



Т.Н. Шугинова^{1,2,3}, М.А. Симакова³, Ф.В. Моисеенко¹, Н.Л. Шапорова²

Патогенетические механизмы взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и рака легкого

¹ГБУЗ «СПб КНЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург
²ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург
³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

T.N. Shuginova^{1,2,3}, M.A. Simakova³, F.V. Moiseenko¹, N.L. Shapорова²

Pathogenetic Mechanisms of the Relationship between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer

¹St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic), St. Petersburg, the Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of St. Petersburg, the Russian Federation

³Almazov National Medical Research Centre, Center for Personalized Medicine, St. Petersburg, the Russian Federation

Рак легкого и хроническая обструктивная болезнь легких являются самыми распространенными причинами смерти пациентов во всем мире. В основе этиологии этих болезней лежат изменения альвеолоцитов и других клеток, выстилающих поверхность легочного дерева, возникающие на фоне хронического взаимодействия с никотином и продуктами горения табака. Персистирующее воспаление в условиях нарушенных репаративных процессов, а также изменения на уровне эпигенетических процессов регуляции работы генома реализуются в структурно-функциональных изменениях легких. Исследования общегеномных ассоциаций среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и раком легкого, направленные на поиск генов-кандидатов развития этих полигенных заболеваний выявили общие локусы однонуклеотидных полиморфизмов холинергических рецепторов никотиновой альфа-субъединицы CHRNA3 и CHRNA5 и области в 4q31, 4q24 и 5q, что доказывает общность данных патологий. Эти данные подчеркивают важность расширения исследований, посвященных проблемам взаимосвязи и ассоциации рака легкого и хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: обзор; рак легкого; хроническая обструктивная болезнь легких; патобиологические процессы

Для цитирования: Шугинова Т.Н., Симакова М.А., Моисеенко Ф.В., Шапорова Н.Л. Патогенетические механизмы взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и рака легкого. Вопросы онкологии. 2023;69(5):835–843. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-835-843

✉ Контакты: Шугинова Татьяна Николаевна, эл. почта: shuginova@mail.ru

Введение

Структура легочного дерева включает в себя бронхи, терминальные бронхиолы и альвеолы. Последние обеспечивают газообмен и находятся в постоянном контакте с окружающим воздухом. Изменение его состава, в т. ч. при вдыхании пациентом, оказывает непосредственное действие на альвеолы. Наиболее распростра-

Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are the most common causes of death in patients worldwide. The etiology of these diseases is based on alterations in alveolocytes and other cells that form the lining of the surface of the respiratory tree. These alterations manifest in the context of persistent exposure to nicotine and tobacco combustion products. Persistent inflammation under conditions of impaired reparative processes, as well as changes at the level of epigenetic processes of regulation of the genome, take place in structural and functional changes in the lungs. Genomic-wide association studies among patients with COPD and lung cancer, aimed at identifying candidate genes for the development of these polygenic diseases, have revealed common loci of single nucleotide polymorphisms of cholinergic receptors of nicotinic alpha subunit CHRNA3 and CHRNA5, as well as regions in 4q31, 4q24 and 5q, demonstrating the commonality of these pathologies. These data highlight the importance of expanding research on the interrelation and association between lung cancer and COPD.

Keywords: review; lung cancer; chronic obstructive pulmonary disease; pathobiological processes

For citation: Shuginova TN, Simakova MA, Moiseenko FV, Shapорова NL. Pathogenetic mechanisms of the relationship between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. Voprosy Onkologii. 2023;69(5):835–843 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-835-843

ненным видом подобного воздействия является курение табака. Хроническое взаимодействие альвеолоцитов и других клеток, выстилающих поверхность легочного дерева, с никотином и продуктами горения табака, а также с их производными вызывает со временем существенные изменения в структуре тканей. Не удивительно, что у пациентов с привычкой употребления продуктов горения табака существенно выше веро-

ятность нарушения репаративных процессов, клиническими проявлениями которых являются два наиболее частых заболевания легких — рак легкого (РЛ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Несмотря на полную противоположность патобиологических процессов, определяющих эти болезни (рак проявляется неконтролируемым делением клеток, в то время как ХОБЛ — воспалительным разрушением внеклеточного матрикса и гибелью альвеолоцитов), между ними есть связь, продемонстрированная в регистровых наблюдательных исследованиях. Более того, результаты, полученные в течение последнего десятилетия, говорят не только о схожих этиологических факторах, но также и о том, что ХОБЛ, возможно, играет определенную роль в возникновении злокачественных опухолей легочной паренхимы. Описание факторов взаимного влияния указанных патологий и является предметом обсуждения в данной обзорной статье.

Эпидемиологические доказательства связи ХОБЛ и рака легкого

Заболеваемость ХОБЛ превышает 328 млн человек в мире, при этом ежегодная смертность составляет около 3,5–4 млн пациентов. По данным Всемирной организации здравоохранения ХОБЛ относится к социально-значимым заболеваниям, занимает на сегодняшний день третье место в структуре смертности и, по предположениям экспертов, в ближайшие 15 лет выйдет на первое место [1]. Наряду со значительной распространенностью и ростом заболеваемости во всем мире для ХОБЛ характерна поздняя диагностика, достаточно частая инвалидизация и высокая смертность [2–4].

Выделяют следующие клинические варианты ХОБЛ:

1. Тип «А» — «розовые пыхтельщики» (преимущественно при наличии эмфиземы), характеризуется наличием одышки, гиперинфляции, легкой гипоксемии и низким показателем парциального давления двуокси углерода (pCO_2).

2. Тип «В» — «синие отечники», выявляются гипоксемия, вторичная полицитемия, легочная гипертензия и признаки легочного сердца при ультразвуковом исследовании (УЗИ) [5].

Описанные клинические варианты очень важны для диагностики ХОБЛ. При типе «А» кашель встречается редко, прозрачная слизистая мокрота скудна: пациенты астеничные, с низким весом. Тип «В» характеризуется наличием хронического бронхита и синдрома обструкции. Хронический бронхит классически проявляется пролонгированным кашлем и выделением

мокроты в течение как минимум 3 месяцев в году на протяжении последних двух лет. Хронический бронхит ускоряет снижение функции легких, способствует прогрессированию, увеличивает риск обструктивных нарушений, повышает риск обострений, снижает качество жизни и может повысить риск смертности [6].

Согласно национальным клиническим рекомендациям, при постановке диагноза ХОБЛ необходимо проводить оценку степени тяжести, выраженности клинических симптомов, частоты обострений, фенотипа ХОБЛ (если это возможно), осложнений и сопутствующих заболеваний [7]. Фенотипическая классификация ХОБЛ неоднократно пересматривалась. На сегодняшний день определены следующие основные фенотипы ХОБЛ:

- фенотип сочетания астмы и ХОБЛ (asthma-COPD overlap - АСО) [8];
- фенотип эмфизематозный [9];
- фенотип бронхитический;
- фенотип смешанный [10].

Кроме того, свой вклад в тяжесть течения ХОБЛ вносят: коморбидная патология, часто встречающаяся у таких пациентов и представленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, высоким индексом массы тела, диабетом, застойной сердечной недостаточностью и/или ишемической болезнью сердца [11, 12]; гериатрические синдромы, сопряженные с частыми обострениями и плохой функциональной способностью легких [13, 14], а также психосоматическая патология [13, 15].

Важнейшим методом диагностики ХОБЛ является спирометрия. Основными показателями, свидетельствующими о наличии бронхообструктивного синдрома, являются индексы Тиффно и Генслера, однако надо отметить, что их результаты могут не соответствовать клиническим проявлениям, что приводит к гиподиагностике [16].

Рак легкого (РЛ) считается одной из наиболее частых и смертельных форм злокачественных опухолей у взрослых, ассоциированных с воздействием экзогенных канцерогенов, среди которых наиболее распространенным является табачный дым [17]. Ежегодно в мире выявляется 1,8 млн новых случаев опухолей легкого. При этом в течение первого года после выявления погибает более половины больных. Отражением такой степени агрессивности течения является и 5-летняя выживаемость, которая для всех стадий заболевания не превышает 20 % [17].

Данные литературы, посвященные вопросам сочетания ХОБЛ и РЛ, противоречивы. Однако ученые все же склоняются к мысли о том, что сочетание обоих заболеваний может быть обусловлено общими факторами риска. Недав-

ний метаанализ показал, что риск развития РЛ в значительной степени связан с табакокурением и другими респираторными заболеваниями в анамнезе [18]. Аналогичная тенденция, как мы указывали выше, прослеживается и для ХОБЛ.

Некоторые исследователи считают, что фенотип ХОБЛ с преобладанием эмфиземы является независимым прогностическим фактором риска развития плоскоклеточного РЛ [19]. В то же время другие авторы делают выводы, что при сочетании эмфиземы и РЛ гистологическая структура опухоли чаще соответствует аденокарциноме [20].

Так или иначе, совокупность клинических данных на настоящий момент говорит о том, что максимальный риск возникновения опухолей легкого наблюдается у больных с эмфиземой и нарушением воздушного потока [21, 22]. При наличии этих паттернов возможно определить контингент лиц, которым необходима активная профилактика возникновения опухолей и которые должны подвергаться методам раннего выявления рака в обязательном порядке.

Тем не менее несмотря на сходство этиологических факторов, с точки зрения патогенеза возникновения ХОБЛ и РЛ имеют существенные различия. Так, в патогенезе ХОБЛ существенную роль играет дисфункция эндотелия — в частности, нарушение микроваскулярной реактивности (эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация), которая обычно пропорциональна тяжести бронхиальной обструкции [23]. В тоже время опухоли легкого являются следствием накопления молекулярных нарушений в результате длительного взаимодействия клеток, выстилающих различные отделы легочного дерева, с повреждающими факторами [24].

На ранних стадиях курения защитные силы организма обеспечивают иммунный (окислительный) ответ и механизмы репарации ДНК и, вероятно, в определенной степени подавляют изменения, связанные с мутагенным фактором токсического влияния табака. Сигареты содержат примерно 10^{15} свободных радикалов (в расчете на одну затяжку), включая активные формы азота и кислорода. Эти активные формы повреждают клетки через ряд механизмов, включая повреждение ДНК (особенно митохондриальной ДНК), нарушая перекисное окисление липидов, окисление аминокислот и неорганических ферментных кофакторов [25]. Кроме того, широко известно, что табачный дым состоит из огромного количества канцерогенов (мышьяк, хром, никель и полициклические ароматические углеводороды: хризен, метилхолантрен, дибензантрацен, дибензакриден и др.), потенцирующих мутации, которые делают нормальную ткань потенциально иммуногенной [26].

Во время вдыхания табачного дыма первоначальная реакция организма связана с активацией врожденной иммунной системы, состоящей из эпителия, мукоцилиарного «лифта» и таких воспалительных клеток, как макрофаги и нейтрофилы, которые защищают дыхательные пути от химических и механических раздражителей и микробов (патоген-ассоциированных паттернов). Этот острый процесс в основном опосредуется сигнализацией Toll-подобного рецептора и рецептора интерлейкина-1 (interleukin-1, IL-1) с формированием комплекса (сигнаლოსомы) с цитозольным адапторным белком MyD88 (myeloid differentiation factor 88 — миелоидный фактор дифференцировки 88). После стимуляции этот рецепторный комплекс активирует инфламмасому, высвобождая воспалительный интерлейкин-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β). Вторая линия защиты — адаптивный иммунитет, который в дыхательных путях в значительной степени опосредуется Т-лимфоцитами [27].

У большинства курильщиков бремя курения может быть нивелировано такими защитными механизмами организма, как антиоксиданты (супероксиддисмутаза, антипротеаза) и процессы репарации ДНК. Однако в случае и ХОБЛ, и РЛ защитные механизмы функционируют некорректно, что чаще всего и способствует возникновению обоих заболеваний [25]. Известно, что риск развития РЛ у пациентов с ХОБЛ в 2–5 раз выше по сравнению с курильщиками без ХОБЛ [28]. Было описано, что воспаление, обусловленное курением табака, может способствовать малигнизации через инфильтрацию слизистой воспалительными клетками, высвобождающими медиаторы воспаления (IL-1 β , интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)) и активные формы азота и кислорода [29]. Хроническое воспаление считается одним из механизмов патогенеза рака [30]. Бронхоальвеолярная лимфоидная ткань представлена множеством гемопоэтических воспалительных клеток и двумя барьерами, мешающими развитию эффективного противоопухолевого иммунитета. Одним из барьеров является иммуносупрессивное микроокружение, обусловленное альтернативной поляризацией, устанавливаемой моноцитарными и гранулоцитарными миелоидными супрессорными клетками (M2-макрофагами, регуляторными Т-клетками), приводящее к толерантности иммунной системы к потенциально злокачественным клеткам [31]. Другим препятствием является иммуноредакция рака, согласно концепции, впервые предложенной группой R.D. Schreiber и соавт. (2011) [31]. Система иммунного надзора выбирает трансформированные клетки, причем некоторые из них могут избежать иммунного клиренса; эти

выжившие клетки остаются в состоянии покоя до нескольких десятилетий (стадия равновесия), но дальнейшие итерации механизмов уклонения могут привести к подавлению иммунитета за пределами локальной микросреды, инициируя пролиферацию и канцерогенез [32, 33].

Также особое значение имеет метод определения эмфиземы у больных ХОБЛ, которая может быть фоном для развития опухолей легкого. В настоящее время общеизвестно, что компьютерная томография (КТ) является лучшим методом подтверждения эмфиземы легких при эмфизематозном и/или смешанном фенотипах ХОБЛ, но это также и лучший метод неинвазивной диагностики РЛ. Необходимо принимать во внимание различные методы выполнения КТ при этих двух нозологиях. Для ранней диагностики РЛ у больных ХОБЛ обсуждается широкое применение инспираторно-экспираторной компьютерной томографии, которая показывает большую выраженность структурных изменений со стороны пораженной опухолевым процессом эмфизематозной легочной ткани [34].

Генетические механизмы связи ХОБЛ и РЛ

Основным фактором риска обоих заболеваний, как с точки зрения влияния на возникновение, так и с точки зрения распространенности является курение табака, однако ХОБЛ, как правило, развивается лишь у 10–20 %, а РЛ — у 10–15 %, что подчеркивает значимость генетических нарушений [35].

Здесь необходимо сказать несколько слов о наследственной предрасположенности к ХОБЛ и РЛ. Т. Ingebrigtsen и соавт. (2010) изучили 22 422 датских и 27 668 шведских моно- и дизиготных пар близнецов и установили, что 60 % ХОБЛ имеет наследственную природу [36]. В исследованиях J.J. Zhou и соавт. (2013) установлено, что, по данным спирограммы, наследуемость обструктивных изменений в легких, обуславливающих скорость снижения объема форсированного выдоха в 1 сек. (ОФВ1) и отношению ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), составляет около 37 %, в то время как наследуемость эмфизематозного фенотипа ХОБЛ (по данным КТ грудной клетки) составляет около 25 % [37]. Общегеномные ассоциативные исследования идентифицировали гены с однонуклеотидными полиморфизмами, связанные с ХОБЛ: *CHRNA3/CHRNA5* [38], *HHIP* [39], *FAM13A* [40] и *CYP2A6* [41]. Эти локусы восприимчивости коррелируют с различными фенотипами и тяжестью течения заболевания ХОБЛ. Одним из наиболее известных генетических факторов, непосредственно предрасполагающих к ХОБЛ, является дефицит α -1-антитрип-

сина (*SERPINA1*), вызывающий панлобулярную эмфизему у 1–3 % пациентов [42].

Также было проведено большое число исследований, направленных на выявление роли наследственного компонента в патогенезе опухолей легкого. Принято считать, что он проявляется в 15–25 % случаев РЛ. Так в одном из ранних исследований была показана связь между «семейным» РЛ и редким генетическим вариантом *6q23–25* [43]. Отдельную группу составляют опухоли легкого, возникающие у пациентов, которые никогда не курили, для этой группы среди наследственных факторов были предложены полиморфизмы *CYP1A1* и *GTSM1*, *MLH1* [44]. К сожалению, ни один из этих маркеров не используется для изменения характера наблюдения с целью более раннего выявления опухолей.

Тем не менее говоря о генетической предрасположенности важно сказать, что и первом случае (с ХОБЛ), и во втором, с опухолями легкого, значительно чаще может иметь место предрасположенность к формированию стереотипных изменений в легочной ткани в ответ на длительное воздействие табачного дыма, а не непосредственно к заболеванию. Длительное существование подобных структурных изменений, а также возникающие на их фоне функциональные отклонения (в частности, характеристик воздушного потока), и могут приводить к возникновению РЛ или ХОБЛ. Подобное сходство патогенетических этиологических механизмов может объяснять частичное совпадение генетических факторов предрасположенности, описанное для этих болезней [45]. Так, в нескольких исследованиях, проведенных с использованием метода полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), были выявлены отдельные геномные варианты, определяющие повышенную предрасположенность и к ХОБЛ, и к РЛ [46, 47]. Некоторые из них, например, *rs7326277TT* вариант рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста 1 типа (VEGFR1) или полиморфизмы гена, кодирующего ИЛ10, связаны в т. ч. и с более активным протеканием эпителиально-мезенхимального перехода и воспаления в тканях в ответ на хроническое действие повреждающих агентов [48]. В одном из исследований, включившем более 250 000 человек были определены 35 генетических факторов, связанных с повышенным риском возникновения ХОБЛ [49]. Важно отметить, что из 35 факторов 13 играли существенную роль в функции легочной ткани, поэтому они могут в будущем рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени. Тем не менее нерешенной задачей остается комплексный анализ связи генетических нарушений и вариантов с молекулярными процессами,

Таблица 1. Генетические факторы повышенного риска ХОБЛ и рака легкого

Ген	ХОБЛ	Рак легкого
SERPINA1 MZ A1AT	MZ гетерозиготы ассоциированы с ХОБЛ (p = 0,04)	A1AT превышена (12,3 %) (p = 0,002)
MMP1 MMP12	Комбинация MMP1 и MMP12 SNP связана с быстрым снижением легочной функции	MMP1 промотор, связанный с SNP с риском рака легких (ОШ 1,8; 95 % ДИ 1.3–2.4)
CYP1A1	Гомозиготная * 2A аллель	Обнаружен гомозиготный генотип M1 при 4,1 % случаев рака против 1,69 % контроля
ERHX1 I ERHX3	Экзон 3 как гетерозигота (ОШ 3; 95 % ДИ 1,2–7,1), так и гомозигота (ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,1–5,1)	Риск рака легкого связан с высокой активностью ERHX (p < 0,02)
CHRNA3 и CHRNA5	CHRNA3 и CHRNA5 значимо связаны с эмфиземой (p < 0,0002) и бронхиальной обструкцией (p = 0,004)	CHRNA3 и CHRNA5 значимо связаны с раком легкого в трех независимых исследованиях
MPO	Нет данных	Снижение риска (ОШ 0,5; 95 % ДИ, 0,29–0,88) рака легкого с пониженной экспрессией A/G

SERPINA1 — Serpin peptidase inhibitor, clade A, member 1 — ингибитор пептидазы серпина, клада А, член 1; MZ — индивидуумы, имеющие один нормальный аллель и один аномальный аллель Z; A1AT — Alpha-1 antitrypsin deficiency — дефицит альфа-1 антитрипсина; MMP — matrix metalloproteinase — матриксная металлопротеиназа; SNP — single nucleotide polymorphism — олигонуклеотидный полиморфизм; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; CYP1A1 — cytochrome P450 subfamily 1, polypeptide 1 — цитохром 450, подсемейство 1, полипептид 1; ERHX1 — epoxide hydrolase 1 — микросомальная эпоксидгидролаза; CHRNA3 — cholinergic receptor, neuronal nicotinic, α -polypeptide 3 — субъединица альфа-3 никотиновых рецепторов ацетилхолина; CHRNA5 — cholinergic receptor, neuronal nicotinic, α -polypeptide 5 — субъединица альфа-5 никотиновых рецепторов ацетилхолина; MPO — myeloperoxidase — миелопероксидаза

предрасполагающими к возникновению ХОБЛ и РЛ. В табл. 1. представлены идентифицированные гены, связанные с повышенным риском возникновения ХОБЛ и рака легкого.

Биологические механизмы связи ХОБЛ и РЛ

Воспаление. Основой патогенеза ХОБЛ является воспаление, при этом выраженность воспалительной реакции тесно коррелирует с клинической выраженностью симптомов. В свою очередь, длительно существующее, деструктивное воспаление, наблюдаемое у пациентов с эмфиземой, может влиять на формирование канцерогенного микроокружения и возникновение опухолей легкого в проксимальных тканях этого органа [50]. В дальнейших исследованиях была представлена описательная картина иммунных клеток, специфичных для ХОБЛ, например, измененные альвеолярные макрофаги фенотипа M1. Высвобождаемые цитокины активируют CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10, лиганд 10 хемокина мотива C-X-C), который может, в свою очередь, индуцировать высвобождение макрофагальной эластазы из макрофагов. Высвобождение IL-8 из альвеолярных макрофагов совместно с эпителиальными клетками легких вызывает возникновение нейтрофильных инфильтратов. Этот цитотоксический профиль Th1, по-видимому, благоприятен для формирования иммуносупрессивного микроокружения и злокачественной трансформации клеток.

Различное микроокружение опухолевых структур, которому сейчас уделяется все более пристальное внимание, может быть также обусловлено разной природой воспалительных клеток, которые формируют клеточное микро-

окружение в эмфизематозных легких. Так было обнаружено, что при ХОБЛ цитотоксическая среда способствует возникновению опухоли из-за обеспечения генотоксического стресса через макрофаги и нейтрофилы, что приводит к образованию аддуктов ДНК и генетическим мутациям. Это позволяет новообразованиям на ранних стадиях выделять в окружающую среду хемокины и цитокины (TNF α , IL-1 β , IL-6 и NF- κ B), которые изменяют состав иммунных клеток и оказывают прямое воздействие на опухолевые клетки [51]. Кроме того, воспаление связано со многими аспектами прогрессирования РЛ, включая пролиферацию клеток, метастазирование и ответ на химиотерапевтическое лечение. Например, IL-17C, усиливающий рекрутирование нейтрофилов, может способствовать также воспалению в микроокружении опухоли и усиливать ее рост [52].

Независимо от мутагенного действия табачного дыма хроническое воспаление, наблюдаемое при ХОБЛ, является потенциальной движущей силой возникновения РЛ [53]. В патогенезе ХОБЛ и РЛ участвует ряд структурных и воспалительных клеток, в частности, нейтрофилы, макрофаги и CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты [54].

Эндотелиальная дисфункция. Системная эндотелиальная дисфункция является одним из универсальных звеньев патогенеза многих заболеваний. Было показано, что эндотелий-независимая вазодилатация значительно нарушается при ХОБЛ, а также изменяется пропорционально тяжести бронхиальной обструкции [55]. Эндотелин-1, наиболее мощный вазоконстриктор, обладает митогенными свойствами во многих сосудах, а также опухолевых клетках. Ранее сообщалось, что мРНК рецепторов эндотелина-1

экспрессируется в клетках карциномы легкого. Однако их биологическая роль при раке остается неясной [56]. Эндотелин-1 действует как фактор аутокринного роста и может усиливать пролиферацию клеток опухолей легкого, а также влиять на структуру капиллярной сети опухоли [57]. Тем не менее однозначных результатов, подтверждающих значение исследования этого белка, на настоящий момент не получено.

Прямого метода оценки выраженности эндотелиальной дисфункции нет. Тем не менее разработано и изучено несколько подходов для косвенной оценки выраженности этого феномена. Так маркером дисфункции эндотелия может быть повышение уровня в плазме молекул клеточной адгезии (cell adhesion molecules, CAMs), среди которых E-селектин, молекула межклеточной адгезии 1 (endothelial intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1), а также молекулы адгезии сосудов 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1). Известно, что молекулы клеточной адгезии, такие как ICAM-1 или VCAM-1, играют важную роль во многих видах межклеточных взаимодействий, например, в экстравазации лейкоцитов при их миграции в очаг воспаления [58].

Молекулы клеточной адгезии представляют собой гликопротеины, экспрессируемые на поверхности клеток и играющие важную роль как при воспалительных, так и при опухолевых заболеваниях [57]. Существует четыре основные группы: семейство интегринов, суперсемейство иммуноглобулинов, селектины и кадгеринины. Семейство интегринов состоит из восьми подсемейств, обозначенных как $\beta 1$ - $\beta 8$. Суперсемейство иммуноглобулинов включает антиген функции лейкоцитов-2 (lymphocyte function-associated antigen, LFA-2, или cd2), антиген функции лейкоцитов-3 (LFA-3 или CD58), молекулы межклеточной адгезии (CAMs), молекулу адгезии сосудов-1 (VCAM-1), молекулу адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1, PE-CAM-1) и молекулу адгезии клеток адресина слизистой оболочки-1 (mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1, MAdCAM-1). Семейство селектинов включает L-селектин (CD62L), P-селектин (CD62P) и E-селектин (CD62E). Кадгеринины являются основными молекулами межклеточной адгезии и включают эпителиальный (E), плацентарный (P) и нервный (N) подклассы. Сайты связывания (лиганды/рецепторы) различны для каждой из этих молекул и (например, ICAM связывается с CD11/CD18; VCAM-1 связывается с VLA-4). Обсуждаются специфические молекулы клеточной адгезии и их лиганды, которые могут быть вовлечены в патологические состояния и потенциальные терапевтические стратегии путем мо-

дуляции экспрессии этих молекул. Большинство молекул адгезии играют довольно широкую роль в генерации иммунных реакций. Три селектина действуют совместно с другими молекулами клеточной адгезии, например, с молекулой внутриклеточной адгезии (ICAM-1), молекулой адгезии сосудов-1 (VCAM-1) и интегринными лейкоцитами для осуществления адгезивных взаимодействий лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток [57]. Недавнее исследование показало, что ICAM-1 на опухолевых клетках влияет на противоопухолевый иммунный ответ. Сверхэкспрессия ICAM-1 увеличивает выживаемость без прогрессирования [59].

Таким образом, воспаление при ХОБЛ может оказывать воздействие на формирование РЛ, и это может усиливаться эндотелиальной дисфункцией, но эта проблема требует дополнительного изучения.

Выводы

Многочисленные исследования продемонстрировали наличие общих патофизиологических механизмов возникновения ХОБЛ и РЛ. Складывается впечатление, что именно персистирующее воспаление у пациентов с ХОБЛ является независимым фактором, повышающим вероятность возникновения онкологического процесса. Понимание патогенетических связей этих двух заболеваний крайне важно для точного представления о канцерогенезе опухолей легкого и, возможно, оно позволит оптимизировать клинические рекомендации по ведению пациентов с ХОБЛ для более раннего выявления РЛ и разработки мер профилактики его возникновения.

Лечить РЛ сложно, но ранняя диагностика, хирургическое вмешательство и комплексное лечение с помощью комбинации химиотерапии, лучевой терапии, таргетной и иммунотерапии в зависимости от стадии процесса могут принести свои результаты. Поскольку мы показали насколько значимым является наличие ХОБЛ при опухолях легкого, представляется важным адекватная терапия ХОБЛ в соответствии с клиническими рекомендациями, которая должна занять важное место в комплексном лечении РЛ. Это должно быть предметом постоянного внимания клиницистов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301).

Funding

The study was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement number 075-15-2022-301).

Участие авторов:

Шугинова Т.Н., Симакова М.А., Моисеенко Ф.В. — концепция и дизайн исследования;
Шугинова Т.Н., Моисеенко Ф.В. — сбор и обработка материала (обзор публикаций по теме);
Шугинова Т.Н. — написание текста;
Шапорова Н.Л., Моисеенко Ф.В., Симакова М.А. — научное редактирование статьи.

Authors' contributions

Shuginova T.N., Simakova M.A., Moiseenko F.V. — provided study concept and design;
Shuginova T.N., Moiseenko F.V. — engaged in data collection and processing (performed a review of publications on the topic);
Shuginova T.N. — contributed to manuscript writing;
Shaporova N.L., Moiseenko F.V., Simakova M.A. — provided scientific editing of the article.

ЛИТЕРАТУРА

- GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2020;8(6):585-596. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3).
- Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. *Пульмонология.* 2013;3:5-19 [Avdeev SN. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology.* 2013;(3):5-19 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-3-5-19>.
- Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. Importance of early COPD in young adults for development of clinical COPD: Findings from the Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(10):1245-1256. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0532OC>.
- Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. *Кардиология.* 2019;59(8S):24-36 [Aisanov ZR, Chuchalin AG, Kalmanova EN. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologiya.* 2019;59(8S):24-36 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>.
- Flenley DC. Chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Mon.* 1988;34(9):537-99. [https://doi.org/10.1016/0011-5029\(88\)90015-6](https://doi.org/10.1016/0011-5029(88)90015-6).
- Kim V, Crapo J, Zhao H, et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPDGene. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(3):332-9. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-518OC>.
- Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации, 2021. Министерство здравоохранения РФ [официальный сайт]. [Chronic obstructive pulmonary disease: clinical guidelines [Internet]. Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/603_2.
- Global Initiative for Asthma [Internet]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019;119-128. Available from: www.ginasthma.org.
- Kim WD. Phenotype of chronic obstructive pulmonary disease based on computed tomography-defined underlying pathology. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2022;85(4):302-312. <https://doi.org/10.4046/trd.2022.0029>.
- Lim JU, Kim EK, Lim SY, et al. Mixed phenotype of emphysema and airway wall thickening is associated with frequent exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:3035-3042. <https://doi.org/10.2147/COPD.S227377>.
- Koskela J, Kilpeläinen M, Kupiainen H, et al. Co-morbidities are the key nominators of the health related quality of life in mild and moderate COPD. *BMC Pulm Med.* 2014;14:102. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-102>.
- Mirza S, Benzo R. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: implications for care. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1104-1112. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.03.020>.
- Lahousse L, Ziere G, Verlinden VJ, et al. Risk of frailty in elderly with COPD: A population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(5):689-95. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv154>.
- Mittal N, Raj R, Islam EA, et al. The frequency of frailty in ambulatory patients with chronic lung diseases. *J Prim Care Community Health.* 2016;7(1):10-5. <https://doi.org/10.1177/2150131915603202>.
- Laurin C, Moullec G, Bacon SL, et al. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(9):918-23. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0939PP>.
- Rossi A, Butorac-Petanjek B, Chilosi M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation: current knowledge and proposal for future research - a consensus document from six scientific societies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2593-2610. <https://doi.org/10.2147/COPD.S132236>.
- Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018 [Kaprin AD. The state of cancer care in Russia in 2017. AD Kaprin, VV Starinskij, GV Petrova, eds. Moscow: FSBI P. Herzen Moscow Oncology Research Institute of the Ministry of Health of Russia. 2018 (In Russ.)].
- Ang L, Ghosh P, Seow WJ. Association between previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Carcinogenesis.* 2021;42(12):1461-1474. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgab082>.
- Wang W, Dou S, Dong W, et al. Impact of COPD on prognosis of lung cancer: from a perspective on disease heterogeneity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3767-3776. <https://doi.org/10.2147/COPD.S168048>.
- Tubío-Pérez RA, Torres-Durán M, Pérez-Ríos M, et al. Lung emphysema and lung cancer: what do we know about it? *Ann Transl Med.* 2020;8(21):1471. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1180>.
- Amundson WH, Swanson EJ, Petersen A, et al. Quantification of perinodular emphysema in high-risk patients offers no benefit in lung nodule risk-stratification of malignancy potential. *J Thorac Imaging.* 2020;35(2):108-114. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000465>.
- Wilson DO, Weissfeld JL, Balkan A, et al. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):738-44. <https://doi.org/10.1164/rccm.200803-435OC>.
- Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Bakaloudi DR, et al. Endothelial dysfunction in COPD: a systematic review and meta-analysis of studies using different functional assessment

- methods. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00983-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00983-2020>.
24. Kadara H, Scheet P, Wistuba II. Early events in the molecular pathogenesis of lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9(7):518-27. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-15-0400>.
 25. Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;90(2):121-7. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.08.017>.
 26. Proctor RN. The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. *Tob Control*. 2012;21(2):87-91. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050338>.
 27. Oh JY, Sin DD. Lung inflammation in COPD: why does it matter? *F1000 Med Rep.* 2012;4:23. <https://doi.org/10.3410/M4-23>.
 28. Raviv S, Hawkins KA, DeCamp MM Jr, et al. Lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: enhancing surgical options and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1138-46. <https://doi.org/10.1164/rccm.201008-1274CI>.
 29. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
 30. Szebeni GJ, Vizler C, Kitajka K, et al. Inflammation and cancer: extra- and intracellular determinants of tumor-associated macrophages as tumor promoters. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:9294018. <https://doi.org/10.1155/2017/9294018>.
 31. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-70. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>.
 32. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329-60. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803>.
 33. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature*. 2001;410(6832):1107-11. <https://doi.org/10.1038/35074122>.
 34. Шугинова Т.Н., Мелдо А.А., Шапорова Н.Л. и др. Особенности функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с немелкоклеточным раком легкого. *Терапия* №8, 2021 [Shuginova TN, Meldo AA, Shaporova NL, et al. Pulmonary function test for chronic obstructive pulmonary disease patients with non-small cell lung cancer. (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.8.46-53>.
 35. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(3):285-90. <https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1792OC>.
 36. Ingebrigtsen T, Thomsen SF, Vestbo J, et al. Genetic influences on Chronic Obstructive Pulmonary Disease - a twin study. *Respir Med*. 2010;104(12):1890-5. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.05.004>.
 37. Zhou JJ, Cho MH, Castaldi PJ, et al. Heritability of chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):941-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201302-0263OC>.
 38. Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet*. 2009;5(3):e1000421. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000421>.
 39. Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ, et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study. *PLoS Genet*. 2009;5(3):e1000429. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000429>.
 40. Cho MH, Boutaoui N, Klanderma BJ, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet*. 2010;42(3):200-2. <https://doi.org/10.1038/ng.535>.
 41. Cho MH, Castaldi PJ, Wan ES, et al. A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13. *Hum Mol Genet*. 2012;21(4):947-57. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr524>.
 42. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66781-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66781-5).
 43. Bailey-Wilson JE, Amos CI, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet*. 2004;75(3):460-74. <https://doi.org/10.1086/423857>.
 44. Lo Iacono M, Monica V, Saviozzi S, et al. p63 and p73 isoform expression in non-small cell lung cancer and corresponding morphological normal lung tissue. *J Thorac Oncol*. 2011;6(3):473-81. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31820b86b0>.
 45. Bechtel JJ, Kelley WA, Coons TA, et al. Lung cancer detection in patients with airflow obstruction identified in a primary care outpatient practice. *Chest*. 2005;127(4):1140-5. <https://doi.org/10.1378/chest.127.4.1140>.
 46. Amos CI, Wu X, Broderick P, et al. Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet*. 2008;40(5):616-22. <https://doi.org/10.1038/ng.109>.
 47. Hancock DB, Eijgelsheim M, Wilk JB, et al. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function. *Nat Genet*. 2010;42(1):45-52. <https://doi.org/10.1038/ng.500>.
 48. Wang X, Li W, Huang K, et al. Genetic variants in ADAM33 are associated with airway inflammation and lung function in COPD. *BMC Pulm Med*. 2014;14:173. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-173>.
 49. Sakornsakolpat P, Prokopenko D, Lamontagne M, et al.; SpiroMeta consortium; international COPD Genetics Consortium. Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell-type and phenotype associations. *Nat Genet*. 2019;51(3):494-505. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0342-2>.
 50. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(4):233-45. <https://doi.org/10.1038/nrc3477>.
 51. Chen J, Li X, Huang C, et al. change of serum inflammatory cytokines levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia and lung cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2020;19:1533033820951807. <https://doi.org/10.1177/1533033820951807>.
 52. Jungnickel C, Schmidt LH, Bittigkoffer L, et al. IL-17C mediates the recruitment of tumor-associated neutrophils and lung tumor growth. *Oncogene*. 2017;36(29):4182-4190. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.28>.
 53. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(3):285-91. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1210OC>.
 54. Gomes M, Teixeira AL, Coelho A, et al. The role of inflammation in lung cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;816:1-23. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0837-8_1.

55. Moro L, Pedone C, Scarlata S, et al. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Angiology*. 2008;59(3):357-64. <https://doi.org/10.1177/0003319707306141>.
56. Zhang WM, Zhou J, Ye QJ. Endothelin-1 enhances proliferation of lung cancer cells by increasing intracellular free Ca²⁺. *Life Sci*. 2008;82(13-14):764-71. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2008.01.008>.
57. Kobayashi H, Boelte KC, Lin PC. Endothelial cell adhesion molecules and cancer progression. *Curr Med Chem*. 2007;14(4):377-86. <https://doi.org/10.2174/092986707779941032>.
58. Elangbam CS, Qualls CW, Dahlgren RR. Cell adhesion molecules--update. *Vet Pathol*. 1997;34(1):61-73. <https://doi.org/10.1177/030098589703400113>.
59. Bai X, Guo ZQ, Zhang YP, et al. CDK4/6 inhibition triggers ICAM1-driven immune response and sensitizes LKB1 mutant lung cancer to immunotherapy. *Nat Commun*. 2023;14(1):1247. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36892-4>.

Поступила в редакцию 26.03.2023

Прошла рецензирование 13.04.2023

Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Шугинова Татьяна Николаевна / Shuginova Tatyana Nikolaevna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4428-8045>.

Симакова Мария Александровна / Simakova Maria Aleksandrovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-1941>.

Моисеев Федор Владимирович / Moiseenko Fedor Vladimirovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>.

Шапорова Наталия Леонидовна / Shaporova Nataliya Leonidovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>.