

ТРАНСФОРМАЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ В СТЕНКЕ БРОНХА ПРИ ДЛИТЕЛЬНО ПРОТЕКАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ

Косарева П.В.¹, Броян С.А.², Самоделкин Е.И.², Сивакова Л.В.²

¹ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», Пермь, e-mail: perm-bagira@yandex.ru;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, e-mail: sergejbroyan@yandex.ru

Рак легких является самой распространенной причиной смерти среди всей онкологической патологии в развитых странах. Несомненную роль в происхождении рака легкого играют хронические воспалительные процессы в бронхах и ткани легких, поскольку, как и другие эпителиальные опухоли, рак легких развивается после ряда морфологических и молекулярных изменений, которые начинаются в гистологически нормальном эпителии. На сегодняшний день наше понимание этой проблемы остается еще весьма неполным – в частности, большой интерес представляют ранние предраковые изменения, выявляемые на молекулярном, биохимическом и морфологическом уровнях, вопросы об их обратимости, методах исследования, способных их обнаружить. По мнению многих авторов, очень важно разграничить реактивные процессы от процессов начавшегося канцерогенеза в бронхолегочных злокачественных опухолях. Бронхоскопия имеет большие диагностические ограничения для диагностики предраковых поражений, обусловленные техническими трудностями, а компьютерная томография как скрининг не удовлетворяет предъявляемым требованиям, поскольку имеет чрезвычайно высокую себестоимость как метод исследования и зачастую сопровождается гипердиагностикой. Обсуждается роль цитологического исследования мокроты в плане ранней диагностики предраковых изменений в легких. Цитологическое исследование мокроты, безусловно, может быть рассмотрено в качестве перспективного скринингового метода. Полученные данные требуют также проведение дальнейших исследований с более крупными когортами пациентов. Цитометрия клеток мокроты также в последнее время предлагается для проведения дифференциального диагноза и скрининговых исследований. В этой связи использование не только рутинных цитологических методов для исследования мокроты, но и применение биомаркеров для раннего обнаружения рака лёгкого может в конечном итоге улучшить качество ранней диагностики.

Ключевые слова: рак легкого, реактивные изменения, цитологическое исследование мокроты.

TRANSFORMATION OF INFLAMMATORY CHANGES INTO MALIGNANT CHANGES IN THE WALL OF THE BRONCH WITH LONG-TERM CHRONIC INFLAMMATORY PROCESSES

Kosareva P.V.¹, Broyan S.A.², Samodelkin E.I.², Sivakova L.V.²

¹Perm State University, Perm, e-mail: perm-bagira@yandex.ru;

²FSBEI HE Academician Ye.A.Vagner PSMU MOH, Perm, e-mail: sergejbroyan@yandex.ru

Lung cancer is the most common cause of death among all cancer diseases in developed countries. Chronic inflammation in the bronchi and lung tissue doubtless play a role in the genesis of lung cancer. Since, as other epithelial tumors, lung cancer develops after a number of morphological and molecular changes that begin in histologically normal epithelium. Today, our understanding of this problem is still very incomplete. In particular, the early pre-cancerous changes, detected at the molecular, biochemical and morphological levels, the question of its reversal, the methods of research of its, are the great interest. According to many authors, it is important to distinguish between reactive processes of carcinogenesis process began in bronchopulmonary cancers. Bronchoscopy has great diagnostic limitations for the diagnosis of precancerous lesions caused by technical difficulties. CT as a screening does not meet the requirements, because it has an extremely high cost as a research method and often it is accompanied by overdiagnosis. The role of sputum cytology in terms of early diagnosis of precancerous changes in the lungs are discussed. Cytological examination of sputum, of course, can be considered as a promising screening method. The findings also warrant further studies with larger patient cohorts. Sputum cell cytometry has also recently been proposed for differential diagnosis and screening studies. In this regard, the use of not only routine cytological methods for sputum examination, but also the use of biomarkers for the early detection of lung cancer may ultimately improve the quality of early diagnosis.

Keywords: lung cancer, reactive changes, sputum cytology.

Болезни органов дыхания относятся к наиболее распространенным современным

заболеваниям с высокими показателями летальности [1]. Рак легких (РЛ) является самой распространенной причиной смерти от рака в развитых странах, что объясняется отсутствием эффективных методов ранней диагностики и отсутствием успешного лечения метастатической стадии [2; 3].

Рак легких более чем в 95% наблюдений развивается из эпителия бронхов и бронхиальных желез, поэтому более правильно говорить о раке бронхов [4]. Несомненную роль в происхождении рака легкого играют хронические воспалительные процессы в бронхах и легочной ткани [5-7]. Как и другие эпителиальные опухоли, рак легких развивается после ряда морфологических и молекулярных изменений; молекулярные изменения предшествуют гистопатологическим и начинаются в гистологически нормальном эпителии [8].

В последние годы интенсивный прогресс в области молекулярной и клеточной биологии, патологии, бронхологии и радиологии обеспечил доказательную основу для улучшения результатов диагностического обследования; эти достижения привели к лучшему документированию морфологических изменений в бронхиальном эпителии, предшествующих развитию очевидных клинических признаков инвазивного рака.

Что касается скринингового выявления РЛ, то, согласно «Рекомендациям по ранней диагностике рака лёгкого для врачей первичного звена», 2014 [9], вопрос об экономической целесообразности использования низкодозовой спиральной компьютерной томографии (КТ) в качестве скрининга остается открытым, поскольку стоимость этого метода примерно в 10 раз превышает стоимость проведения массовой маммографии населению. Кроме того, у этого метода как скрининга существенный недостаток в виде гипердиагностики [2]. В настоящее время «рекомендуется проведение стандартной рентгенографии органов грудной клетки всем пациентам при подозрении на РЛ по клиническим данным» [10].

По нашему мнению, ввиду широкой распространенности табакокурения, частого применения антибактериальных препаратов, появления новых видов респираторных вирусов особенно важным и актуальным на сегодняшний день является изучение реактивных (воспалительных, дегенеративных и дисрегенераторных) процессов в эпителии бронхов при хроническом бронхите, поскольку разработка новых подходов к диагностике и терапии заболеваний, включая разработку методов профилактической направленности, всегда базируется на основе вновь выявляемых закономерностей патогенеза.

Цель исследования: рассмотреть роль отдельных факторов воспаления в трансформации длительно существующих воспалительных изменений в стенке бронха в злокачественные.

Материал и методы исследования. Проанализировано 182 литературных источника из баз данных Scopus, Web of Science, Google scholar, PubMed, а также находящихся в

свободном доступе в Google. При обработке литературных данных использованы рекомендации PRISMA.

Результаты исследования и их обсуждение

Рак легкого как многоступенчатый процесс в бронхиальном эпителии

Хотя на сегодняшний день многое известно о предрасполагающих факторах рака бронхов и легких, их патоморфозе, гистологических особенностях, наше понимание этой проблемы остается еще весьма неполным – в частности, большой интерес представляют ранние предраковые изменения, выявляемые на молекулярном, биохимическом и морфологическом уровнях, вопрос их обратимости, методы исследования, способные их обнаружить [2]. Исторически приоритет в совершенствовании знаний о раке легких принадлежал изучению инвазивного рака, тем не менее лучшее понимание патогенеза рака легких вызвало повышенный интерес к изучению морфологических аномалий, которые свидетельствуют не об инвазивном раке, а о начале канцерогенеза; эти морфологические аномалии получили название преинвазивных поражений; последнее издание классификации ВОЗ опухолей легких включает классификацию преинвазивных поражений в виде отдельного раздела, поскольку многочисленные недавние исследования показали, что рак легких не возникает внезапно в бронхиальном эпителии, но представляет собой многоступенчатый процесс, в котором постепенно происходящие и сменяющие друг друга генетические и клеточные изменения приводят к формированию инвазивных изменений опухоли (то есть к появлению злокачественной) [2].

Роль реактивных изменений в эпителии бронха при воспалительных процессах и раке

Изменения в слизистой оболочке дыхательных путей, которые могут предшествовать или сопровождать плоскоклеточный инвазивный рак, включают в себя гиперплазию, метаплазию, дисплазию и CIS – carcinoma in situ [11]. Гиперплазия эпителия бронхов и плоскоклеточная метаплазия, как правило, считаются обратимыми, и не являются предраковыми; считается, что это реактивные изменения бронхиального эпителия, в отличие от истинных предраковых изменений, часто сопровождающих хроническое воспаление; напротив, дисплазия и CIS являются изменениями, которые часто предшествуют развитию плоскоклеточного рака легких; отдельные работы свидетельствуют о том, что на ранних стадиях рака происходят нарушения на генетическом уровне в клетках слизистой оболочки бронхов, так же как и в гистологически нормальном эпителии бронхов, прилегающем к раку; аналогичные изменения были найдены у курильщиков без рака легкого [2]. Эти молекулярные изменения могут стать критериями раннего выявления рака легких. По мнению многих авторов, очень важно разграничить реактивные процессы от процессов начавшегося канцерогенеза в бронхолегочных злокачественных опухолях [2; 12-15]. Считается, что

хроническое воспаление вовлечено в развитие дисплазии дыхательных путей и рака легких [16; 17].

Изменения на молекулярном уровне в клетках эпителия бронхов

До сих пор вопрос об идентичности изменений на молекулярном уровне в раковых и соседствующих с раковыми неизмененных клетках эпителия бронхов остается предметом для дискуссии. Так, Margaret A. Miller and James F. Zachary утверждают, что изменения в гистологически нормальных клетках обратимы, в отличие от раковых клеток [18]. Другие авторы, напротив, основываясь на данных лазерной микродиссекции, считают это направление перспективным [19]. Определение бронхиальных биомаркеров дыхательных путей для раннего обнаружения рака легких основано на концепции, что некоторые изменения, обнаруженные в опухоли легких, также выявляются и в невовлеченных участках дыхательных путей и легких [20]. Предшествующие исследования выявили сходные мутации в опухолях легких и смежной с опухолью доброкачественной легочной ткани, с цитологической картиной нормального эпителия бронхов, расположенного проксимальнее опухоли. Последующие исследования использовали эту концепцию для развития диагностики рака легкого при исследовании цитологического материала, полученного при бронхоскопии. В настоящее время разработаны цитологические критерии (на основании данных, полученных при бронхоскопии активных и бывших курильщиков), имеющие точность 83% (80% чувствительность, 84% специфичность) и позволяющие улучшить способность диагностировать рак легких на ранней стадии. Эти результаты подтверждены в проспективных клинических исследованиях и основываются на выявлении экспрессии многих (одновременно порядка 40 или 80) генов [20].

Большая работа в предшествующие и последующие годы была проведена многими авторами по изучению преинвазивных бронхиальных поражений – с применением как иммуногистохимических методик, так и микродиссекции; как показали исследования, для преинвазивных поражений характерна гиперпролиферация эпителия, что было установлено при исследовании экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA); именно этот признак является наиболее ранним в процессе трансформации эпителия бронхов и увеличивается пропорционально прогрессии канцерогенеза; также была показана роль p16, циклина D1 [21]. Экспрессия Bcl-2 белков, которые, как известно, препятствуют запрограммированной клеточной гибели, была найдена как при раке, так и при дисплазии, без связи с ее степенью [22]; установлено, что гиперэкспрессия BCL-2 связана с подавлением экспрессии белков семейства Bax, но не коррелируют с экспрессией p53 [23]. Различные исследования продемонстрировали увеличение экспрессии белка p53 при нарастании тяжести плоскоклеточной бронхиальной дисплазии, при этом его экспрессия не была обнаружена в

нормальном эпителии; в целом его экспрессия также расценивается как один из ранних признаков опухолевой прогрессии [14; 24]. Что касается мутаций гена K-RAS, то чаще они выявлялись при аденокарциноме, чем при плоскоклеточном раке, и их выявление не представляет в данном случае диагностической ценности [25; 26].

Роль иммуногистохимических исследований в установлении механизмов канцерогенеза в эпителии бронхов и диагностике

Иммуногистохимическими исследованиями при дисплазии эпителия бронхов установлено, что экспрессия некоторых антигенов в локусах дисплазии выше, чем в обычном, гистологически неизменном эпителии легких; это касается экспрессии раково-эмбрионального антигена (РЭА, СЕА - carcinoembryonic antigen), поверхностного апопротеина (SAP) и цитохрома P450 [27], белка p53 и c-erbB2 [21]. Что касается регуляторов клеточного цикла, то относительное значение имеют экспрессия циклина D1, потеря экспрессии Rb и p16 [13], а также мутации гена K-RAS [28; 29]. В последние годы наблюдается повышенный интерес к сосудистому компоненту ремоделирования дыхательных путей при хроническом бронхиальном воспалении, в частности при астме и ХОБЛ, и к изучению его роли в прогрессировании заболевания; на сегодняшний день установлено, что слизистая оболочка бронхов у астматиков более васкуляризирована, чем у здоровых людей, за счет большего количества и размеров сосудов [30]. Понимание патогенеза этого явления привело к открытию ключевой роли фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в развитии ремоделирования сосудов и ангиогенеза [30]. Некоторые авторы указывают на неоангиогенез, детектируемый на основании определения экспрессии VGFR как на относительно раннее событие в патогенезе злокачественных новообразований в бронхах и легких, а ингибирование ангиогенеза является эффективной стратегией лечения опухолей [31].

Так называемые реактивные клетки бронхов, определяемые при проведении цитологического исследования материала, полученного при проведении бронхоскопии, могут обнаруживаться при пневмонии, диффузном альвеолярном повреждении, инфаркте легкого, бронхиальной астме, хронических обструктивных заболеваниях дыхательных путей, при воздействии радиации, химиотерапии и других причинах [32; 33]. Степень клеточной атипичности в этих условиях может быть довольно значительной, создавая трудности в диагностике и приводя к появлению ложноположительных результатов. Реактивные клетки характеризует высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, грубый хроматин в ядрах, появление одного или нескольких ядрышек, митозы; при этом должны настораживать в плане малигнизации нуклеомегалия (превышение нормальных размеров ядер в 6 и более раз), выраженный ядерный плеоморфизм [34].

Реактивные мезотелиальные клетки также могут встречаться в плевральной жидкости;

они также характеризуются высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, гиперхромными ядрами и вакуолями в цитоплазме; для их дифференциации с клетками аденокарциномы используют иммуногистохимические маркеры: GLUT-1, E-кадгерин и десмин - экспрессия E-кадгерина характерна для аденокарциномы и мезотелиомы, но не характерна для реактивных мезотелиальных клеток, в которых также выявляется экспрессия десмина; GLUT-1 выявляется как в клетках карциномы, так и в реактивных мезотелиальных клетках [35].

Вопрос об изучении факторов и маркеров опухолевой прогрессии при раке бронхов и легких имеет непосредственное отношение к клинической ситуации – знание этих деталей, безусловно, поможет оптимизировать диагностику этой патологии [21], в частности раннее выявление рака легкого и эффективный скрининг лиц с высоким уровнем риска. При этом компьютерная томография как скрининг не удовлетворяет предъявляемым требованиям [9]. Бронхоскопия имеет большие ограничения для диагностики предраковых поражений, обусловленные техническими трудностями, что определило развитие флуоресцентной бронхоскопии для диагностики предраковых поражений; тем не менее выявление дисплазии до сих пор остается проблематичным [2]. Диагностическая эффективность бронхоскопии может быть улучшена одновременным определением экспрессии генов [2]. Существенно модифицированное исследование мокроты на предмет наличия злокачественных клеток, даже с применением выявления мутантных генов p53, K-RAS, p16, ранее не дало ожидаемых результатов [2]. Таким образом, вопрос о скрининге остаётся открытым.

Некоторые испытания продемонстрировали многообещающие возможности использования биомаркеров для скрининга подозреваемого рака. Например, определение MiRNAs, представляющих собой короткие одноцепочечные РНК и управляющих посттранскрипционной репрессией кодирующих белки генов, участвующих в онкогенезе. Исследователи ретроспективно оценили содержание мРНК в образцах плазмы крови 939 участников, включая 69 пациентов с раком легких и 870 здоровых людей, в скрининговом исследовании: диагностическая эффективность miRNA для обнаружения рака легких имеет 87% чувствительности и 81% специфичности; а комбинация определения miRNA в плазме крови с одновременным проведением низкодозовой спиральной КТ приводит к пятикратному снижению количества ложных положительных результатов низкодозовой спиральной КТ [2]. Тем не менее в последнее время цитологическое исследование мокроты в плане ранней диагностики предраковых изменений в лёгких вновь приковало к себе внимание исследователей во всём мире [2; 27; 36], поскольку мокрота является потенциальным биоматериалом для ранней диагностики рака лёгких; в ней, так же как и в биоматериале, полученном при проведении бронхоскопии, могут быть обнаружены те же мутации

определённых генов - при помощи флуоресцентной гибридизации (FISH) или путём метилирования ДНК [20]. Цитологическое исследование мокроты также может способствовать выявлению аномальных изменений в лёгких на ранних стадиях развития рака [37].

Заключение. Несомненную роль в происхождении рака легкого играют хронические воспалительные процессы в бронхах и ткани легких, поскольку, как и другие эпителиальные опухоли, рак легких развивается после ряда морфологических и молекулярных изменений, которые начинаются в гистологически нормальном эпителии. На сегодняшний день наше понимание этой проблемы остается еще весьма неполным – в частности, большой интерес представляют ранние предраковые изменения, выявляемые на молекулярном, биохимическом и морфологическом уровнях, вопрос их обратимости, методы исследования, способные их обнаружить. По мнению многих авторов, очень важно разграничить реактивные процессы от процессов начавшегося канцерогенеза в бронхолегочных злокачественных опухолях. Бронхоскопия имеет большие диагностические ограничения для диагностики предраковых поражений, обусловленные техническими трудностями, а компьютерная томография как скрининг не удовлетворяет предъявляемым требованиям.

Цитологическое исследование мокроты, безусловно, может быть рассмотрено в качестве перспективного скринингового метода. Полученные данные требуют проведения дальнейших исследований с более крупными когортами пациентов [15]. Цитометрия клеток мокроты также в последнее время предлагается для проведения дифференциального диагноза и скрининговых исследований [38]. В целом, по-видимому, оптимальный метод для скрининга рака лёгкого ещё предстоит определить. Возможно, решение этой проблемы может быть связано с внедрением в диагностику новых биомаркеров рака легкого.

Список литературы

1. Koshiol J., Rotunno M., Consonni D., Pesatori A.C., De Matteis S., Goldstein A.M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Altered Risk of Lung Cancer in a Population-Based Case-Control Study. *COPD and Lung Cancer*. 2009. V. 4. P. 1265-1271.
2. Midthun D.E. Early detection of lung cancer. *F1000Res*. 2016. V. 5. Faculty Rev-739 DOI: 10.12688/f1000research.7313.1.
3. Stahel R., Peters S., Garassino M. *Thoracic tumours essentials for clinicians*. ESMO Press, 2014. [Электронный ресурс]. URL: <https://oncologypro.esmo.org/education-library/essentials-for-clinicians/thoracic-tumours> (дата обращения: 20.09.2021).
4. Zappa C. Mousa S.A. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances.

Transl Lung Cancer Res. 2016. V. 5(3). P. 288-300.

5. King P.T. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. Clin Transl Med. 2015.V. 4. P. 26.

6. Boggs W. Chronic bronchitis linked to higher lung cancer risk. Lung Cancer. 2011. V. 23. P. 52-56.

7. May S.M., Li J.T.C. Burden of chronic obstructive pulmonary disease: Healthcare costs and beyond. Allergy Asthma Proc. 2015. V. 36. №1. P. 4-10.

8. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G., Yatabe Y., Austin J.H.M., Beasley M.B., Chirieac L.R., Dacic S., Duhig E., Flieder D.B., Geisinger K., Hirsch F.R., Ishikawa Y., Kerr K.M. 14, Noguchi M., Pelosi G., Powell C.A., Ming Sound Tsao, Wistuba I., WHO Panel The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. 2015. Journal of Thoracic Oncology. 2015. V. 10(9). P. 1243-1260.

9. Рекомендации по ранней диагностике рака лёгкого для врачей первичного звена. Финальная версия от 11 ноября 2014 г. 2014. 34 с.

10. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии» Клинические рекомендации "Злокачественное новообразование бронхов и легкого" М., 2021. 104 с.

11. Voltaggio L., Cimino-Mathews A., Bishop J.A., Argani P., Cuda J.D., Epstein J.I., Hruban R.H., Netto G.J., Stoler M.H., Taube J.M., Vang R., Westra W.H., Montgomery E.A. Current concepts in the diagnosis and pathobiology of intraepithelial neoplasia: A review by organ system. A Cancer Journal for Clinicians. 2016. V. 66(5). P. 408-436. DOI: 10.3322/caac.21350.

12. Bartis D., Mise N., Mahida R.Y., Eickelberg O., Thickett D.R. Epithelial–mesenchymal transition in lung development and disease: does it exist and is it important? Thorax. 2014. V. 69. P. 760-765.

13. Repository Citation Ok CY, Woda BA, Kurian E. The Pathology of Cancer. Cancer Concepts: A Guidebook for the NonOncologist. 2018. [Электронный ресурс]. URL: https://escholarship.umassmed.edu/cancer_concepts/26 (дата обращения: 20.09.2021). DOI: 10.7191/cancer_concepts.1023.

14. Rigden H.M., Alias A., Havelock T., O'Donnell R., Djukanovic R., Davies D.E., Wilson S.J. Squamous Metaplasia Is Increased in the Bronchial Epithelium of Smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. PLOS ONE. 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0156009> (дата обращения: 20.09.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0156009.

15. Salih M.M., Elesawy B.H., Osman H., Fucio M.P., Elmissbah T.E. Detection of

Cytopathological Changes Among Cigarette Smokers in the Faculty of Applied Medical Science - Taif University. *Wulfenia Journal* Klagenfurt, Austria. 2014. V. 21(5). P. 302-311.

16. Sin D.D., Man S.F.P., Mc Williams A., Lam S. Progression of Airway Dysplasia and C-Reactive Protein in Smokers at High Risk of Lung Cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. V. 173(5). P. 535-539.

17. Ishizumi T., McWilliams A., MacAulay C., Gazdar A., Lam S. Natural history of bronchial preinvasive lesions. *Cancer Metastasis Rev.* 2010. V. 29(1). P. 5-14.

18. Miller M.A., Zachary J.F.. Mechanisms and Morphology of Cellular Injury, Adaptation, and Death. *Pathologic Basis of Veterinary Disease.* 2017. V. 2-43. P. e19. DOI: 10.1016/B978-0-323-35775-3.00001-1.

19. Flake G.P., Rivera M.P., Funkhouser W.K., Maygarden S.J., Meadows K.L. Detection of Pre-Invasive Lung Cancer: Technical Aspects of the LIFE Project. *Toxicol. Pathol.* 2007. V. 35(1). P. 65-67.

20. Kathuria H., Gesthalter Y., Spira A., Brody J.S. Steiling K. Updates and Controversies in the Rapidly Evolving Field of Lung Cancer Screening, Early Detection, and Chemoprevention. *Cancers.* 2014. V. 6. P. 1157-1179.

21. Gazdara A.F., Brambilla E. Preneoplasia of lung cancer. *Cancer Biomark.* 2010. V. 9. no.1-6. P. 385-396.

22. Tirapelli D.P.D.C., Lustosa I.L., Menezes S.B., Franco I.M., Rodrigues A.R., Peria F.M., Marinho A.M.D.N., Serafini L.N., Carlotti C.G.Jr., Tirapelli L.F. High expression of XIAP and Bcl-2 may inhibit programmed cell death in glioblastomas. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017. V. 75(12). P. 875-880.

23. Fan W., Sh-Sh. Fan, Feng J., Xiao D., Fan S., Luo J. Elevated expression of HSP10 protein inhibits apoptosis and associates with poor prognosis of astrocytoma. *PLOS ONE.* 2017. [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0185563> (дата обращения: 20.09.2021). DOI: 10.1371/journal.pone.0185563.

24. Correia L.L., Johnson Jo-A., McErlean P., Bauer J., Farah H., Rassl D.M., Rintoul R.C., Sethi T., Lavender P., Rawlins E.L., Littlewood T.D. SOX2 Drives Bronchial Dysplasia in a Novel Organotypic Model of Early Human Squamous Lung Cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2017. DOI: 10.1164/rccm.201510-2084OC.

25. Cooper W.A., Kohonen-Corish M.R.J., Chan C., Kwun S.Y., McCaughan B., Kennedy C. Immunohistochemistry of MSH2 in normal bronchial epithelium, adenocarcinoma with normal expression of MSH2, and adenocarcinoma with reduced expression of MSH2. *Figshare.* 2013.: DOI: 10.6084/m9.figshare.78430.

26. Zamay T.N., Zamay G.S., Kolovskaya O.S., Zukov R.A., Petrova M.M., Gargaun A., Berezovski M.V., Kichkailo A.S. Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017. V. 9(11). P. 155.
27. Arora M., Mane D.R. Immunohistochemical expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2018. V. 22(2). P. 279-280.
28. Brambilla E., Gazdar A. Pathogenesis of lung cancer signaling pathways: roadmap for therapies. *Eur Respir J.* 2009. V. 33(6). P. 1485-1497.
29. Román M., Baraibar I., López I., Nadal E., Rolfo C., Vicent S., Gil-Bazo I. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol. Cancer*. 2018. V. 17(1). P. 33. DOI: 10.1186/s12943-018-0789-x.
30. Zanini A., Chetta A., Imperatori A.S., Spanevello A., Olivieri D. The role of the bronchial microvasculature in the airway remodelling in asthma and COPD. *Respiratory Research*. 2010. V. 11(132). P. 2-11.
31. Montanino A., Manzo A., Carillio G., Palumbo G., Esposito G., Sforza V., Costanzo R., Sandomenico C., Botti G., Piccirillo M.C., Cascetta P., Pascarella G., La Manna C., Normanno N. and Morabito A. Angiogenesis Inhibitors in Small Cell Lung Cancer. *Front. Oncol.* 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.655316/full> (дата обращения: 20.09.2021). DOI: 10.3389/fonc.2021.655316.
32. Pankova O.V., Denisov E.V., Ponomaryova A.A., Gerashchenko T.S., Tuzikov S.A., Perelmuter V.M. Recurrence of squamous cell lung carcinoma is associated with the co-presence of reactive lesions in tumor-adjacent bronchial epithelium. *Tumour Biol.* 2016. V. 37(3). P.3599-607. DOI: 10.1007/s13277-015-4196-2. Epub 2015 Oct 11.
33. De Groot R., Van Loenen M.M., Guislain A., Nicolet B.P., Freen-Van Heeren J.J., Verhagen O.J.H.M., Van Den Heuvel M.M., De Jong J., Burger P., Van Der Schoot C.E., Spaapen R.M., Amsen D., Haanen J.B.A.G., Monkhorst K., Hartemink, K.J. and Wolkers M.C. Polyfunctional tumor-reactive T cells are effectively expanded from non-small cell lung cancers, and correlate with an immune-engaged T cell profile. *Oncoimmunology*. 2019. V. 8(11). P. e1648170. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1648170 .
34. Idowu M.O., Powers C.N. Lung cancer cytology: potential pitfalls and mimics - a review. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2010. V. 3(4). P. 367-385.
35. Barone M., Divisi D., Zaccagna G., Guetti L., Campese P., Di Nuzzo D., Cipollone G., Crisci R., Mucilli F. Diagnostic performance of glucose transporter-1 immunohistochemistry in malignant pleural mesothelioma: a meta-analysis. *Shanghai Chest*. All rights reserved. 2019. [Электронный

ресурс]. URL: <https://shc.amegroups.com/article/view/4961/html> (дата обращения: 20.09.2021).

36. Dip F.D., Ishizawa T., Kokudo N., Rosenthal R. Fluorescence Imaging for Surgeons: Concepts and Applications. Springer International Publishing. 2015. [Электронный ресурс]. URL: <http://library.wur.nl/WebQuery/clc/2096778> (дата обращения: 20.09.2021).

37. Ammanagi A.S., Dombale V.D., Miskin A.T., Dandagi G.L., and Sangolli S.S. Sputum cytology in suspected cases of carcinoma of lung (Sputum cytology a poor man's bronchoscopy!). Lung India. 2012. V. 29(1). P. 19-23.

38. Sculier J-P., Fry W. Malignant Tumors of the Lung: Evidence-based Management. Springer Science & Business Media. 2012. P.442.