

**НIF-1A, РЕЦЕПТОР CD44V6, ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА –
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА
ЛЕГКОГО**

Таганович А.Д.,

*д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии,
УО «Белорусский государственный медицинский
университет»,*

Мурашко Д. И.,

*ассистент кафедры биологической химии,
УО «Белорусский государственный медицинский
университет»,*

Ковганко Н. Н.,

*к.х.н., доцент кафедры биологической химии,
УО «Белорусский государственный медицинский
университет»*

Можсаева А. А.,

*студентка 2-го курса
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,*

Прохорова В. И.

*д. м. н., профессор, заведующая
диагностической лабораторией с группой лучевой диагностики
государственного учреждения «Республиканский научно-
практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь,*

Vprohorova@mail.ru;

Державец Л. А.

*д. б. н., заведующая клинико-
диагностической лабораторией, государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской
радиологии им. Н.Н. Александрова г. Минск, Беларусь,*

l-dzerzhavets@mail.ru;

Готько О.В.

*научный сотрудник диагностической лаборатории с группой
лучевой диагностики,
babuka_05@mail.ru.*

Рак легкого – это злокачественное поражение легочной ткани, характеризующееся высокой степенью инвазивности и быстрым метастазированием. На сегодняшний день ему принадлежит второе место в структуре онкологической заболеваемости. Вместе с тем, он устойчиво занимает лидирующую позицию в структуре смертности вследствие злокачественных новообразований. Большую часть в структуре заболеваемости раком легкого занимает немелкоклеточный рак (НМКРЛ). Поздняя диагностика существенно ухудшает прогноз течения этого заболевания, в связи с чем существует

потребность в изыскании информативных биомаркеров в доступном биоматериале пациентов.

Ключевые слова: *немелкоклеточный рак легкого; кровь; гиалуроновая кислота; HIF-1 α ; CD44v6*

HIF-1 α , CD44v6 AND HYALURONIC ACID ARE POTENTIAL BIOMARKERS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Tahanovich A. D.,

*doctor of medical sciences, professor,
head of the department biological chemistry,
Belarusian State Medical University,*

Murashka D. I.,

*assistant of the department of biological chemistry,
Belarusian State Medical University,
dashamurashka@mail.ru*

Kauhanka M. M.,

*associate professor of the department of biological chemistry,
Belarusian State Medical University,*

Mozhaeva A. A.

*, 2nd year student,
Belarusian State Medical University,*

Prokhorova V. I.,

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the diagnostic
laboratory with the radiation diagnostics group of the state institution
"Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical
Radiology named after N.N. Alexandrov, Minsk, Belarus,
Vprohorova@mail.ru;*

Derzhavets L. A.,

*Doctor of Biological Sciences, Head of the clinical and diagnostic
laboratory, state institution "Republican Scientific and Practical
Center of Oncology and Medical Radiology named after
N.N. Alexandrov, Minsk, Belarus.*

Gotko O.V.

*researcher of the diagnostic laboratory with the radiation
diagnostics group,
state institution "Republican Scientific
and Practical Center of Oncology and Medical Radiology
named after N.N. Alexandrov, Minsk, Belarus,
babuka_05@mail.ru;*

Minsk, Belarus

Lung cancer is a malignant lesion of lung tissue which is very invasive and metastatic. It takes the second place in the structure of oncological morbidity. Moreover, it takes the first place in the structure of mortality due malignant neoplasms. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most widespread histological

type of lung cancer. Late diagnosis worsens the prognosis of this disease. That's why there is a need to find informative biomarkers to diagnose this disease.

Key words: *non-small cell lung cancer; HIF-1 α ; CD44v6; hyaluronic acid*

Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) занимает второе место в структуре смертности вследствие онкологических заболеваний в Республике Беларусь [1]. Он подразделяется на два основных гистологических подтипа: аденокарциному (АК) и плоскоклеточный рак (ПКРЛ). Поздняя диагностика существенно ухудшает прогноз течения этого заболевания, в связи с чем существует потребность в поиске информативных биомаркеров, позволяющих судить о распространенности опухолевого процесса уже на ранних стадиях НМКРЛ.

Интенсивная пролиферация злокачественных клеток сопровождается гипоксией в опухолевой ткани. В этих условиях активируется синтез транскрипционного фактора HIF-1 α , который регулирует транскрипцию генов, ответственных за жизнеобеспечение опухоли при недостатке кислорода [2]. Одним из эффектов, опосредуемых HIF-1 α , является увеличение экспрессии адгезионного рецептора CD44v6 [3]. Связывание с ним его основного лиганда – гиалуроновой кислоты (ГК) – приводит к активации матриксной металлопротеиназы 9, участвующей в клеточной инвазии [4].

В литературе имеются данные об увеличенном уровне HIF-1 α , гиалуроновой кислоты и CD44v6 в клетках НМКРЛ и его ассоциация с неблагоприятным прогнозом заболевания [5]. Однако данные об определении этих показателей в сыворотке крови немногочисленны.

Цель. Изучение уровня CD44v6, HIF-1 α и ГК в периферической крови пациентов с АК и ПКРЛ, установление его взаимосвязи с дескрипторами опухоли и определение эффективности использования этих показателей в диагностике НМКРЛ.

Материалы и методы. Обследовано 109 пациентов с ПКРЛ и 94 пациента с АК при первом поступлении их в стационар РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период 2019-2021 гг. В качестве групп контроля обследовано 40 здоровых человек, а также 13 пациентов с доброкачественной опухолью легкого – гамартомой.

Кровь из локтевой вены испытуемых собирали натошак в вакутайнер с ЭДТА-К2 (Improvacuter, КНР). Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем (Improvacuter, КНР).

Измерение концентрации ГК и HIF-1 α в сыворотке крови проводилось с помощью ИФА-наборов Fine Test (КНР). Определение рецептора CD44v6 в клетках крови осуществляли на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США).

Статистический анализ данных проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни для оценки различий между двумя независимыми группами. О взаимосвязи между показателями и характеристиками опухоли судили на основании расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%.

Оценку информативности биохимических тестов проводили с помощью построения ROC–кривых, вычисления площади под ними (AUC), а также расчета диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС) для соответствующих пороговых значений.

Результаты. Уровень ГК, HIF-1 α , доля моноцитов, содержащих CD44v6 и плотность расположения этого рецептора в гранулоцитах и лимфоцитах крови пациентов с АК и ПКРЛ превышает таковой у здоровых людей и пациентов с гамартомой. Концентрация ГК в сыворотке крови выше у пациентов с большим размером опухоли, метастазами в регионарные лимфоузлы и внутренние органы вне зависимости от гистологического типа НМКРЛ. Плотность расположения CD44v6 в лимфоцитах выше у пациентов с большим (>5см) размером опухоли и метастазами во внутренние органы (M1) при обоих гистологических типах заболевания, а аналогичный показатель в гранулоцитах существенно возрастает при наличии регионарных метастазов НМКРЛ (N1-3). Концентрация ГК имеет коррелятивную связь со стадиями АК и ПКРЛ.

Измерение концентрации ГК в сыворотке крови пациентов позволяет диагностировать ранние стадии НМКРЛ с чувствительностью 81,2% и специфичностью 89,7%, дифференцировать I и II стадии НМКРЛ (чувствительность - 72,2%, специфичность - 99,2%) а при выявлении III-IV стадий чувствительность составила 67,6%, специфичность – 81,2%.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности определения в сыворотке крови компонентов оси HIF-1 α /CD44v6/ГК в диагностике НМКРЛ. Измерение концентрации ГК в сыворотке крови пациентов позволяет с достаточной эффективностью выявить ранние и поздние стадии НМКРЛ, а также различить I и II стадии заболевания, в отличие от классических биомаркеров, используемых в настоящее время.

Список литературы

1. Артемова Н. А. Заболеваемость раком легкого у мужчин Республики Беларусь / Н. А. Артемова // Тезисы внеочередного XII Съезда онкологов и радиологов, посвященного 25-летию 1-го съезда АДИОР. – 2021. – Т. 9, №2. – С. 437.
2. Georgina N. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy / N. Georgina [et al.] // Acta Pharm Sin B. – 2015. - Vol. 5, № 5. - P. 378 – 389.
3. Krishnamachary B. Hypoxia regulates CD44 and its variant isoforms through HIF-1 α in triple negative breast cancer / B. Krishnamachary // PLoS One. – 2015. – Vol. 7, № 8. - P. 44078.
4. Pirinen R. Prognostic value of hyaluronan expression in non-small cell lung cancer increased stromal expression indicates unfavorable outcome in patients with adenocarcinoma / R. Pirinen // Int J of Cancer. – 2001. – Vol. 95, №1. – P. 12 – 17.