

В.В. СОКОЛОВ, д.м.н., профессор, **Д.В. СОКОЛОВ**, д.м.н., **С.С. ПИРОГОВ**, к.м.н., **А.Д. КАПРИН**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, **А.Б. РЯБОВ**, д.м.н., **Н.Н. ВОЛЧЕНКО**, д.м.н., профессор, **Ю.Л. КУДРЯВЦЕВА**, **А.А. СТРУНИНА**

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра Минздрава России

СОВРЕМЕННАЯ БРОНХОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАННЕГО ЦЕНТРАЛЬНОГО РАКА ЛЕГКОГО

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В статье описана история развития эндоскопических методов диагностики раннего центрального рака легкого от ригидных бронхоскопов до современных видеоэндоскопов высокого разрешения. Представлены современные методики мультимодальной диагностики, включая последние данные об использовании конфокальной лазерной эндомикроскопии и эндоцитоскопии, которые позволяют не только выявлять очаги внутрислизистого рака трахеобронхиального дерева, но и проводить прижизненное морфологическое исследование на клеточном уровне. Представлен многолетний клинический опыт МНИОИ им. П.А. Герцена диагностики раннего центрального рака легкого.

Ключевые слова: конфокальная лазерная эндомикроскопия, эндоцитоскопия, ранний центральный рак легкого, мультимодальная видеобронхоскопия.

V.V. SOKOLOV, MD, Prof., D.V. SOKOLOV, MD, S.S. PIROGOV, PhD in medicine, A.D. KAPRIN, MD, Prof., A.B. RYABOV, MD, N.N. VOLCHENKO, MD, Prof., Y.L. KUDRYAVTSEVA, A.A. STRUNINA

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Centre MoH RF
CURRENT DIAGNOSTIC BRONCHOSCOPY FOR EARLY CENTRAL LUNG CANCER (Review of literature)

The article tells about the evolution in the development of endoscopic diagnostic methods for early central lung cancer, from rigid bronchoscopes to modern high-resolution video endoscopes. The current multimodal diagnostic methods are described, including the recent data on the use of confocal laser endomicroscopy and endocytoscopy which allow to detect lesions caused by intramucosal cancer in the tracheobronchial tree as well as to study the cellular-level morphology in vivo. Long-term clinical experience of the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute in the diagnosis of central lung cancer is presented.

Keywords: confocal laser endomicroscopy, endocytoscopy, early central lung cancer, multimodal video bronchoscopy.

Рак легкого (РЛ) – наиболее распространенное в мире злокачественное новообразование, которое стабильно занимает 1-е место. По данным Международного агентства по изучению рака, в мире ежегодно диагностируют более 1 млн новых случаев РЛ. В России рак легкого находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний (11,6%) и на первом месте (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. Одной из основных проблем остается поздняя диагностика РЛ. Удельный вес больных РЛ стадии I–II составляет 27,3%, III стадии – 30,3%, IV стадии – 40% [1]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, 5-летняя выживаемость после лечения больных РЛ не превышает 15–20%. Летальность больных в течение первого года с момента установления диагноза РЛ составляет 50,5% [2]. По предварительным данным, использование низкодозной компьютерной томографии в скрининговых программах позволяет увеличить выявление периферического РЛ на ранней стадии развития, что приводит к улучшению отдаленных результатов лечения. Однако остается актуальным повышение частоты диагностики центрального РЛ на ранней стадии развития, когда современные органосохраняющие эндоскопические методы лечения наиболее эффективны.

По данным отечественной литературы, во время стандартной бронхоскопии при осмотре специалистом в области онкобронхологии эффективность выявления раннего центрального рака легкого составляет 74% [2], а ранний центральный РЛ (рак in situ и микроинвазивный рак) диагностируется только у 0,44% больных [2] и, как правило, является случайной находкой. В Японии скрытый рентгенонегативный центральный РЛ в группе высокого риска (злостные курильщики; лица с профессиональной вредностью; пациенты с хроническими заболеваниями легких; мужчины старше 50 лет) выявляется у 11,4% обследованных пациентов [3]. Высокая частота выявления раннего центрального РЛ в Японии связана с наличием разработанных рекомендаций и современного эндоскопического оборудования высокого разрешения с возможностью мультимодального исследования, которое позволяет выявить очаги предрака и раннего рака, а также проводить структурный анализ с большим оптическим увеличением [4].

История совершенствования эндоскопических технологий в бронхологии имеет три основных периода.

1. Первый период начался в конце XIX в. и продолжался до конца 50-х гг. XX в., когда бронхоскопию выполняли под местной анестезией с помощью ригидных

- эндоскопов. Первую бронхоскопию выполнил G. Killian в 1897 г., во время которой было извлечено инородное тело из трахеи [5]. В последующем С. Jackson в 1903 г. усовершенствовал конструкцию бронхоскопа, обосновал применение биопсии и внедрил методику бронхографии через бронхоскоп. С. Jackson, также используя собственную модель бронхоскопа, впервые произвел удаление «аденомы» правого главного бронха с восстановлением просвета [6]. В 1908 г. W. Brunings (ученик G. Killian) сконструировал бронхоскоп с дистальным освещением, который использовался врачами-бронхологами вплоть до 50-х гг. XX в. [6, 7].
2. Второй исторический период начинается в 1956 г., когда Н. Friedel сконструировал ригидный бронхоскоп для выполнения эндоскопического исследования под наркозом с искусственной вентиляцией легких [8, 9]. Ригидный бронхоскоп Н. Friedel используется для выполнения эндоскопических операций в большинстве ведущих клиник мира до настоящего времени.
 3. Начало третьего, современного этапа в развитии бронхоскопии связано с именем S. Ikeda, который разработал гибкий бронхоскоп и первым выполнил бронхофиброскопию в 1968 г. [8, 9]. Изобретение S. Ikeda бронхофиброскопа расширило возможности как диагностической, так и лечебной бронхоскопии. Стал возможным осмотр бронхов до VI порядка, используя местную анестезию [9, 10]. Один из недостатков бронхофиброскопов – это частое разрушение оптического фиброволокна при сильном сдавливании или перегибе. Дальнейшее совершенствование гибкой эндоскопии было связано с созданием в 1984 г. в США первых видеоэндоскопов [8–10]. Благодаря использованию миниатюрных встроенных цифровых видеокамер и системы линз стало возможным получить высококачественное изображение с увеличением до 100 раз [9, 10].
- Так как использование компьютерной томографии не решает проблему выявления скрытых, рентгеногегативных форм центрального рака легкого, одновременно с совершенствованием конструктивных особенностей бронхоскопов в течение последних лет были разработаны и усовершенствованы различные методики повышения эффективности выявления раннего скрытого центрального РЛ [4]. В 1979 г. D. Doiron, A. Profio впервые применили метод флуоресцентной бронхоскопии с производным гематопорфирина (HPD), а в 1991 г. G. Hung и S. Lam заложили основы аутофлуоресцентной и фотодинамической диагностической бронхоскопии, получившие развитие в работах R. Baumgartner, K. Hauzinger и H. Kato [11, 12]. Флуоресцентная бронхоскопическая диагностика основана на избирательности накопления экзогенных и индуцированных эндогенных фотосенсибилизаторов в ткани злокачественной опухоли и возможности его обнаружения по характерной флуоресценции. Флуоресцентная бронхоскопия с экзогенными фотосенсибилизаторами (HPD, фотофрин II, фотогем, фотосенс и др.) как самостоятельный метод ранней диагностики центрального РЛ не

получила широкого распространения из-за высокой стоимости препаратов, замедленной кинетики выведения фотосенсибилизаторов и длительной кожной фототоксичности [13]. Наиболее эффективным для поиска очагов раннего центрального РЛ общепризнан метод аутофлуоресцентной бронхоскопии, который имеет высокую чувствительность, хоть и низкую специфичность.

Принцип NBI состоит в элиминации из испускаемого источником света красной спектральной составляющей и эндоскопического осмотра слизистой оболочки в синезеленой части спектра, соответствующей пикам поглощения света гемоглобином. В зеленой части спектра визуализируются вены подслизистого слоя, а в синем свете определяются капилляры слизистой оболочки. Применение NBI-бронховидеоскопии позволяет оценивать архитектуру слизистой оболочки и аномалию капиллярной сети слизистой оболочки бронхиального дерева [11]. Использование методик мультимодальной эндоскопической диагностики открывает возможности для повышения эффективности выявления скрытых ранних форм центрального РЛ.

Следующим этапом развития современных технологий является разработка методик прижизненной микроскопической диагностики очагов предрака и раннего центрального РЛ [14]. В настоящее время во многих странах мира ведутся экспериментальные и клинические исследования возможностей эндоцитоскопии и конфокальной лазерной эндомикроскопии в качестве методов эндоскопической «оптической биопсии», оптической когерентной томографии и эндобронхиальной ультрасонографии для оценки уровня опухолевой инвазии во время эндоскопического исследования [15].

При эндоцитоскопии проводится исследование поверхности слизистой оболочки с оптическим увеличением изображения от 380 до 1 150 раз, что обеспечивает визуализацию ее тканевой и клеточной структуры [15]. Имеются единичные публикации японских экспертов об исследовании возможностей эндоцитоскопии в уточняющей диагностике предопухолевой патологии и раннего центрального РЛ [16]. Ограничение в использовании данного метода диагностики связано с небольшим количеством прототипов бронхоскопов для эндоцитоскопического исследования. Для исследования слизистой оболочки трахеобронхиального дерева в большинстве публикаций использовался прототип эндоцитоскопа Olympus XEC-300F с увеличением изображения в 570 раз, диаметром 3,2 мм, который вводится в инструментальный канал (диаметр 4,2 мм) терапевтического (диаметр 6,9 мм) бронховидеоскопа. Как и для традиционного цитологического исследования, для эндоцитоскопии необходимо окрасить клеточные структуры поверхностного слоя слизистой оболочки для их четкой визуализации [16]. По данным литературы, при эндоцитоскопии используются три вида красителей: метиленовый синий, толуидиновый синий и кристалловый фиолетовый. В ряде исследований по аналогии с исследованием слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта был использован 0,5%-ный раствор метиленового синего [15]. Основной задачей витальной окраски

слизистой оболочки исследуемого при эндоцитоскопии полого органа является визуализация ядер эпителиоцитов с оценкой ядерного полиморфизма, изменения формы, размера, полярности расположения ядер [16].

По мнению Shibuya с соавт., при эндоцитоскопическом исследовании диспластическим изменениям плоского эпителия бронхиального дерева может соответствовать наличие округлых, несколько полиморфных гиперхромных ядер клеток. При этом отмечается снижение ядерно-цитоплазматического отношения с увеличением доли цитоплазмы в клетках [16]. При плоскоклеточном раке трахеи и бронхов, в отличие от дисплазии плоского эпителия, ядерно-цитоплазматическое отношение увеличивается, ядра клеток становятся резко полиморфными, клетки располагаются скученно.

Параллельно с эндоцитоскопией ведутся экспериментальные исследования оценки возможностей конфокальной лазерной эндомикроскопии (КЛЭ) в диагностике центрального рака легкого. КЛЭ позволяет непосредственно в процессе эндоскопического исследования оценивать тканевую и клеточную структуру слизистой оболочки исследуемого органа *in vivo*, без выполнения биопсии. Для проведения КЛЭ используется лазер с длиной волны 488 нм, расположенный в рабочей станции, который индуцирует эффект флуоресценции и в конечном итоге позволяет получить динамическое монохромное изображение, сходное с морфологическим, на мониторе [18]. В настоящее время для проведения КЛЭ доступны эндомикроскопические системы двух производителей – Pentax Medical, Япония, и Mauna Kea Technologies, Франция.

Исторически первой была представлена эндомикроскопическая система Pentax Medical ISC-1000, основанная на технологии австралийского разработчика оптической техники Optiscan. Конфокальный датчик в данной установке встроен непосредственно в сам эндоскоп. Источником света для флуоресценции в данной системе служит твердотельный голубой сканирующий лазер с длиной волны 488 нм и мощностью менее 1 мВт. Частота сканирования лазерного луча составляет 1,6 кадра в секунду с разрешением 1024*512 точек на дюйм и 0,8 кадров в секунду с разрешением 1024*1024 точек на дюйм. Толщина оптического среза ткани, обеспечиваемого эндомикроскопической системой Pentax ISC-1000, составляет 7 микрон, плоскостная разрешающая способность – 0,7 микрон при поле зрения 475*475 микрон [18]. По данным компании Pentax сравнительное увеличение получаемого при конфокальной эндомикроскопии изображения достигает 1 000 раз.

Вторая система представлена прибором Cellvizio®, выпущенным компанией Mauna Kea Technologies (Париж, Франция). Для исследования бронхолегочной системы применяются эндомикроскопические зонды Alveoflex, разрешающая способность которых достигает 3,5 мкм, диаметр оптического поля составляет 600 мкм, глубина исследования – 50 мкм. Мини-зонд проводится через инструментальный канал эндоскопа, минимальный требуемый диаметр инструментального канала, позволяющий

провести зонд, должен быть не менее 2,2 мм, что позволяет использовать подавляющее большинство бронхоскопов, представленных на рынке. КЛЭ проводится непосредственно во время бронхоскопии, после завершения этапа общего рутинного эндоскопического исследования [17].

Первое упоминание о применении КЛЭ относится к 2004 г. у больных с колоректальным раком [18]. В дальнейшем данный метод стал применяться для диагностики *in vivo* воспалительных заболеваний толстой кишки, желчевыводящих протоков, и двумя годами позже появилась первая публикация о его возможной роли в диагностике патологии дистальных отделов дыхательных путей [19]. В настоящее время имеется большое число публикаций клинических исследований эффективности КЛЭ при патологии ЖКТ и лишь единичные публикации, описывающие данную методику при исследовании дыхательных путей. В частности, Thiberville с соавт. опубликовал изображения, получаемые при альвеолоскопии, когда КЛЭ проводится без введения экзогенных флуорофоров. В этом исследовании были описаны структуры альвеолы, которые становятся видимыми за счет индуцированного свечения соединительнотканых структур (коллаген, эластин) основываясь на принципах аутофлуоресценции [20, 21].

Для решения вопроса визуализации клеточных структур при выполнении КЛЭ необходимо использование экзогенных флуорофоров, которые должны иметь флуоресценцию в диапазоне длин волн 505–550 нм при освещении его сканирующим лазером эндомикроскопа длиной волны 488 нм [18].

В 2013 г. Fuchs опубликовал данные о возможности использования в качестве экзогенного флуорофора акрифлавина для проведения КЛЭ, что позволило визуализировать клетки эпителия. В исследование было включено 32 пациента с подозрением на центральный рак легкого, которым было проведено комплексное эндоскопическое исследование, включающее КЛЭ с прицельной биопсией. При сравнительном анализе гистологических препаратов и снимков КЛЭ точность диагностики центрального рака легкого составила 91,0% [22]. Однако ряд экспериментальных исследований показал блокирующее воздействие акрифлавина на механизмы синтеза и репарации ДНК, вследствие чего данный препарат был запрещен для применения при исследованиях *in vivo* в Российской Федерации и ряде других стран.

Альтернативный метод визуализации клеток эпителия трахеобронхиального дерева был предложен Thiberville с использованием в качестве экзогенного флуорофора метиленового синего с лазерным излучением на длине волны 660 нм.

В ряде публикаций к настоящему моменту при сопоставлении данных гистологического исследования с данными КЛЭ определены критерии дифференциальной диагностики нормальной слизистой оболочки, а также опухолевой ткани и предраковых изменений. Данные критерии включали в себя характеристику ядерно-цитоплазматического соотношения и тканевой архитектоники.

В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана эндоскопических методов раннего выявления скрытого центрального

рака легкого ведется с 1984 г. За последние 30 лет было обследовано более 16 тыс. пациентов из групп высокого риска развития рака легкого. Было выявлено 172 случая раннего центрального рака легкого у 125 больных. Изучены и классифицированы эндоскопическая семиотика, различные формы роста и локализации «малых» опухолей слизистой оболочки бронхов. Исследованы возможности стандартной бронховидеоскопии в белом свете (WLI), флуоресцентной диагностики с использованием локальной флуоресцентной спектроскопии (LFS) на установке «Спектр-Кластер» (ИОФ РАН, Россия), комбинации методов аутофлуоресцентной (AFI), 5-ALA – индуцированной флуоресцентной бронхоскопии (D-light AF system, фирма Karl Storz) и иммуноцитохимического исследования MUC-1 в покровном эпителии слизистой оболочки бронхов с помощью МКАТ ИКО 25. С 2009 г. в нашем институте изучаются возможности мультимодальной эндоскопической диагностики с использованием бронховидеоскопии с высоким разрешением (WLI+HD) и NBI-режимом, LFS и метод регистрации индекса гемоглобина в тканях – iHb. Показатели чувствительности и специфичности при использовании мультимодальной бронхоскопии с целью выявления скрытых очагов РЦРЛ превы-

сили 90%. В последующем благодаря применению эндобронхиальных методов лечения удалось добиться полной регрессии очагов РЦРЛ в 89%, а при размере опухоли до 1 см по плоскости полная регрессия составила 100% [14].

С 2015 г. по настоящее время в отделении эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена накоплен первый клинический опыт мультимодального эндоскопического исследования, включающего конфокальную лазерную эндомикроскопию и эндоцитоскопию, с целью диагностики раннего центрального рака легкого (рис. 1–7).

К настоящему времени нами было обследовано 12 больных ЦРЛ. Для проведения КЛЭ (ex vivo, in vivo) использовалась эндомикроскопическая лазерная система Cellvizio компании Mauna Kea Technologies. В качестве экзогенных флуорофоров были применены 0,02% р-р акрифлавина гидрохлорид (ex-vivo) и профлавин ацетат 0,01% р-р.

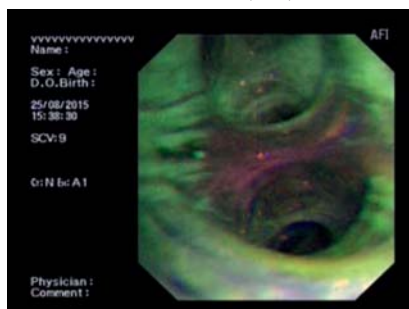
Для эндоцитоскопии слизистой оболочки бронхиального дерева (ex vivo) применялась специальная модификация прототипа эндоцитоскопа Olympus XEC-300F, диаметром 3,2 мм, обеспечивающая увеличение изображения в 570 раз. Для окраски слизистой оболочки бронхиального дерева нами был использован 0,5% раствор метиленового синего (рис. 8).

Рисунок 1. Бронховидеоскопия в белом свете с высоким разрешением (HD)



Слизистая оболочка шпоры верхнезонального бронха слева визуально не изменена

Рисунок 2. Аутофлуоресцентная бронховидеоскопия (AFI)



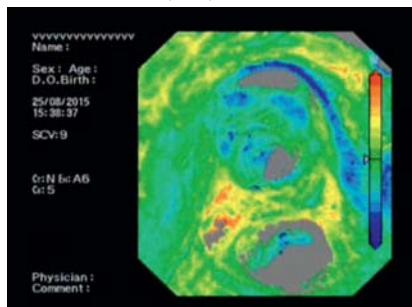
В области шпоры верхнезонального бронха на слизистой оболочке регистрируется симптом «красного флажка» с наличием пурпурного окрашивания в зоне морфологически подтвержденного рака in situ

Рисунок 3. Узкоспектральная бронховидеоскопия (NBI)



Аномалия строения капиллярной сети с извитыми, расширенными сосудами слизистой оболочки, увеличение количества сосудов подслизистого слоя в области шпоры верхнезонального бронха слева

Рисунок 4. Бронховидеоскопия с регистрацией индекса гемоглобина (iHb)



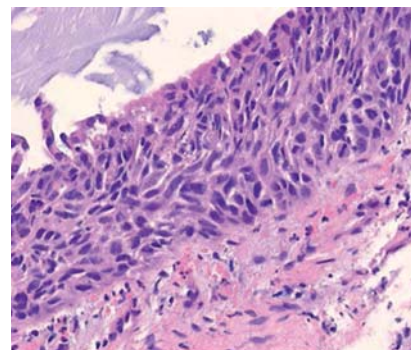
В зоне локализации опухоли слизистой верхнезональной шпоры слева соответственно ее границам отмечается повышение индекса гемоглобина

Рисунок 5. Бронховидеоскопия высокого разрешения с усилением сосудистой и тканевой архитектоники в режиме i-scan



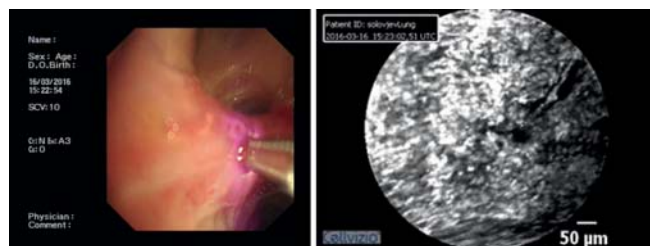
Регистрируется аномалия строения капиллярной микро-сети в области шпоры верхнезонального бронха слева

Рисунок 6. Гистология (микрофото), г.э., ×40



Биопсийный материал слизистой верхнезональной шпоры слева, рак in situ слизистой оболочки бронха

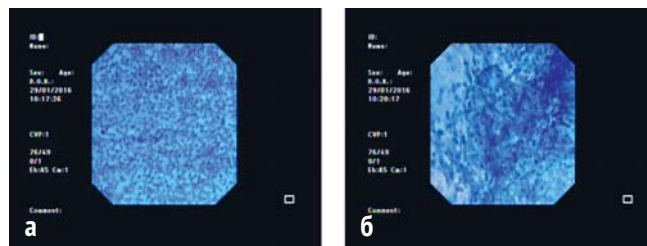
Рисунок 7. Конфокальная лазерная эндомикроскопия с использованием профлавина ацетата 0,01% р-р: при увеличении в 1000х в области рака in situ визуализируются полиморфные ядра опухолевых клеток



Такой подход можно считать прижизненным оптическим морфологическим исследованием. В процессе дальнейших клинических исследований будет проведено клинко-морфологическое сопоставление результатов обследования для разработки критериев эндоскопической прижизненной диагностики рака легкого.

Таким образом, современные методы эндоскопической диагностики злокачественных опухолей позволяют переходить от выявления и оценки макроскопических признаков опухолевого поражения к разработке микроскопической семиотики предраковых состояний и раннего рака с оценкой микроструктурных изменений покровного эпителия слизистой оболочки, особенностей оптиче-

Рисунок 8. Эндоскопия ex vivo, 0,5% раствор метиленового синего: а – слизистая оболочка бронха в норме, б – низкодифференцированный плоскоклеточный рак



ской спектральной характеристики, аномалий капиллярной сети слизистой оболочки и подслизистого слоя, особенностей метаболизма, оксигенации и пролиферативной активности в зоне неоплазии [23].

Технология КЛЭ и эндоскопии, вероятно, может помочь в навигации трансбронхиальной биопсии, позволяя определять оптимальное направление для биопсийных щипцов при определении патологически измененной зоны, в реальном времени сделать предварительное морфологическое заключение. Вслед за этим исследователь выполняет таргетированную щипцовую биопсию для гистологического исследования и верификации диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 г. М., 2009.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 г. М., 2008.
- Ikedo N, Hayashi A, Iwasaki K, Honda H, Tsuboi M, Usuda J, Kato H. Comprehensive diagnostic bronchoscopy of central type early stage lung cancer. *Lung Cancer*, 2007, 56(3): 295-302. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.01.009>
- Yasufuku K. Early diagnosis of lung cancer. *Clin. Chest Med*, 2010, 31(1): 39-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2009.08.004>
- Zaric B, Stojic V, Sarcev T. Advanced bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. *J. Thorac. Dis.*, 2013, 5(Suppl. 4): 359-70. [doi.org/10.4103/1817-1737.109820](http://dx.doi.org/10.4103/1817-1737.109820)
- Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000: 372-380.
- Killian G. The history of bronchoscopy and esophagoscopy. III International Laryngological Congress materials. Berlin, Germany: St. Louis, 1911: 891-897. <http://dx.doi.org/10.1288/00005537-191109000-00001>
- Santosham R. Evolution of bronchology in the world and in India. *IJB*, 2006, 1(1): 6-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00128594-200607000-00023>
- Чернеховская Н.Е. Новые технологии в бронхоскопии. *Пульмонология*, 2005, 6: 55-59.
- Freitag L, Macha HN, Loddenkemper R. Interventional bronchoscopic procedures. *Eur. Resp. Monograph.*, 2001, 6(17): 272-304. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-6009-1_4
- Wisnivesky JP, Yung RC, Mathur PN, Zulueta JJ. Diagnosis and treatment of bronchial intraepithelial neoplasia and early lung cancer of the central airways: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013, 143(5, Suppl): 263-77. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2358>
- Kato H, Usuda J, Okunaka T et al. Basic and clinical research on photodynamic therapy at Tokyo Medical University Hospital. *Lasers Surg. Med.*, 2006, 38(5): 371-5. <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20346>
- Чиссов В.И., Соколов В.В., Скобелкин О.К., Миронов А.Ф. и др. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика злокачественных опухолей препаратом фотогем. *Хирургия*, 1994, 12: 3-6.
- Соколов В.В., Телегина Л.В., Гладышев А.А., Соколов С.А. Клинический опыт МНИОИ им. П.А. Герцена по диагностике и эндобронхиальному лечению больных ранним центральным раком легкого. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*, 2014, 3(4): 4-10.
- Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Mabe K, Kato M, Sakamoto N. Endoscopic in vivo cellular imaging of superficial squamous cell carcinoma of the head and neck by using an integrated endocytoscopy system (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*, 2013, 78(2): 351-358. [doi:10.1016/j.gie.2013.03.1336](http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2013.03.1336)
- Shibuya K, Fujiwara T, Yasufuku K, Alaa RMM, Chiyo M, Naka Yoshino I. In vivo microscopic imaging of the bronchial mucosa using an endo-cytoscopy system. *Lung Cancer*, 2011, 72(2): 184-190. [doi:10.1016/j.lungcan.2010.08.006](http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.08.006)
- Thiberville L, Salah M, Lachkar S, Dominique S, MorenoSwirc S, VeverBizet C, BourHeckly G. Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. *Eur Respir J*, 2009, 33: 974-985. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00083708>
- Kiesslich R, Burg J, Vieth M et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology*, 2004, 127: 706-713. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.06.050>
- St Croix CM, Leelavanichkul K, Watkins SC. Intravital fluorescence microscopy in pulmonary research. *Adv Drug Deliv Rev*, 2006, 58: 834-840. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2006.07.007>
- Matthieu Zellweger «Fluorescence spectroscopy of exogenous, exogenously – induced and endogenous fluorophores for the photodetection and photodynamic therapy of cancer». Lausanne, Fevrier, 2000. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.08.005>
- Salaün M, Roussel F, Hauss P-A, Lachkar S, Thiberville L. In vivo imaging of pulmonary alveolar proteinosis using confocal endomicroscopy. *Eur Respir J*, 2010, 36: 451. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00194509>
- Fuchs FS, Zirluk S, Hildner K et al. Fluorescence-aided confocal laser endomicroscopy of the lung. *Respiration*, 2010, 81: 32-38. <http://dx.doi.org/10.1159/000320365>
- Cleaver JE. Repair/Replication of Mammalian-Cell DNA: Effects of Compounds That Inhibit DNA Synthesis or Dark Repair Radiation Research: February 1969, 37(2): 334-348. <http://dx.doi.org/10.2307/3572737>