

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ. ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИЗУЧЕНИЯ

Корсиков Н.А.<sup>1</sup>, Ударцева В.В.<sup>1</sup>, Дроздова А.В.<sup>1</sup>, Бондаренко Д.Н.<sup>1</sup>, Долгатов А.Ю.<sup>1</sup>,  
Лепилов А.В.<sup>1</sup>, Бобров И.П.<sup>1</sup>, Долгатова Е.С.<sup>1</sup>, Бабкина А.В.<sup>1</sup>, Чуханов М.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, e-mail: rector@agmu.ru

Рак легкого является обобщающим понятием, включающим в себя различные по этиологии, патогенезу, клинической картине, исходам лечения и гистологической структуре эпителиальные опухоли, относящиеся к злокачественным. Обнаруживаются они главным образом в слизистой оболочке бронхов и легочных альвеолах, где развиваются из покровного эпителия. Данный тип опухолевой патологии продолжает занимать первые места в рейтинге онкологических заболеваний и смертности в мире. При этом статистика показывает взаимосвязь между социально-экономическим положением стран или регионов и уровнем нахождения рака легкого. Наиболее ярко выражена зависимость между нахождением опухолей дыхательных путей и курением сигарет. В России рак легкого занимает первое место по заболеваемости среди всех злокачественных опухолей у мужчин (взаимосвязь с патогенетическим действием табака) и первое место по смертности среди мужчин и женщин не только в нашей стране, но и во всем мире, опережая рак предстательной железы, молочной железы и толстой кишки, взятых вместе. Ежегодно случаи нахождения онкологии увеличиваются, что связано как с увеличением распространенности патологии, так и с улучшением диагностики. Представленный литературный обзор посвящен анализу степени изученности специфических морфологических маркеров злокачественных опухолей легких. В рамках работы оцениваются возможности применения различных молекулярно-биологических, морфологических и иммуногистохимических онкомаркеров в процессе проведения дифференциальной диагностики, оценки терапевтического эффекта после назначенного лечения и прогнозирования последующей выживаемости пациентов, страдающих раком легкого.

Ключевые слова: злокачественные опухоли легких, рак легкого, маркеры рака, онкомаркеры.

## SPECIFIC MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF MALIGNANT LUNG TUMORS. PROSPECTS FOR FURTHER STUDY

Korsikov N.A.<sup>1</sup>, Udartseva V.V.<sup>1</sup>, Drozdova A.V.<sup>1</sup>, Bondarenko D.N.<sup>1</sup>, Dolgatov A.Yu.<sup>1</sup>,  
Lepilov A.V.<sup>1</sup>, Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Dolgatova E.S.<sup>1</sup>, Babkina A.V.<sup>1</sup>, Chukhanov M.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Barnaul; e-mail: rector@agmu.ru

Lung cancer is a generalizing concept including different in etiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment outcomes and histological structure epithelial tumors belonging to malignant ones. They are found mainly in the mucosa of bronchi and pulmonary alveoli, where they develop from the covering epithelium. This type of tumor pathology continues to occupy the first places in the ranking of cancer diseases and mortality in the world. At the same time, statistics shows the correlation between the socio-economic situation of countries or regions and the level of finding lung cancer. The correlation between finding respiratory tract tumors and cigarette smoking is most pronounced. In Russia lung cancer ranks first among all malignant tumors in men (the relationship with the pathogenic effects of tobacco) and first place in mortality among men and women not only in our country, but worldwide, ahead of prostate, breast and colorectal cancer, taken together. Every year the cases of cancer are increasing, which is connected both with the increase of the pathology prevalence, and with the improvement of diagnostics. The presented literature review is devoted to the analysis of the degree of study of specific morphological markers of malignant lung tumors. The possibility of using different molecular-biological, morphological and immunohistochemical oncomarkers in differential diagnosis, assessment of therapeutic effect after the prescribed treatment and prognostication of further survival rate of patients suffering from lung cancer are assessed within the framework of the work.

Keywords: malignant lung tumors, lung cancer, cancer markers, oncomarkers.

Злокачественные новообразования органов дыхания уже на протяжении многих десятилетий являются одной из самых распространенных форм онкопатологии в мире [1]. По

опубликованной статистике за 2019 год, рак легкого занимает первое место по смертности среди мужчин (24% от всех смертей) и женщин (23%), превышая показатели по раку простаты и молочной железы соответственно (относительно США) [2]. По данным за 2020 год, представленными в «Global Cancer Statistics 2020», опухоль легкого является ведущей причиной смерти от рака: она привела к летальным исходам в 1,8 млн случаев, что составляет 18% от общего числа смертей от онкологической патологии [3]. В России доля рака легкого среди всех злокачественных новообразований занимает 17,8% у мужчин (2014 год), при этом в 2015 году среди них наблюдается снижение заболеваемости (с 56,6 до 49,9) и рост среди женщин (с 6,7 до 7,7) [1, 4]. В 2018 году в Алтайском крае выявлен наибольший показатель заболеваемости по Сибирскому федеральному округу, как Иркутская область и Красноярский край [5].

Целью данного исследования является анализ степени изученности специфических маркеров злокачественных опухолей легких и возможности их применения в практической медицине.

#### **Материалы и методы исследования**

В рамках исследования были произведены анализ и обобщение литературных данных, проведены сравнительный анализ полученной информации, обобщение результатов исследования, формулировка выводов. В работе использовались статьи, опубликованные в открытой печати, в электронных версиях и свободно доступные в полнотекстовом варианте. Были использованы базы данных: eLibrary; Cochrane; MEDLINE; EMBASE и др. Информационные источники представляют собой материалы разных научных школ, мнения разных ученых по теме. Содержание источников соответствует исследуемому вопросу.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Развитию и прогрессированию онкологических заболеваний органов дыхания способствует множество эндогенных и экзогенных факторов. Общепринято, что главной причиной развития рака легкого является курение. Было проведено множество экспериментов, доказывающих, что табак индуцирует онкопроцесс легких примерно у 90% мужчин и около 78% женщин, которые имеют пагубную привычку [5, 6]. Известно, что в табачном дыме содержится порядка 12 000 химических соединений и веществ. Исследователи доказали, что состав одной сигареты включает в основном ядовитые для человеческого организма вещества, такие как монооксид углерода, оксид азота, метанол, синильная кислота, полиароматические углеводороды и ряд N-нитрозосоединений. Стоит отметить, что главную роль в прогрессировании заболевания отводят бензолу, формальдегиду, бутадиену, ацетальдегиду, ароматическим аминам, ПА-углеводородам, N-нитрозаминам и др. Кроме этого, табачный дым содержит радиоактивные частицы: полоний-210, свинец-210 и изотопы цезия, радона и

т.д. На развитие и прогрессирование рака влияют продолжительность и количество выкуриваемых сигарет в день, а также качество табака [7].

Необходимо отметить, что профессиональные факторы играют большую роль в возникновении рака легкого. Доказана этиологическая связь развития онкопроцесса в дыхательных путях с производством алюминия, коксованием угля, выплавкой железа и стали, а также изготовлением резиновых изделий и иным, так как производство в данных видах промышленности вызывает загрязнение воздуха [8, 9]. Онкологические заболевания, в том числе рак легких, чаще всего встречаются среди пациентов, проживающих в районах с высокоразвитой производственной индустрией, связанной в основном с нефтеперерабатывающей, химической и химической отраслями. По данным Роспотребнадзора, в 2021 году Челябинская область лидировала по превышению уровня вредных веществ в атмосфере, а также опережала другие регионы по заболеваемости и смертности от онкологии и имеет тенденцию к неуклонному росту больных (увеличение стандартизированного показателя с 29,3 до 31,5 на 100 тысяч населения) [1].

Мощным канцерогенным действием обладает ионизирующее излучение. Радон – газ без цвета и запаха – относится к наиболее вредным из всех естественных источников излучения. Под его действием преимущественно подвергаются более высокому риску развития неопластических изменений именно легкие [10, 11].

Однако имеющиеся данные по эпидемиологии указывают, что наибольшее значение в развитии рака легкого имеют курение и профессиональные факторы.

К эндогенным факторам можно отнести возраст (более 45 лет), иммунодефицитные состояния, туберкулез, эндокринные сдвиги [12]. По разным исследованиям, риск развития рака легких связан с хроническими воспалительными процессами дыхательных путей (хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, бронхиальная астма в меньшей степени), так как они способствуют возникновению и развитию рубцовых изменений и переходу прогрессии доброкачественной опухоли в злокачественную. Такие состояния принято обозначать как предраковые изменения [13].

Наиболее ярким примером является хронический бронхит, выраженность изменений которого нарастает относительно трансформации и прогрессии опухоли: нарастание плоскоклеточной метаплазии и дисплазии базального эпителия бронхов [14].

Также к предраковым состояниям можно отнести бронхоэктатическую болезнь, которая сопровождается нагноением в расширенных, деформированных и функционально неполноценных бронхах, ведущим к нарушению бронхиальной проходимости. Это приводит к задержке адекватной эвакуации бронхиального секрета и, как следствие, развитию воспалительных процессов в хрящевых пластинках и гладкой мышечной ткани [15].

Следующим состоянием, способствующим развитию рака легкого, является абсцесс. Он возникает у больных как осложнение пневмонии, когда среди воспаленной паренхимы легкого формируется расплавленная гнойно-некротическая масса. Еще одним предраковым заболеванием считается пневмофиброз, обозначающий разрастание соединительной ткани в легком. Он является одним из исходов многих дыхательных заболеваний. Данное состояние развивается в участках карнификации неразрешившихся пневмоний, по ходу оттока лимфы от очагов воспаления, в последней стадии пневмонита и т.д. Стоит отметить, что для пневмофиброза характерна самая медленная скорость разрастания соединительной ткани [16].

В основе патогенеза рака легкого лежит повреждение генома эпителиальной клетки разными этиологическими факторами. В ходе мутаций происходит накопление генетических нарушений в ДНК. Пролиферация, дифференцировка, апоптоз перестают осуществляться клеткой в должном объеме, что приводит к нарушению нормальной жизнедеятельности [17].

Патогенез онкопроцесса в легких продолжает изучаться, и на данный момент основные звенья болезни достаточно исследованы. Рак развивается из эпителия бронхов в том месте, где уменьшено количество бокаловидных клеток. Атрофия покровной ткани происходит в результате замещения на фиброзную ткань из-за действия различных патологических причин, а также хронического воспаления. Под постоянным воздействием повреждающего фактора клетки мерцательного эпителия постепенно замещаются на клетки многослойного плоского эпителия, что в дальнейшем приводит к развитию очагов метаплазии с различной степенью выраженности. Далее по цепочке канцерогенеза развивается неинвазивный рак, потом инвазивный рак и метастатическое поражение органов [18].

Согласно гистологической классификации, рак легкого делится на 2 типа: мелкоклеточный и немелкоклеточный. К последнему типу относятся те злокачественные эпителиальные опухоли, в которых отсутствуют мелкоклеточные компоненты. Это плоскоклеточный вид, аденокарцинома, крупноклеточный вид. В большинстве случаев гистологические различия остаются неясными, особенно сложно разграничить подтипы при низкой дифференцировке опухоли.

Если же говорить о патогенезе различных гистологических форм рака легкого, то здесь выяснено еще очень мало. Известно, что мелкоклеточный рак начинает образовываться из клеток Кульчицкого (энтерохромоаффинной клетки), а также из нейросекреторных клеток, которые развиваются из нейроэктодермального зачатка. Главную роль в возникновении мелкоклеточного рака легкого отводят воздействию на клетку патогенных веществ: диэтилнитрозамина и дибутилнитрозамина.

Стоит отметить, что мелкоклеточный рак легкого относят к опухолям APUD-системы, т.е. опухолям, которые ввиду перестройки своего гена способны активировать «дремлющие»

участки генома, ответственные за выработку биологических активных веществ, вследствие чего становятся способными вырабатывать медиаторы или гормоны. Так, например, мелкоклеточная опухоль легкого способна вырабатывать соматотропин, инсулин, кальцитонин и адренокортикотропный гормон.

В большей степени на возникновение аденокарциномы оказывают влияние эндогенные факторы, а именно гормональные. Существенное воздействие также оказывает способность организма к метаболической активации канцерогенов внутри себя.

Принимая во внимание статистические данные, можно сделать заключение, что основной гистологической формой злокачественных опухолей легких в 80% случаев является плоскоклеточный рак, в 10% – аденокарцинома, а оставшиеся 10% составляют недифференцированные формы. В последние годы исследователи начали отмечать увеличение числа пациентов, страдающих последней, трудно диагностируемой формой опухоли [19, 20].

На основе клинических данных можно заключить, что разные формы опухолей имеют существенные отличия в своем развитии. Учитывая темпы роста, уровень дифференцировки клеток и наличие метастазов, можно судить не только о виде рака, но и его исходе. Недифференцированный рак прогрессирует более ускоренно, бурно, с гематогенным и лимфогенным метастазированием, чем дифференцированный плоскоклеточный (железистый), то есть последний протекает «вяло». При обсуждении аденокарциномы также говорят о медленном развитии, но при этом отмечают раннее поражение плевры и метастазирование гематогенным путем [21].

Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак наиболее часто развивается в центральной части легкого или в одном из главных дыхательных путей из эпителиальной ткани, выстилающей бронхи. В ходе различных мутаций в клетках происходит активация следующих онкогенов: FGFR1, PI3K, DDR2, SOX. Вследствие этого идет активная продукция характерных маркеров, в основном это высокомолекулярный кератин СК5 и СК6, при этом не экспрессируется TTF1. Также p63 все чаще ассоциируют как маркер плоскоклеточной дифференцировки [22].

Микроскопическая характеристика плоскоклеточного рака легкого характеризуется следующими ультраструктурными признаками: зернами кератогиалина, тонофиламентами и десмосомальными контактами. Дифференцированные формы плоскоклеточного рака при микроскопии представляют собой опухолевые клетки, расположенные пластами, которые разделены между собой элементами стромы. Компоненты паренхимы представлены полигональными клетками больших размеров, которые напоминают эпителиоциты шиповатого слоя кожи. Цитоплазма опухолевых клеток ацидофильна, ядра округлой или

вытянутой формы. Среди плоскоклеточной дифференциации присутствует большое количество атипичных митозов. Также характерной чертой данного рака является формирование концентрических напластований шиповатых клеток, уплощающихся к центру, отличающихся признаками ороговения (роговые жемчужины). Выраженные межклеточные мостики соединяют клетки. В зоне их контакта цитоплазма уплотнена, а межклеточные пространства расширены. В противовес у низкодифференцированного рака паренхима состоит из мелких полиморфных клеток, опухолевые клетки располагаются пластами, а межклеточные мостики выражены слабо [23].

Мелкоклеточный рак легкого в последние десятилетия привлекает немало внимания различных исследователей, так как является значимой составляющей (около 18–30%) всех гистологических форм данной опухоли. Около 25 лет назад мелкоклеточный рак легкого был выделен отдельной нозологической единицей ввиду того, что обладает скоротечным метастазированием, весьма высоким уровнем злокачественности и особой избирательностью к лекарственным средствам и лучевой терапии. Тенденция к лимфогематогенному распространению метастазов и время удвоения объема (ВУО) являются биологическими особенностями опухолей [24].

ВУО для мелкоклеточного рака легкого может составлять 30–35 дней (для сравнения: плоскоклеточному раку требуется на это более 100 дней). При первичном обследовании очаги метастазов обнаруживаются практически у 2/3 пациентов. Мелкоклеточный рак опережает другие формы опухолей по частоте распространения во внутренние органы и внутригрудные лимфатические узлы. Встречается метастазирование и в головной мозг. Для данной формы опухоли легкого очень характерны короткий анамнез, полисимптоматическая клиническая картина, а на момент определения диагноза часто наблюдаются паранеопластические синдромы, такие как повышение уровня серотонина, АКТГ, АДГ, кальцитонина, соматостатина и т.д. [25].

Исследования и экспериментальные работы, произведенные в последние десятилетия, дали возможность изучить ряд нейроэндокринных характеристик мелкоклеточного рака легких и обозначить маркеры, предназначенные для контроля течения заболевания. Практически значимыми стали маркеры CYFRA-21-1, нейронспецифическая енолаза (NSE) и раково-эмбриональный антиген (РЭА). Обозначен ряд моноклональных антител к поверхностным антигенам клеток мелкоклеточного рака, но на сегодняшний день возможности их практического использования останавливает идентификация очагов метастазирования в костном мозге [26].

Одним из самых важных маркеров в диагностике рака легкого являются утрата или подавление функции белка p53. Данный белок-супрессор ответственен в клетке за развитие

апоптоза, то есть поддерживает целостность генома и контролирует клеточный рост. Его активация происходит после воздействия стрессового фактора, повреждающего генетический аппарат. Происходит продукция p53, в результате чего подавляется клеточный цикл в фазе G1, стимулируется старение клетки и, как следствие, происходит запрограммированная гибель с затратой энергии. В норме этот супрессор присутствует в малом количестве и существует недолго. При утрате данного белка или подавлении его функции клетка приобретает способность к дальнейшему делению и распространению мутированной ДНК. Определяют данный белок при помощи иммуногистохимического метода: срезы опухоли окрашивают и при помощи антител определяют наличие изоформ супрессора. Стоит отметить, что изоформы белка p53 имеют разную внутриклеточную локализацию даже в пределах одной биопсии. На данном этапе развития диагностики считается, что стабилизация p53 и его иммуногистохимическая экспрессия при неинвазивных поражениях дыхательных путей могут в дальнейшем иметь важное прогностическое значение [27, 28].

В настоящее время внимание привлекает еще один маркер – рецептор эпидермального фактора (epidermal growth factor receptor – EGFR), дающий способность клетке к бесконтрольному делению. В норме этот рецептор активируется эпидермальным фактором роста и стимулирует клеточный рост и дифференцировку эпителиального покрова. В клетках опухоли активация EGFR происходит в результате увеличения рецепторов на мембранах клеток, а также из-за спонтанной димеризации рецепторов при отсутствии эпителиального фактора роста (лиганднезависимая димеризация). Активация данного рецептора приводит к повышению синтеза циклина D, который осуществляет переход клетки из фазы G1 в фазу S с последующим делением, в связи с чем подавляется апоптоз, а следовательно, повышается пролиферативная способность клетки [29].

Следующим маркером, который заслуживает пристального внимания, является ядерный белок Ki-67. Ген MKI67, который его кодирует, локализован в 10-й хромосоме (10q25-qter). Данный онкомаркер относится к семейству перихромонуклеиновых протеинов: они окружают хромосомы в течение митоза. Следовательно, его можно обнаружить только в делящихся клетках, поэтому он является показателем пролиферации. В каждой фазе митоза белок Ki-67 существует по-разному: в интерфазе он входит в состав гетерохроматина в области ядрышек, в G1 – формирует малые гранулы и выявляется в ядрышках (при этом его локализация совпадает с расположением сателлитной ДНК в центромерах и теломерах хромосом). Затем в G2 и S фазах принимает участие в образовании больших фокусов гетерохроматина с ядрышками, а обнаруживается уже в ядрышках и кариоплазме. В профазе белок опутывает конденсированный хроматин тонкой сетью. В последней активной фазе клеточного цикла – в М-фазе – Ki-67 обволакивает отдельные хромосомы. Стоит отметить,

что от фазы G1 к фазе M количество белка только увеличивается, при этом достигая максимума в метафазу митоза. В две последние фазы (анафаза и телофаза) Ki-67 располагается диффузно в цитоплазме, и его количество начинает стремительно уменьшаться [30, 31].

Теперь рассмотрим маркеры немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Одним из таковых является перестройка гена, кодирующего киназу анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase – ALK). Замечено, что около 5% пациентов, у которых обнаружен НМРЛ, имеют данную патологию на уровне ДНК. Для выявления наличия генетической перестройки были разработаны два скрининг-метода: диагностический тест на флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) и иммуногистохимический анализ, позволяющие быстро узнать предварительный диагноз. Стоит также отметить, что первоначальная терапия при патологии гена, кодирующего киназу анапластической лимфомы, будет направлена именно на блокировку активности фермента. Примером такого препарата является Алектиниб [32].

Следующий маркер – перестройка гена ROS1. Он встречается у 1–2% пациентов с НМРЛ, чаще у женщин моложе 50 лет, а также у больных, не имеющих мутации EGFR и ALK. Для диагностики также используют FISH-метод. Для лечения применяют кризотиниб, ингибирующий перестройку гена ROS1 [24].

Также к маркерам НМРЛ относят мутацию BRAF. Она представляет собой мутацию серин/треонинкиназы – части сигнального пути MAP/ERK. Наиболее распространенной из точечных мутаций является BRAF V600E, которая встречается у 1–2% больных аденокарциномой легкого (обычно это курильщики со стажем). Обычно данные мутации не перекрываются с мутациями рецептора эпидермального фактора или перестройками гена, кодирующего киназу анапластической лимфомы. Для диагностики чаще используют методы ПЦР в реальном времени, секвенирование Сэнгера и секвенирование нового поколения [25].

Еще одним маркером НМРЛ служит антиген плоскоклеточной карциномы (Squamous Cell Carcinoma Antigen – SCCA). Он относится к гликопротеинам и в норме содержится внутри эпителиальных клеток кожи, эпителия шейки матки, эпителия слизистой оболочки анального канала в небольшом количестве и совсем не определяется во внеклеточном пространстве. Однако при плоскоклеточном раке секреция SCCA увеличится в несколько раз. Ученые предполагают, что данный гликопротеин участвует в процессе инвазии и метастазировании опухоли. Чувствительность к показателю у пациентов составляет 50–60%, а специфичность – около 80%. Таким образом, представленный показатель может быть использован в качестве оценки эффективности лечения больных с плоскоклеточным раком легкого, а также для отслеживания рецидивов заболевания. Также следует всегда помнить, что



уровень SCCA может повышаться при туберкулезе и некоторых доброкачественных заболеваниях кожи [26].

Нейронспецифическая энолаза (NSE) — один из структурных вариантов фермента энолазы, участвующего в гликолизе. У плода он обнаруживается в нейронах и клетках легочной ткани, у взрослых же — преимущественно в нейроэндокринных образованиях, к которым относится мелкоклеточный рак. Повышенный NSE наблюдается также при нейроэндокринных опухолях кишечника и поджелудочной железы, при раке щитовидной железы (медуллярный вариант), феохромоцитоме и нейробластоме [33].

Канцерогенный антиген (Раковый Эмбриональный Антиген – РЭА) представляет собой гликопротеин, синтезируемый преимущественно в желудочно-кишечном тракте плода, уровень которого стремительно снижается после рождения. Определение уровня РЭА используется для диагностики ряда злокачественных новообразований толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, легких и грудной клетки. В большинстве случаев РЭА является индикатором аденогенных опухолей, особенно аденокарциномы и некоторых форм рака легкого. Его определение получило практическое значение в комплексной диагностике для определения стадии заболевания, оценки эффективности лечения больных с ранним повышенным уровнем РЭА и для мониторинга вероятности рецидива рака. При злокачественных процессах канцерогенный антиген неуклонно повышается в течение всего заболевания. Диагностика РЭА позволила перевести мелкоклеточный рак легкого из категории небольшой первичной опухоли в категорию злокачественных заболеваний с обширными и отдаленными метастазами [34, 35].

Отдельного внимания заслуживают исследования, посвященные изучению плоидометрических и морфометрических параметров почечно-клеточного рака, количественного анализа аргирофильных белков области ядрышкового организатора, изучению экспрессии и определению прогностической значимости плотности распределения CD8+ Т-лимфоцитов [36, 37, 38]. Данные методики могут активно применяться и при исследовании злокачественных образований легких.

**Заключение.** На данный момент можно с уверенностью сказать, что злокачественные образования легких занимают лидирующие позиции как по заболеваемости, так и по смертности во всем мире. Особенно это касается стран, доминирующими отраслями промышленности которых являются тяжелая металлургия, резиновое производство и другие индустрии, связанные с выбросом опасных веществ в атмосферу. При этом основным этиологическим фактором развития рака легкого остается табак, что подтверждается статистикой выявления онкопроцесса у курильщиков. При этом опухолевые заболевания дыхательных путей сильно отличаются по гистоморфологической картине, что успешно

используется в диагностике и лечении. Активно применяются современные методы выявления онкомаркеров: ПЦР-диагностика, секвенирование, диагностические тесты на флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH), а также иммуногистохимические анализы. Все это позволяет находить разные диагностические признаки, такие как белок p53, рецептор эпидермального фактора, ядерный белок Ki-67 и др. На сегодняшний день исследователи различных научных сфер не прекращают свои работы по поиску молекулярно-генетических особенностей рака легкого, благодаря чему многие маркеры злокачественных опухолей выявляются на ранних стадиях онкологического процесса.

Медицина развивается и выходит на более совершенный уровень каждый день, переходя от диагностики и профилактики к многопрофильному лечению заболеваний, ранее считавшихся летальными, благодаря чему медицинское сообщество приближается к разгадке патогенеза рака легких, а следовательно, ищет новые способы излечения больных.

### Список литературы

1. Аксенова И.А., Доможирова А.С., Новикова Т.С. Динамика показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований легких населения Южного Урала – крупного промышленного региона // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017. № 6 (3). С. 48-51. DOI: 10.17116/onkolog20176348-51.
2. 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: 10.07.2023).
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA A Cancer Journal for Clinicians. 2021. № 71 (3). P. 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
4. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований 2014 году // Евразийский онкологический журнал. 2016. Т. 4, № 4. С. 692-879.
5. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Одинцова И.Н. Онкологическая заболеваемость в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах // Сибирский онкологический журнал. 2019. № 18 (6). С. 5-11. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-5-11.
6. Reck M., Kaiser R., Mellemaard A. Nintedanib (BIBF1120) plus docetaxel in NSCLC patients progressing after first-line chemotherapy: LUME Lung 1, a randomized, double-blind phase III trial // Journal of Clinical Oncology. 2013. № 31. P. LBA8011-LBA8011. DOI: 10.1200/jco.2013.31.18\_suppl.lba8011.

7. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого / под ред. В.И. Чиссова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 160 с.
8. Ганцев Ш.Х., Хмелевский А.А. Рак легкого. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 160 с.
9. Дементьев А.А. Загрязнение атмосферного воздуха областного центра веществами, обладающими канцерогенным действием // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2014. № 2. С. 78-83. DOI: 10.17816/PAVLOVJ2014278-83.
10. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого: состояние проблемы к 2013 году и изменения за последние 40 лет. Злокачественные опухоли. 2013. № 1. С. 28-34. DOI: 10.18027/2224-5057-2013-1-28-34.
11. Голивец Т.П., Коваленко Б.С., Волков Д.В. Актуальные аспекты радиационного канцерогенеза: проблема оценки эффектов воздействия «Малых» доз ионизирующего излучения. Аналитический обзор // Актуальные проблемы медицины. 2012. № 16 (135). С. 5-13.
12. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2018. 250 с.
13. Панкова О.В., Перельмутер В.М., Тузиков С.А., Денисов Е.В. Пре- и неопластические изменения бронхиального эпителия при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого // Бюллетень сибирской медицины. 2014. № 13 (3). С. 100-110. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-3-100-110.
14. Броян С.А., Косарева П.В., Сивакова Л.В., Самоделкин Е.И., Ложкина Н.В. Реактивные изменения стенки бронха при хронических воспалительных и злокачественных процессах на светооптическом уровне // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31951> (дата обращения: 09.10.2023).
15. Демура С.А., Коган Е.А., Горячкина В.Л. Хронические заболевания, предрак и рак легких, ассоциированные с патологией булавовидных клеток респираторных и терминальных бронхиол // Архив патологии. 2018. № 80 (5). С. 63-68. DOI: 10.17116/patol20188005163.
16. Коган Е.А., Тьонг Ф.В., Демура С.А. Механизм ремоделирования легочной ткани при прогрессировании идиопатического легочного фиброза // Архив патологии. 2010. № 72 (4). С. 32-36.
17. Севергина Л.О., Бырса О.С., Кондратюк М.Р. Молекулярно-генетические основы развития и особенности диагностики мелкоклеточного рака лёгкого // Пространство и Время. 2016. № 3-4 (25-26). С. 284-290.
18. Деев Р.В., Индейкин Ф.А. Метаплазия: динамика взглядов // Гены и Клетки. 2021. Т. 16. № 4. С. 29-41. DOI: 10.23868/202112004.

19. Langer C.J., Besse B., Gualberto A., Brambilla E., Soria J.C. The evolving role of histology in the management of advanced non-small-cell lung cancer // *Journal of clinical oncology*. 2010. Vol. 28. № 36. P. 5311-5320.
20. Савостикова М.В., Фурминская Е.Ю., Федосеева Е.С. Современная цитоморфологическая диагностика опухолей легких // *Новости клинической цитологии России*. 2016. № 3-4 С. 14-19.
21. Vyakhova M.M., Glazkov A.A., Vinogradov I.Yu., Frank G.A. Expression of p63 protein in pulmonary adenocarcinomas as factor of poor prognosis // *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019. № 27(3). P. 315-324. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019273315-324.
22. Асатурова А.В. Изоформы белка p53: роль в норме и патологии, особенности выявления и клиническое значение // *Успехи современного естествознания*. 2015. № 3. С. 9-13.
23. Проскурня С.А., Совгиря С.Н., Филенко Б.Н., Ройко Н.В. Особенности пролиферативной активности высоко- и низкодифференцированного плоскоклеточного рака легкого // *Мир Медицины и Биологии*. 2017. № 3 (61). С. 59-63. DOI: 10.26724/2079-8334-2017-3-61-59-63.
24. Лактионов К.К., Реутова Е.В., Ардзибина М.С., Мещерякова Н.А. Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого при реаранжировке ROS1 // *Медицинский Совет*. 2017. № 6. С. 51-55. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-6-51-55.
25. Демидова И.А., Баринов А.А., Савелов Н.А., Гриневич В.Н., Попов М.И., Строяковский Д.Л., Махсон А.Н. Исследование молекулярно-генетических нарушений у больных аденокарциномой легких // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2012. № 1 (2). С. 28-34.
26. Шнейдер О.В., Камилова Т.А., Голота А.С., Сарана А.М., Щербак С.Г. Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021. Т. 3. № 1. С. 74-94. DOI: 10.36425/rehab63268.
27. Sakaeva D.D., Gordiev M.G. Epidermal growth factor receptor as target of molecular-targeted therapy in patients with primary non-small cell lung cancer // *Malignant Tumours*. 2016. № 3. P. 54-59. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-3-54-59.
28. Лазарев А.Ф., Кобяков Д.С., Авдалян А.М., Бычкова Е.Ю., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Взаимосвязь маркеров апоптоза (p53, bcl-2, bax) с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при немелкоклеточном раке легкого // *Российский онкологический журнал*. 2015. № 4. С. 10-16.
29. Сакеева Д.Д., Гордиев М.Г. Рецептор эпидермального фактора роста как мишень молекулярно-направленной терапии у непрелеченных пациентов с немелкоклеточным раком легкого // *Злокачественные опухоли*. 2016. № 3. С. 54-59. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-3-54-59.

30. Кобяков Д.С., Бычкова Е.Ю., Авдалян А.М., Бобров И.П., Лазарев С.А., Круглова Н.М., Лушникова Е.Л., Лазарев А.Ф., Непомнящих Л.М. Исследование активности топоизомеразы I $\alpha$  во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и пролиферацией (по выявлению аргирофильных белков ядрышкообразующих районов и антигена Ki-67) при плоскоклеточном раке легкого // Российский онкологический журнал. 2014. Т. 19. №2. С. 22 - 26. DOI:10.17816/onco40039.
31. Кобяков Д.С., Лазарев А.Ф., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Ядрышковые организаторы в Ki-67 позитивных клетках плоскоклеточного рака легкого: клинико-морфологические параллели и выживаемость // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 1 (2). С. 58-63.
32. Шикеева А.А., Кекеева Т.В., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Молекулярно-генетические аспекты немелкоклеточного рака легкого. Онкология // Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 2(5). С. 56-61.
33. Любимова Н.В., Кузьминов А.Е., Лебедева А.В., Тимофеев Ю.С., Томс М.Г., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Прогастрин-релизинг пептид (proGRP) и нейронспецифическая енолаза (NSE) в прогнозе выживаемости больных мелкоклеточным раком легкого // Молекулярная медицина. 2022. № 3. С. 20-29.
34. Trape J., Filella X., Alsina-Donadeu M., Juan-Pereira L., Bosch-Ferrer A., Rigo-Bonnin R. Oncology Section of the Catalan Association of Clinical Laboratory Science. Increased plasma concentrations of tumour markers in the absence of neoplasia // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2011. № 49 (10). P. 1605-1620. DOI: 10.1515/CCLM.2011.694.
35. Рыков И.В. Значение циркулирующих опухолевых маркеров при раке легкого в клинической практике // Злокачественные опухоли. 2020. № 10 (2). С. 31-35. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-2-2.
36. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Брюханов В.М., Климачев В.В., Авдвян А.М., Долгатов А.Ю., Казарцев А.В. Прогностическое значение количественного анализа аргирофильных белков области ядрышкового организатора (AgNOR) при почечно-клеточном раке // Российский онкологический журнал. 2013. № 1. С. 19-23.
37. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Долгатова Е.С., Долгатов А.Ю., Лепилов А.В., Корсиков Н.А., Бабкина А.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А. Высокая экспрессия CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в перитуморозной зоне рака почки: взаимосвязи с клинико-патологическими параметрами карцином и прогностическое значение // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32460> (дата обращения: 05.10.2023).

38. Долгатова Е.С., Бобров И.П., Черданцева Т.М., Лепилов А.В., Долгатов А.Ю., Корсиков Н.А., Казарцев А.В., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А. Гочечно-клеточный рак – важнейшая проблема современной онкоурологии // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 6-2. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32288> (дата обращения: 05.10.2023).