

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И ЕГО РОЛЬ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Халилова Севинч Улугбековна

Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) — это динамический процесс, протекающий на клеточном уровне, в ходе которого эпителиальные клетки утрачивают полярность и межклеточные контакты, принимая мезенхимальный фенотип, миграционную активность и свойство осуществлять инвазию. Существуют различные гистологические механизмы ЭМП: участие в эмбриогенезе, заживлении ран и канцерогенезе. ЭМП занимает важную роль в метастазировании злокачественных опухолей, включая подавление экспрессии E-кадгерин и перестройку межклеточного матрикса. Осуществляются морфологические изменения клеток при ЭМП, на основе чего можно разрабатывать терапевтические стратегии, направленные на ингибирование ЭМП для предотвращения метастазирования.

Ключевые слова. Эпителиально-мезенхимальный переход, канцерогенез, эмбриогенез.

Актуальность. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) играет ключевую роль в метастазировании злокачественных опухолей. Как бы ни велось активное изучение этого процесса, мы не можем утверждать, что его гистологические проявления и механизмы достаточно исследованы. Более глубокое понимание ЭМП дает возможность продумывать новые методы диагностики и терапии, ориентированных на подавление метастазирования.

Цель исследования. Изучить механизмы эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), а также оценить его роль в физиологических и патологических процессах.

Материалы и методы. Основу методов исследований составили учебные пособия, статьи, лекции по медицинским дисциплинам.

Результаты исследования. Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – это процесс, при котором эпителиальные клетки утрачивают характерные свойства, такие как плотные межклеточные контакты и апикально-базальную полярность, и приобретают признаки мезенхимальных клеток. Эти изменения включают удлинённую веретеновидную форму, перестроенный цитоскелет с формированием стрессовых волокон, повышенную подвижность и способность синтезировать компоненты внеклеточного матрикса. Основным методом подтверждения ЭМП является иммуногистохимический анализ, позволяющий выявить изменения в экспрессии специфических белков. В ходе ЭМП наблюдается снижение синтеза эпителиальных маркеров (Е-кадгерина, окклюдина, десмоплакина, плакоглобина) и увеличение продукции мезенхимальных белков (виментин, фибронектин, гладкомышечный актин, N-кадгерин). Потеря Е-кадгерина приводит к разрушению межклеточных соединений, что сопровождается накоплением β -катенина в цитоплазме и его последующей транслокацией в ядро, где он активирует гены, регулирующие клеточный цикл. Этот процесс играет ключевую роль в эмбриогенезе, обеспечивая миграцию клеток и формирование специализированных тканей и органов. Однако в постэмбриональном периоде ЭМП может активироваться при изменении условий существования клеток, воздействии повреждающих факторов или развитии злокачественных опухолей, способствуя патологическим процессам, включая фиброз и метастазирование. Некоторые исследователи изучали ЭМП в процессе заживления роговицы, обнаружив, что клетки переднего эпителия теряют контакт с базальной мембраной, утрачивают экспрессию эпителиальных белков и начинают синтезировать мезенхимальные маркеры. Однако среди учёных нет единого мнения о степени выраженности ЭМП при воспалительных процессах. Также существует гипотеза, что помимо ЭМП может происходить обратный процесс – мезенхимально-эпителиальный переход (МЭП), который играет роль в поддержании гомеостаза и регенерации тканей. Соматические клетки обладают пластичностью, что позволяет им изменять фенотип в ответ на внешние условия. Однако степень пластичности зависит от

уровня детерминации ткани: чем древнее ткань с эволюционной точки зрения, тем выше её консервативность. Так, эпителий кожи и кишечника считается более устойчивым к изменениям, тогда как его производные, например железы, обладают большей способностью к фенотипическим перестройкам. ЭМП инициируется факторами клеточного микроокружения, которые активируют определённые гены и внутриклеточные сигнальные пути. Важную роль в подавлении эпителиальных белков и активации мезенхимальных маркеров играют транскрипционные факторы семейства цинковых пальцев: SNAIL1, SLUG (SNAIL2), TWIST1, ZIB1 (TCF8/5EF1), SIP1 (ZEB2/ZFXH1B) и E47 (TCF3). Эти факторы подавляют экспрессию E-кадгерина, способствуя изменению клеточного фенотипа. Помимо внутренних регуляторов, на ЭМП влияют экзогенные факторы, включая сигнальные молекулы: - Фактор роста гепатоцитов (HGF), - Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), - Фактор роста фибробластов (FGF), - Инсулиноподобный фактор роста (IGF), - Эпидермальный фактор роста (EGF). Эти молекулы взаимодействуют друг с другом, синергически усиливая ЭМП, что особенно важно при опухолевой прогрессии. В онкологии ЭМП способствует инвазии и метастазированию, позволяя злокачественным клеткам проникать в кровеносные и лимфатические сосуды, а затем колонизировать вторичные очаги. В новых условиях опухолевые клетки могут подвергаться МЭП, вновь приобретая эпителиальные свойства. Исторически эпителиальные и мезенхимальные клетки рассматривались как два фундаментальных типа ещё в XIX веке, а сам процесс перехода между ними был впервые описан в 1908 году. Однако ЭМП как самостоятельное явление выделили только в 1982 году. Было установлено, что эпителиальные клетки, культивируемые в среде, в которой ранее находились фибробласты, теряют межклеточные контакты и приобретают мезенхимальные свойства. Первоначально этот процесс связывали с так называемым scatter factor, позже идентифицированным как фактор роста гепатоцитов (HGF), играющий роль в регенерации печени. Физиологически ЭМП необходим для нормального развития сердца, черепно-лицевых структур, скелетных мышц и периферической нервной системы. Без него развитие

организма не могло бы продвигаться дальше стадии бластулы. Однако в патологических условиях этот процесс может приводить к прогрессии злокачественных новообразований и фиброзов. В последнем случае мезенхимоподобные клетки начинают чрезмерно синтезировать компоненты внеклеточного матрикса, что приводит к функциональным нарушениям тканей. Изучение механизмов ЭМП имеет важное значение, поскольку этот процесс рассматривается как перспективная терапевтическая мишень. Регуляция сигнальных путей ЭМП и связанных с ним процессов, таких как ангиогенез, открывает новые возможности для лечения инвазивных опухолей и фиброзных заболеваний. Уже разрабатываются лекарственные препараты, направленные на ингибирование факторов, активирующих ЭМП, что может стать ключом к новым методам терапии.

Выводы. Таким образом, ЭМП представляет собой сложный, многоуровневый процесс, имеющий фундаментальное значение как в нормальной физиологии, так и в развитии патологий. Его изучение позволяет глубже понять механизмы тканевой пластичности, регенерации и онкогенеза, открывая новые перспективы для медицины.

Литература. 1) Дворяшина И.А., Великородная Ю.И., Терентьев А.В., Загребин В.Л. Эпителиально-мезенхимальный переход I типа как важный биологический процесс в эмбриогенезе // Морфологические ведомости. – 2021. – Т. 29, № 4. – С. 64–69.

2) Шевлюк Н.Н. Эпителиально-мезенхимальный переход: история создания концепции, дискуссионные аспекты // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 90–98. – DOI: 10.18499/2225-7357-2023-12-2-90-98.

3) Мнихович М.В., Вернигородский С.В., Буньков К.В. Эпителиально-мезенхимальный переход, трансдифференциация, репрограммирование и метаплазия: современный взгляд на проблему // Морфологические ведомости. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 14–21. – DOI: 10.20340/mv-mn.17(25).03.14-21.



4) Пучинская М.В. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии // Архив патологии. – 2015. – Т. 77, № 1. – С. 75–83. – DOI: 10.17116/patol201577175-

5) Стеценко А. Молекулярные основы эпителиально-мезенхимального перехода и его роль в развитии и метастазировании опухоли // Medach.pro. – 2018.