

Д. И. Мурашко, А. Д. Таганович

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИГАНДОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В КРОВИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Рак лёгкого – одно из наиболее распространённых злокачественных новообразований. Большая часть в структуре заболеваемости принадлежит немелкоклеточному раку легкого (НМРЛ). Прогноз выживаемости при данном заболевании в значительной степени зависит от стадии заболевания на момент первого выявления. В настоящее время для диагностики данного заболевания преимущественно используются компьютерная томография и гистологическое исследование опухолевой ткани. Однако эти методы требуют особого технического оснащения и высокой квалификации специалистов. По этой причине ранняя диагностика заболевания затруднена. Это побуждает к поиску доступных и информативных биохимических показателей, имеющих патогенетическую значимость, которые позволили бы судить о наличии и степени распространённости злокачественного процесса уже на ранних стадиях заболевания. Цель работы – обосновать целесообразность экспериментального изучения рецепторов иммунокомпетентных клеток и их лигандов как потенциальных биомаркеров для диагностики немелкоклеточного рака лёгкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, хемокины, рецепторы, ранняя диагностика.

D. I. Murashko, A. D. Tahanovich

THE POSSIBILITY OF USING LIGANDS AND THEIR RECEPTORS IN THE BLOOD FOR THE DIAGNOSIS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Lung cancer is one of the most common malignant neoplasms. Most of the morbidity structure belongs to non-small cell lung cancer. (NSCLC). The prognosis of survival for a given disease depends on the stage of the disease at the time of the first condition. Currently, computed tomography and histological examination of tumor tissue are mainly used to diagnose this disease. However, these methods require special technical equipment and highly qualified specialists. For this reason, early diagnosis of the disease is difficult. This prompts the search for available and informative biochemical parameters that have pathogenetic significance, which would make it possible to judge the presence and extent of the malignant process already in the early stages of the disease. The aim of this work is to substantiate the feasibility of experimental study of receptors of immunocompetent cells and their ligands as potential biomarkers for the diagnosis of non-small cell lung cancer.

Key words: non-small cell lung cancer, chemokines, receptors, early diagnosis.

Рак легкого – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований (12,4 %) [1]. Гистологически, различают мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого. Для мелкоклеточного рака характерно быстрое развитие и метастазирование. Его доле в структуре рака легкого принадлежит 15 %. Соответственно, на долю немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) приходится 80–85 %. В свою очередь, НМРЛ подразделяется на несколько морфологических типов: плоскоклеточный рак, аденокарци-

нома, гигантоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома и карциноид. Наиболее распространена аденокарцинома (40 % случаев НМРЛ). Она чаще встречается у женщин и характеризуется наименьшей зависимостью от статуса курения. 30 % Принадлежит плоскоклеточному раку, и он характерен в большей степени для мужчин. Реже других (9 %) встречается гигантоклеточный рак легкого [1, 2].

Первые симптомы НМРЛ проявляются поздно, на III–IV стадиях, при значительном распростра-

нении опухолевого процесса [3]. Поздняя диагностика снижает эффективность лечения. Пятилетняя выживаемость пациентов с установленной IV стадией НМРЛ составляет лишь 13 %. Аналогичный показатель для пациентов с НМРЛ, обнаруженным на I стадии, составляет 73 % [4]. Столь значительные различия выживаемости иллюстрируют важность ранней диагностики НМРЛ.

В настоящее время наиболее информативным методом выявления НМРЛ считается спиральная компьютерная томография. По некоторым данным, она позволяет установить I стадию заболевания в 85 % случаев [5]. Наилучшие результаты дифференциальной диагностики различных стадий НМРЛ по классификации TNM дает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) [6]. Однако ни спиральная компьютерная томография, ни ПЭТ-КТ не являются рутинными методами диагностики НМРЛ, поскольку требуют специального технического оснащения.

Для уточнения диагноза обычно используется гистологическое исследование опухолевой ткани, результаты которого являются своеобразным «золотым» стандартом. Диагностическая чувствительность этого метода сравнительно высока и составляет 89–91 % [7]. Несмотря на высокую точность, его применение ограничивают инвазивность при заборе образцов ткани опухоли и необходимость проведения исследования опытными, высококвалифицированными специалистами. Таким образом, проблема диагностики НМРЛ остается актуальной, поскольку существует потребность в изыскании доступных и информативных критериев развития этого заболевания, измерение которых было бы минимально инвазивно, доступно и в то же время, позволяло с высокой степенью вероятности судить о степени распространения и дифференцировки опухоли [3].

В настоящее время широко исследуются молекулярные маркеры злокачественных новообразований. В частности, в сыворотке крови пациентов нередко измеряется уровень CYFRA 21-1. Этот белок является фрагментом цитокератина 19. В ряде работ отмечено статистически значимое повышение его уровня в сыворотке крови пациентов с данным заболеванием [7–9]. Однако показатели диагностической эффективности CYFRA 21-1, по сведениям различных исследователей, чрезвычайно варьировали. В частности, его диагностическая чувствительность составляла от 37,3 % до 83 % [7, 9].

Противоречивы данные и относительно взаимосвязи CYFRA 21-1 с клинико-патологическими

характеристиками НМРЛ. Так, в некоторых работах не обнаружено корреляционной связи его уровня в сыворотке крови со степенью злокачественности и стадией заболевания [8]. В других исследованиях имеются данные о повышении уровня CYFRA 21-1 уже на первой стадии заболевания и положительной корреляции изменения его концентрации с распространенностью НМРЛ [9, 10].

Противоречивость сведений побуждает к поиску других биомаркеров НМРЛ. Рост и развитие опухолевой ткани неизменно сопровождается воспалительная реакция. Она включает в себя инфильтрацию иммунными клетками и привлечение сигнальных молекул (цитокинов и хемокинов) в зону роста опухоли.

Хемокины не только способствуют развитию воспаления, но регулируют процессы клеточных миграции и пролиферации, инвазии, метастазирования, васкуляризации [11]. Так, хемокины CXCL8, которые имеют в своей структуре последовательность Glu-Leu-Arg (ELR+), способствуют ангиогенезу. Хорошая васкуляризация необходима для обеспечения опухоли кислородом и энергетическими субстратами. Тем самым она создает условия для ее быстрого роста и развития. Поэтому высокий уровень большинства ELR+-CXCL8 хемокинов в плазме крови обычно ассоциирован с плохим прогнозом онкологических заболеваний [12]. И наоборот, хемокины без ELR-мотива обладают ангиостатической активностью, подавляя онкогенез [13].

Влияние хемокинов на процессы опухолевого роста опосредуется их взаимодействием со своими 7-TMС-рецепторами, расположенными на мембранах клеток микроокружения опухоли [14]. Установлено, что хемокины с ангиогенной активностью связываются с рецепторами CXCR1 и CXCR2, характерными для иммунокомпетентных клеток, тучных клеток, клеток эндотелия сосудов [15]. Клетки, снабженные такими рецепторами, есть и в кровотоке. К ним относятся моноциты, Т-лимфоциты, гранулоциты.

Рецептор CXCR1 способен взаимодействовать лишь с хемокинами CXCL6 и CXCL8, в то время как CXCR2 обладает сродством ко всем ELR+-CXCL хемокинам. Установлены различия в аффинности хемокинов к этим рецепторам. Так, мономерная форма наиболее изученного CXCL8 взаимодействует лишь с рецептором CXCR1, в то время как димер имеет сродство и к CXCR1, и к CXCR2 [15].

Связывание рецепторов и хемокинов приводит к активации фосфолипазы C, высвобождению

в цитозоль клеток ионов кальция и фосфорилированию белков кальций-зависимой протеинкиназой. Вследствие подобных молекулярных событий происходит хемотаксис нейтрофилов. С другой стороны, при связывании данных рецепторов с лигандами запускаются сигнальные пути Ras/MAPK, а также каскады, обусловленные фосфорилированием с участием фосфатидилинозитол-зависимой протеинкиназы (P3K).

Эффекты рецептора CXCR1 также могут быть опосредованы активацией фосфолипазы D, катализирующей расщепление фосфатидилхолина на холин и фосфатидную кислоту. Последняя способна активировать НАДФ-оксидазу нейтрофилов, что приводит к избыточной генерации супероксидного анион-радикала и респираторному взрыву в них [15].

Связывание рецептора CXCR2 приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB. Ядерный фактор, в свою очередь, индуцирует экспрессию сосудистого фактора роста (VEGF) [14].

Отмечена положительная корреляция концентрации CXCR2 в опухолевых клетках с другим его лигандом – ангиогенным хемокином CXCL5 [16]. Более низкая экспрессия CXCL5 в раковых клетках связана с лучшим прогнозом заболевания и увеличением выживаемости [17]. Активация CXCR2 хемокином CXCL5 запускает различные сигналь-

ные пути (например, АКТ/NF-κB/FOXD1/ VEGF-A), которые завершаются фосфорилированием белков. Каскад фосфорилирования сигнальных молекул в цитозоле клетки приводит к активации VEGF-A – фактора роста эндотелия, индуцирующего ангиогенез (рисунок 1) [18].

Учитывая патогенетическую значимость ангиогенных хемокинов, можно предположить, что использование их в качестве биомаркеров может помочь в диагностике злокачественных новообразований. В настоящее время уже имеются данные, подтверждающие увеличение уровня как вышеупомянутого хемокина CXCL8, так и его рецептора CXCR2 в сыворотке крови пациентов с раком поджелудочной железы. [19]. Диагностическая чувствительность определения этих показателей при данном заболевании составила 98 % и 74 %, соответственно [19].

Обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем CXCL8 в раковых клетках и стадиями онкологических заболеваний, включая НМРЛ, наличием у пациентов метастазов, степенью злокачественности опухоли [20–23], снижением выживаемости. Изменение концентрации белка-хемокина, по всей вероятности, связано с его повышенной экспрессией. В опухолевой ткани легочной аденокарциномы наблюдалось статистически значимое увеличение уровня мРНК CXCL8,

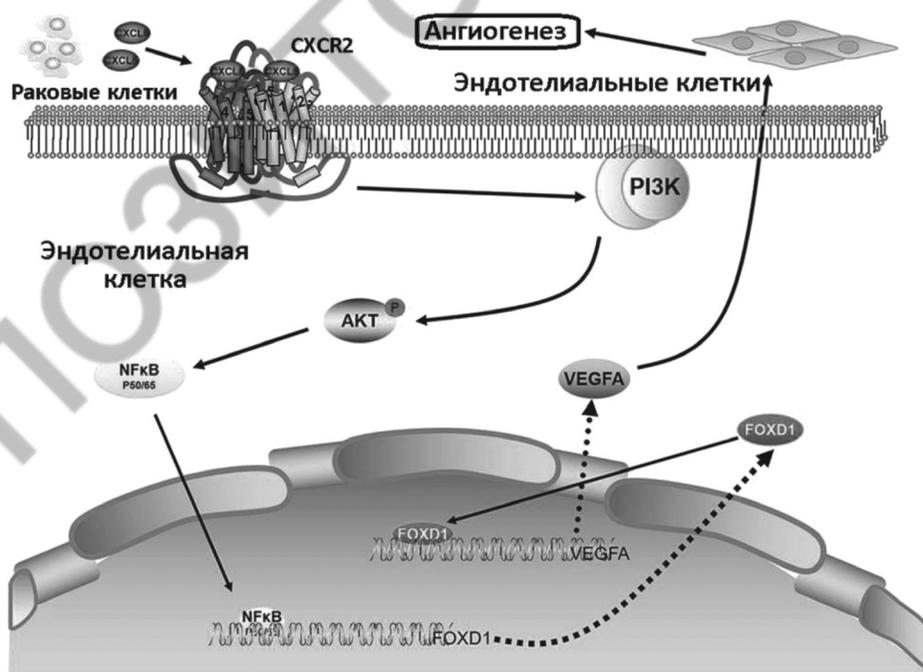


Рисунок 1. Активация хемокинового рецептора CXCR2 при связывании его с ERL+CXС хемокинами приводит к активации киназы АКТ и фосфорилированию NF-κB. NF-κB взаимодействует с респонсивным элементом FOXD1. Продукт гена последнего увеличивает экспрессию VEGF-A, способствующего ангиогенезу. АКТ – протеинкиназа В, NF-κB, FOXD1 – транскрипционные факторы, VEGF-A -фактор роста эндотелия сосудов

которое характеризовалось положительной корреляционной связью с наличием у пациентов метастазов в лимфоузлы.

Было показано, что уровень CXCL8 в сыворотке крови имеет относительно высокую специфичность по отношению к раку легкого (70,9 %), а его диагностическая чувствительность составляет 78,6 %. Полученные значения существенно превышали, по сведениям авторов, аналогичные показатели диагностической эффективности для биомаркеров, которые традиционно используются в диагностике этого заболевания [23].

Исходя из метаболической и функциональной связи ангиогенных хемокинов и их рецепторов, следует ожидать однонаправленного изменения концентрации рецепторов для вышеназванных хемокинов при раке легкого. В литературе имеются указания на то, что в ткани плоскоклеточного рака легкого повышена экспрессия рецептора CXCR1 [22]. В клетках легочной аденокарциномы, но не плоскоклеточного рака, оказалась повышена экспрессия рецептора CXCR2. Это может свидетельствовать о том, что увеличенный уровень CXCL8 может реализовываться через взаимодействие с различными рецепторами в зависимости от типа рака легкого.

Имеются данные о положительной корреляции концентрации CXCR2 и CXCL5 в опухолевой

ткани с наличием у пациентов метастазов в регионарные лимфоузлы [15, 22]. Более высокий уровень экспрессии этих белков отмечен на поздних стадиях онкологических заболеваний [16]. В ряде исследований показана положительная корреляция экспрессии CXCL5 с степенью злокачественности опухоли [24, 25]. Другие исследователи подобной корреляционной связи не обнаружили [19, 26].

Еще одним участником рецептор-лигандных взаимодействий на мембране иммунокомпетентных клеток, в том числе, причастных к развитию опухолевого процесса в легких, выступает рецептор CD-44. Его также рассматривают в качестве потенциального биомаркера злокачественных новообразований. Являясь полифункциональным трансмембранным гликопротеином, он связывается со своим лигандом и затем расщепляется на составные части, соответствующие трем доменам рецептора (рисунок 2). При этом внутриклеточный домен CD44 проникает в ядро клетки и взаимодействует с респонсивными элементами генов, индуцируя экспрессию специфических белков.

Гиалуроновая кислота – основной лиганд для CD44. В результате их взаимодействия происходит активация матричных металлопротеиназ – эндопептидаз, осуществляющих протеолиз белков

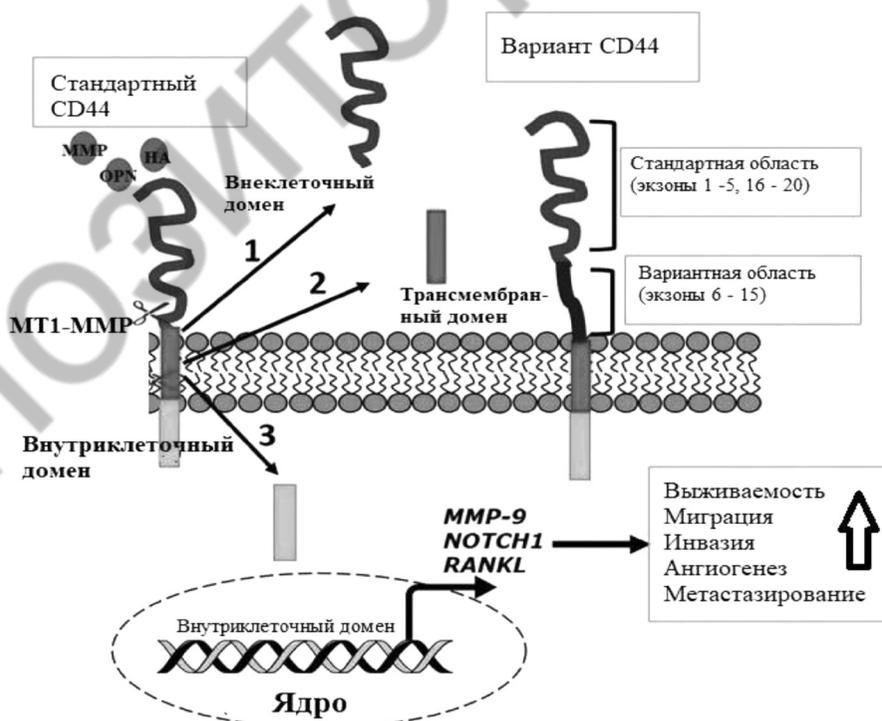


Рисунок 2. Структура стандартного трансмембранного гликопротеина CD44 и его возможных изоформ. MMP-9, MT1-MMP – матричные металлопротеиназы, NOTCH1 – 1-TMC-рецепторный белок человека, RANKL – цитокин семейства фактора некроза опухоли

внеклеточного матрикса. Это приводит к ускорению инвазии и метастазирования опухоли [27].

Еще одним лигандом для CD44 является белок – остеопонтин. Взаимодействие остеопонтина с данным рецептором способствует миграции иммунных клеток из кровеносных сосудов в зону опухолиассоциированного воспаления. Установлена увеличенная экспрессия гена остеопонтина в опухолевых клетках при агрессивных формах рака [27].

Показано, что экспрессия некоторых изоформ CD44, в частности, CD44v6, в ткани легкого ассоциирована с наличием НМРЛ. Некоторые исследователи отмечают положительную корреляцию содержания данной изоформы в опухолевых клетках с наличием у пациентов метастазов в регионарные лимфатические узлы и со стадиями заболевания [28, 29]. Однако имеются и противоположные результаты, согласно которым повышенная экспрессия CD44v6 чаще встречается у пациентов с НМРЛ, не имеющих метастазов в лимфоузлы [28].

Разные формы НМРЛ характеризовались различной экспрессией CD44v6 в клетках опухолевой ткани. Более интенсивной она была в клетках плоскоклеточного рака легкого, нежели в клетках аденокарциномы. При этом уровень CD44v6 у пациентов с 1–2 стадиями заболевания статистически значимо не отличался от такового у пациентов с 3–4 стадиями [30].

Увеличенная экспрессия CD44v6 в опухолевой ткани была характерна и для мелкоклеточного рака легкого. Более того, в литературе есть указания на статистически значимое превышение уровня CD44v6 в крови и опухолевых клетках пациентов с мелкоклеточным раком легкого по сравнению с пациентами с НМРЛ [29]. В других работах, напротив, показано, что экспрессия CD44 и CD44v6 имеет 100 % специфичность по отношению к НМРЛ. Помимо этого, определение этих показателей позволяет дифференцировать гистологические типы рака легкого с диагностической чувствительностью 67 % [30].

Таким образом, исследования, посвященные процессам онкогенеза, свидетельствуют о повышении уровня хемокинов CXCL5 и CXCL8, их рецепторов CXCR1 и CXCR2, а также трансмембранного гликопротеина CD44v6 в биоматериале при злокачественных новообразованиях. Однако те перечисленные показатели белок-лигандных взаимоотношений, уровень которых определялся, не являются специфичными для НМРЛ и ха-

рактеризуются однотипным изменением при различных видах злокачественных новообразований. Несмотря на такие недостатки, их патогенетическая значимость и подтвержденное многочисленными исследованиями влияние на распространенность и злокачественность опухоли, в том числе, при НМРЛ, позиционирует их в качестве перспективных биомаркеров, способных повысить точность современных методов диагностики этого заболевания.

Однако большинство исследований проводилось с использованием иммуногистохимических методов анализа биопсийного материала, когда определение концентрации вышеназванных показателей в опухолевой ткани ограничено сложностью учета результата и инвазивностью процедуры забора материала. Вместе с тем, увеличенная экспрессия белков в клетках неизменно сопровождается их выходом в кровеносное русло. По этой причине следует предположить их повышенную концентрацию и в крови пациентов.

К настоящему времени проведены лишь единичные исследования, посвященные измерению уровня рецепторов в иммунокомпетентных клетках крови и их лигандов в плазме крови пациентов, страдающих НМРЛ. Поэтому их результаты не позволяют иметь однозначного суждения о направленности выявляемых изменений, хотя они согласуются с данными гистохимического исследования в этих же работах. Остается открытым и вопрос о диагностической значимости определения потенциальных биомаркеров в крови при этом заболевании.

Литература

1. *Cancer, Lung* [Updated 2020 Jul 17] [Электронный ресурс] / StatPearls Publishing. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/>
2. *Molecular pathogenesis of early-stage non-small cell lung cancer and a proposal for tissue banking to facilitate identification of new biomarkers* / Maria Gabriela Raso // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2007. – Vol. 2, №7. – P. 128–135.
3. *Early-stage and locally advanced (non-metastatic) non-small cell lung cancer. ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis? Treatment and follow-up* / L. Crino [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 103–115.
4. *Lung cancer staging and prognosis* / Gavitt A Woodard [et al.] // *The Cancer Treat Res*. – 2016. – Vol. 170. – P. 47–75.
5. *Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening* / Internatrional Early Lung Cancer Action Program Investigators [et al.] // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 355, № 17. – P. 1763–1771.
6. *Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis and treatment* / Narjust Duma [et al.] // *Mayo Clin Proc*. – 2019. – Vol. 94, № 8. – P. 1623–1640.

7. *Triple test tumor marker with CYFRA 21-1, HE4 and ProGRP might contribute to diagnosis and subtyping of lung cancer* / Elif T. Korkmaz [et al.] // Clin Biochem. – 2018. – Vol. 58. – P. 15–19.

8. *CYFRA 21-1 cytosol levels in lung adenocarcinomas. Correlation with other clinico-biological parameters* / A. Ruibal [et al.] // Rev Esp Med Nucl. – 2002. – Vol. 21, № 5. – P. 333–337.

9. *Diagnostic value of CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in diagnosis of operable lung cancer from benign lung disease* / Feng Chen [et al.] // J Cancer Res Ter. – 2018. – Supplement. – P. 400–404.

10. *A comparison of serum CYFRA 21-1 and SCC Ag in the diagnosis of squamous cell lung carcinoma* / Y. S. Kim [et al.] // Corean J Intern Med. – 1996. – Vol. 11, № 1. – P. 50–57.

11. *Cancer-related inflammation and treatment effectiveness* / Diakos CI [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, № 11. – P. 493–503.

12. *CXC chemokines in cancer, angiogenesis and metastases* / E. S. Keeley [et al.] // Adv Cancer Res. – 2010. – Vol. 106. – P. 91–111.

13. *Chemokines in angiogenesis* / Anna Dimberg // Curr Top Microbiol Immunol. – 2010. – Vol. 341. – P. 59 – 80.

14. *Chemokine control of lymphocyte trafficking: a general overview* / Jens V. Stein [et al.] // Immunology. – 2005. – Vol. 116, № 1. – P. 1–12.

15. *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.

16. *The IL-8/CXCR1 axis is associated with cancer stem cell-like properties and correlates with clinical prognosis in human pancreatic cancer cases* / Lianyu Chen [et al.] // Nature. – 2014. – Sci Rep 4, 5911.

17. *The clinical significance of CXCL5 in non-small cell lung cancer* / Kongju Wu [et al.] // Onco Targets Ther. – 2017. – Vol. 10. – P. 5561–5573.

18. *CXCL5 induces tumor angiogenesis via enhancing the expression of FOXD1 mediated by the AKT/NF-κB pathway in colorectal cancer* / Chun Chen [et al.] // Nature. – 2019. – Cell Death Dis 10, 178.

19. *Serum chemokine CXCL8 as a better biomarker for diagnosis and prediction of pancreatic cancer than its specific receptor CXCR2, C-reactive protein, and classic tumor markers CA 19-9 and CEA* / Ala Litman-Zawadzka [et al.] // Polish Archive of Internal Medicine. – 2018. – Vol. 128, № 9. – P. 524–531.

20. *The clinical and prognostic value of CXCL8 in cervical carcinoma patients: immunohistochemical analysis* / Ruiling Yan [et al.] // Biosci Rep. – 2017. – Vol. 37, № 6. – BSR20171021.

21. *Interleukin-8 promotes cell migration via CXCR1 and CXCR2 in liver cancer* / Huijuan Bi [et al.] // Oncol Lett. – 2019. – Vol. 18, № 4. – P. 4176–4184.

22. *Association of chemokine and chemokine receptor expression with the invasion and metastasis of lung carcinoma* / Yan Liu [et al.] // Oncol Lett. – Vol. 10, № 3. – P. 1315–1322.

23. *Diagnostic Value of Circulating CXC Chemokines in Non-small Cell Lung Cancer* / A. Sparks [et al.] // Anticancer Res. – 2015. – Vol. 35, № 12. – P. 6979–6983.

24. *Expression characteristic of CXCR1 in different breast tissues and the relevance between its expression and efficacy of neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer* / Miao-Qun Xue [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 30. – P. 48930–48937.

25. *Overexpression of CXCR2 predicts poor prognosis in patients with colorectal cancer* / Jingkun Zhao [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 17. – p. 28442–28454.

26. *CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target* / Wen Zhang [et al.] // Cancer Commun. – 2020. – Vol. 40, № 2–3. – P. 69–80.

27. *CD44: A Multifunctional Cell Surface Adhesion Receptor Is a Regulator of Progression and Metastasis of Cancer Cells* / L. T. Senbanjo [et al.] // Frontiers in Cell and Developmental Biology. – 2017. – Vol. 5, № 18.

28. *The expression of the CD44 variant exon 6 is associated with lymph node metastasis in non-small cell lung cancer* / T. Miyoshi [et al.] // Clin Cancer Res. – 1997. – Vol. 3, № 8. – P. 1289–1297.

29. *Expression and significance of E-cadherin, CD44v6, and proliferating cell nuclear antigen in non-small cell lung cancer* / Mi-Xia Weng [et al.] // Chinese journal of cancer. – 2008. – Vol. 27, № 2. – P. 191–195.

30. *MMP-2, TIMP-2 and CD44v6 expression in non-small-cell lung carcinomas* / Bulent Eren [et al.] // Ann Acad Med Singap. – 2008. – Vol. 37, № 1. – P. 32–39.

References

1. *Cancer, Lung* [Updated 2020 Jul 17] [Electronic resource] / StatPearls Publishing // Access mode: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/>

2. *Molecular pathogenesis of early-stage non-small cell lung cancer and a proposal for tissue banking to facilitate identification of new biomarkers* / Maria Gabriela Raso // Journal of Thoracic Oncology. – 2007. – Vol. 2, № 7. – P. 128–135.

3. *Early-stage and locally advanced (non-metastatic) non-small cell lung cancer. ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis? Treatment and follow-up* / L. Crino [et al.] // Annals of Oncology. – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 103–115.

4. *Lung cancer staging and prognosis* / Gavitt A Woodard [et al.] // The Cancer Treat Res. – 2016. – Vol. 170. – P. 47–75.

5. *Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening.* / Interna-trional Early Lung Cancer Action Program Investigators [et al.] // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355, № 17. – P. 1763–1771.

6. *Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis and treatment.* / Narjust Duma [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2019. – Vol. 94, № 8. – P. 1623–1640.

7. *Triple test tumor marker with CYFRA 21-1, HE4 and ProGRP might contribute to diagnosis and subtyping of lung cancer* / Elif T Korkmaz [et al.] // Clin Bio-chem. – 2018. – Vol. 58. – P. 15–19.

8. *CYFRA 21-1 cytosol levels in lung adenocarcinomas. Correlation with other clinico-biological parameters* / A. Ruibal [et al.] // Rev Esp Med Nucl. – 2002. – Vol. 21, № 5. – P. 333–337.

9. *Diagnostic value of CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in diagnosis of operable lung cancer from benign lung disease* / Feng Chen [et al.] // J Cancer Res Ter. – 2018. – Supplement. – P. 400–404.

10. *A comparison of serum CYFRA 21-1 and SCC Ag in the diagnosis of squamous cell lung carcinoma* / Y. S. Kim [et al.] // Corean J Intern Med. – 1996. – Vol. 11, № 1. – P. 50–57.

11. *Cancer-related inflammation and treatment effectiveness* / CI. Diakos [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, № 11. – P. 493–503.

12. CXC chemokines in cancer, angiogenesis and metastases / E. S. Keeley [et al.] // *Adv Cancer Res.* – 2010. – Vol. 106. – P. 91–111.
13. *Chemokines* in angiogenesis / Anna Dimberg // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2010. – Vol. 341. – P. 59–80.
14. *Chemokine* control of lymphocyte trafficking: a general overview / Jens V. Stein [et al.] // *Immunology.* – 2005. – Vol. 116, № 1. – P. 1–12.
15. *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.
16. *The IL-8/CXCR1 axis is associated with cancer stem cell-like properties and correlates with clinical prognosis in human pancreatic cancer cases* / Lianyu Chen [et al.] // *Nature.* – 2014. – *Sci Rep* 4, 5911.
17. *The clinical significance of CXCL5 in non-small cell lung cancer* / Kongju Wu [et al.] // *Onco Targets Ther.* – 2017. – Vol. 10. – P. 5561–5573.
18. *CXCL5 induces tumor angiogenesis via enhancing the expression of FOXD1 mediated by the AKT/NF- κ B pathway in colorectal cancer* / Chun Chen [et al.] // *Nature.* – 2019. – *Cell Death Dis* 10, 178.
19. *Serum chemokine CXCL8 as a better biomarker for diagnosis and prediction of pancreatic cancer than its specific receptor CXCR2, C-reactive protein, and classic tumor markers CA 19-9 and CEA* / Ala Litman-Zawadzka [et al.] // *Polish Archive of Internal Medicine.* – 2018. – Vol. 128, № 9. – P. 524–531.
20. *The clinical and prognostic value of CXCL8 in cervical carcinoma patients: immunohistochemical analysis* / Ruiling Yan [et al.] // *Biosci Rep.* – 2017. – Vol. 37, № 6. – BSR20171021.
21. *Interleukin-8 promotes cell migration via CXCR1 and CXCR2 in liver cancer* / Huijuan Bi [et al.] // *Oncol Lett.* – 2019. – Vol. 18, № 4. – P. 4176–4184.
22. *Association of chemokine and chemokine receptor expression with the invasion and metastasis of lung carcinoma* / Yan Liu [et al.] // *Oncol Lett.* – Vol. 10, № 3. – P. 1315–1322.
23. *Diagnostic Value of Circulating CXC Chemokines in Non-small Cell Lung Cancer* / A. Sparks [et al.] // *Anticancer Res.* – 2015. – Vol. 35, № 12. – P. 6979–6983.
24. *Expression characteristic of CXCR1 in different breast tissues and the relevance between its expression and efficacy of neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer* / Miao-Qun Xue [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 30. – P. 48930–48937.
25. *Overexpression of CXCR2 predicts poor prognosis in patients with colo-rectal cancer* / Jingkun Zhao [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 17. – P. 28442–28454.
26. *CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target* / Wen Zhang [et al.] // *Cancer Commun.* – 2020. – Vol. 40, № 2–3. – P. 69–80.
27. *CD44: A Multifunctional Cell Surface Adhesion Receptor Is a Regulator of Progression and Metastasis of Cancer Cells* / L. T. Senbanjo [et al.] // *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* – 2017. – Vol. 5, № 18.
28. *The expression of the CD44 variant exon 6 is associated with lymph node metastasis in non-small cell lung cancer* / T. Miyoshi [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 1997. – Vol. 3, № 8. – P. 1289–1297.
29. *Expression and significance of E-cadherin, CD44v6, and proliferating cell nuclear antigen in non-small cell lung cancer* / Mi-Xia Weng [et al.] // *Chinese journal of cancer.* – 2008. – Vol. 27, № 2. – P. 191–195.
30. *MMP-2, TIMP-2 and CD44v6 expression in non-small-cell lung carcinoma* / Bulent Eren [et al.] // *Ann Acad Med Singap.* – 2008. – Vol. 37, № 1. – P. 32–39.

Поступила 14.12.2020 г.