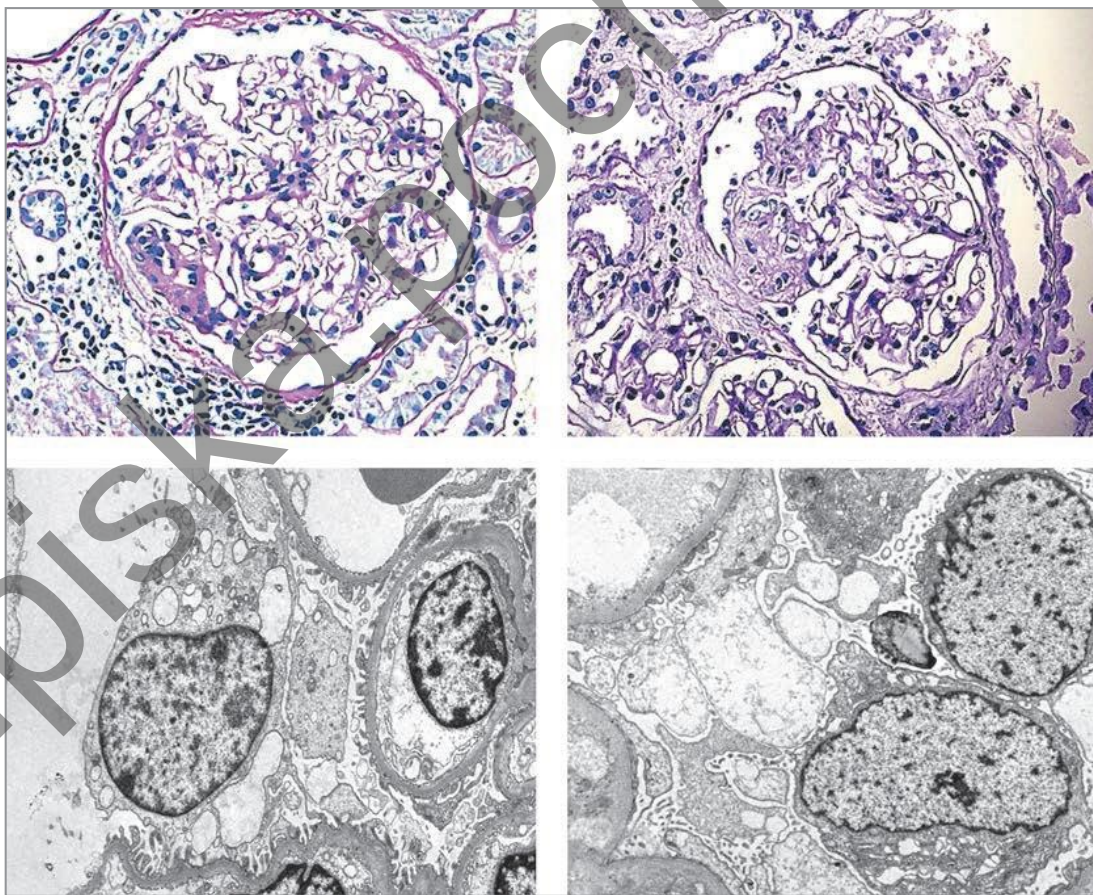


АРХИВ ПАТОЛОГИИ ARKHIV PATOLOGII



5

2024 Том 86

Основан в 1935 г.

Роботизированная система обработки препаратов для иммуноморфологических исследований Xmatrix Infinity



Подготовка образцов:

- Полная автоматизация: загружаем срез, получаем готовый заключенный микропрепарат
- Депарафинизация и обезвоживание
- Демаскирование антигенов в образце
- ИГХ окрашивание
- Дегидратация и просветление
- Заключение образца под покровное стекло

Xmatrix®

Отличное качество препаратов...
... от микротомов до микроскопов



Методики:

- Классическая гистохимия и другие окраски
- Иммуногистохимия
- in situ гибридизация
- ПЦР in situ
- Иммунофлуоресценция

Технические характеристики:

Одновременно используемых реагентов - до 49
Количество стекол - до 40
Регулирование объема реагентов от 10 до 850 мкл
Независимый нагрев стекол до 105 °C

Российская академия наук

Российское общество патологоанатомов

«Архив патологии» — научно-практический
рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 6 раз в год
Основан в 1935 году

Arkhiv patologii (Archive of Pathology)
is a bimonthly peer-reviewed medical journal
published by MEDIA SPHERA Publishing House.
Founded in 1935

Журнал представлен в следующих междуна-
родных базах данных и информационно-
справочных изданиях: РИНЦ (Российский
индекс научного цитирования), Web of Science
(BIOSIS Previews, Russian Science Citation
Index — RSCI), Scopus/EMBASE, PubMed/
Medline, Index Medicus, EBSCHost, Ulrich's
Periodicals Directory, Google Scholar.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Архив патологии» включен в Перечень
рецензируемых научных журналов и изданий, вы-
пускаемых в Российской Федерации, в которых
рекомендована публикация основных результатов
диссертационных исследований на соискание уче-
ных степеней доктора и кандидата наук.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238, Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:

125284, Москва, ул. Поликарпова, д. 12
Тел.: (495) 946-0217
E-mail: arh.pat@gmail.com
Зав. редакцией И.Н. Соколова

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
Л.С. Монахова, Е.Л. Коган
Корректор: Т.В. Залонская

*Рис. на обложке к статье Е.О. Богдановой
и соавт. «Молекулярные альтерации подоцитов
при первичном фокально-сегментарном
гломерулосклерозе и IgA-нефропатии.
(Поисковое исследование)»*

Подписной индекс по каталогу «Почты России» ПП1289

Подписано в печать 17.10.2024
Формат 60×90 1/8. Тираж 2000 экз.
Усл. печ. л. 12,5. Заказ 5684
Отпечатано в ООО «Полиграфическая компания
ЭксПресс»

АРХИВ ПАТОЛОГИИ

Том 86

сентябрь—октябрь

5'2024

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Г.А. Франк, акад. РАН

А.Ю. Абросимов, д.м.н., проф.

Ю.Ю. Андреева, д.м.н. (отв. секретарь)

Н.М. Аничков, член-корр. РАН

И.Н. Волошук, д.м.н., проф. (отв. секретарь)

О.В. Зайратьянце, д.м.н., проф.

А.А. Иванов, д.м.н., проф.

Л.В. Кактурский, член-корр. РАН (зам. главного редактора)

А.И. Карселадзе, д.м.н., проф.

А.В. Кононов, д.м.н., проф.

Ю.А. Криволапов, д.м.н., проф.

О.В. Макарова, д.м.н., проф.

П.Г. Мальков, д.м.н., проф.

Г.Н. Маслякова, д.м.н., проф.

А.П. Милованов, д.м.н., проф.

О.Д. Мишнев, д.м.н., проф.

Е.М. Пальцева, д.м.н., проф. РАН

С.А. Повзун, д.м.н., проф.

С.Г. Раденска-Лоповок, д.м.н., проф.

М.В. Рыжова, д.м.н.

Т.А. Федорина, д.м.н., проф.

А.Л. Черняев, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ф. Брэнтон (США)

В. Ениш (ФРГ)

Д.Д. Зербино (Украина)

Ю.Р. Зюзя (Россия)

А. Кваас (ФРГ)

А.Г. Коршунов (ФРГ)

К. Лапиш (Венгрия)

А. Лломбарт-Бош (Испания)

Б.А. Магруппов (Узбекистан)

Б. Натвани (США)

Ю.Н. Соловьев (Россия)

В.А. Туманский (Украина)

Д. Хармс (ФРГ)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

**Russian Academy of Medical Sciences
Russian Society of Pathologists**

Founded in 1935

Архив патологии
(Russian Journal of Archive of Pathology)
is a bimonthly peer-reviewed medical journal
published by MEDIA SPHERA Publishing House.

The journal is presented in the following
international databases and information reference
editions: RSCI (Russian Science Citation Index),
Web of Science (BIOSIS Previews, Russian
Science Citation Index — RSCI),
Scopus/EMBASE, PubMed/Medline, Index
Medicus, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals
Directory, Google Scholar.

In accordance with the resolution of the Higher
Attestation Commission, Ministry of Education
and Science of the Russian Federation, the journal
«Архив Патологии» (Archives of Pathology) is included
in the List of Leading Peer-Reviewed Journals and
Periodicals issued in the Russian Federation, in which
the main results of Candidate and Doctor Theses
are recommended to be published.

Media Sphaera Publishing House:

46-2, Dmitrovskoe Sh., Floor 4
Moscow, 127238
Phone: 7 (495) 482-4329
Fax: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphaera.ru
www.mediasphaera.ru

Correspondence address:

Post office box 54, Media Sphaera, Moscow, 127238
Advertising department:
Phone: 7 (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphaera.ru
Subscription department
Phone: 7 (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphaera.ru

Address of the Editorial Office:

12, Polikarpov St., Moscow, 125284
Phone: 7 (495) 946-0217
E-mail: arh.pat@gmail.com
Managing Editor: I.N. Sokolova

RUSSIAN JOURNAL OF ARCHIVE OF PATOLOGY

Volume 86 September—October 5'2024

A BIMONTHLY SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief G.A. Frank,
Acad. of the Russian Academy of Sciences
Prof. A.Yu. Abrosimov, MD
Yu.Yu. Andreeva, MD (Executive Secretary)
N.M. Anichkov, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences
Prof. I.N. Voloshchuk, MD (Executive Secretary)
Prof. O.V. Zayratyants, MD
Prof. A.A. Ivanov, MD
L.V. Kakturskiy, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences
(Deputy Editor-in-Chief)
Prof. A.I. Karseladze, MD
Prof. A.V. Kononov, MD
Prof. Yu.A. Krivolapov, MD
Prof. O.V. Makarova, MD
Prof. P.G. Malkov, MD
Prof. G.N. Maslyakova, MD
Prof. A.P. Milovanov, MD
Prof. O.D. Mishnev, MD
Prof. E.M. Paltseva, MD, Prof. of the Russian Academy of Sciences
Prof. S.A. Povzun, MD
Prof. S.G. Radenska-Lopovok, MD
M.V. Ryzhova, MD
Prof. T.A. Fedorina, MD
Prof. A.L. Chernyaev, MD

EDITORIAL REVIEW BOARD

F. Branton (USA)
V. Enisch (FRG)
D.D. Zerbino (Ukraine)
Yu.R. Zyuzya (Russia)
A. Kvaas (FRG)
A.G. Korshunov (FRG)
K. Lapis (Hungary)
A. Llombart-Bosch (Spain)
B.A. Magrupov (Uzbekistan)
B. Nathwani (USA)
Yu.N. Solovyev (Russia)
V.A. Tumansky (Ukraine)
D. Harms (FRG)

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. The opinion of authors may not coincide with that of the editorial board. Only the articles prepared in accordance with the instructions for authors are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. The instructions for authors and the public offer agreement can be found on website: www.mediasphaera.ru. Complete or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only by written permission of the publisher (MEDIA SPHERA Publishing House).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Коган Е.А., Щелокова Е.Е., Демура Т.А., Жарков Н.В., Кичигина О.Н., Ковязина Н.В., Мордовина А.И., Зеленченкова П.И., Меерович Г.А., Решетов И.В. ALDH1-, CD133-, CD34-позитивные раковые стволовые клетки в аденокарциноме легкого у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV2	5
Кузнецова И.А., Рыбакова М.Г., Двораковская И.В., Тихонова Ю.А., Маркусевич Е.В., Данилова Д.М. Клинико-морфологическая характеристика секвестрации легких	15
Богданова Е.О., Кочоян З.Ш., Анпилова А.О., Нарыгина Д.С., Костин Н.Ф., Сиповский В.Г., Добронравов В.А. Молекулярные альтерации подоцитов при первичном фокально-сегментарном гломерулосклерозе и IgA-нефропатии. (Поисковое исследование)	21
Надеев А.П., Кливер В.Е., Волков А.М., Фомичев А.В., Сирота Д.А., Жульков М.О., Кливер Е.Э., Волчек А.В., Казанская Г.М., Айдагулова С.В. Гистологический и ультрамикроскопический анализ биоптатов донорского сердца в условиях продленного периода фармакохолодовой ишемии	33
Семенова Н.Ю., Цинзерлинг В.А., Артюхина З.Е., Маричев А.О., Радовский А.М., Баутин А.Е. Клинико-лабораторно-морфологические сопоставления при клеточной альтерации в условиях гипоксии	42

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Колобов А.В. Методические особенности морфологического исследования плаценты, внеплацентарных оболочек и пуповины при инфекционной патологии	53
Абросимов А.Ю., Курышев А.А. Инкапсулированные фолликулярно-клеточные карциномы щитовидной железы высокой степени злокачественности	60
Гусев Д.А., Мусатов В.Б., Бузунова С.А. Центр инфекционной патологии клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина и его роль в диагностической, образовательной и научной работе	65

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Дроздовская П.А., Цинзерлинг В.А. Патогенез и патологическая анатомия хламидийных инфекций	68
Кактурский Л.В., Михалева Л.М., Гюева З.В., Гутырчик Н.А. Роль дисбаланса белков клеточной адгезии миокарда в нарушении сердечного ритма и декомпенсации сердечной деятельности	75

ЛЕКЦИЯ

Зюзя Ю.Р. Вопросы морфологической диагностики и патогенеза туберкулеза	81
---	----

ЮБИЛЕИ

Вячеслав Семенович Пауков. К 90-летию со дня рождения	94
Всеволод Александрович Цинзерлинг. К 70-летию со дня рождения	96

ПАМЯТНАЯ ДАТА

Донат Семенович Саркисов. К 100-летию со дня рождения	97
---	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Kogan E.A., Shchelokova E.E., Demura T.A., Zharkov N.V., Kichigina O.N., Kovyazina N.V., Mordovina A.I., Zelenchenkova P.I., Meerovich G.A., Reshetov I.V.*
ALDH1-, CD133-, CD34-positive cancer stem cells in lung adenocarcinoma in patients who had a new coronavirus infection and retained the persistence of viral proteins in the lung tissue 5
- Kuznetsova I.A., Rybakova M.G., Dvorakovskaya I.V., Tikhonova Yu.A., Markusevich E.V., Danilova D.M.*
Clinical and morphological characteristics of lung sequestration 15
- Bogdanova E.O., Kochoyan Z.Sh., Anpilova A.O., Narygina D.S., Kostin N.A., Sipovsky V.G., Dobronravov V.A.*
Molecular alterations of podocytes in primary focal segmental glomerulosclerosis and IgA nephropathy. (An exploratory study) 21
- Nadeev A.P., Kliver V.E., Volkov A.M., Fomichev A.V., Sirota D.A., Zhulkov M.O., Kliver E.E., Volehek A.V., Kazanskaya G.M., Aidagulova S.V.*
Histological and ultrastructural analysis of biopsy specimens of donor heart under conditions of extended period of pharmaco-cold ischaemia 33
- Semenova N.Yu., Zinserling V.A., Artyukhina Z.E., Marichev A.O., Radovsky A.M., Bautin A.E.*
Clinical, laboratory and morphological comparisons in cellular alteration under conditions of hypoxia 42

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

- Kolobov A.V.*
Methodological approaches to the morphological study of placenta, extraplacental membranes and umbilical cord in infectious pathology 53
- Abrosimov A.Yu., Kuryshv A.A.*
High-grade encapsulated follicular cell thyroid carcinomas 60
- Gusev D.A., Musatov V.B., Buzunova S.A.*
The Center of infectious pathology of the S.P. Botkin Clinical infectious diseases hospital and its role in diagnostic, educational and scientific work 65

REVIEWS OF LITERATURE

- Drozдовskaya P.A., Zinserling V.A.*
Pathogenesis and pathological anatomy of chlamydial infections 68
- Kakturskiy L.V., Mikhaleva L.M., Gioeva Z.V., Gutyrchik N.A.*
The role of imbalance of myocardial cell adhesion proteins in cardiac arrhythmia and heart failure 75

LECTURE

- Zyuzya Yu.R.*
Issues of morphological diagnosis and pathogenesis of tuberculosis 81

ANNIVERSARIES

- Vyacheslav Semenovitch Paukov. *On the occasion of the 90th anniversary of his birth* 94
- Vsevolod Aleksandrovich Zinserling. *On the occasion of the 70th anniversary of his birth* 96

MEMORABLE DATE

- Donat Semenovitch Sarkisov. *On the occasion of the 100th anniversary of his birth* 97

ALDH1-, CD133-, CD34-позитивные раковые стволовые клетки в аденокарциноме легкого у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV2

© Е.А. КОГАН¹, Е.Е. ШЕЛОКОВА¹, Т.А. ДЕДУРА¹, Н.В. ЖАРКОВ¹, О.Н. КИЧИГИНА¹, Н.В. КОВЯЗИНА², А.И. МОРДОВИНА¹, П.И. ЗЕЛЕНЧЕНКОВА¹, Г.А. МЕЕРОВИЧ^{1,3}, И.В. РЕШЕТОВ¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской Академии наук (ИОФ РАН), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре мировой онкологической заболеваемости и смертности, что обусловлено биологическими свойствами ключевого пула клеток опухоли — раковых стволовых клеток (РСК). Последствия воздействия SARS-CoV2 на РСК опухоли и ее нишу не изучены.

Цель исследования. Изучение РСК в аденокарциномах легкого после перенесенного COVID-19.

Материал и методы. Исследован операционный материал аденокарциномы легкого 12 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, и 12 пациентов, не болевших COVID-19. Проводились анализ клинико-анамнестических данных, макроскопическое и микроскопическое исследование образцов опухолей и прилежащей интактной ткани, ставились иммуногистохимические реакции с использованием антител к белкам вируса и маркерам РСК — ALDH1, CD133 и CD34.

Результаты. Образцы аденокарцином пациентов основной группы демонстрировали существенное увеличение количества клеток, экспрессирующих маркеры стволовости ALDH1, CD133 и CD34 по сравнению с образцами аденокарцином пациентов контрольной группы, не болевших инфекцией SARS-CoV2. Установлено увеличение количества РСК у пациентов с метастазами аденокарциномы в лимфатических узлах как в основной, так и в контрольной группах. РСК аденокарцином легкого у лиц, переболевших SARS-CoV2, содержат белки вируса Nucleocapside и Spike-белок.

Выводы. Установлено увеличение количества РСК с экспрессией маркеров стволовости ALDH1, CD133 и CD34 в аденокарциноме легкого у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Увеличение количества ALDH1+, CD133+ CD34+ РСК в опухолевой ткани повышает метастатический потенциал аденокарциномы легкого. Нуклеокапсидный и спайк-белки вируса SARS-CoV2 обнаруживаются в ткани легкого у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, как в клетках аденокарциномы, РСК опухоли, так и в пневмоцитах II типа, макрофагах и эндотелиальных клетках, что говорит о длительной персистенции белков вируса и, вероятно, вируса.

Ключевые слова: раковые стволовые клетки, аденокарцинома легкого, канцерогенез, COVID-19, ALDH1, CD133, CD34, персистенция белков Nucleocapside и Spike-белка SARS-CoV2 в легочной ткани, персистенция вируса SARS-CoV2 в легочной ткани, прогрессирование рака, фотодинамическая терапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коган Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Шелокова Е.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-5030-0429>

Дедура Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Жарков Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Кичигина О.Н. — <https://orcid.org/0009-0009-0013-3587>

Ковязина Н.В. — <https://orcid.org/0009-0005-9889-1378>

Мордовина А.И. — <https://orcid.org/0000-0002-5700-6505>

Зеленченкова П.И. — <https://orcid.org/0000-0002-9491-318X>

Меерович Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2046-5492>

Решетов И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Автор, ответственный за переписку: Шелокова Е.Е. — e-mail: shchelokova.ee@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Коган Е.А., Шелокова Е.Е., Дедура Т.А., Жарков Н.В., Кичигина О.Н., Ковязина Н.В., Мордовина А.И., Зеленченкова П.И., Меерович Г.А., Решетов И.В. ALDH1-, CD133-, CD34-позитивные раковые стволовые клетки в аденокарциноме легкого у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV2. *Архив патологии*. 2024;86(5):5–14.
<https://doi.org/10.17116/patol2024860515>

ALDH1, CD133, CD34-positive cancer stem cells in lung adenocarcinoma in patients who had a new coronavirus infection and retained the persistence of viral proteins in the lung tissue

© Е.А. КОГАН¹, Е.Е. ШЕЛОКОВА¹, Т.А. ДЕДУРА¹, Н.В. ЖАРКОВ¹, О.Н. КИЧИГИНА¹, Н.В. КОВЯЗИНА², А.И. МОРДОВИНА¹, П.И. ЗЕЛЕНЧЕНКОВА¹, Г.А. МЕЕРОВИЧ^{1,3}, И.В. РЕШЕТОВ¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

³A.M. Prokhorov General Physics Institute Russian Academy of Sciences, (GPI RAS), Moscow, Russia

ABSTRACT

Lung cancer occupies a leading position in the structure of global cancer morbidity and mortality, due to the biological properties of the key pool of tumor cells — cancer stem cells (CSCs). The effects of SARS-CoV2 on tumor CSCs and its niche have not been studied.

Objective. To study CSCs in lung adenocarcinomas after COVID19.

Material and methods. Surgical material from lung adenocarcinoma from 12 patients who had a new coronavirus infection and from 12 patients who did not have COVID19 was examined. Analysis of clinical and anamnestic data, macroscopic and microscopic examination of tumor samples and adjacent intact tissue, immunohistochemical reactions using antibodies to virus proteins and CSC markers ALDH1, CD133 and CD34 were performed.

Results. Adenocarcinoma samples from patients in the main group showed a significant increase in the number of cells expressing the CSCs markers ALDH1, CD133 and CD34 compared to adenocarcinoma samples from control group patients without SARS-CoV2 infection. We found an increase in the number of CSCs in patients with adenocarcinoma metastasis in lymph nodes in both the main and control groups. CSCs of lung adenocarcinomas from SARS-CoV2 survivors contain virus proteins Nucleocapside and Spike protein.

Conclusions. We found an increase in the number of CSCs with expression of ALDH1, CD133 and CD34 in lung adenocarcinoma in patients with new coronavirus infection. Increased number of ALDH1+, CD133+ CD34+ CSCs in tumor tissue enhance the metastatic potential of lung adenocarcinoma. The Nucleocapsid and Spike proteins of SARS-CoV2 virus are detectable in lung tissue from patients with new coronavirus infection, both in adenocarcinoma cells, CSCs, and in type II pneumocytes, macrophages, and endothelial cells, suggesting prolonged persistence of the virus proteins and probably the virus.

Keywords: cancer stem cells, lung adenocarcinoma, carcinogenesis, COVID19, ALDH1, CD133, CD34, persistence of Nucleocapside and Spike proteins of SARS-CoV2 in lung tissue, persistence of SARS-CoV2 virus in lung tissue, cancer progression, PDT

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kogan E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Shchelokova E.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5030-0429>

Demura T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Zharkov N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Kichigina O.N. — <https://orcid.org/0009-0009-0013-3587>

Kovyazina N.V. — <https://orcid.org/0009-0005-9889-1378>

Mordovina A.I. — <https://orcid.org/0000-0002-5700-6505>

Zelenchenkova P.I. — <https://orcid.org/0000-0002-9491-318X>

Meerovich G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2046-5492>

Reshetov I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Corresponding author: Shchelokova E.E. — e-mail: shchelokova.ee@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kogan EA, Shchelokova EE, Demura TA, Zharkov NV, Kichigina ON, Kovyazina NV, Mordovina AI, Zelenchenkova PI, Meerovich GA, Reshetov IV. ALDH1, CD133, CD34-positive cancer stem cells in lung adenocarcinoma in patients who had a new coronavirus infection and retained the persistence of viral proteins in the lung tissue. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2024;86(5):5–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ptol2024860515>

Рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре мировой онкологической заболеваемости и смертности [1], характеризуется устойчивостью к проводимым традиционным методам лечения (химио- и лучевой терапии), что связывают с наличием в опухоли ключевого пула клеток — раковых стволовых клеток (РСК) [2]. Химиорезистентность и радиорезистентность опухоли, устойчивость к апоптозу, опухолевая прогрессия, рецидивы после лечения и метастазирование обусловлены биологическими свойствами этой группы клеток [3]. Методы терапии, направленные на РСК и их ниши, являются предметом, требующим детального исследования. Новые данные о возможности фотодинамической терапии на РСК и их ниши с использованием фотосенсибилизаторов на основе поликатионных производных синтетического бактериохлорина, опубликованные в наших работах с соавторами, открывают новые горизонты в терапии рака легкого [4].

Особую актуальность приобретают вопросы, связанные с канцерогенезом рака легкого на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции и влиянием вируса на уже имевшиеся неопластические изменения. Воздействие вируса SARS-CoV2 на стволовые клетки ткани легкого и РСК, их нишу в настоящее время остается спорным.

В литературе [5] есть утверждения, что коронавирус может стимулировать выход РСК из дормантного состояния и переход в активную фазу цикла с повышением пролиферативной активности, способствуя таким образом активации метастатических ниш и прогрессированию опухоли. Большинство авторов [6] полагают, что одним из путей проникновения вируса SARS-CoV2 в клетки-мишени является его взаимодействие с CD147-рецепторами на поверхности клеток с помощью Spike-протеина. CD147 представляет собой гликопротеин клеточной поверхности, относится к суперсемейству иммуноглобулинов, выявляется на поверхности большинства эпителиальных клеток, в том числе ткани легкого, Т-клеток, на клеточной мембране эндотелия сосудов, поверхности раковых клеток, включая клетки немелкоклеточного рака легкого [7]. При участии CD147 осуществляется сверхэкспрессия матриксных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов в раковых клетках [8], что в дальнейшем приводит к увеличению миграции, пролиферации и ангиогенеза, увеличению устойчивости опухоли к химиотерапии и апоптозу [9, 10]. Многие авторы полагают, что именно через CD147 осуществляется взаимодействие вируса с нормальными стволовыми клетками. Более того, в статье китайских авторов 2024 г. [11] на основе изучения мРНК, РНК

Таблица 1. Распределение исследуемого материала в зависимости от стадии процесса

Table 1. Distribution of the studied material depending on the stage of the process

Стадия процесса		Основная группа, COVID+, число наблюдений	Контрольная группа, COVID-, число наблюдений
pT1	N0	5	6
	N1	1	1
pT2	N0	3	2
	N1	1	3
pT4	N0	1	1
	N1	1	—

и иммуногистохимического анализа CD147, а также белков вируса показано, что CD147 является основным рецептором, посредством которого осуществляется проникновение вируса SARS-CoV2 в клетки легочной ткани. Установлено также, что количество рецепторов CD147 на поверхности клеток в ткани легкого значительно выше, чем количество рецепторов к ангиотензинпревращающему ферменту 2. Наибольшие значения экспрессии CD147 отмечаются в раке легкого по сравнению со злокачественными опухолями других локализаций, а также при COVID-19. Полученные данные являются косвенным подтверждением того, что через CD147 вирус может также взаимодействовать с PCK — триггерами онкогенеза и потенцировать прогрессию рака легкого. Прогрессирование неопластических изменений может быть обусловлено непосредственным воздействием вируса на гликопротеин CD147 и опосредованно за счет дефектов иммунного надзора, вызываемых вирусом SARS-CoV2 [12—14]. В наших работах показано, что у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, персистенция вируса в ткани легкого обнаруживалась в макрофагах, пневмоцитах II типа и эндотелиоцитах с различной частотой и интенсивностью при всех формах поражения, включая тяжелые [15]. Персистенция вируса SARS-CoV-2 в тканях при негативном результате ПЦР-теста в мазках из зева и полости носа в отсутствие клинических симптомов острого инфекционного процесса выступает как фактор, способный создавать и поддерживать благоприятную для прогрессирования неопластических изменений среду хронического воспаления в течение неопределенно длительного времени.

Согласно данным литературы [15—18], в аденокарциноме легкого маркерами PCK могут выступать белки с разнообразными функциями, в частности внутриклеточные маркеры, такие как ALDH1, адгезивные белки (CD44, CD133, EpCAM), ABC-транспортеры, факторы транскрипции (NANOG, OCT4, SOX2).

По данным литературы, ALDH1, CD133 и CD34 экспрессируются в PCK легкого. Однако процессы, связанные с PCK, при онкологических заболеваниях легких после инфицирования SARS-CoV-2 недостаточно изучены.

В большинстве публикаций высокий уровень экспрессии изучаемых маркеров коррелировал с плохим прогнозом и выживаемостью пациентов: увеличение количества ALDH1+ позитивных клеток в немелкоклеточном раке легкого отмечалось при развитии резистентности опухоли к терапии [16]; экспрессия CD133 коррелировала с метастазированием опухоли, резистентностью к терапии и худшей выживаемостью [17]. Роль CD34 связывают с участием в механизмах эпителиально-мезенхимальной трансформации и адгезии — процессах, лежащих в основе метастазирования CD34+ позитивных PCK и прогрессировании опухоли [18, 19]. Влияние SARS-CoV2 на PCK не изучено.

Цель нашей работы — изучить PCK аденокарциномы легкого после перенесенного COVID-19.

Материал и методы

Изучен операционный материал аденокарциномы легкого от пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции в анамнезе не менее чем за 3 мес до оперативного вмешательства (основная группа, 12 образцов). В качестве контроля использовался операционный материал аденокарциномы легкого пациентов, не болевших новой коронавирусной инфекцией (группа контроля, 12 наблюдений). Критериями включения в основную группу являлись перенесенная коронавирусная инфекция в анамнезе с положительным результатом ПЦР-тестирования и КТ-исследования за 2020—2023 гг. Критериями включения в контрольную группу являлись наличие аденокарциномы легкого и отсутствие SARS-CoV2 в анамнезе, отрицательные результаты ПЦР-тестирования и в качестве дополнительного критерия — негативные результаты по данным реакций иммуногистохимической идентификации белков вируса в исследуемом материале ткани легкого за 2018—2020 гг. Критериями исключения являлись гранулематозный процесс (туберкулез, саркоидоз) в легких, плоскоклеточный рак. Все пациенты перенесли оперативное вмешательство в объеме атипичной резекции легкого ($n=8$), сегментэктомии/лобэктомии ($n=13$) или пульмонэктомии ($n=3$); стадия процесса определялась согласно критериям Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (8-е издание, 2017) [20] (табл. 1).

Операционный материал подвергали макроскопическому исследованию: вырезали от 2 до 7 кусочков ткани опухоли в зависимости от размера, расположения узла, характера оперативного вмешательства (атипичная резекция, сегмент-, лоб-, пневмонэктомия) и до 3 фрагментов окружающей ткани легкого. Образцы фиксировали в 10% забуференном формалине и заливали в парафин. По стандартной методике изготавливали парафиновые срезы, окрашивали гематоксилином и эозином [21]. Иммуногистохимическое исследование проводили иммунопероксидазным методом по стандартным методикам [22]. В качестве первичных антител, маркеров PCK, использовали: ALDH1 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:200), CD133 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:500), CD34 (Huabio, Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:2000). Использовали вторичные антитела к антимышинным и антикроличьим иммуноглобулинам. Ставили положительные и отрицательные контроли. Оценку результатов реакций проводили путем подсчета соотношения количества клеток опухоли со специфическим окрашиванием ядра и/или цитоплазмы на 500 клеток опухоли, выраженного в процентах.

Таблица 2. Экспрессия (в баллах) Spike-протеина и Nucleocapside SARS-CoV2 в исследованных образцах
Table 2. Expression (in points) of Spike protein and Nucleocapside of SARS-CoV2 in the studied samples

Стадия процесса		Spike-протеин		Nucleocapside	
		Опухоль	Интактная ткань легкого	Опухоль	Интактная ткань легкого
pT1	N0	2—6	2—6	2—6	2—6
	N1	4	4	2	4
pT2	N0	2—6	2—6	2—6	2—6
	N1	4	2	2	2
pT4	N0	4	2	4	4
	N1	2	4	2	2

Таблица 3. Экспрессия ALDH1, CD133 и CD34 в аденокарциномах легкого у пациентов основной и контрольной групп
Table 3. Expression of ALDH1, CD133 and CD34 in lung adenocarcinomas in patients of the main and control groups

Стадия процесса		Основная группа, COVID+				Контрольная группа, COVID-			
		n	ALDH1, %	CD133, %	CD34, %	n	ALDH1, %	CD133, %	CD34, %
pT1	N0	5	От 20 до 40	От 20 до 40	От 20 до 80	6	5—10	До 5	Единичные
	N1	1	До 70 в среднем по срезу	До 70 в среднем по срезу	До 80 в среднем по срезу	1	До 30 в среднем по срезу	До 20 в среднем по срезу	До 70 в среднем по срезу
pT2	N0	3	От 20 до 40	От 20 до 40	От 20 до 80	2	5—10	От единичных до 5	От единичных до 5
	N1	1	До 80 в среднем по срезу	До 80 в среднем по срезу	До 80 в среднем по срезу	3	От 10 до 30	От 10 до 20	От 50 до 80
pT4	N0	1	До 80	До 80	До 80	1	До 80	До 80	До 80
	N1	1	До 80	До 80	До 80	—	—	—	—

Экспрессию белков вируса изучали в реакциях с антителами к Spike-белку (Gene Tex, SARS-CoV2 Spike Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:500) и Nucleocapside (Gene Tex, SARS-CoV2 Nucleocapside Polyclonal Rabbit Antibody, разведение 1:500). Ставили положительные и отрицательные контрольные реакции. В качестве позитивного контроля использовали блоки из клеток 293T со spike-белком и белком нуклеокапсида вируса SARS-CoV-2 (cell pellet block — GeneTex435640, GeneTex435641). Оценку результатов реакций проводили в баллах, соответствующих определенному процентному значению окрашенных клеток: 2 балла — до 20% клеток с позитивным окрашиванием, 4 балла — от 21 до 40%, 6 баллов — от 41% и более окрашенных клеток опухоли и/или сохранной легочной ткани.

вала наличие солидного, ацинарного, папиллярного участков строения в различных соотношениях. В большинстве срезов имелись участки интактной перитуморозной ткани легкого. В 3 случаях в участках интактной ткани легкого в образцах от пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, выявлялась очаговая гиперплазия пневмоцитов II типа, в 1 случае — присутствие единичных гигантских клеток, напоминающих таковые при цитопатическом действии вируса. Фокусы плоскоклеточной метаплазии в эпителии мелких бронхов обнаруживались в 2 образцах. Отмечались скопление макрофагов в просветах альвеол, полнокровие мелких ветвей легочной артерии с явлениями сладжа и стаза эритроцитов в некоторых из них, микротромбы, мелкие очажки интерстициального фиброза. Вблизи очагов фиброза наблюдались фокусы аденоматозной гиперплазии. В 1 случае имелись признаки организуемой пневмонии.

Результаты

Гистологическая характеристика исследованных образцов

Образцы изученных аденокарцином легкого как в основной, так и в контрольной группе были сопоставимы и представлены инвазивной аденокарциномой преимущественно немучинозного строения (мучинозная аденокарцинома в каждой из групп отмечена в 3 случаях). Преобладали аденокарциномы со стелющимся типом роста в сочетании с ацинарным и папиллярным паттернами (8 образцов в основной и 6 в контрольной группах). Преимущественно папиллярное строение опухоли наблюдалось в 3 случаях в основной группе, в 2 — в контрольной. В 1 случае в основной группе и 4 в контрольной опухоли демонстриро-

Персистенция белков вируса

В образцах ткани пациентов основной группы белки вируса Spike-протеин и Nucleocapside обнаруживались как в клетках аденокарциномы, так и в интактной ткани легкого — в пневмоцитах II типа, макрофагах и эндотелиальных клетках (табл.2). Клетки опухоли демонстрировали позитивное окрашивание цитоплазмы, а в части образцов — и цитоплазмы, и ядра (рис.1, а, б). Отчетливой связи между стадией опухолевого процесса, гистологическим строением и уровнем экспрессии белков вируса в ткани опухоли — интактной ткани легкого не отмечено. Интенсивность и характер окрашивания, а также процент