

ГІСТОГЕНЕЗ РАКУ ЛЕГЕНІ – ЕТАПИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Л. С. Болгова, Т. М. Туганова, О. І. Алексеенко,
А. О. Пономаренко¹, В. Д. Захаричев²

Національний інститут раку МОЗ України

¹Національний університет «Києво-Могилянська академія»

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Рак легені (РЛ) є найпоширенішим злоякісним новоутворенням людини. Клінічний перебіг цього захворювання характеризується пізньою діагностикою, високою смертністю та поганим прогнозом. Вивчення гістогенезу РЛ дозволить розкрити особливості початкового та пролонгованого зростання, пояснити згаданий стан проблеми. В роботі визначали гістогенез, особливості зростання та гістологічну структуру раку легені. Досліджено операційний матеріал 120 пацієнтів із РЛ. Вивчено гістологічні препарати, забарвлені гематоксином і еозином та за методом Папаніколау. Різний рівень проліферативної активності клітин РЛ визначали за рядом морфологічних ознак і за імуногістохімічними показниками з моноклональними антитілами – Ki67; PCNA. Гістологічні дослідження виконували при збільшеннях: X200; X400; X1000. Вивчення гістологічних препаратів РЛ, що найбільш часто зустрічаються в онкопульмонологічній практиці – плоско клітинного (49), залозистого (66) і дрібноклітинного (5), дозволило виявити зростання ракової пухлини в альвеолах. За комплексом гістологічних та імуногістохімічних показників визначено, що зростання ракової пухлини починалося від базальної мембрани та розросталася вона в напрямку до центру альвеоли. При наближенні до центру альвеоли спостерігалися ознаки розпаду ракових клітин, що відокремлювалися від солідної ділянки пухлини та потрапляли в некротичні маси, які є результатом розпаду раку, що характерно для пухлини, віддаленої від кровопостачання.

Отже, доведено, що РЛ основних гістологічних типів зростає в альвеолах і починається від базальної мембрани, де локалізуються стовбурові клітини, в середину альвеоли. Отримані дані підтверджуються структурними, клітинними ознаками та характером розпаду пухлини в центрі альвеол, що відповідає загальним закономірностям розвитку ракових пухлин і некрозу при нестачі кровопостачання.

Ключові слова: рак легені, гістогенез, зростання в альвеолах.

HISTOGENESIS OF LUNG CANCER – STAGES OF INVESTIGATION

L. S. Bolhova, T. M. Tuganova, O. I. Alekseenko,
A. O. Ponomarenko¹, V. D. Zaharichev²

National Cancer Institute of the Ministry of Healthcare of Ukraine

¹National University «Kyiv-Mohyla Academy»

²Shupyk National University of Healthcare of Ukraine

Background. Lung cancer (LC) is the most common malignant tumor in humans. The clinical course of this disease is characterized by late diagnosis, high mortality and poor prognosis. Studying the histogenesis of LC will reveal the features of initial and prolonged growth and explain the mentioned state of the problem. The aim: to determine the histogenesis, features of growth and histological structure of LC.

Material and methods. The operative material of 120 patients with LC was studied. Histological preparations stained with hematoxylin and eosin and by the Papanicolaou method were studied. Different levels of proliferative activity of LC cells were determined by a number of morphological features and by immunohistochemical indicators with monoclonal antibodies – Ki67; PCNA. Histological studies were performed at magnifications: X200; X400; X1000.

Results. The study of histological preparations of LC, which are most often found in oncology practice – squamous cell (49), glandular (66) and small cell (5), revealed the growth of a cancerous tumor in the alveoli. According to a complex of histological and immunohistochemical indicators, it was determined that the growth of the cancerous tumor started from the basement membrane and grew towards the center of the alveolus. When tumor grown to the center of the alveolus, signs of decay of cancer cells were observed, which separated from the solid part of the tumor and fell into necrotic masses, which are the result of the decay of cancer, which is characteristic of a tumor remote from the blood supply.

Conclusions. It has been proven that the main histological types of LC grows in the alveoli and begins from the basal membrane, where the stem cells are located, to the middle of the alveoli. The obtained data are confirmed by the structural, cellular features and the nature of tumor growth in the center of the alveoli, which corresponds to the general patterns of the development of cancer tumors and necrosis with a lack of blood supply.

Keywords: lung cancer, histogenesis, growth in alveoli.

Вступ. Рак легені (РЛ) є найбільш частим злоякісним захворюванням людини в усьому світі [3, 15, 39, 45]. Відмічається висока смертність від нього [15, 42]. Зокрема, в Україні за уточненими даними в 2020 році захворіло на РЛ 10351 осіб, а померло 8339 (81 %). Це надзвичайно висока смертність. Залишається також високою смертність до року з дня встановлення РЛ – 60 % [14]. У всіх країнах світу РЛ діагностується в 60-67 % пацієнтів на III-IV стадіях, коли вже спостерігається фатальна клінічна картина та не можна використати повний курс спеціального лікування [15, 29].

Подібну ситуацію в онкопульмонології можна пояснити безсимптомним початком і пролонгацією патологічного процесу до появи клінічних симптомів, що змушують пацієнта звернутися за медичною допомогою [2, 4, 15, 29, 30, 42, 48]. Положення, що склалося, обґрунтовує гостру необхідність всесторонніх глибоких наукових досліджень для виявлення джерела розвитку та характеру зростання РЛ, що можливо, дозволить підійти до конструктивного рішення питань діагностики та лікування. Надзвичайно важливо знайти підходи до ранньої діагностики РЛ, адже в онкології відомо, що діагностика на ранніх стадіях захворювання є єдиним надійним шляхом боротьби зі злоякісними пухлинами [36, 47].

Відомо, що структурність патологічного процесу – найбільш важлива проблема теорії патології, що лежить в основі клінічного перебігу захворювання. Ключовим моментом в онкоморфології є встановлення гістогенезу пухлини, від чого залежить визначення гістологічного типу і початок адекватного патогенетичного лікування.

До цього часу за даними спеціальної літератури відомо, що є різні думки про джерело розвитку РЛ [1, 9, 19, 21, 31, 32, 52]. У численних роботах, виконаних на експериментальних моделях стосовно гістогенезу РЛ, автори висловлюють думку про різні джерела розвитку, про що свідчить аналіз більше 60 публікацій у XXI столітті [26]. Такий стан речей не викликає подиву. Адже, як згадано вище, початок і зростання РЛ розвивається безсимптомно, тобто сам початок визначити неможливо, оскільки немає методів дослідження, що могли б зареєструвати цей початок. У той же час, коли пухлину можна виявити рентгенологічним методом, щоб морфологічно її досліджувати, це вже буде вузол, а не початкове зростання, і в експерименті дослідники знаходять різні клітини, що вони відносять до джерела розвитку РЛ.

Зважаючи на актуальність і невизначеність гістогенезу та особливостей зростання РЛ необхідно було звернутись до тонкої структури легені в нормі та в патології, до визначення стовбурової клітини легені, можливого початку малігнізації епітеліальних клітин та інших питань, які б дозволили розкрити невідомі аспекти даної проблеми.

Так, за даними літератури, відомі схеми зростання бронхіоло-альвеолярних структур від бронхів різного калібру, що є важливим фактом у розвитку патологічного процесу в легені [6, 38]. До того ж, результати досліджень морфологічних і фізіологічних особливостей клітин легені дозволили вченим прийти до єдиного висновку про те, що морфофункціональною одиницею легені, яка цілісно реагує в умовах різних патологічних станів, є термінальна бронхіола. Таке базове положення затверджено Міжнародною номенклатурою, як стверджує І. К. Єсіпова [7]. У подальшому цей факт підтверджено рядом науковців [5, 9, 10, 11, 23, 40, 50].

Вивчаючи гістогенез РЛ в експерименті, ряд учених визначили клітини-попередники і назвали їх бронхіоло-альвеолярними стовбуровими клітинами (БАСК) [36]. Поряд із цим, численні дослідники на експериментальних моделях вивчали процеси регенерації, механізми та функції стовбурових клітин (СК). У результаті вони прийшли до висновку, що малігнізація епітеліальних клітин відбувається в місці переходу бронхіального епітелію в альвеолярний і продемонстрували це явище на показових схемах [27, 34, 40]. Знайдений факт можна оцінити як логічний, що відповідає загальновідомим морфологічним закономірностям розвитку патологічного процесу в місці переходу одного типу епітеліальної тканини в інший. Саме таке місце є найменш стійким до токсичних впливів і називається «Status resistance minimum». Прикладом подібного місця в людському організмі може слугувати місце переходу циліндричного епітелію цервікального каналу в плоский епітелій ектоцервіксу, на основі чого ґрунтується скринінг раку шийки матки у жінок усього світу.

Паралельно з цим, ряд авторів за допомогою електронномікроскопічних і радіоізотопних методів установили, що СК легені є пневмоцити (альвеолоцити) другого типу (АЕІІ) [5, 8, 14, 16, 49]. Визначено, що проліферативна активність АЕІІ типу направлена не тільки на поповнення своєї популяції, але й на відновлення альвеолоців 1-го типу в разі їх пошкодження. Найбільш вагомими

показниками для оцінювання ступеня проліферації епітеліальних клітин є мітотична активність і час їх оновлення, що характерно для СК [5, 20, 24, 35, 39, 44].

Отже, АЕ II – це одна з найбільш інтенсивно проліферуючих епітеліальних клітинних популяцій легені, що відіграє важливу роль у регенерації альвеолярної вистілки та вона відноситься до СК легені [5, 17, 23, 35].

Виконані дослідження дозволили авторам стверджувати, що одним із поліпотентних джерел розвитку РЛ є клітини АЕ II, але не виключили і базальні клітини циліндричного епітелію [32]. Для АЕII характерні 4 функції, але репродуктивна є головною в разі вивчення РЛ [5, 33].

Значна секреція, велика площа апікальної поверхні АЕII, направленої у просвіт альвеол, є джерелом поверхнево активних речовин і білку та дозволило прийти до висновку, що респіраторний відділ легені людини є «активно синтезуючою залозою» [5, 35]. Нагадаємо, що легеня є складною альвеолярно-трубчастою залозою, про що сказав ще в середині минулого століття відомий анатом Г. Ф. Іванов (1949).

Ряд авторів відмічають наявність СК у всіх структурних відділах легені, що має виключно важливе значення при визначенні джерела і характеру зростання РЛ [37].

Наведені дані про розвиток непухлинних і пухлинних процесів у респіраторному відділі легені, а також відомих особливостей про поліпотентну клітину – АЕII типу, свідчать про загальну потенційну біологічну закономірність розвитку патологічних процесів різного генезу саме в респіраторному відділі [6, 12, 18, 22, 23, 25, 32, 41, 46]. У той же час визначено, що циліндричний епітелій є найбільш стійким до патогенних реагентів. Тобто, він не може бути джерелом розвитку РЛ [13].

В останні роки два гістологічні варіанти РЛ – плоскоклітинний рак (ПРЛ) і залозистий рак легені (ЗРЛ), що найбільш часто зустрічаються в практиці онкопульмонологів, називають недрібноклітинним (НДРЛ). У такій узагальненій назві ховається багато морфологічних і клінічних особливостей, що наближує їх, і може свідчити про одне джерело розвитку РЛ. Спостерігається також подібна ефективність лікування названих типів РЛ [4]. До цього ж, продемонстровано в одному пухлинному вузлі ділянки плоскоклітинного і залозистого раку легені, що зустрічаються в 10 % спостережень [47]. Крім того, виявлення муцинів у клітинах залозистого

та плоскоклітинного РЛ, а також в АЕII типу наближує їх за морфофункціональними ознаками та біологічною спорідненістю [43]. Ряд дослідників показали, що аберації, які найбільш часто зустрічаються, виявляються в усіх гістологічних типах РЛ [28]. На основі проведених клінічних досліджень автори відмітили однакове метастазування при недрібноклітинному РЛ. Отже, отримані дані на тканинному, субклітинному рівнях із оцінюванням генетичних характеристик та клінічних проявів можуть підтвердити близьку біологічну сутність цих двох типів РЛ, що наближує їх за генезом [33, 34].

Отже, вивчення питань гістогенезу РЛ є актуальною проблемою онкопульмонології. Їй присвячено багато публікацій дослідників різних країн світу, але до цих пір немає єдиної наукової концепції, що б відповідала на основні теоретичні та клінічні питання, що обґрунтовує необхідність подальших досліджень.

Мета дослідження: визначити гістогенез, особливості зростання та гістологічної структури РЛ.

Матеріал і методи дослідження. Досліджено операційний матеріал 120 пацієнтів із діагнозом РЛ. Усі пацієнти знаходились у II і III клінічних стадіях, у віці від 38 до 72 років, але більшість із них були в віці від 50 до 60 років. Пацієнти обстежувались і лікувались у Національному інституті раку (НІР) МОЗ України. Вони підписали угоду на клінічні дослідження їх матеріалу з діагностичною та лікувальною метою. Робота санкціонована комітетом із етики, пацієнти проінформовані. Пацієнти, які досліджувались до операції не отримували спеціального протипухлинного лікування. Вивчено макроскопічні дані операційного матеріалу: розповсюдження пухлинного процесу й особливості гістологічної структури РЛ. Гістологічні препарати після класичної проводки забарвлювали гематоксиліном і еозином, а також за методом Папаніколау. Для визначення проліферативної активності клітин використали моноклональні антитіла: Ki67; PCNA. Гістологічні препарати всіх пацієнтів вивчено при збільшеннях: X100, X200, X400, X1000. Пацієнти з РЛ були з різними гістологічними типами (табл. 1, 2).

Результати та їх обговорення. Всі гістологічні препарати пацієнтів на РЛ розподілені за окремими фенотипічними варіантами та в залежності від характеру зростання та локалізації (табл. 1).

Для визначення характеру зростання РЛ у залежності від внутрішньо- бронхіального та перибронхіального ураження проведено макроскопічні дослідження, представлені в табл. 2.

Таблиця 1

Загальна характеристика дослідженого операційного матеріалу пацієнтів із РЛ (n=120)

Локалізація раку легені, абс., %	Гістологічні типи раку легені					
	Плоскоклітинний		Аденокарцинома		Дрібноклітинний	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Центральна, 52 (43 %) Периферична, 68 (57 %)	49	41	66	55	5	4

Таблиця 2

Зростання та розповсюдження РЛ у залежності від стінки бронха і гістологічного типу (операційний матеріал) (n=120)

Гістологічний тип раку легені	Абс	%	Зростання раку легені в залежності від стінки бронха	Абс.	%
Аденокарцинома	66	55	Ендобронхіальний	-	-
			Ендо-перибронхіальний	56	85
			Перибронхіальний	10	15
Плоскоклітинний	49	41	Ендобронхіальний	8	16
			Ендо-перибронхіальний	34	70
			Перибронхіальний	7	14
Дрібноклітинний	5	4	Ендобронхіальний	-	-
			Ендо-перибронхіальний	4	80
			Перибронхіальний	1	20
Усього:	120	100		120	100

Макроскопічне дослідження операційного матеріалу в 120 пацієнтів із ендо-перибронхіальним зростанням РЛ виявило у 94 (78 %) і у 20 (17 %) – пухлина не була пов'язана з бронхом. У 7 (6 %) пацієнтів виявлено розповсюджений пухлинний процес. У двох із них відмічалось циркулярне зростання пухлини в бронхах (ПРЛ і дрібноклітинний (ДРЛ)).

У 4 (3 %) пацієнтів із плоскоклітинним раком було уражено по три бронхи. Відмічалась велика перибронхіальна частина пухлини у 45 (38 %) пацієнтів. Множинні пухлини знайдено в 2 (2 %) пацієнтів із дрібноклітинним (недиференційованим) РЛ.

Досліджено бронхіальний епітелій при різних гістологічних типах РЛ. Уражена слизова оболонка бронхів мала різний вигляд і не залежала від гістологічного типу РЛ. Вона мала вигляд м'якої, і тоді

в шкребках із неї у приготовлених цитологічних препаратах знаходились клітини різних типів РЛ. У ряді випадків слизова оболонка була значно потовщеною, цупкою і мала білий колір, шкребок із неї був незначний і вмщував тільки клітини циліндричного епітелію, тобто пухлина підросла під бронхіальний епітелій. Подібна зміна слизової оболонки відмічалась при дрібноклітинному та плоскоклітинному РЛ. Цей факт свідчить про початок зростання пухлини під циліндричним епітелієм, що є важливим доказовим моментом у разі вивчення гістогенезу РЛ.

Забарвлення гістологічних препаратів двома методами – гематоксиліном і еозином, а також за методом Папаніколау дозволило більш точно ідентифікувати мезенхімі і епітеліальні структури. При фарбуванні за методом Папаніколау сполучна і судинна тканини мали вигляд зелених,

що дозволяло легше виявляти міжальвеолярні перетинки з наявністю в них судин із еритроцитами. Епітеліальна тканина РЛ забарвлювалась в зелено-жовто-коричневі тони (рис. 1).

Вивчення гістологічних препаратів різних фенотипічних варіантів РЛ дозволило виявити оригінальний, не описаний у літературі, вельми значущий факт в онкопульмонології – зростання РЛ, що починається від базальної мембрани в напрямку до центру альвеоли.

Так, у гістологічних препаратах ЗРЛ і ПРЛ установлено чітке зростання ракової пухлини в альвеолах, що бере початок від базальної мембрани альвеоли (Ал) і зростає в просвіт до її центру. Доказом направленості зростання може слугувати наявність у центрі такої Ал вмісту, що спостерігається в неуражених Ал. До нього відносяться в різних співвідношеннях клітини альвеолярного епітелію першого типу (АТ1), макрофаги, лейкоцити, дрібнозернистий базофільний детрит і відгалужені від солідної структури ракові клітини та їх комплекси (кластери).

Про підтвердження зростання РЛ від базальної мембрани Ал свідчать декілька морфологічних ознак. Так, при забарвленні гематоксиліном і еозинном, а також за методом Папаніколау в базальних рядах зростання пухлини в альвеолах відмічається більш інтенсивне забарвлення цитоплазми та ядер клітин. У той же час клітини, що зростають над базальними рядами, мають більш світле забарвлення. Поступово в напрямку до центру ці клітини стають світлішими, тобто більш зрілими та набувають дистрофічних змін, а в центрі альвеол можна спостерігати пухлинні клітини, що в результаті розпаду відпадають від солідних структур і потрапляють в центр альвеоли, де знаходяться некротичні маси, макрофаги, лейкоцити.

Можна констатувати цікаве доказове явище, коли пухлинні клітини одним кінцем знаходяться в товщі ракової тканини, а другий їх кінець вільно звисає в просвіті Ал, де знаходяться вже злуцнені у процесі некрозу ракові клітини (рис. 1, 2).

Зростання РЛ в Ал виявлено в усіх спостереженнях із плоскоклітинним РЛ, у 85 % – у препаратах АК і в 60 % – дрібноклітинного РЛ. Поряд із цим, відмічалось зростання солідними пластами в усіх фенотипічних типах РЛ, але переважав у структурі дрібноклітинного РЛ. Особливість будови останнього в тому, що зростання цього типу раку проходить швидко і в Ал він виглядає солідним, тобто ракові клітини повністю заповнюють аль-

веоли. Свідченням того, що зростання пухлини проходить в Ал, є наявність чітких міжальвеолярних перетинок, в яких часто можна бачити судини з еритроцитами (рис. 2).

Крім того, проведені реакції з моноклональними антитілами підтверджують цей факт. Базальні клітини мають більш інтенсивне забарвлення Ki-67 і PCNA (показник рівня проліферації клітин) і менш інтенсивно чи зовсім не забарвлені – клітини, що зростають над ними, тобто вони більш зрілі, з ознаками некрозу (рис. 3, 4).

Можна спостерігати також ракові клітини в просвіті Ал зі всіма характерними ознаками атипії і розпаду. Вони з інтенсивно забарвленою базофільною цитоплазмою (що спостерігається в разі забарвлення за методом Папаніколау) і мають гіперхромні з різним ступенем поліморфізму ядра. Будова ядерного хроматину різна в залежності від гістологічного типу РЛ. У разі АК цитоплазма світла слабо забарвлена, ядерний хроматин нерівномірний, грудкоподібний, ядра помірно гіперхромні мають збільшені поодинокі ядерця. У випадку плоскоклітинного РЛ цитоплазма інтенсивно забарвлена, має різну форму, ядра надто поліморфні, в них відмічається виражений гіперхроматоз. Всі зазначені особливості ракових клітин чітко прослідковуються в багатьох альвеолах у всіх гістологічних типах РЛ.

Поряд із цим, ряд авторів стверджують, що РЛ поширюється повітроносним шляхом [51]. Досліджуючи гістологічні препарати, вони дійшли до такої думки, коли відмітили наявність в Ал окремих ракових клітин і їх кластерів. Цей факт можна пояснити як механічне розповсюдження пухлинних клітин по повітроносним шляхам при будь-якому зростанні РЛ. Нами також спостерігалось подібне явище. Пояснюємо його, як результат розпаду пухлини в її центрі Ал, що як правило, спостерігається в пухлинах при нестачі кровопостачання. Ракові клітини, які відпадають від солідного пласта пухлини, що зростає від базальної мембрани в центр Ал, у процесі некротичних змін можуть по повітроносним шляхам потрапляти і в бронхи, і в інші Ал легені.

Отже, при вивченні гістологічних препаратів пацієнтів із РЛ, можна зробити висновок про те що, зростання пухлини починається в альвеолах від базальної мембрани та продовжується до її центру. Це підтверджується рядом морфологічних ознак при різних методах забарвлення та імуногістохімічних дослідженнях. Описаний тип зростання спосте-

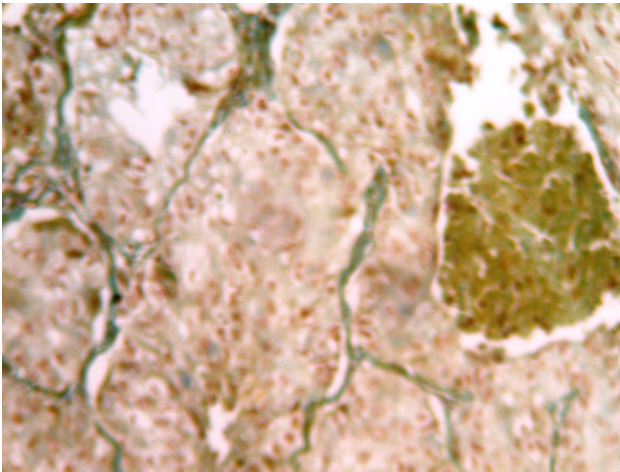


Рис. 1. Зростання раку легені в альвеолах. Спостерігаються міжальвеолярні перетинки. Справа в центрі альвеоли некротичні клітини, що відпали від солідної ділянки пухлини. Забарвлення за методом Папаніколау, X1000

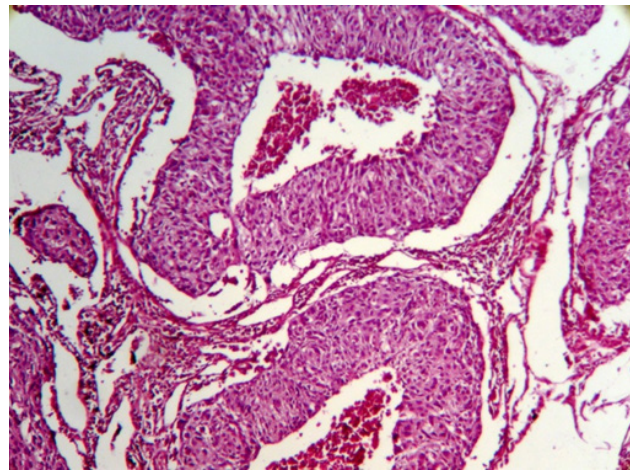


Рис. 2. Дві альвеоли з розростанням ракової пухлини і міжальвеолярні перетинки. Зростання ракових клітин від базальної мембрани до центру, в якому є некротизовані клітини серед некротичних мас. Гематоксилін і еозин, X1000

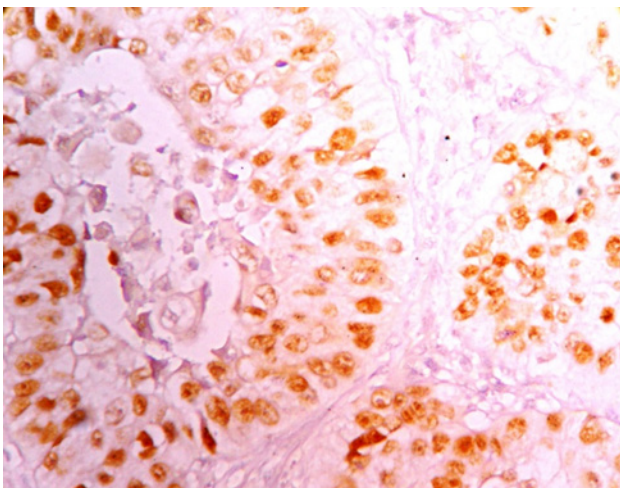


Рис. 3. Позитивна реакція з Ki-67 в клітинах від базальної мембрани Ал, у центрі – світлі некротизовані ракові клітини. Видні світлі міжальвеолярні перетинки, X600

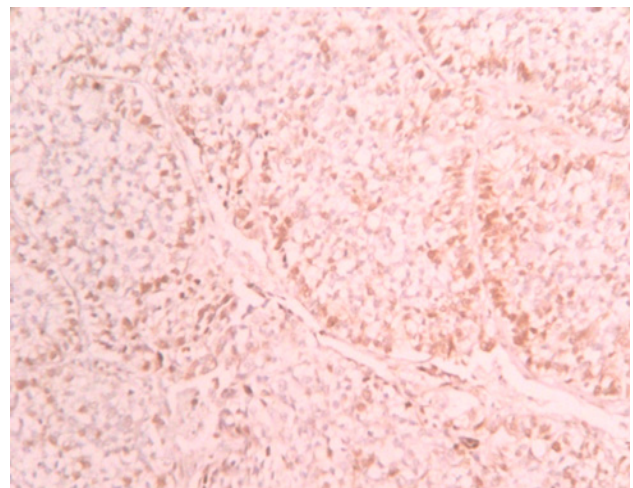


Рис. 4. Реакція з PCNA – позитивні базальні клітини в Ал, від яких починає зростання рак легені, міжальвеолярні перетинки, X200

рігається при всіх гістологічних типах РЛ. Слід усвідомити, що виявити сам початок розвитку РЛ не можливо, тому що ні в умовах експерименту, ні в клінічній практиці не існують будь-які значимі симптоми, на основі яких можна було б клінічними, біологічними, лабораторними чи рентгенологічними методами діагностувати РЛ. У той же час зростання РЛ в Ал, яких у людини нараховується 300-400 млн, дозволяє довго компенсувати основну дихальну функцію і не звертатися за медичною допомогою. Саме зростання ракової пухлини в альве-

олах пояснює безсимптомний початок і поступове розростання РЛ без будь-яких клінічних проявів.

Висновки. 1. Дослідження гістологічних препаратів операційного матеріалу пацієнтів із РЛ дозволило установити новий, не висвітлений у спеціальній літературі, достовірний фактор на пряму зростання та розповсюдження РЛ в Ал при основних його гістологічних типах – у ПРЛ, ЗРЛ і в ДРЛ, що пояснює безсимптомний початок і розповсюдження РЛ, пізню його діагностику.

2. Доведено, що РЛ зростає в Ал починаючи від базальної мембрани, де локалізуються стовбурові клітини, в середину альвеоли, про що доказово свідчать результати гістологічних та імуногістохімічних досліджень.

3. Доведено, що в усіх відділах легені є ніші [39] з мультипотентними СК, які знаходяться в перехідних зонах бронхіального епітелію в альвеолярний (у термінальних бронхіолах), із яких можуть розвиватися всі гістологічні типи РЛ [27, 34] і це підтверджується мультифокальним зростанням РЛ як в центральних, так і в периферичних відділах легені, про що засвідчать результати проведених досліджень.

4. Результати наших досліджень про початок і характер зростання ракової пухлини в альвеолах погоджуються з положеннями І. К. Єсипової [6], що затверджено Міжнародною номенклатурою

про те, що дані морфології і фізіології дозволили прийти до єдиної думки, що функціональною одиницею легені, яка цілісно реагує в умовах різних патологічних процесів, починається з термінальної бронхіоли.

5. Початок можливої малігнізації легені показано рядом учених на яскравих схемах, де чітко продемонстровано місце переходу бронхіального епітелію в альвеолярний із наявністю ознак атипії клітин [27, 34], що відповідає нашим дослідженням. Установлений феномен є загальнобіологічною закономірністю, оскільки саме таке місце є найменш стійким до патологічних впливів (Status resistance minimum). Прикладом може слугувати місце переходу циліндричного епітелію цервікального каналу в плоский епітелій ектоцервіксу, на чому ґрунтується цитологічний скринінг передраку та раку шийки матки в жінок усіх країн світу.

Література.

1. Гистогенез рака легкого / Болгова Л. Яроцук Т. // Вопросы онкологии. – 2010. – № 56 (4). – С. 469-476.

2. Рак легкого: вопросы гистогенеза и цитологической диагностики / Болгова Л., Туганова Т. – К. : КІМ, 2013. – 168 с.

3. Останні досягнення імунотерапії в лікуванні онкологічних пацієнтів: застосування імунотерапії при недрібноклітинному раку легені / Верьовкіна Н. // Клиническая онкология. – 2018. – № 8 (32). – С. 228-231.

4. Неoadьювантная полихимиотерапия больных с немелкоклеточным раком легкого IIВ–III стадии / Ганул В., Ганул А., Семиволос А., Захаричев В. и др. // Онкология. – 2009. – № 11 (3). – С. 197-199.

5. Рак легкого в норме и патологии / Ерохин В., Романова Л. – Медицина, 2000. – 496 р.

6. Легкое в норме / Есипова И. – М. : Наука, 1975. – С. 30.

7. Легкое в патологии. Ч. I / Есипова И. – М. : Наука, 1975. – С. 212.

8. Атлас ультраструктурной морфологии респираторного отдела / Загоруйко А., Аскари Т. – Баку : AZ-PRESS – СОНАТ, 2002. – 142 с.

9. Морфогенез периферического рака легкого / Коган Е., Кодолова И., Секамова С. // Архив патологии. – 1988. – № 50 (6). – С. 26-34.

10. Предрак и рак легкого / Коган Е. // Архив патологии. – 1989. – № 51 (11). – С. 76-83.

11. Морфологические, иммуногистохимические и радиологические показатели легочной ткани при

легочном саркоидозе / Коган Е., Кичигина О., Демура С., Осипенко В. // Архив патологии. – 2012. – № 74 (3). – С. 37-43.

12. Патологическая анатомия острых респираторных болезней и их значение в детской летальности / Максимович Н. // Архив патологии. – 1980. – № 7. – С. 20-24.

13. Биопсия бронхов: Морфогенез общебиологических процессов в легких / Непомнящих Г. – М. : РАМН, 2005. – 384 с.

14. Регуляция восстановительных процессов / Романова Л. – М. : Изд. Моск. Ун-та, 1984. – 174 с.

15. Рак в Україні: 2018 - 2019: Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Федоренко З., Михайлович Ю., Гулак Л. // Бюлетень національного Канцер-реєстру України. Національний інститут раку. – 2020. – № 2. – С. 33-34.

16. When Is an Alveolar Type 2 Cell an Alveolar Type 2 Cell? A Conundrum for Lung Stem Cell Biology and Regenerative Medicine / Beers M. F., Moodley Y. // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2017. – № 57 (1). – P. 18-27.

17. Stem Cells in the Lung. Development, Repair and Regeneration / Bertonecello I. – Springer, 2015. – 366 p.

18. Histogenesis of central lung cancer: cytological investigation / Bolgova L. S., Tuganova T. N., Alekseenko O. I., Litvinets O. M., Suprun G. A., Ponomarenko A. A. // Experimental oncology. – 2020. – № 42 (4). – P. 310-313.

19. Adenosquamous carcinoma. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart / Brambilla E., Travis W. D. – IARC Press, 2004. – P. 51-52.
20. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. Nature reviews / Chen Z., Fillmore C. M., Hammerman P.S., Kim C.F., Wong K.K. // Cancer. – 2014. – № 14 (8). – P. 535-546.
21. Tumours of the lung. Adenocarcinoma. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart / Colby T. V., Noguchi M., Henschke C. – IARC Press, 2004. – 35 p.
22. Heterogeneity in Lung Cancer / De Sousa V., Carvalho L. // Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology. – 2018. – № 85 (1-2). – P. 96-107.
23. Khronicheskie zabolevaniia, predrak i rak legkikh, assotsirovannye s patologiei bulavovidnykh kletok respiratornykh i terminal'nykh bronkhiol [Chronic diseases, precancer, and cancer of the lung, which are associated with pathology of the club cells of respiratory and terminal bronchioles] / Demura S. A., Kogan E. A., Goryachkina V. L. // Arkhiv patologii. – 2018. – № 80 (5). – P. 63-68.
24. Morfologiya i molekulyarnye osnovyi porazheniya nishi stvolovyykh kletok respiratornykh atsinusov pri idiopaticeskikh interstitsialnykh pnevmoniyah [The morphology and molecular bases of damage to the stem cell niche of respiratory acini in idiopathic interstitial pneumonias] / Demura S. A., Kogan E. A., Paukov V. S. // Arkhiv patologii. – 2014. – № 76 (6). – P. 28-36.
25. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer / Desai T. J., Brownfield D. G., Krasnow M. A. // Nature. – 2014. – № 507 (7491). – P. 190-194.
26. Cells of origin of lung cancers: lessons from mouse studies / Ferone G., Lee M. C., Sage J., Berns A. // Genes & development. – 2020. – № 34 (15-16). – P. 1017-1032.
27. Early lineage specification defines alveolar epithelial ontogeny in the murine lung / Frank D. B., Penkala I. J., Zepp J. A., Sivakumar A., Linares-Saldana R., Zacharias W. J., Stolz K. G., Pankin J., Lu M., Wang Q., Babu A., Li L., Zhou S., Morley M. P., Jain R., Morrissey E. E. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2019. – № 116 (10). – P. 4362-4371.
28. Genetic and molecular alterations. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart / Gazdar A., Franklin W. A., Brambilla E. – IARC Press, 2004. – P. 21.
29. Terminal bronchioles harbor a unique airway stem cell population that localizes to the bronchoalveolar duct junction / Giangreco A., Reynolds S. D., Stripp B. R. // The American journal of pathology. – 2002. – № 161 (1). – P. 173-182.
30. Smoking-related DNA adducts as potential diagnostic markers of lung cancer: new perspectives / Grigoryeva E. S., Kokova D. A., Gratchev A. N., Cherdyntsev E. S., Buldakov M. A., Kzhyshkowska J. G., Cherdyntseva N. V. // Experimental oncology. – 2015. – № 37 (1). – P. 5-12.
31. Cell of origin of lung cancer / Hanna J. M., Onaitis M. W. // Journal of carcinogenesis. – 2013. – № 12. – P. 6.
32. The alveolar type II cell is a pluripotential stem cell in the genesis of human adenocarcinomas and squamous cell carcinomas / Have-Opbroek A. A., Benfield J. R., van Krieken J. H., Dijkman J. H. // Histology and histopathology. – 1997. – № 12 (2). – P. 319-336.
33. Lung cancer stem cells: origin, features, maintenance mechanisms and therapeutic targeting / Heng W. S., Gosens R., Kruyt F. // Biochemical pharmacology. – 2019. – № 160. – P. 121-133.
34. Repair and regeneration of the respiratory system: complexity, plasticity, and mechanisms of lung stem cell function / Hogan B. L., Barkauskas C. E., Chapman H. A., Epstein J. A., Jain R., Hsia C. C., Niklason L., Calle E., Le A., Randell S. H., Rock J., Snitow M., Krummel M., Stripp B. R., Vu T., White E. S., Whitsett J. A., Morrissey E. E. // Cell stem cell. – 2014. – № 15 (2). – P. 123-138.
35. Limited Resection Is Associated With a Higher Risk of Locoregional Recurrence than Lobectomy in Stage I Lung Adenocarcinoma With Tumor Spread Through Air Spaces / Kadota K., Kushida Y., Kagawa S., Ishikawa R., Ibuki E., Inoue K., Go T., Yokomise H., Ishii T., Kadowaki N., Haba R. // The American journal of surgical pathology. – 2019. – № 43 (8). – P. 1033-1041.
36. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer / Kim C. F., Jackson E. L., Woolfenden A. E., Lawrence S., Babar I., Vogel S., Crowley D., Bronson R. T., Jacks T. // Cell. – 2005. – № 121 (6). – P. 823-835.
37. Regeneration of the Aging Lung: A Mini-Review / Navarro S., Driscoll B. // Gerontology. – 2017. – № 63 (3). – P. 270-280.

38. Atlas of human anatomy. 7 ed. / Netter F. – Elsevier, 2019. – 791 p.

39. On the Origin of Lung Cancers / Pennycuik A., Janes S. M. // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2020. – № 201 (6). – P. 646-647.

40. Alveolar progenitor cells and the origin of lung cancer / Sainz de Aja J., Dost A., Kim C. F. // Journal of internal medicine. – 2021. – № 289 (5). – P. 629-635.

41. Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids / Salahudeen A. A., Choi S. S., Rustagi A., Zhu J., van Unen V., de la O. S. M., Flynn R. A., Margalef-Català M., Santos A., Ju J., Batish A., Usui T., Zheng G., Edwards C. E., Wagar L. E., Luca V., Anchang B., Nagendran M., Nguyen K., Hart D. J., Kuo C. J. // Nature. – 2020. – № 588 (7839). – P. 670-675.

42. Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer / Semenova E. A., Nagel R., Berns A. // Genes & development. – 2015. – № 29 (14). – P. 1447-1462.

43. Expression and prognostic relevance of MUC1 in stage IB non-small cell lung cancer / Situ D., Wang J., Ma Y., Zhu Z., Hu Y., Long H., Rong T. // Medical oncology. – 2011. – № 28 (1). – P. 596-604.

44. Location, location, location: the cancer stem cell niche / Sneddon J. B., Werb Z. // Cell stem cell. – 2007. – № 1 (6). – P. 607-611.

45. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. // CA: a cancer journal for clinicians. – 2021. – № 71 (3). – P. 209-249.

References.

1. Bolhova, L. Yaroschuk, T. (2010). Gistogenez raka legkogo [Histogenesis of lung cancer]. *Voprosy oncology*. 56(4), 469-476. [In Russian].

2. Bolhova, L., Tuganova, T. (2013). Rak legkogo: voprosy gistogeneza i tsitologicheskoi diahnostiki [Lung cancer: issues of histogenesis and cytological diagnostics]. *KIM*. [In Russian].

3. Veryovkina, N. (2018). Ostanni dosiahnennia imunoterapii v likuvanni onkologichnykh patsientiv: zastosuvannia imunoterapii pry nedribnoklitynnomu raku leheni [Recent advances in immunotherapy in the treatment of cancer patients: the use of immunotherapy in non-small cell lung cancer]. *Klinicheskaya onkologiya*, 32, 228-231. [In Ukrainian].

4. Ganul, V., Ganul, A., Semivolos, A., Zakharichev, V. et al. (2009). Neoadjuvantnaia polykhymyoterapiia

46. Cell of origin of lung cancer / Sutherland K. D., Berns A. // *Molecular oncology*. – 2010. – № 4 (5). – P. 397-403.

47. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart / Travis W. D., Brambilla E., Burke A. P. – IARC Press, 2015. – 412 p.

48. Small cell carcinoma. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart / Travis W., Nicholson S., Hirsch F. R. – IARC Press, 2004. – P. 31-34.

49. Morfometriya legkih cheloveka / Weibel E. R. – *Medicina*, 1970. – 174 p.

50. Proximal bronchial invasion of lung cancer: a clinicopathological study. *Cancer research*. *Zhonghua zhong liu za zhi* / Xu J., Yu Q., Liu X. // *Chinese journal of oncology*. – 1998. – № 20 (6). – P. 448-450.

51. Three-Dimensional Histologic, Immunohistochemical, and Multiplex Immunofluorescence Analyses of Dynamic Vessel Co-Option of Spread Through Air Spaces in Lung Adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology* / Yagi Y., Aly R. G., Tabata K., Barlas A., Rekhman N., Eguchi T., Montecalvo J., Hameed M., Manova-Todorova K., Adusumilli P. S., Travis W. D. // *Official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. – 2020. – № 15 (4). – P. 589-600.

52. Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer / Zamay T. N., Zamay G. S., Kolovskaya O. S., Zukov R. A., Petrova M. M., Gargaun A., Berezovski M. V., Kichkailo A. S. // *Cancers*. – 2017. – № 9 (11). – P. 155.

bolnykh s nemelkokletochnym rakom legkogo IIB–III stadii [Neoadjuvant polychemotherapy of patients with stage IIB–III non-small cell lung cancer]. *Oncology*. 11 (3), 197-199. [In Russian].

5. Erokhin, V., Romanova, L. (2000). Rak legkogo v norme i patologii [Lung cancer in normal and pathology]. *Meditsina*. [In Russian].

6. Esipova, I. (1975). Legkoe v norme. [Lung in normal]. *Nauka*. [In Russian].

7. Esipova, I. (1975). Legkoe v patologii [Lung in pathology]. Part I. *Nauka*. [In Russian].

8. Zagorulko, A., Askary, T. (2002). Atlas ultrastrukturnoj morfologii respiratornogo otdela. [Atlas of ultrastructural morphology of the respiratory department]. AZ-PRESS – SONAT. [In Russian].

9. Kogan, E., Kodolova, I., Sekamova, S. (1988). Morfogenez perifericheskogo raka legkogo [Morphogenesis of peripheral lung cancer]. *Archives of pathology*. 50(6), 26-34. [In Russian].
10. Kogan, E. (1989). Predrak i rak legkogo [Precancer and lung cancer]. *Arch. Pathol.* 51(11), 76-83. [In Russian].
11. Kogan, E., Kychygina, O., Demura, S., Osypenko, V. (2012). Morfolohycheskiie, immunogistokhimicheskiie i radiologicheskiie pokazateli legochnoi tkani pri legochnom sarkoidoze [Morphological, immunohistochemical and radiological indicators of lung tissue in pulmonary sarcoidosis]. *Arch. Pathol.* 74(3), 37-43. [In Russian].
12. Maksymovich, N. (1980). Patologicheskaiia anatomiia ostrykh respiratornykh boleznei i ikh znacheniiie v detskoi letalnosti [Pathological anatomy of acute respiratory diseases and their importance in childhood mortality]. *Arch. Pathol.* 7, 20-24. [In Russian].
13. Nepomniaschich, G. (2005). Biopsyiia bronkhov: Morfogenez obshchebiologicheskikh protsessov v legkikh [Biopsy of bronchi: Morphogenesis of general biological processes in the lungs]. Moscow, RAMN. [In Russian].
14. Romanova, L. (1984). Reguliatsiia vosstanovitelnykh protsessov. [Regulation of recovery processes]. Universitet, Moscow. 174 p. [In Russian].
15. Fedorenko, Z., Mykhailovych, Yu., Goulak, L. (2022). Rak v Ukraini: 2020-2021: Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine: 2020-2021: Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service]. *Biuletyn natsionalnoho Kantser-reiestru Ukrainy. Natsionalnyi instytut raku* [Bulletin of the National Chancery Register of Ukraine. National Cancer Institute]. 23, 50. [In Ukrainian].
16. Beers, M. F., Moodley, Y. (2017). When Is an Alveolar Type 2 Cell an Alveolar Type 2 Cell? A Conundrum for Lung Stem Cell Biology and Regenerative Medicine. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 57(1), 18-27. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0426PS.
17. Bertonecello, I. (2015). *Stem Cells in the Lung. Development, Repair and Regeneration*. Springer.
18. Bolgova, L. S., Tuganova, T. N., Alekseenko, O. I. et al. (2020). Histogenesis of central lung cancer: cytological investigation. *Experimental oncology*. 42(4), 310-313. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-4.15232.
19. Brambilla, E., Travis, W. D. (2004). *Adenosquamous carcinoma*. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press.
20. Chen, Z., Fillmore, C. M., Hammerman, P. S., Kim, C. F., Wong, K. K. (2014). Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nature reviews. Cancer*. 14(8), 535-546. DOI: 10.1038/nrc3775.
21. Colby, T. V., Noguchi, M., Henschke, C. (2004). *Tumours of the lung. Adenocarcinoma*. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press.
22. de Sousa, V., Carvalho, L. (2018). Heterogeneity in Lung Cancer. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. 85(1-2), 96-107. DOI: 10.1159/000487440.
23. Demura, S. A., Kogan, E. A., Goryachkina, V. L. (2018). Khronicheskie zabolevaniia, predrak i rak legkikh, assotsirovannye s patologiie bulavovidnykh kletok respiratornykh i terminal'nykh bronkhioi [Chronic diseases, precancer, and cancer of the lung, which are associated with pathology of the club cells of respiratory and terminal bronchioles]. *Arkhiv patologii*. 80(5), 63-68. DOI: 10.17116/patol20188005163.
24. Demura, S. A., Kogan, E. A., Paukov, V. S. (2014). The morphology and molecular bases of damage to the stem cell niche of respiratory acini in idiopathic interstitial pneumonias. *Arkhiv patologii*. 76(6), 28-36. DOI: 10.17116/patol201476628-36.
25. Desai, T. J., Brownfield, D. G., Krasnow, M. A. (2014). Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer. *Nature*, 507(7491), 190-194. DOI: 10.1038/nature12930.
26. Ferone, G., Lee, M. C., Sage, J., Berns, A. (2020). Cells of origin of lung cancers: lessons from mouse studies. *Genes & development*. 34(15-16), 1017-1032. DOI: 10.1101/gad.338228.120.
27. Frank, D. B., Penkala, I. J., Zepp, J. A., Sivakumar, A., Linares-Saldana, R., Zacharias, W. J., Stolz, K. G., Pankin, J., Lu, M., Wang, Q., Babu, A., Li, L., Zhou, S., Morley, M. P., Jain, R., Morrissey, E. E. (2019). Early lineage specification defines alveolar epithelial ontogeny in the murine lung. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 116(10), 4362-4371. DOI: 10.1073/pnas.1813952116.

28. Gazdar, A., Franklin, W. A., Brambilla, E. (2004). Genetic and molecular alterations. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press.
29. Giangreco, A., Reynolds, S. D., Stripp, B. R. (2002). Terminal bronchioles harbor a unique airway stem cell population that localizes to the bronchoalveolar duct junction. *The American journal of pathology*. 161(1), 173-182. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64169-7.
30. Grigoryeva, E. S., Kokova, D. A., Gratchev, A. N., Cherdyntsev, E. S., Buldakov, M. A., Kzhyshkowska, J. G., Cherdyntseva, N. V. (2015). Smoking-related DNA adducts as potential diagnostic markers of lung cancer: new perspectives. *Experimental oncology*. 37(1), 5-12.
31. Hanna, J. M., Onaitis, M. W. (2013). Cell of origin of lung cancer. *Journal of carcinogenesis*. 12, 6. DOI: 10.4103/1477-3163.109033.
32. Have-Opbroek, A. A., Benfield, J. R., van Krieken, J. H., Dijkman, J. H. (1997). The alveolar type II cell is a pluripotential stem cell in the genesis of human adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Histology and histopathology*. 12(2), 319-336. DOI: 10.3390/cancers9110155.
33. Heng, W. S., Gosens, R., Kruyt, F. (2019). Lung cancer stem cells: origin, features, maintenance mechanisms and therapeutic targeting. *Biochemical pharmacology*. 160, 121-133. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.12.010.
34. Hogan, B. L., Barkauskas, C. E., Chapman, H. A., Epstein, J. A., Jain, R., Hsia, C. C., Niklason, L., Calle, E., Le, A., Randell, S. H., Rock, J., Snitow, M., Krummel, M., Stripp, B. R., Vu, T., White, E. S., Whitsett, J. A., Morrissey, E. E. (2014). Repair and regeneration of the respiratory system: complexity, plasticity, and mechanisms of lung stem cell function. *Cell stem cell*. 15(2), 123-138. DOI: 10.1016/j.stem.2014.07.012.
35. Kadota, K., Kushida, Y., Kagawa, S., Ishikawa, R., Ibuki, E., Inoue, K., Go, T., Yokomise, H., Ishii, T., Kadowaki, N., Haba, R. (2019). Limited Resection Is Associated With a Higher Risk of Locoregional Recurrence than Lobectomy in Stage I Lung Adenocarcinoma With Tumor Spread Through Air Spaces. *The American journal of surgical pathology*. 43(8), 1033-1041. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001285.
36. Kim, C. F., Jackson, E. L., Woolfenden, A. E., Lawrence, S., Babar, I., Vogel, S., Crowley, D., Bronson, R. T., Jacks, T. (2005). Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell*. 121(6), 823-835. DOI: 10.1016/j.cell.2005.03.032.
37. Navarro, S., Driscoll, B. (2017). Regeneration of the Aging Lung: A Mini-Review. *Gerontology*. 63(3), 270-280. DOI: 10.1159/000451081.
38. Netter, F. (2019). *Atlas of human anatomy*. 7 ed. Elsevier.
39. Pennycuik, A., Janes, S. M. (2020). On the Origin of Lung Cancers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 201(6), 646-647. DOI: 10.1164/rccm.201911-2176ED.
40. Sainz de Aja, J., Dost, A., Kim, C. F. (2021). Alveolar progenitor cells and the origin of lung cancer. *Journal of internal medicine*. 289(5), 629-635. DOI: 10.1111/joim.13201.
41. Salahudeen, A. A., Choi, S. S., Rustagi, A., Zhu, J., van Unen, V., de la O, S. M., Flynn, R. A., Margalef-Català, M., Santos, A., Ju, J., Batish, A., Usui, T., Zheng, G., Edwards, C. E., Wagar, L. E., Luca, V., Anchang, B., Nagendran, M., Nguyen, K., Hart, D. J., Kuo, C. J. (2020). Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids. *Nature*. 588(7839), 670-675. DOI: 10.1038/s41586-020-3014-1.
42. Semenova, E. A., Nagel, R., Berns, A. (2015). Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer. *Genes & development*. 29(14), 1447-1462. DOI: 10.1101/gad.263145.115.
43. Situ, D., Wang, J., Ma, Y., Zhu, Z., Hu, Y., Long, H., Rong, T. (2011). Expression and prognostic relevance of MUC1 in stage IB non-small cell lung cancer. *Medical oncology*. 28 Suppl 1, S596-S604. DOI: 10.1007/s12032-010-9752-4.
44. Sneddon, J. B., Werb, Z. (2007). Location, location, location: the cancer stem cell niche. *Cell stem cell*. 1(6), 607-611. DOI: 10.1016/j.stem.2007.11.009.
45. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 71(3), 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
46. Sutherland, K. D., Berns, A. (2010). Cell of origin of lung cancer. *Molecular oncology*. 4(5), 397-403. DOI: 10.1016/j.molonc.2010.05.002.
47. Travis, W. D., Brambilla, E., Burke, A. P. (2015). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. IARC Press.

48. Travis, W., Nicholson, S., Hirsch, F. R. (2004). Small cell carcinoma. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, 31-34.
49. Weibel, E. R. (1970). Morphometry of human lungs. Medicina.
50. Xu, J., Yu, Q., Liu, X. (1998). Proximal bronchial invasion of lung cancer: a clinicopathological study. Cancer research. Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]. 20(6), 448-450.
51. Yagi, Y., Aly, R. G., Tabata, K., Barlas, A., Rekhtman, N., Eguchi, T., Montecalvo, J., Hameed, M., Manova-Todorova, K., Adusumilli, P. S., Travis, W. D. (2020). Three-Dimensional Histologic, Immunohistochemical, and Multiplex Immunofluorescence Analyses of Dynamic Vessel Co-Option of Spread Through Air Spaces in Lung Adenocarcinoma. Journal of thoracic oncology. Official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 15(4), 589-600. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.12.112.
52. Zamay, T. N., Zamay, G. S., Kolovskaya, O. S., Zukov, R. A., Petrova, M. M., Gargaun, A., Berezovski, M. V., Kichkailo, A. S. (2017). Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer. Cancers. 9(11), 155. DOI: 10.3390/cancers9110155.

ORCID:

Lidiia S. Bolhova: 0000-0002-3368-802X
Tamara M. Tuganova: 0000-0003-1214-1196
Oksana I. Alekseenko
Anna O. Ponomarenko: 0000-0002-3170-6116
Valeriy D. Zakharychev: 0000-0003-1345-9278