

Т.Д. Миневич

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ
ХЕМОКИНА CXCL5 И РЕЦЕПТОРА CXCR2 В ДИАГНОСТИКЕ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**

Научный руководитель: ассист. Д.И. Мурашко

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

T.D. Minevich

**USE OF CXCL5 CHEMOKINE AND CXCR2 RECEPTOR
LEVEL DETECTION IN THE DIAGNOSIS OF
NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

Tutor: assistant D.I. Murashka

Department of Biological Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Существует потребность в поиске информативных критериев распространенности немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ). В статье рассмотрены перспективы определения концентрации хемокина CXCL5 в сыворотке крови и его рецептора CXCR2 в клетках периферической крови пациентов с НМКРЛ в качестве биомаркеров этого заболевания.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), CXCR2, CXCL5.

Resume. There is a need to find informative criteria for the prevalence of non-small cell lung cancer (NSCLC). The article discusses the prospects for determining the concentration of the chemokine CXCL5 in the blood serum and its receptor CXCR2 in the peripheral blood cells of patients with NSCLC as biomarkers of this disease.

Keywords: non-small cell lung cancer (NSCLC), CXCR2, CXCL5.

Актуальность. Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в мире. В 2020 г. смертность от него составила 1,8 миллиона человек [1]. НМКРЛ является гистологически неоднородным и включает в себя несколько морфологических форм. Наиболее распространенными из них являются аденокарцинома и плоскоклеточный рак легкого [2].

Существенное влияние на прогноз и эффективность лечения заболевания оказывает распространенность опухолевого процесса на момент выявления НМКРЛ [2]. Уже при II его стадии пятилетняя выживаемость практически вдвое ниже по сравнению с I стадией. При IV стадии НМКРЛ она не превышает 6%. Это обстоятельство свидетельствует о необходимости поиска надежных и информативных показателей, которые позволяют судить о наличии злокачественного процесса при ранних (I и II) стадиях. Активно ведется поиск биомаркеров НМКРЛ в периферической крови пациентов среди опухолеассоциированных антигенов, однако на сегодняшний день ни один из них - не нашел применения в клинической практике вследствие низкой чувствительности и специфичности определения.

На протяжении последних десятилетий внимание исследователей сосредоточено на перспективах использования компонентов опухолевого метаболизма в диагностике НМКРЛ. Провоспалительные хемокины (например, CXCL5) интенсивно экспрессируются клетками опухоли и ее микроокружения. Пролиферация опухолевых клеток сопровождается выходом этих соединений в кровь. Для реализации метаболических эффектов хемокины взаимодействуют с рецептором CXCR2 на поверхности лейкоцитов периферической крови. Это опосредует активацию путей передачи сигнала, активирующих пролиферацию и метастазирование опухоли [3].

Цель: оценить перспективы использования хемокина CXCL5 и рецептора CXCR2 в диагностике НМКРЛ.

Задачи:

1. Проанализировать уровень CXCL5 и его рецептора CXCR2 в крови пациентов с НМКРЛ.
2. Оценить диагностическую информативность определения существенно измененных показателей с целью диагностики I-II и III-IV стадий НМКРЛ.

Материалы и методы. Обследовано 146 пациентов с НМКРЛ на базе «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» с 2019 по 2021 г. В качестве группы сравнения обследовано 34 человека без проявлений онкопатологии.

Концентрация хемокина CXCL5 в сыворотке крови пациентов определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием ИФА-наборов Fine Test (КНР) на автоматическом анализаторе Brio (Seac, Италия). Долю гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов, снабженных рецептором CXCR2, и среднюю интенсивность флюоресценции комплексов антитело/рецептор (MFI), пропорциональную плотности расположения рецепторов на мембране, определяли методом проточной цитометрии (цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США). Для оценки нормальности распределения рассчитывался критерий Шапиро-Уилка. Так как распределение значений уровня показателей в выборках не подчинялось нормальному, в дальнейшем использовались методы непараметрической статистики. Рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25% - 75%). В случаях, когда число сравниваемых групп было более 2, применялся критерий Краскелла-Уоллиса. Парные сравнения осуществлялись при помощи критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

Для оценки информативности лабораторных тестов строились кривые зависимости чувствительности от вероятности ложноположительного результата (ROC-анализ). Рассчитывались оптимальные пороговые значения бинарной классификации и соответствующие им значения диагностической специфичности, чувствительности и эффективности теста. При всех видах статистического анализа критерий значимости принимали равным 5%.

Результаты и их обсуждение. Результаты определения уровня рецептора CXCR2 и его лиганда CXCL5 в крови пациентов с НМКРЛ представлены в таблице 1.

Уровень CXCL5 в крови пациентов с НМКРЛ не отличается от контрольных значений. Наиболее существенным изменениям в зависимости от наличия и степени

распространенности опухоли демонстрирует доля лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2. Уже при I-II стадиях НМКРЛ уровень этого показателя более, чем вдвое выше по сравнению со здоровыми людьми. При III-IV стадиях он достигает максимальных значений. Доля гранулоцитов, снабженных этим рецептором, а также MFI CXCR2 в лимфоцитах и моноцитах пациентов выше по сравнению с группой контроля, но не отличается в зависимости от стадии НМКРЛ.

Табл.1. Уровень CXCR2 и CXCL5 в крови пациентов с НМКРЛ

Показатель	Контроль	Стадии I-II	Стадии III-IV
CXCL5, нг/мл	1,1[0,6; 7,6]	1,5[0,9; 2,2]	1,1[0,8; 9,2]
CXCR2, гранулоциты, %	92,9[88,7; 95,3]	95,2 ¹ [93,1; 96,7]	95,8 ¹ [89,4; 96,8]
CXCR2, гранулоциты, MFI	93,1[79,3; 95,9]	100,6[75,8; 121,7]	96,9[79,8; 111,5]
CXCR2, лимфоциты, %	9,1[6,4; 12,4]	20,9 ¹ [16,5; 26,3]	31,2 ^{1,2} [27,8; 33,2]
CXCR2, лимфоциты, MFI	11,4[7,2; 18,1]	18,1 ¹ [12,9; 19,4]	18,6 ¹ [12,1; 19,2]
CXCR2, моноциты, %	94,2[93,5; 95,7]	95,5[89,3; 97,7]	96,6[94,5; 97,9]
CXCR2, моноциты, MFI	13,4[12,3; 15]	24,7 ¹ [22,2; 39,6]	27,3 ¹ [23; 32,15]

Так как лишь доля лимфоцитов, снабженных CXCR2, существенно изменялась в зависимости от распространенности опухоли, только этот параметр был отобран для оценки диагностической эффективности с помощью ROC-анализа. Диагностическая чувствительность его определения с целью отличия пациентов с ранними (I-II стадиями НМКРЛ от здоровых людей составила 70,1% при пороговом значении 17,9%. При этом, в крови 94,1% здоровых людей уровень этого показателя был ниже порогового значения (диагностическая специфичность).

В крови 58,2% пациентов с III-IV стадиями НМКРЛ доля лимфоцитов с CXCR2 превышала пороговое значение 29,9% (диагностическая чувствительность). Специфичность теста – 88,3%.

Выводы:

1. Доля лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, в крови увеличивается в крови пациентов с НМКРЛ уже при I-II стадиях заболевания и еще сильнее возрастает при III-IV стадиях.

2. Диагностическая эффективность определения доли лимфоцитов с CXCR2 в крови пациентов с ранними и поздними стадиями НМКРЛ превышает 70%, что позволяет рассматривать его в качестве дополнительного средства, позволяющего повысить точность диагностики НМКРЛ.

Литература

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung [et al.] // CA Cancer j. clin. - 2021. - Vol.71, № 3. - P. 209–249.
2. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients / B.-Y. Wang [et al.] // J. of cancer res. and clin. oncol. – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 43–52.
3. Ha, H. Role of the CXCL8-CXCR1/2 Axis in Cancer and Inflammatory Diseases / H. Ha, B. Debnath, N. Neamati // Theranostics. – 2017. - Vol. 7, № 6. – P. 1543–1588.