперплазией базальных клеток характеризовались сохранением основных клеточных компонентов эпителиального пласта, свойственных респираторному эпителию:

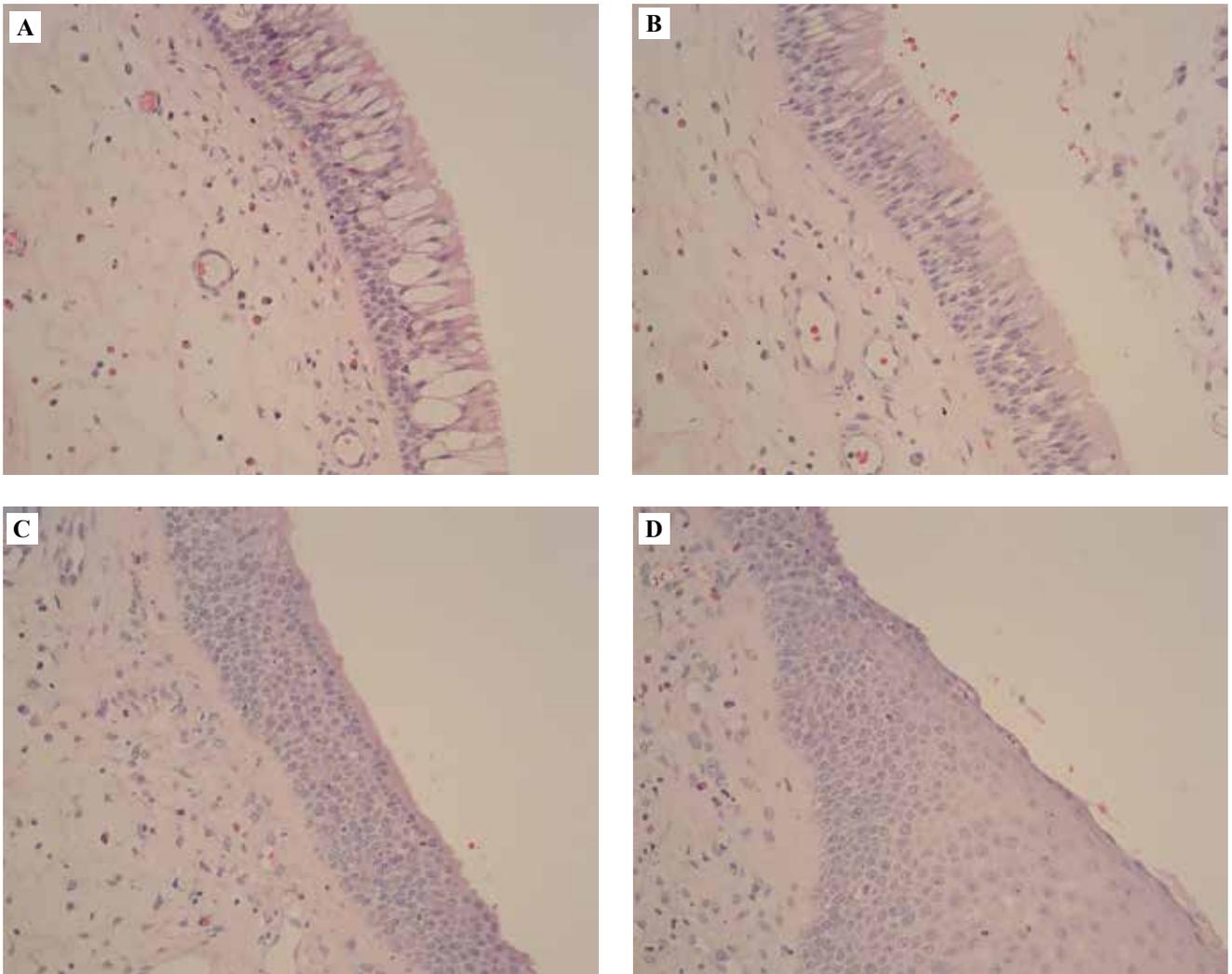


Рис. 1. Разная степень выраженности базальноклеточной гиперплазии покровного эпителия синоназального тракта при хронических неспецифических воспалительных процессах.
 А – слабо выраженная, В – умеренно выраженная, С – выраженная, D – плоскоклеточная метаплазия. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 1. Basal cell hyperplasia of various severity in the sinonasal tract epithelium in chronic nonspecific inflammation.
 A – mild, B – moderate, C – severe, D – squamous metaplasia. H&E stain, $\times 200$

Таблица 1 | Table 1

**Распределение различных типов цитокератинов в многоярком реснитчатом цилиндрическом эпителии |
 Cytokeratin distribution in pseudostratified columnar ciliated epithelium**

Тип клеток Cell type	CK7	CK10/13	CK14	CK17	CK18	CK19
Базальные Basal cells	–	–	–	+	+	+
Вставочные Intermediate cells	+	–	–	–	+	+
Бокаловидные Goblet cells	+	–	–	–	+	+
Реснитчатые Ciliated cells	+	–	–	–	+	+

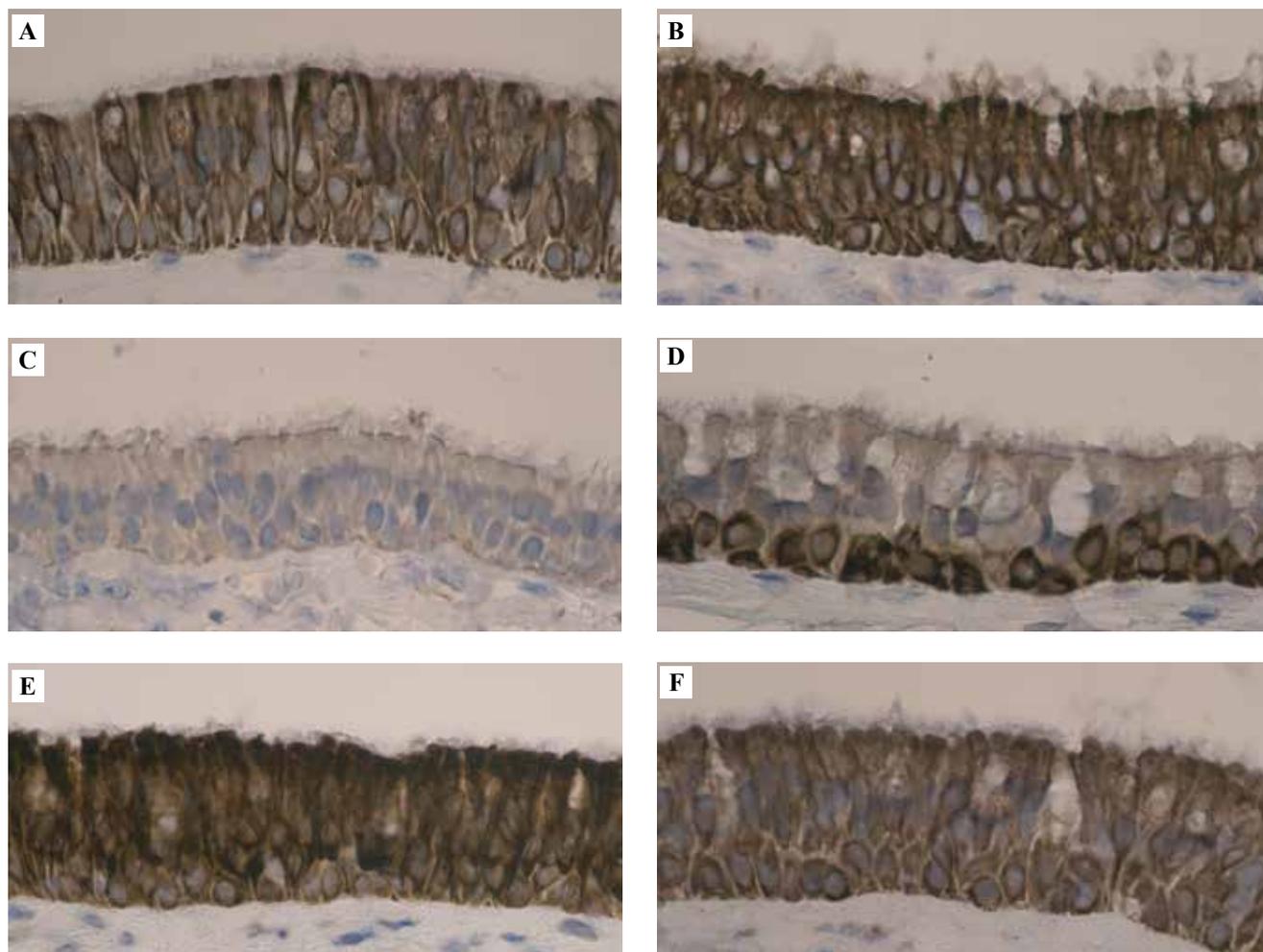


Рис. 2. Распределение разных типов цитокератинов в многорядном реснитчатом цилиндрическом эпителии. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к СК 7 (А), СК 8 (В), СК 14 (С), СК17 (D), СК18 (Е), СК19 (F). $\times 400$

Fig. 2. Distribution of various cytokeratin types in stratified ciliated columnar epithelium. IHC assay with antibodies to CK 7 (A), CK 8 (B), CK 14 (C), CK17 (D), CK18 (E), and CK19 (F). $\times 400$

базальные, парабазальные и реснитчатые клетки, но с визуальным увеличением количества и объема бокаловидных клеток и незначительным увеличением количества базальных эпителиоцитов, составляющих не более 1/3 от толщины эпителиального пласта. Показатели пролиферативной активности (индекс Ki-67) эпителиального пласта на всех участках гиперплазии не отличались от показателей неизмененного эпителия и варьировали от 1 до 3%, Me=2 (табл. 2). Цитокератиновые профили участков со слабо выраженной гиперплазией базальных клеток и неизмененного эпителия практически не различались.

В МРЦЭ с умеренной гиперплазией базальных клеток реснитчатые эпителиоциты сохранялись, однако значительно снижалось количество бокаловидных клеток. Слой базальных клеток составлял уже 2/3 от общей толщины эпителиального пласта. Отмечались фокальные участки (так называемые горячие точки) статистически не значимого увеличения числа Ki-67 поло-

жительных клеток по сравнению с участками МРЦЭ без визуальных признаков базальноклеточной гиперплазии (рис. 3 А). Проллиферативный индекс составлял от 1 до 4%, Me=2 (табл. 2). На участках с выраженной гиперплазией базальных клеток выявлено полное отсутствие бокаловидных клеток. Реснитчатые эпителиоциты сохранялись, при этом их ядра были смещены к апикальному полюсу клетки. Базальные эпителиоциты замещали практически всю толщу эпителиального пласта.

На участках с выраженной гиперплазией базальных клеток выявлялось резкое повышение пролиферативной активности со значениями от 80 до 95%, Me=89,5 (рис. 3 В, табл. 2). При этом Ki-67 позитивные клетки занимали всю толщу эпителиального пласта. Участки плоскоклеточной метаплазии характеризовались полным замещением многорядного цилиндрического реснитчатого эпителия на многослойный плоский неороговевающий с отличающейся его гистоархитектоникой.

Таблица 2 | Table 2

Уровень пролиферативного потенциала по Ki-67 и экспрессии Stathmin на различных участках МЦЭ с базальноклеточной гиперплазией и плоскоклеточной метаплазией | The level of proliferative potential for Ki-67 and Stathmin expression in different areas of pseudostratified ciliated columnar epithelium with basal cell hyperplasia and squamous metaplasia

Группы Groups	Проллиферативный потенциал по Ki-67 Proliferative potential by Ki-67 Me (Q1; Q3)	Значения экспрессии Stathmin Stathmin expression values Me (Q1; Q3)
Слабо выраженная ГБК Mild BCH (n=20) 1	2,00 (1,5; 2,5)	9,50 (9,0; 11,0)
Умеренно выраженная ГБК Moderate BCH (n=20) 2	2,00 (1,0; 3,0)	9,00 (8,5; 10,5)
Выраженная ГБК Severe BCH (n=20)	89,50 (87,5; 93,0)	93 (89; 95)
Плоскоклеточная метаплазия Squamous metaplasia (n=20) 3	10,00 (9,0; 11,5)	20,50 (18,0; 24,0)
Тест Краскела–Уоллиса Kruskal–Wallis test (n=80) 4	H=67,65 p<0,001	H= 67,11 p<0,001
p-значение попарных сравнений z-тестом с поправкой на множественные сравнения p-value of pairwise comparisons by z-test adjusted to multiple comparisons	P ₁₋₂ = 1,00 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,05	P ₁₋₂ = 1,00 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,05

ГБК – гиперплазия базальных клеток. p<0,05 – статистически значимые различия | BCH – basal cell hyperplasia. p<0.05 – statistically significant differences

В зонах с плоскоклеточной метаплазией Ki-67-позитивные клетки располагались в базальном слое метаплазированного эпителия, пролиферативный индекс составлял от 6 до 14%, Me=10 (табл. 2, рис. 3 С).

Цитоплазматическая экспрессия Stathmin возрастала по мере увеличения выраженности гиперплазии, как и индекс пролиферативной активности по Ki-67 (табл. 2, рис. 3 D–F).

Наиболее высокая экспрессия Stathmin (Me=93,0 [89,0; 95,0]) отмечалась на участках с выраженной базальноклеточной гиперплазией (табл. 2, рис. 3 E). Данная зона обладала наибольшей пролиферативной активностью по Ki-67, достигая практически от 80 до 95% (Me=89,50 [87,5; 93,0]), что также коррелирует с повышенной цитоплазматической экспрессией Stathmin (Me=93,0 [89,0; 93,0]) (коэффициент Спирмена, r=0,54; p=0,005).

В норме Cytokeratin 7 экспрессируется во всех клетках эпителиального пласта МЦЭ, за исключением базальных эпителиоцитов. На участках с умеренной и выраженной гиперплазией базальных клеток отмечалась гиперплазия иммунонегативных базальных эпителиоцитов (рис. 4 А). Участок плоскоклеточной

метаплазии также на всем протяжении был иммунонегативен к данному маркеру.

МЦЭ проявлял негативную реакцию с антителами к Cytokeratin 10/13. Однако на участке с выраженной гиперплазией базальных клеток отмечалось появление групп эпителиоцитов с иммунопозитивной реакцией на Cytokeratin 10/13 (рис. 4 В). Экспрессия данного маркера носила неравномерный характер, наиболее интенсивную реакцию наблюдали в клетках парабазального и поверхностного слоев эпителиального пласта. Участки плоскоклеточной метаплазии были иммунопозитивны к Cytokeratin 10/13, за исключением базальных клеток.

На участках со слабой и умеренной гиперплазией базальных клеток МЦЭ на всем протяжении не давал реакции с антителами к Cytokeratin 14. При этом его экспрессия проявлялась в группе с выраженной гиперплазией базальных клеток (рис. 4 С), а также по всей толщине метаплазированного эпителия.

В базальных клетках респираторного эпителия проявлялась яркая ИГХ реакция с антителами к Cytokeratin 17. На участках с выраженной гиперплазией

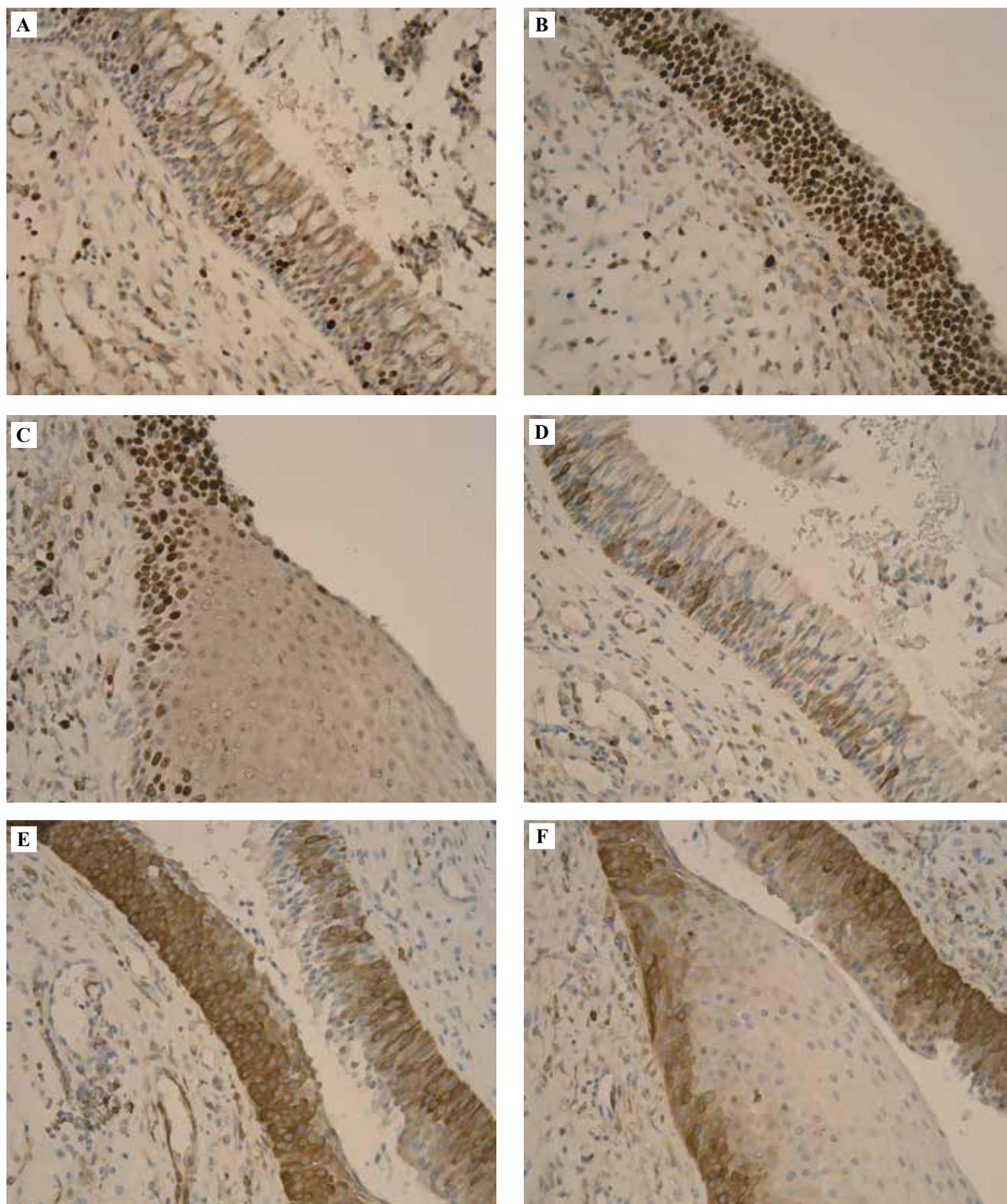


Рис. 3. Распределение Ki-67 и Stathmin в эпителиальном пласте синоназального тракта при хронических воспалительных процессах. А, D – зоны эпителиального пласта с картиной умеренной гиперплазии базальных клеток. В, Е – зоны эпителиального пласта с картиной выраженной гиперплазии базальных клеток. С, F – зоны эпителиального пласта с картиной плоскоклеточной метаплазии. ИГХ окрашивание с антителами к Ki-67 (А–С) и Stathmin (D–F). ×200

Fig. 3. Ki-67 and Stathmin expression in the epithelial layer of the sinonasal tract in chronic inflammatory processes.

A, D – the epithelial layer with moderate hyperplasia of basal cells. B, E – the epithelial layer with a pattern of severe hyperplasia of basal cells. C, F – the epithelial layer with squamous metaplasia. A–C – IHC assay with antibodies to Ki-67 (A–C) and Stathmin (D–F). ×200

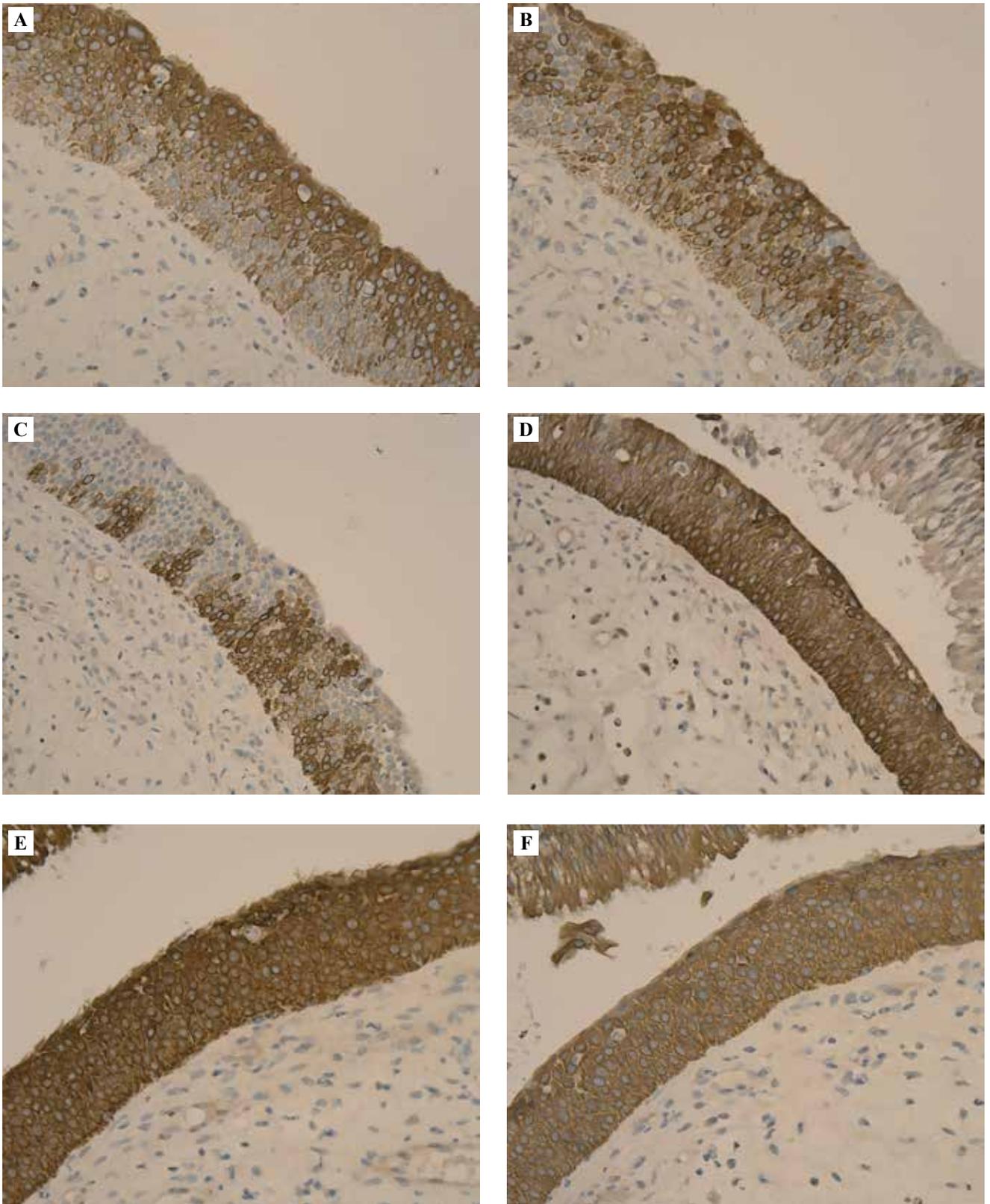


Рис. 4. Экспрессия цитокератинов на участках с картиной выраженной гиперплазии базальных клеток МРЦЭ.

ИГХ окрашивание с антителами к СК 7 (А), СК 10/13 (В), СК 14 (С), СК17 (D), СК18 (E), СК19 (F). ×400

Fig. 4. Cytokeratin expression in the areas with severe basal cell hyperplasia in the pseudostratified columnar ciliated epithelium.

IHC assay with antibodies to CK 7 (A), CK 10/13 (B), CK 14 (C), CK17 (D), CK18 (E), and CK19 (F). ×400

базальных клеток, а также в зонах с плоскоклеточной метаплазией эпителиальный пласт был иммунопозитивен по всей толще, с незначительным ослаблением интенсивности реакции на участках с плоскоклеточной метаплазией (рис. 4 D).

Во всем эпителиальном пласте многорядного цилиндрического реснитчатого эпителия с любой выраженностью базальноклеточной гиперплазии наблюдали интенсивную ИГХ реакцию на Cytokeratin 18 (рис. 4 E). На участках плоскоклеточной метаплазии отмечали снижение интенсивности реакции с сохранением очагов полигональной формы с более выраженной экспрессией Cytokeratin 18.

Экспрессия Cytokeratin 19 также выявлена во всем эпителиальном пласте многорядного цилиндрического реснитчатого эпителия. На участках плоскоклеточной метаплазии наблюдали общее снижение интенсивности реакции с сохранением очагов полигональной формы с более выраженной экспрессией Cytokeratin 19, расположенных, как правило, парабазально (рис. 4 F).

Обсуждение

Наше исследование показывает, что эпителиальная выстилка синоназального тракта при хроническом неспецифическом воспалительном процессе может иметь различную степень выраженности гиперплазии базальных клеток. Границы между указанными зонами, как правило, были четкие. Установлено, что зона выраженной гиперплазии базальных клеток практически полностью утрачивает citoархитектонику эпителиального пласта, свойственную эпителиальной выстилке синоназального тракта. При ИГХ исследовании в этих зонах по всей толще эпителиального пласта выявлено изменение цитокератинового профиля по сравнению с нормальным покровным эпителием полости носа и околоносовых пазух, который отличался повышенной экспрессией цитокератина 5, типичной для базальных клеток, и цитокератина 10/13, характерной для клеток плоского эпителия.

Stathmin – эволюционно консервативный белок, участвующий в регулировке динамики микротрубочек, необходимый в том числе и для формирования веретен деления, участвующих в митозе. Воздействуя на баланс сборки и дезинтеграции микротрубочек, Stathmin регулирует процессы быстрой перестройки цитоскелета в ответ на внешние факторы. Нарушение экспрессии Stathmin может привести к непрекращающейся сборке митотических веретен и, как следствие, бесконтрольному клеточному циклу [14].

В результате корреляционного анализа в группе с выраженной гиперплазией базальных клеток была получена достоверная связь между показателями Ki-67 и Stathmin. Связь оказалась прямой и положительной. При увеличении показателя Ki-67 показатель Stathmin также будет увеличиваться. Корреляцию данных маркеров подтверждают и другие исследования [15].

Таким образом, переходный эпителий (устоявшийся термин) есть не что иное, как многорядный цилиндрический реснитчатый эпителий с выраженной базальноклеточной гиперплазией.

Ранее в экспериментальных работах было показано, что респираторный эпителий верхних дыхательных путей в ответ на стрессорные воздействия внешней среды, в частности табачного дыма, способен менять экспрессию цитокератинов, в том числе с появлением цитокератинового профиля, свойственного многослойному плоскому эпителию [16]. По данным нашего исследования, одновременная экспрессия цитокератинов, характерных как для однослойного, так и для многослойного эпителия, на участках с выраженной гиперплазией базальных клеток свидетельствует о возможной дивергентной дифференцировке и позволяет рассматривать данную область как наиболее вероятную для развития эпителиальных опухолей синоназального тракта, в том числе различных типов синоназальных папиллом (рис. 5). Такой вывод подтверждается результатами ранее опубликованных работ, где на основании ИГХ анализа цитокератинового профиля показано, что инвертированная папиллома по сравнению с нормальным поверхностным эпителием полости носа и околоносовых пазух проявляет повы-

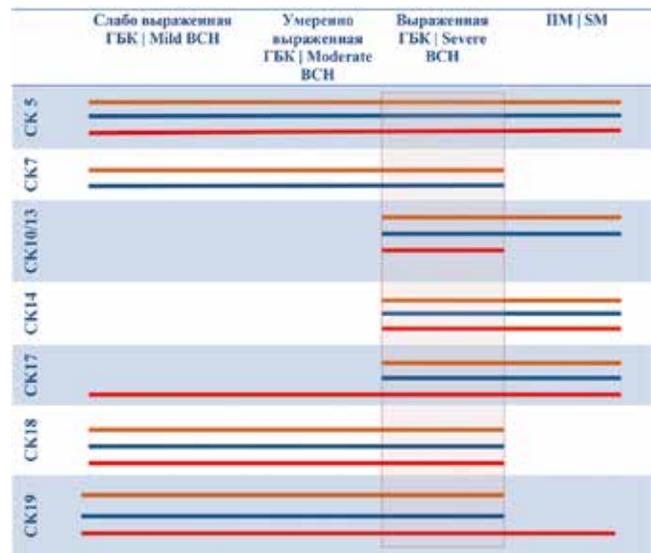


Рис. 5. Экспрессия цитокератинов на разных участках реактивно измененного многорядного реснитчатого цилиндрического эпителия.

ГБК – гиперплазия базальных клеток.

ПМ – плоскоклеточная гиперплазия

нижняя треть эпителиального пласта – —

средняя треть эпителиального пласта – —

верхняя треть эпителиального пласта – —

Fig. 5. Cytokeratin expression in various areas of reactively altered ciliated columnar epithelium.

BCH – basal cell hyperplasia. SM – squamous metaplasia

lower third of the epithelial layer – —

middle third of the epithelial layer – —

higher third of the epithelial layer – —

шенную экспрессию цитокератина 5, характерную для базальных клеток, и цитокератина 10/13, свойственную клеткам плоского эпителия [17, 18].

Полипозный риносинусит, как хронический воспалительный процесс, в данном случае может выступать в роли пускового фактора в развитии синоназальных папиллом. Такого же мнения придерживается ряд авторов, предположивших, что инвертированные папилломы возникают на фоне хронического воспалительного процесса [19]. Так, было показано, что пациенты с односторонним распространением инвертированной папилломы имели более выраженный контрлатеральный синусит в сравнении с группой пациентов без инвертированной папилломы [20].

Несмотря на изложенное выше, открытым остается вопрос, какие конкретно факторы определяют тот или иной путь дифференцировки эпителия, что в конечном счете приводит либо к регенерации эпителиального пласта, либо к формированию плоскоклеточной метаплазии, либо к различным эпителиальным опухолям.

Заключение

При хроническом неспецифическом воспалительном процессе в слизистой оболочке синоназального тракта наблюдались участки эпителиальной выстилки с атипичной гистоархитектоникой, представленной группами базальных клеток, занимающих всю толщу эпителиального пласта, которые обладают высокой пролиферативной активностью и одновременной экспрессией цитокератинов, характерных как для однослойного, так и для многослойного эпителия. Это позволяет рассматривать данную область как наиболее вероятную для развития разных эпителиальных опухолей синоназального тракта, в том числе различных типов синоназальных папиллом.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.А. Бахтин.
Сбор и обработка материала – А.А. Бахтин.
Написание текста – А.А. Бахтин.
Редактирование – Е.Л. Туманова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.A. Bakhtin.
Collected the data and performed the analysis – A.A. Bakhtin.
Wrote the paper – A.A. Bakhtin.
Edited the manuscript – E.L. Tumanova.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- AK El-Naggar, JKC Chan, JR Grandis, T Takata, PG Slootweg (eds.). WHO classification of head and neck tumors. 4th ed. Lyon: IARC, 2017. P. 266–268.
- Головин Д.И., Двораковская И.В. Опухоли носа и придаточных пазух (Вопросы гистологии и гистогенеза). Ленинград: Медицина, 1972. 96 с.
- Golovin DI, Dvorakovskaya IV. Tumors of the nose and paranasal sinuses: Questions of histology and histogenesis. Leningrad: Medicine, 1972. 96 p. (In Russ.).
- В.В. Банин, В.Л. Быкова (ред.). Terminologia Histologica. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов. Москва: ГЭОТАР Медиа, 2009. 272 с.
VV Banin, VL Bykova (eds.). International terms on cytology and histology of a person with an official list of Russian equivalents. Moscow: GEOTAR Media, 2009. 272 p. (In Russ.).
- Гапушин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака. Москва–Ленинград: Медицина, 1939. 132 с.
Garshin VG. Inflammatory epithelial growths, their biological significance and relation to the problem of cancer. Moscow–Leningrad: Medicine, 1939. 132 p. (In Russ.).
- Yoon JH, Kim CH, Choi EC. Treatment outcomes of primary and recurrent inverted papilloma: An analysis of 96 cases. J Laryngol Otol. 2002;116(9):699–702. DOI: 10.1258/002221502760237984.
- Kaza S, Capasso R, Casiano RR. Endoscopic resection of inverted papilloma: University of Miami experience. Am J Rhinol. 2003;17(4):185–90. DOI: 10.1177/194589240301700402.
- Garavello W, Gaini RM. Incidence of inverted papilloma in recurrent nasal polyposis. Laryngoscope. 2006;116(2):221–3. DOI: 10.1097/01.mlg.0000191469.79374.57.
- Wang H, Zhou J, Shi L, Zhang C, Li W, Hu L et al. Increased neutrophil infiltration and epithelial cell proliferation in sinonasal inverted papilloma compared to contralateral nasal polyps. Am J Rhinol Allergy. 2022;36(5):583–90. DOI: 10.1177/19458924221091691.
- Li X, Zhao H, Ren T, Tian Y, Yan A, Li W. Inverted papilloma and nasal polyp classification using a deep convolutional network integrated with an attention mechanism. Comput Biol Med. 2022;149:105976. DOI: 10.1016/j.compbimed.2022.105976.
- Sano N, Kikuta S, Kondo K, Yamasoba T. High CT values relative to the brainstem differentiate inverted papillomas from nasal polyps. Auris Nasus Larynx. 2021;48(5):905–13. DOI: 10.1016/j.anl.2021.02.011.
- Pankova OV, Tashireva LA, Rodionov EO, Miller SV, Tuzikov SA, Pismenny DS et al. Premalignant changes in the bronchial epithelium are prognostic factors of distant metastasis in non-small cell lung cancer patients. Front Oncol. 2021;11:771802. DOI: 10.3389/fonc.2021.771802.
- Gnepp DR, Bishop JA. Gnepp's Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck. 3rd ed. Elsevier, 2020. 1216 p. DOI: 10.1016/C2015-0-05623-4.
- Г.А. Франк, Л.Э. Завалишина, Ю.Ю. Андреева (ред.). Рак молочной железы. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Практическая медицина, 2021. 240 с.
GA Frank, LE Zavalishina, YuYu Andreeva (eds.). Breast cancer. Morphological diagnostics and genetics: A guide for physicians. 2nd ed. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2021. 240 p. (In Russ.).
- Rubin CI, Atwen GF. The role stathmin in the regulation of the cell cycle. J Cell Biochem. 2004;93(2):242–50. DOI: 10.1002/jcb.20187.

15. Schmitt S, Safferling K, Westphal K, Hrabowski M, Müller U, Angel P et al. Stathmin regulates keratinocyte proliferation and migration during cutaneous regeneration. *PLoS One*. 2013;8(9):e75075. DOI: 10.1371/journal.pone.0075075.
16. Schlage WK, Büllens H, Friedrichs D, Kuhn M, Teredesai A, Terpstra PM. Cytokeratin expression patterns in the rat respiratory tract as markers of epithelial differentiation in inhalation toxicology. II. Changes in cytokeratin expression patterns following 8-day exposure to room-aged cigarette sidestream smoke. *Toxicol Pathol*. 1998;26(3):344–60. DOI: 10.1177/019262339802600308.
17. Schwere MJ, Kraft K, Baczako K, Maier H. Coexpression of cytokeratins typical for columnar and squamous differentiation in sinonasal inverted papillomas. *Am J Clin Pathol*. 2001;115(5):747–54. DOI: 10.1309/TH5J-T1Q6-9QJR-8CDK.
18. Plinkert PK, Ruck P, Baumann I, Scheffler B. Inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses – diagnosis, surgical procedure and studies of cytokeratin profile. *Laryngorhinootologie*. 1997;76(4):216–24. DOI: 10.1055/s-2007-997415.
19. Roh HJ, Procop GW, Batra PS, Citardi MJ, Lanza DC. Inflammation and the pathogenesis of inverted papilloma. *Am J Rhinol*. 2004;18(2):65–74. PMID: 15152870.
20. Papagiannopoulos P, Tong CL, Kuan EC, Tajudeen BA, Yver CM, Kohanski M et al. Inverted papilloma is associated with greater radiographic inflammatory disease than other sinonasal malignancy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(3):278–81. DOI: 10.1002/alr.22484.

Информация об авторах

Артур Александрович Бахтин – кандидат медицинских наук, заведующий отделением патологической анатомии органов головы и шеи НМИЦ оториноларингологии ФМБА России.

Елена Леонидовна Туманова – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Author information

Arthur A. Bakhtin – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy of the Head and Neck, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology.
<https://orcid.org/0000-0003-0232-0545>

Elena L. Tumanova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-1149-4061>