

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК 577.1:616.24-006.6-07:612.11(043.5)

МУРАШКО
Дарья Игоревна

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ
РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ЛИГАНДОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ
С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальностям 03.01.04 – биохимия,
14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

Минск 2023

Работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» и государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»

Научный руководитель: Таганович Анатолий Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: Лелевич Владимир Валерьянович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Субоч Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующая онкологическим отделением (генетики) Республиканской молекулярно-генетической лаборатории канцерогенеза государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 19 мая 2023 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел. (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан _____ апреля 2023 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук,
доцент



А. Г. Кадушкин

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого является ведущей причиной смертности вследствие злокачественных новообразований в Республике Беларусь [Н. А. Артемова и др., 2020]. 85% его случаев приходится на немелкоклеточный рак (НМКРЛ) [В.-Y. Wang et al., 2020]. Заболевание характеризуется агрессивным течением и быстрым метастазированием. Пятилетняя выживаемость пациентов с IV его стадией не превышает 6%, в то время как при I стадии она составляет более 70% [В.-Y. Wang et al., 2020].

Основными гистологическими формами НМКРЛ являются аденокарцинома (АК) и плоскоклеточный рак (ПКРЛ). Между ними имеются различия, включающие морфологические, генетические и метаболические особенности. Пятилетняя выживаемость пациентов с АК вдвое выше, чем при ПКРЛ [В.-Y. Wang et al., 2020]. Существенные различия в течении гистологических подтипов НМКРЛ свидетельствуют о необходимости отдельного их изучения.

Активно ведется поиск критериев, которые позволили бы судить о распространенности опухоли на дооперационном этапе. С этой целью в крови пациентов определяются опухолеассоциированные антигены. Максимальную информативность в крови пациентов с АК демонстрирует измерение уровня CYFRA 21-1. Однако чувствительность этого теста, по данным различных исследователей, варьирует от 54 до 77%, а специфичность – от 62 до 95% [L. Fu et al., 2019]. Концентрация антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) повышена, главным образом, в крови пациентов с ПКРЛ. Но даже при ПКРЛ диагностическая чувствительность его измерения не превышает 52,7% [Z. Chen, 2019; Z. Huang, 2022]. Поэтому поиск новых биомаркеров АК и ПКРЛ является актуальной проблемой современной онкологии.

Клетки опухоли, ее воспалительного микроокружения и лейкоциты крови синтезируют хемокины (CXCL5, CXCL8) и их рецепторы (CXCR1 и CXCR2). Они участвуют в формировании и росте опухоли. Здесь же образуется фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 α), который стимулирует транскрипцию гена рецептора CD44v6 [B. Krishnamachary, 2012]. Рецептор, взаимодействуя с его основным лигандом – гиалуроновой кислотой (ГК), запускает сигнальные пути, приводящие к усилению инвазии и метастазирования опухоли [Z. Wang et al., 2016].

Концентрация CXCL5, CXCL8, HIF-1 α и ГК увеличена не только в опухолевой ткани, но и в крови пациентов с НМКРЛ [A. Sparks et al., 2015; C. U. Afsar, P. Uysal, 1992; E. A. Cooper, M. A. Forbes, 1988]. Результаты определения уровня этих показателей при различных гистологических подтипах заболевания немногочисленны и не позволяют прийти

к однозначному мнению о диагностической ценности их измерения при АК и ПКРЛ. Вместе с тем в них не учитывалась распространенность опухоли. Сведения об уровне CXCR1, CXCR2 и CD44v6 в клетках крови пациентов с НМКРЛ отсутствуют.

В настоящей работе обосновывается целесообразность измерения уровня хемокинов CXCL5, CXCL8, рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6, HIF-1 α и ГК для определения распространенности опухоли при обоих гистологических типах НМКРЛ.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертация выполнялась в рамках задания 2.7 «Разработать метод оценки риска развития опухолевой прогрессии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого на основе особенностей содержания в крови опухолевых маркеров, провоспалительных белков, цитокинов, рецепторов и клеток крови в зависимости от распространенности опухолевого процесса» подпрограммы «Фундаментальные аспекты медицинской науки» государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина» (№ государственной регистрации 20190330, срок выполнения – 2019-2021 гг.), задания 2.17 «Изучить динамику изменения содержания в крови пациентов с IА-IIIВ стадиями немелкоклеточного рака легкого опухолевых маркеров, провоспалительных цитокинов, их рецепторов и клеток и на этой основе разработать метод оценки эффективности проводимого лечения» подпрограммы «Фундаментальные аспекты медицинской науки» государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина» (№ государственной регистрации 20220385, срок выполнения – 2022-2024 гг.), инициативной НИР «Молекулярные механизмы развития, мониторинга, течения и лечения заболеваний, сопровождающихся склерозированием легочной ткани» (№ государственной регистрации 20181624, срок выполнения – 2018-2024 гг.).

Диссертационная работа соответствует приоритетному направлению научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156), а именно: «Диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи».

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель работы: Определить диагностическую информативность измерения уровня хемокинов CXCL5, CXCL8, гиалуроновой кислоты, рецепторов CXCR1,

CXCR2, CD44v6, фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , антигенов CYFRA 21-1 и SCC в крови пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого.

Для достижения поставленной цели были определены *следующие задачи:*

1. Проанализировать изменение уровня хемокинов CXCL5, CXCL8, гиалуроновой кислоты, их рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6, фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гамартомой; сопоставить его с изменением концентрации опухолеассоциированных антигенов CYFRA 21-1 и SCC в зависимости от распространенности и гистологического подтипа опухоли.

2. Оценить диагностическую эффективность измерения уровня CXCL5, CXCL8, гиалуроновой кислоты, CXCR1, CXCR2, CD44v6, HIF-1 α в крови пациентов для определения распространенности опухолевого процесса при аденокарциноме, плоскоклеточном раке и в объединенной группе пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

3. Для повышения диагностической ценности создать многофакторные модели, включающие результаты комбинированного определения наиболее значимых показателей; разработать рекомендации по использованию их в диагностике в качестве биомаркеров аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого.

Объект исследования: кровь 218 пациентов с НМКРЛ, 19 пациентов с доброкачественной опухолью легкого – гамартомой, и 42 человек без онкопатологии.

Предмет исследования: хемокины CXCL5, CXCL8, гиалуроновая кислота, их рецепторы CXCR1, CXCR2, CD44v6, фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1 α), фрагмент цитокератина 19 CYFRA 21-1 и антиген плоскоклеточной карциномы SCC в крови пациентов с НМКРЛ. Выбор объекта и предмета исследования обусловлен поставленной целью и задачами работы.

Научная новизна

В крови пациентов с НМКРЛ впервые проанализирован уровень хемокинов CXCL5, CXCL8, гиалуроновой кислоты, рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6 и HIF-1 α в зависимости от стадий различных гистологических подтипов заболевания и дескрипторов опухоли. Новыми являются данные об оптимальных пороговых значениях тех показателей опухолевого метаболизма, которые продемонстрировали наиболее существенные изменения в зависимости от распространенности не только НМКРЛ в целом, но и его гистологических подтипов – АК и ПКРЛ. Установлены чувствительность и специфичность их определения. Впервые созданы многофакторные модели, позволившие

увеличить диагностические характеристики результатов определения отдельных показателей и использовать их в качестве дополнительного средства для отличия I и II стадий АК и ПКРЛ от здоровых людей; для отличия пациентов с I и II стадиями АК и ПКРЛ от III и IV стадий; а также для различия I и II стадий АК и ПКРЛ.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого I стадии плотность CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с рецептором CXCR2, уровень гиалуроновой кислоты и CYFRA 21-1 в сыворотке крови выше, чем у здоровых людей и пациентов с гамартомой легкого, и продолжает нарастать на последующих стадиях. Диагностическая эффективность определения отобранных показателей у пациентов с I и II стадиями заболевания превышает эффективность измерения CYFRA 21-1 в сыворотке крови. Определение уровня этих же показателей может использоваться в качестве дополнительного средства для отличия I стадии немелкоклеточного рака легкого от II.

2. Плотность CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с рецептором CXCR2, уровень гиалуроновой кислоты и CYFRA 21-1 в крови пациентов с I стадией аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого существенно увеличены по сравнению со здоровыми людьми и возрастают еще сильнее на последующих стадиях. Изменение уровня этих показателей в крови пациентов зависит от размера и метастазирования опухоли и отличается при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого.

3. В крови пациентов с ранними (I-II) стадиями аденокарциномы для отличия их от здоровых людей наиболее информативно определение уровня гиалуроновой кислоты, при плоскоклеточном раке легкого – плотности CXCR1 в гранулоцитах. Максимальной диагностической ценностью при отличии ранних стадий аденокарциномы от поздних (III-IV) обладает определение доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, плоскоклеточного рака – плотности CXCR1 в гранулоцитах. Эффективность определения плотности CXCR1 в гранулоцитах, доли лимфоцитов с рецептором CXCR2, уровня гиалуроновой кислоты в крови пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого превосходит информативность CYFRA 21-1.

4. Диагностическая ценность определения плотности CXCR1 в гранулоцитах, доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, уровня гиалуроновой кислоты и CYFRA 21-1 в крови пациентов увеличивается, когда результат их определения вовлекается в регрессионные модели. Результаты применения созданных моделей могут использоваться в качестве дополнительного критерия в диагностике аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого.

Личный вклад соискателя

Тема диссертации, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, обсуждены и сформулированы соискателем совместно с научным руководителем. Автором составлен аналитический обзор научной литературы по теме диссертации (личное участие – 100%), выполнены экспериментальные исследования (личное участие – 70%). Автор принимала участие в анализе клинических и лабораторных данных, что отражено в публикациях единоличного авторства (личное участие – 100%) [19-А; 20-А] и соавторства с научным руководителем [21-А; 26-А] (личное участие – 80-90%). В работах, посвященных промежуточным этапам исследования, соискателю принадлежит:

– сбор материалов, составление баз данных, их графическая и статистическая обработка, написание текста (личное участие – 70-80%) [3-А; 4-А; 5-А; 7-А; 8-А; 10-А –12-А; 14-А – 16-А; 23-А; 24-А; 27-А];

– статистическая обработка, анализ полученных результатов, редакция текста (личное участие – 50-70%) [1-А; 2-А; 6-А; 9-А; 13-А; 17-А–19-А, 22-А; 25-А; 27-А; 28-А];

На основании проведенных исследований разработано рационализаторское предложение «Метод прогнозирования распространенности плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого на основании определения лабораторных показателей в крови» от 25.02.2022 № 331, принятое к использованию в ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (РНПЦ ОМР), где автору принадлежит составление описания предложения (личное участие – 70%).

Разработан и утвержден Министерством здравоохранения Республики Беларусь метод определения вероятности опухолевой прогрессии при немелкоклеточном раке легкого I и II стадий (инструкция по применению от 20.07.2021 № 086-0721), в разработке которого автору принадлежит сбор материалов, составление баз данных, редакция текста (личное участие – 50%), и метод определения распространенности опухолевого процесса при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого (инструкция по применению от 16.06.2022 № 027-0522), где автору принадлежит сбор материалов, составление баз данных, их статистическая обработка, написание и редакция текста (личное участие – 70%) [29-А; 30-А]. Автор проинформировала сотрудников лаборатории торакальной онкопатологии РНПЦ ОМР, кафедры онкологии УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО), кафедр онкологии и биологической химии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ) о разработанных методах, что выразилось во внедрении их в практическое здравоохранение (лаборатория торакальной онкопатологии РНПЦ ОМР), а также в их использовании в образовательном процессе на кафедрах

биологической химии и онкологии БГМУ и образовательных программах дополнительного образования взрослых на кафедре онкологии БелМАПО, что подтверждается актами внедрения.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на конференциях республиканского и международного значения: международной научно-практической конференции «VI Всероссийская конференция по молекулярной онкологии» (г. Москва, 21-23 декабря 2021 г.), конференции «Студенческая медицинская наука XXI века (г. Витебск, 27-28 октября 2021 г.), 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине» (г. Санкт-Петербург, 2-3 декабря 2021 г.), конференции «Современные проблемы медицинской химии» (г. Минск, 25 января 2022 г.).

Разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению «Метод определения вероятности опухолевой прогрессии при немелкоклеточном раке легкого I и II стадий» (№ 086-0721 от 20.07.2021) и «Метод определения распространенности опухолевого процесса при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого» (№ 027-0522 от 16.06.2022) [29-А, 30-А].

Результаты диссертационной работы используются в практической деятельности РНПЦ ОМР, а также в учебном процессе на кафедрах биологической химии и онкологии БГМУ и БелМАПО.

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 15 статей в научных журналах, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь, рекомендованных ВАК (11,5 авторского листа), в которых изложены главные результаты диссертации, 1 – в рецензируемом научно-практическом журнале, 12 – в материалах конференций и тезисах докладов (2,0 авторского листа). Общий объем опубликованных материалов по теме диссертации составил 13,5 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 150 страницах печатного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и обсуждения результатов собственных исследований (3 главы), заключения, библиографического списка, приложения. Библиографический список включает 211 источников литературы (8 – русскоязычных, 203 – зарубежных авторов) и списка публикаций соискателя. Работа содержит 38 таблиц и 13 рисунков.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Материал исследования составила кровь 218 пациентов с НМКРЛ, впервые поступивших в РНПЦ ОМР в период с 2019 по 2021 гг. У 115 из них на основании результатов гистологического исследования выявлен ПКРЛ, у 98 диагностирована АК, у 5 – крупноклеточный рак лёгкого (КРЛ). Возраст пациентов колебался в пределах от 40 до 76 лет. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с НМКРЛ

	АК	ПКРЛ	КРЛ	НМКРЛ
Стадия заболевания				
I	27	24	1	52
II	29	44	–	73
III	30	35	4	69
IV	12	12	–	24
Размер опухоли				
T1	27	26	1	54
T2	54	52	–	106
T3	17	17	2	36
T4	0	20	2	22
Метастазы в регионарных лимфоузлах				
N0	46	88	3	137
N1	18	7	2	27
N2	25	15	–	40
N3	9	5	–	14
Отдаленные метастазы				
M0	86	103	5	194
M1	12	12	–	24
Grade				
G1	6	46	–	52
G2	48	38	–	86
G3	21	18	–	39

Для сравнения уровня анализируемых показателей использовали кровь 42 человек без онкопатологии. В качестве дополнительной группы сравнения обследовано 19 человек с гамартомой легкого.

Уровень CXCL8, CXCL5, HIF-1 α , SCC и ГК в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью ИФА-наборов Fine Test (КНР), автоматического анализатора Brio (Seac, Италия) и планшетного фотометра Sirio (Seac, Италия). Концентрацию CYFRA 21-1 в сыворотке крови измеряли методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, США) с помощью набора реагентов Roche.

Уровень рецепторов CXCR1, CXCR2 и CD44v6 в лейкоцитах крови пациентов определяли методом проточной цитометрии с использованием цитофлуориметра Navios (Beckman Coulter, США) и моноклональных антител к лейкоцитарным антигенам, меченых флуорохромами: CD45-Pacific Orange (Exbio, Чехия), CD181(CXCR1)-PE/Cy5 (BioLegend, США), CD182(CXCR2)-PE (BioLegend, США), CD44v6-FITC (Invitrogen, США).

Статистическая обработка проводилась с использованием программного пакета SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Так как распределение значений в выборках отличалось от нормального (тесты Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка), оценку статистической значимости различий между тремя и более группами данных проводили с использованием Н-критерия Краскелла–Уоллиса. Для оценки достоверности различий между двумя независимыми группами применяли U-критерий Манна–Уитни. Уровень его статистической значимости корректировали в соответствии с поправкой Холма–Бонферрони на множественные сравнения [А. Н. Наркевич и др., 2020]. О направлении и силе связи между уровнем показателей и характеристиками опухоли судили на основании расчета коэффициента корреляции Спирмена (R). Критерий статистической значимости при всех видах статистического анализа принимали равным 5%.

Оценку диагностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью ROC-анализа. Результат диагностического теста определялся как положительный, если уровень показателя в крови пациента был больше либо равен соответствующему пороговому значению. Построение многофакторных моделей осуществляли с применением логистической регрессии.

Связь уровня рецепторов и их лигандов в крови с распространенностью опухоли и диагностическая эффективность его определения у пациентов с НМКРЛ

Плотность расположения (MFI) CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с CXCR2 в общей популяции лимфоцитов крови, концентрация ГК и CYFRA 21-1 в сыворотке крови пациентов с НМКРЛ увеличены по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гамартомой уже при I стадии заболевания ($p < 0,01$, таблица 2). У пациентов со II стадией опухолевого процесса MFI CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с CXCR2 и уровень ГК, но не CYFRA 21-1 в крови выше по сравнению с I стадией НМКРЛ ($p < 0,01$). При III-IV стадиях опухолевого процесса концентрация всех вышеназванных показателей выше, чем при I и II стадиях ($p < 0,01$). Корреляционный анализ подтвердил наличие связи средней силы между уровнем показателей и стадиями НМКРЛ.

Таблица 2 – Концентрация CXCR1, CXCR2, гиалуриновой кислоты и CYFRA 21-1 в крови пациентов с НМКРЛ

Показатели	Здоровые	Гамартома	I стадия	II стадия	III-IV стадии
ГК, мкг/л	9,0 [7,7; 18,0]	9,3 [7,1; 18,0]	17,1 ^{1,2} [14,5; 24,4]	27,3 ^{1,2,3} [23,7; 30,3]	32,0 ^{1,2,3,4} [30,1; 43,0]
MFI CXCR1, гранулоциты	20,1 [9,9; 27,6]	19,9 [17,6; 25,6]	32,1 ^{1,2} [22,3; 47,2]	47,2 ^{1,2,3} [36,5; 51,7]	57,9 ^{1,2,3,4} [54,2; 66,8]
CXCR2, лимфоциты, %	9,5 [6,6; 12,6]	11,4 [10,2; 12,9]	16,6 ^{1,2} [12,2; 18,7]	25,1 ^{1,2,3} [17,6; 28,3]	32,1 ^{1,2,3,4} [27,8; 34,3]
CYFRA 21-1, мкг/л	1,4 [1,3; 2,0]	1,3 [1,2; 2,9]	2,7 ^{1,2} [2,0; 3,7]	3,1 ^{1,2} [2,2; 5,0]	4,9 ^{1,2,3,4} [3,3; 7,4]

Примечание – Здесь и далее в таблицах 4, 7: ¹ – достоверная разница по сравнению со здоровыми людьми; ² – достоверная разница по сравнению с гамартомой; ³ – достоверная разница по сравнению с I стадией; ⁴ – достоверная разница по сравнению со II стадией.

MFI CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с CXCR2 и уровень ГК в крови пациентов с T1 выше по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,01$). При T2 уровень этих показателей выше, чем при T1 ($p < 0,01$). Доля лимфоцитов, снабженных CXCR2, и концентрация ГК в крови при T3 увеличены по сравнению с T2 ($p < 0,01$). MFI CXCR1 в гранулоцитах у пациентов с T4 больше, чем при T3 ($p < 0,01$). Уровень CYFRA 21-1 в крови пациентов с T1 вдвое выше, чем у здоровых людей ($p < 0,01$). При T2-4 его концентрация увеличена по сравнению с T1 ($p < 0,01$). Результаты корреляционного анализа указывают на наличие связи уровня всех вышеназванных показателей с размером опухоли (величины R для MFI CXCR1 в гранулоцитах, доли лимфоцитов с CXCR2, концентрации ГК и CYFRA 21-1 в крови – 0,503, 0,624, 0,650 и 0,279 соответственно).

Доля лимфоцитов с CXCR2, уровень ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с N0 выше, чем у здоровых людей ($p < 0,01$). При N1-3 доля лимфоцитов с CXCR2 возрастает по сравнению с N0 ($p < 0,01$). Концентрация ГК в крови при N1 выше, чем при N0 ($p = 0,018$). При N2-3 она выше по сравнению с N0 и N1. Уровень CYFRA 21-1 возрастает по сравнению с пациентами без метастазов только при N2 и N3 ($p < 0,01$). Корреляционный анализ подтвердил наличие связи средней силы между уровнем всех вышеназванных показателей с метастазированием опухоли в регионарные лимфоузлы (R для доли лимфоцитов с CXCR2, концентрации ГК и CYFRA 21-1 в крови – 0,475, 0,472 и 0,374 соответственно). Доля лимфоцитов с CXCR1 и CXCR2, MFI CXCR1 в гранулоцитах, уровень CXCL8, ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с отдаленными метастазами (M1) выше по сравнению с M0.

Результаты ROC-анализа свидетельствуют, что определение MFI CXCR1 в гранулоцитах, доли лимфоцитов с CXCR2 и концентрации ГК в крови пациентов обладают сравнительно высокой диагностической

эффективностью при НМКРЛ (таблица 3). В ряде случаев она превышает эффективность измерения в крови CYFRA 21-1.

Таблица 3 – Диагностические параметры определения уровня CXCR1, CXCR2, ГК и CYFRA 21-1 в крови при НМКРЛ

Показатель	I-II стадии / здоровые люди							
	ПЗ	ДЧ, %	ДС, %	AUC	95% ДИ	ДЭ, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
MFI CXCR1, гранулоциты	26,3	87,4	73,8	0,903	0,857-0,949	83,8	90,4	67,4
CXCR2, лимфоциты, %	11,0	92,7	64,3	0,916	0,872-0,961	84,9	87,2	77,1
ГК, мкг/л	12,6	93,5	71,1	0,916	0,871-0,960	88,3	91,3	77,1
CYFRA 21-1, мкг/л	1,9	78,0	76,2	0,800	0,711-0,889	77,4	89,4	57,1
I-II стадии / III-IV стадии								
MFI CXCR1, гранулоциты	47,8	87,4	74,8	0,811	0,751-0,871	80,1	71,7	89,0
CXCR2 лимфоциты, %	22,8	90,7	68,2	0,862	0,810-0,914	78,1	69,0	90,4
ГК, мкг/л	28,4	81,8	75,0	0,839	0,785-0,893	77,8	69,9	85,3
CYFRA 21-1, мкг/л	3,8	69,9	71,6	0,750	0,681-0,818	70,8	65,1	75,7
I стадия / II стадия								
MFI CXCR1, гранулоциты	36,6	75,3	69,6	0,722	0,619-0,824	73,1	79,7	64,0
CXCR2 лимфоциты, %	18,3	75,0	71,7	0,786	0,701-0,870	74,5	78,7	67,3
ГК, мкг/л	22,5	80,8	70,6	0,831	0,758-0,905	76,6	79,7	72,0

Примечание – Здесь и далее в таблицах 5, 6, 8, 9: ПЗ – пороговое значение; ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, AUC – area under curve (площадь под ROC-кривой), 95% ДИ – 95% доверительный интервал для AUC, ДЭ – диагностическая эффективность, ПЦПР и ПЦОР – прогностическая ценность положительного и отрицательного результата теста, соответственно.

Оценка диагностической информативности определения CXCR1, CXCR2, гиалуроновой кислоты и CYFRA 21-1 в крови пациентов с аденокарциномой легкого

При АК I стадии MFI CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с CXCR2, концентрация ГК и CYFRA 21-1 в крови увеличены по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гамартомой. Уровень вышеназванных показателей, кроме CYFRA 21-1, выше в крови пациентов со II стадией АК по сравнению с I стадией. Концентрация всех вышеназванных соединений при III-IV стадиях возрастает по сравнению с I и II стадиями (таблица 4). Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о связи средней силы между уровнем показателей и стадиями АК.

Таблица 4 – Концентрация CXCR1, CXCR2, ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК

Показатели	Здоровые	Гамартома	I стадия	II стадия	III-IV стадии
ГК, мкг/л	9,0 [7,7; 18,0]	9,3 [7,1; 17,8]	22,4 ^{1,2} [15,1; 24,6]	27,9 ^{1,2,3} [23,8; 28,7]	30,2 ^{1,2,3,4} [27,1; 33,2]
MFI CXCR1, гранулоциты	20,1 [9,9; 27,6]	19,9 [17,6; 25,6]	32,1 ^{1,2} [23,9; 44,2]	47,2 ^{1,2,3} [37,3; 65,1]	54,4 ^{1,2,3,4} [47,8; 63,9]
CXCR2, лимфоциты, %	9,5 [6,6; 12,6]	11,4 [10,2; 12,9]	16,5 ^{1,2} [10,3; 19,1]	20,9 ^{1,2,3} [20,0; 34,3]	32,5 ^{1,2,3,4} [30,7; 34,3]
CYFRA 21-1, мкг/л	1,4 [1,3; 2,0]	1,3 [1,2; 2,9]	2,7 ^{1,2} [2,0; 3,7]	2,9 ^{1,2} [2,2; 4,1]	4,4 ^{1,2,3,4} [3,5; 7,3]

MFI CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с CXCR2 и уровень ГК в крови пациентов с T1 возрастают по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,01$). При T2-3 уровень этих показателей увеличен по сравнению с T1 ($p < 0,01$).

MFI CXCR1 в гранулоцитах пациентов с АК и N0-1 выше, чем у здоровых людей. При N2 уровень этого показателя возрастает по сравнению с N0 ($p < 0,01$). У пациентов с N3 он не отличается от N0. Доля лимфоцитов с CXCR2 и уровень ГК в сыворотке крови пациентов с N1-3 выше, чем при N0. Все вышеназванные показатели в крови пациентов с отдаленными метастазами (M1) выше, чем при M0.

Концентрация CYFRA 21-1 при T1 выше, чем у здоровых людей, и не отличается в крови пациентов с T2 по сравнению с T1. При T3 она выше, чем при T1 ($p = 0,01$). В крови пациентов с N0-1 уровень этого антигена увеличен по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,01$). При N2-3 он выше по сравнению с N0, но не N1. При наличии отдаленных метастазов концентрация CYFRA 21-1 увеличена по сравнению с M0 ($p = 0,016$).

Результаты оценки диагностических параметров MFI CXCR1 в гранулоцитах, доли лимфоцитов с CXCR2 в общей популяции лимфоцитов и концентрации ГК в крови свидетельствуют о высокой диагностической информативности определения их уровня при АК (таблица 5). Она варьирует от 75,5% от 87,2%. Однако ни один из показателей не обладает одновременно высокой чувствительностью и специфичностью измерения в крови пациентов с АК.

Таблица 5 – Диагностические параметры определения уровня CXCR1, CXCR2, CYFRA 21-1 и ГК в крови при АК

Показатель	ПЗ	I-II стадии / здоровые люди						
		ДЧ, %	ДС, %	AUC	95% ДИ	ДЭ, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
MFI CXCR1, гранулоциты	30,5	77,8	97,6	0,900	0,840-0,960	86,5	97,7	77,4

Продолжение таблицы 5

СХСR2, лимфоциты, %	14,4	76,9	85,7	0,878	0,811-0,945	80,8	87,0	75,0
ГК, мкг/л	13,6	98,2	71,1	0,962	0,930-0,994	87,2	83,3	96,4
СУFRA 21-1, мкг/л	1,6	88,9	66,7	0,800	0,703-0,897	79,2	77,4	82,4
I-II стадии / III-IV стадии								
MFI СХСR1, гранулоциты	47,5	77,5	74,1	0,776	0,682-0,870	75,5	68,9	81,6
СХСR2, лимфоциты, %	22,8	95,0	78,8	0,849	0,764-0,934	85,9	77,6	95,3
ГК, мкг/л	26,9	88,1	73,2	0,851	0,774-0,928	79,6	71,2	89,1
СУFRA 21-1, мкг/л	3,1	87,2	70,4	0,790	0,696-0,883	77,4	68,0	88,4
I стадия / II стадия								
MFI СХСR1, гранулоциты	36,6	86,2	72,0	0,741	0,599-0,882	79,6	78,1	81,8
СХСR2, лимфоциты, %	18,4	77,8	76,0	0,748	0,613-0,883	76,9	77,8	76,0
ГК, мкг/л	25,6	72,4	92,6	0,883	0,797-0,968	82,1	91,3	75,8

Для повышения эффективности определения каждого из показателей в отдельности были созданы многофакторные диагностические модели, позволяющие отличить пациентов с I-II стадиями заболевания от здоровых людей (уравнение 1), разграничить ранние (I-II) и поздние (III-IV) стадии заболевания (уравнение 2), а также различить I и II стадии (уравнение 3).

$$Y_1 = \frac{\exp(-10,04+0,128*[MFI\ СХСR1,гран.]+0,391*[ГК])}{1+\exp(-10,04+0,128*[MFI\ СХСR1,гран.]+0,391*[ГК])} \quad (1)$$

где MFI СХСR1, гран. – MFI СХСR1 гранулоцитов;
 \exp – основание натурального логарифма ($\approx 2,718$);
 $-10,04$ – константа регрессионного уравнения;
 $0,128, 0,391$ – коэффициенты регрессии.

Оптимальное пороговое значение бинарной классификации для регрессионного уравнения 1 составило 0,37. У 96,3% пациентов с результатом уравнения 1 (Y_1) \geq пороговому значению (0,37) диагностируются I или II стадия АК (диагностическая чувствительность). 86,8% обследованных с результатом уравнения меньше порогового не имеют злокачественного процесса (диагностическая специфичность). Диагностическая эффективность созданной модели – 92,4%.

В регрессионное уравнение 2, созданное с целью отличия I и II стадий АК от III и IV стадий, вошли концентрация СУFRA 21-1 в сыворотке крови,

доля лимфоцитов, снабженных CXCR2, и MFI CXCR1 в гранулоцитах (уравнение 2).

$$Y2 = \frac{\exp(-13,70+0,542*[CYFRA\ 21-1]+0,233*[CXCR2, \text{лимф., \%}]+0,096*[MFI\ CXCR1, \text{гран.}])}{1+\exp(-13,70+0,542*[CYFRA\ 21-1]+0,233*[CXCR2, \text{лимф., \%}]+0,096*[MFI\ CXCR1, \text{гран.}])} \quad (2)$$

где CXCR2, лимф., % – доля лимфоцитов, снабженных CXCR2;
 -13,70 – константа регрессионного уравнения;
 0,542, 0,233, 0,096 – коэффициенты регрессии.

У 92,1% пациентов с результатом уравнения 2 ($Y2$) \geq пограничному значению 0,50 имеется III или IV стадия заболевания. 92,0% пациентов с результатом уравнения $<0,50$ имеют I или II стадию АК. Эффективность созданной модели составила 92,0%.

$$Y3 = \frac{\exp(-23,66+0,795*[ГК]+0,104*[MFI\ CXCR1, \text{гран.}])}{1+\exp(-23,66+0,795*[ГК]+0,104*[MFI\ CXCR1, \text{гран.}])} \quad (3)$$

где -23,66 – константа регрессионного уравнения;
 0,795, 0,104 – коэффициенты регрессии.

Среди пациентов с АК I-II стадий и результатом уравнения 3 ($Y3$) \geq пороговому (0,53) 93,1% имеют II стадию заболевания. 92,0% пациентов с I стадией АК имеют результат уравнения 3 меньше 0,53. Диагностическая эффективность модели – 92,6%.

Диагностическая эффективность созданных регрессионных моделей была проверена на экзаменационных выборках пациентов с АК и здоровых людей. Результаты проверки представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты проверки работоспособности регрессионных уравнений 1-3 в экзаменационной выборке пациентов с АК

Уравнение 1							
Фактически	Предсказано		ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
	I-II ст.	Здоровые люди					
Здоровые люди, n=14	2	12	82,6%	85,7%	90,5%	75,0%	83,8%
I-II ст., n=23	19	4					
Уравнение 2							
Фактически	Предсказано		ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
	III-IV ст.	I-II ст.					
III-IV ст., n=17	13	4	76,5%	87,0%	81,3%	83,3%	82,5%
I-II ст., n=23	3	20					
Уравнение 3							
Фактически	Предсказано		ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
	II ст.	I ст.					
II ст., n=9	7	2	77,8%	71,4%	63,6%	83,3%	73,9%
I ст., n=14	4	10					

**Взаимосвязь уровня рецепторов клеток крови
и их лигандов в сыворотке крови с распространенностью
плоскоклеточного рака легкого**

Обнаружено, что наиболее существенным изменениям в крови пациентов с ПКРЛ в зависимости от распространенности опухоли подвергаются те же показатели, что и при АК (MFI CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов, снабженных CXCR2, уровень ГК и CYFRA 21-1 в сыворотке крови) (таблица 7). В отличие от АК уровень SCC в крови пациентов с I-IV стадиями ПКРЛ выше по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,01$).

Таблица 7 – Концентрация CXCR1, CXCR2, ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с ПКРЛ

Показатели	Здоровые	Гамартома	I стадия	II стадия	III-IV стадии
ГК, мкг/л	9,0 [7,7; 18,0]	9,3 [7,1; 17,8]	14,5 ^{1,2} [12,2; 16,9]	27,3 ^{1,2,3} [21,7; 32,9]	36,3 ^{1,2,3,4} [31,5; 47,2]
MFI CXCR1, гранулоциты	20,1 [9,9; 27,6]	19,9 [17,6; 25,6]	32,7 ^{1,2} [18,4; 47,2]	47,1 ^{1,2,3} [34,9; 48,4]	59,8 ^{1,2,3,4} [57,3; 86,5]
CXCR2, лимфоциты, %	9,5 [6,6; 12,6]	11,4 [10,2; 12,9]	18,1 ^{1,2} [15,0; 18,9]	25,6 ^{1,2,3} [17,1; 27,5]	29,8 ^{1,2,3,4} [27,7; 34,0]
CYFRA 21-1, мкг/л	1,4 [1,3; 2,0]	1,3 [1,2; 2,9]	3,0 ^{1,2} [2,0; 4,4]	3,4 ^{1,2} [2,2; 5,6]	5,4 ^{1,2,3,4} [3,2; 10,1]

Результаты оценки уровня вышеназванных показателей в зависимости от дескрипторов опухоли при ПКРЛ отличаются от АК. Так, уровень CYFRA 21-1 в крови пациентов с ПКРЛ, в отличие от АК, не изменяется в крови пациентов в зависимости от размера опухоли и ее метастазирования в регионарные лимфоузлы. MFI CXCR1 в гранулоцитах при ПКРЛ, в отличие от АК, не изменяется в зависимости от дескриптора N. Доля лимфоцитов с CXCR2 в крови пациентов с N1-2 выше по сравнению с N0 ($p = 0,01$), однако при N3 снижается до уровня N0. Концентрация ГК в крови пациентов с ПКРЛ возрастает по сравнению с N0 только при N2-3.

Как и при АК, доля лимфоцитов, снабженных CXCR2, уровень ГК в крови и MFI CXCR1 в гранулоцитах крови пациентов с ПКРЛ выше при T2-3 по сравнению с T1. При T4 MFI CXCR1 в гранулоцитах крови выше, чем при T1-3 ($p < 0,01$). Доля лимфоцитов с CXCR2 и концентрация ГК в крови пациентов с T4 не отличаются от T3.

В отличие от АК, в крови пациентов с отдаленными метастазами ПКРЛ не обнаружено изменений MFI CXCR1 в гранулоцитах и доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, по сравнению с пациентами без метастазов. Однако концентрация CXCL8, ГК, CYFRA 21-1 и доля моноцитов, снабженных CXCR1, при M1 выше, чем при M0 ($p < 0,01$).

Результаты оценки диагностических параметров определения MFI CXCR1 в гранулоцитах, доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, концентрации ГК и CYFRA 21-1 в крови позволили прийти к заключению о сравнительно высокой диагностической эффективности их определения при I, II, III-IV стадиях ПКРЛ (таблица 8).

Таблица 8 – Диагностические параметры определения CXCR1, CXCR2, CYFRA 21-1 и ГК в крови при ПКРЛ

Показатель	I-II стадии / здоровые люди							
	ПЗ	ДЧ, %	ДС, %	AUC	95% ДИ	ДЭ, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %
MFI CXCR1, гранулоциты	30,1	78,5	97,6	0,906	0,852-0,960	86,0	98,0	74,5
CXCR2, лимфоциты, %	16,1	77,6	92,9	0,951	0,914-0,988	84,0	93,7	75,0
ГК, мкг/л	12,6	89,7	71,1	0,877	0,812-0,942	83,0	84,7	79,4
CYFRA 21-1, мкг/л	1,7	85,2	66,7	0,803	0,709-0,897	77,1	76,7	77,8
I-II стадии / III-IV стадии								
MFI CXCR1, гранулоциты	54,4	91,5	83,1	0,849	0,772-0,926	86,6	79,6	93,1
CXCR2, лимфоциты, %	27,4	78,3	84,5	0,860	0,791-0,930	81,7	80,0	83,1
ГК, мкг/л	31,2	80,4	77,9	0,843	0,772-0,915	78,9	71,2	85,4
CYFRA 21-1, мкг/л	3,8	67,5	64,8	0,721	0,618-0,824	66,0	58,7	72,9
I стадия / II стадия								
MFI CXCR1, гранулоциты	32,9	84,1	66,7	0,715	0,565-0,866	78,4	84,1	66,7
CXCR2, лимфоциты, %	18,6	70,3	76,2	0,788	0,672-0,903	72,4	83,9	59,2
ГК, мкг/л	18,7	88,6	79,2	0,848	0,736-0,959	85,3	88,6	79,2

Для отличия I и II стадий ПКРЛ от здоровых людей, различия ранних (I и II) и поздних (III и IV) стадий, а также дифференцирования I и II стадий были созданы следующие регрессионные модели (уравнения 4-6), в которые были включены уровень ГК в крови и доля лимфоцитов с рецептором CXCR2:

$$Y_4 = \frac{\exp(-18,26+0,887*[CXCR2, \text{лимф.}, \%]+0,335*[ГК])}{1+\exp(-18,26+0,887*[CXCR2, \text{лимф.}, \%]+0,335*[ГК])} \quad (4)$$

где -18,26 – константа регрессионного уравнения;
0,887, 0,335 – коэффициенты регрессии.

$$Y_5 = \frac{\exp(-11,87+0,278*[CXCR2, \text{лимф.}, \%]+0,131*[ГК])}{1+\exp(-11,87+0,278*[CXCR2, \text{лимф.}, \%]+0,131*[ГК])} \quad (5)$$

где -11,87 – константа регрессионного уравнения;
0,278, 0,131 – коэффициенты регрессии.

$$Y_6 = \frac{\exp(-15,53+0,383*[СХСR2,лимф.,\%]+0,429*[ГК])}{1+\exp(-15,53+0,383*[СХСR2,лимф.,\%]+0,429*[ГК])} \quad (6)$$

где $-15,53$ – константа регрессионного уравнения;
 $0,383, 0,429$ – коэффициенты регрессии.

У 93,1% пациентов с I-II стадиями ПКРЛ результат уравнения 4 (Y_4) \geq порогового значения 0,46. 92,1% обследованных с результатом уравнения меньше порогового не имеют ПКРЛ. Диагностическая эффективность модели составила 92,7%. Чувствительность определения результатов уравнения 5 (Y_5) у пациентов с III-IV стадиями ПКРЛ составляет 95,7% (пороговое значение – 0,44). 86,2% пациентов с результатом уравнения меньше порогового имеют I-II стадии заболевания (эффективность модели – 90,4%). Среди пациентов с I и II стадиями заболевания 94,6% пациентов с результатом уравнения 6 (Y_6) \geq пороговому значению (0,60) имеют II стадию. 90,5% пациентов с результатом уравнения 6 меньше 0,60 имеют I стадию заболевания. Диагностическая эффективность модели составляет 93,1%. Работоспособность регрессионных моделей 4-6 проверялась в экзаменационных выборках пациентов с ПКРЛ (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты проверки эффективности регрессионных моделей 4-6 в экзаменационных выборках пациентов с ПКРЛ

Уравнение 4							
Фактически	Предсказано		ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
	I-II ст.	Здоровые люди					
Здоровые люди, n=14	2	12	88,9%	85,7%	88,9%	85,7%	87,5%
I-II ст., n = 18	16	2					
Уравнение 5							
Фактически	Предсказано		ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
	III-IV ст.	I-II ст.					
III-IV ст., n=13	10	3	76,9%	88,8%	83,3%	84,2%	83,9%
I-II ст., n=18	2	16					
Уравнение 6							
Фактически	Предсказано		ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
	II ст.	I ст.					
II ст., n=9	7	2	77,8%	88,9%	87,5%	80,0%	83,3%
I ст., n=9	1	8					

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У пациентов с НМКРЛ I стадии по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гамартомой плотность CXCR1 в гранулоцитах выше в 1,6 раз; доля лимфоцитов с CXCR2 – в 1,7 и 1,5 раза соответственно; уровень ГК в сыворотке крови – в 1,9 и 1,8 раза; CYFRA 21-1 – в 1,9 и 2,1 раза. При II стадии НМКРЛ по сравнению с I стадией увеличены плотность CXCR1 в гранулоцитах, относительное количество лимфоцитов с CXCR2 в общей популяции этих клеток, уровень ГК. При III и IV стадиях значения всех вышеназванных показателей больше, чем при I и II стадиях заболевания. Имеется их положительная коррелятивная связь со стадиями и дескрипторами НМКРЛ [1-А; 2-А; 6-А; 8-А; 9-А; 10-А; 13-А; 16-А; 17-А; 25-А; 27-А; 29-А].

2. Диагностическая эффективность определения плотности CXCR1 в гранулоцитах, доли лимфоцитов с CXCR2, уровня ГК и CYFRA 21-1 в сыворотке крови пациентов с ранними (I-II) стадиями НМКРЛ составляет 83,8%, 84,9%, 88,3% и 77,4% соответственно. Эти же показатели позволяют отличить ранние стадии НМКРЛ от поздних (III-IV) с эффективностью 80,1%, 78,1%, 77,8% и 70,8%. Плотность CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с CXCR2 и уровень ГК в сыворотке крови позволяют отличить I стадию НМКРЛ от II с эффективностью 73,1%, 74,5% и 76,6% [8-А; 16-А].

3. В крови пациентов с АК I стадии плотность CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с CXCR2 и концентрация ГК больше, чем у здоровых людей и пациентов с гамартомой, но меньше, чем при II стадии. При III-IV стадиях заболевания значения этих показателей выше, чем у пациентов с I и II стадиями. Уровень CYFRA 21-1 в сыворотке крови пациентов с АК I стадии больше, чем у здоровых людей и пациентов с гамартомой, но не отличается от II стадии. При поздних стадиях заболевания его концентрация превышает значения при ранних стадиях. Имеется корреляционная связь средней силы всех показателей со стадиями АК.

Плотность CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с CXCR2, уровень ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с размером опухоли до 3 см (T1) выше, чем у здоровых людей. При размере опухоли 3-5 см (T2) уровень вышеназванных показателей, за исключением CYFRA 21-1, больше, чем при T1. При T3 (5-7 см) значения всех показателей существенно увеличены по сравнению с T1. Доля лимфоцитов с CXCR2 и уровень ГК в крови пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы (N1-3) выше, чем у пациентов без метастазов (N0). Плотность CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с CXCR2, уровень ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с отдаленными

метастазами АК (M1) выше, чем при M0 [2-A; 3-A; 5-A; 7-A; 11-A; 12-A; 14-A; 15-A; 18-A; 19-A; 20-A; 21-A; 22-A; 23-A; 24-A; 26-A; 28-A, 30-A].

4. Плотность CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с CXCR2, концентрация ГК и CYFRA 21-1 в зависимости от стадий ПКРЛ претерпевают те же изменения, что и у пациентов с АК. В отличие от АК концентрация антигена SCC в сыворотке крови пациентов уже при I стадии ПКРЛ выше, чем у здоровых людей, однако не изменяется в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

В крови пациентов с ПКРЛ и T1 плотность CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с CXCR2 и концентрация ГК выше по сравнению со здоровыми людьми. При T2-3 уровень этих показателей больше, чем при T1. Плотность CXCR1 в гранулоцитах пациентов с T4 выше, чем с T1-T3. Доля лимфоцитов с CXCR2 в крови пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы (N1, 2) и уровень ГК в крови пациентов при N2, 3 увеличены по сравнению с пациентами без метастазов. Концентрация CXCL8, ГК и CYFRA 21-1 в сыворотке крови пациентов, а также относительное количество моноцитов с CXCR1 в их общей популяции выше при наличии отдаленных метастазов по сравнению с пациентами без метастазов (M0) [3-A; 5-A; 7-A; 11-A; 12-A; 14-A; 15-A; 19-A, 20-A; 21-A, 22-A; 23-A; 24-A; 26-A; 30-A].

5. Диагностическая эффективность измерения плотности CXCR1 в гранулоцитах, доли лимфоцитов с CXCR2 и уровня ГК в крови пациентов с АК и ПКРЛ превышает 80%. Наибольшей информативностью у пациентов с ранними стадиями АК обладает определение ГК в крови (чувствительность – 98,2%, специфичность – 71,1%, пороговое значение – 13,6 мкг/л), а при ПКРЛ – плотность CXCR1 в гранулоцитах (чувствительность – 78,5%, специфичность – 97,6%, пороговое значение – 30,1). В крови пациентов с поздними стадиями АК наиболее информативно измерение доли лимфоцитов с CXCR2 (чувствительность – 95,0%, специфичность – 78,8%, пороговое значение – 22,8%), при ПКРЛ – плотности CXCR1 в гранулоцитах (чувствительность – 91,5%, специфичность – 83,1%, пороговое значение – 54,4). Определение уровня ГК в сыворотке крови обладает наибольшей диагностической ценностью при отличии I стадии обоих гистологических типов НМКРЛ от II (при АК чувствительность 72,4%, специфичность – 92,6%, пороговое значение – 25,6 мкг/л; при ПКРЛ чувствительность 88,6%; специфичность – 79,2%, пороговое значение – 18,7 мкг/л) [5-A; 11-A; 12-A; 15-A; 18-A; 20-A; 21-A; 24-A; 31-A].

6. Создано шесть многофакторных моделей. Три из них позволяют отличить пациентов с ранними стадиями АК от здоровых людей с ДЭ 92,4% (ДЧ – 96,3%, ДС – 86,8%, пороговое значение – 0,37); ранние стадии АК от поздних с ДЭ 92,0% (ДЧ – 92,1%, ДС – 92,0%, пороговое значение – 0,50);

I стадию АК от II с ДЭ 92,6% (ДЧ – 93,1%, ДС – 92,0%, пороговое значение – 0,53).

При ПКРЛ три многофакторные модели позволяют отличить пациентов с ранними стадиями от здоровых людей с ДЭ 92,7% (ДЧ – 93,1%, ДС – 92,1%, пороговое значение – 0,46); ранние стадии от поздних с ДЭ 90,4% (ДЧ – 95,7%, ДС – 86,2%, пороговое значение – 0,44); I стадию ПКРЛ от II с ДЭ 93,1% (ДЧ – 94,6%, ДС – 90,5%, пороговое значение – 0,60) [12-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Математические модели, разработанные для пациентов с АК и ПКРЛ, могут служить дополнительным критерием оценки распространенности опухоли и рекомендуются к использованию в учреждениях онкологического профиля для уточнения диагноза и принятия решения о тактике лечения заболевания. По результатам исследования составлены и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь две инструкции по применению: «Метод определения вероятности опухолевой прогрессии при немелкоклеточном раке легкого I и II стадий» № 086-0721 от 20.07.2021; «Метод определения распространенности опухолевого процесса при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого» № 027-0522 от 16.06.2022, которые используются в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова».

2. Обнаруженная зависимость уровня рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6, гиалуроновой кислоты, HIF-1 α , хемокинов CXCL5, CXCL8 от распространенности опухолевого процесса в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого изучается в учебном процессе при преподавании биологической химии (лекции «Введение в биохимию. Структура и функции белков», «Биохимия соединительной ткани» и практическое занятие «Биохимия соединительной ткани», «Общая характеристика и особенности биологического действия гормонов») и онкологии (практическое занятие «Злокачественные новообразования легких и средостения») в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет». Эти сведения рекомендуются к более широкому использованию в учебном процессе учреждений образования Министерства здравоохранения Республики Беларусь и при проведении научных исследований.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в научных журналах

1-А. Хемокины CXCL5, CXCL8 и их рецепторы CXCR1, CXCR2 – потенциальные биомаркеры немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец, **Д. И. Мурашко** // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 252–271.

2-А. Взаимосвязь количественных характеристик CD44 в клетках крови с дескрипторами немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, В. А. Матусевич, О. В. Готько, **Д. И. Мурашко**, Н. Д. Таганович // Онкологический журнал. – 2020. – Т. 14, № 4 (56). – С. 16–27.

3-А. **Мурашко, Д. И.** Диагностическая значимость определения уровня хемокина CXCL8 и его рецептора CXCR1 в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко // Евразийский онкологический журнал. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 127–137.

4-А. **Мурашко, Д. И.** Перспективы использования лигандов и их рецепторов в крови для диагностики немелкоклеточного рака легкого (Обзорная статья) / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович // Медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 23–29.

5-А. Диагностическая эффективность определения уровня рецепторов CXCR1, CXCR2 и гиалуроновой кислоты в крови при немелкоклеточном раке лёгкого // **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько // Биомедицинская химия. – 2021. – Т. 67, № 5. – С. 434–442.

6-А. Прогнозирование риска опухолевой прогрессии в дотерапевтическом периоде на ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого путем анализа концентрации клеток и белков крови / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец, **Д. И. Мурашко** // Здоровоохранение. – 2021. – № 10. – С. 36–42.

7-А. **Мурашко, Д. И.** Компоненты оси HIF-1 α / рецептор CD44v6 / гиалуроновая кислота в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Перспективы использования в диагностике / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко // Евразийский онкологический журнал. – 2021. – Т. 9, № 3–4. – С. 180–192.

8-А. К вопросу о диагностической ценности определения уровня рецепторов клеток крови и их лигандов в сыворотке крови при немелкоклеточном раке легкого / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович,

Н. Н. Ковганко, О. В. Готько, В. И. Прохорова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 277–285.

9-А. Обоснование комплексного определения уровня CYFRA 21-1 и рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6 в крови пациентов с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого для прогнозирования риска опухолевой прогрессии / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, **Д. И. Мурашко**, О. В. Готько, В. А. Матусевич // Вести Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 91–102.

10-А. **Мурашко, Д. И.** Перспектива использования потенциально новых биомаркеров онкологических заболеваний: определение уровня HIF-1 α , рецептора CD44v6 и гиалуроновой кислоты в диагностике немелкоклеточного рака легкого / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 38–47.

11-А. Оценка целесообразности использования в качестве дополнительных диагностических тестов уровня CD44v6, HIF-1 α и гиалуроновой кислоты в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого при определении распространенности опухоли / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько // Биохимия и молекулярная биология. – 2022. – Т. 1, № 1. – С. 74–79.

12-А. **Мурашко, Д. И.** Комбинированное определение рецепторов CXCR1, CXCR2, гиалуроновой кислоты и CYFRA 21-1 в крови в диагностике немелкоклеточного рака легкого / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко // Евразийский онкологический журнал. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 201–216.

Статьи в сборниках научных трудов

13-А. Прогнозирование опухолевой прогрессии в дооперационном периоде на ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько, **Д. И. Мурашко** // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. – Минск, 2021. – Вып. 11. – С. 470–475.

14-А. **Мурашко, Д. И.** Уровень CXCL5 и его рецептора CXCR2 в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Диагностическая ценность определения / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. – Минск, 2021. – Вып. 11. – С. 508–516.

15-А. **Мурашко, Д. И.** Уровень рецепторов лейкоцитов и их лигандов в диагностике аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. – Минск, 2022. – Вып. 12, № 2. – С. 152–162.

16-А. Количественные взаимоотношения концентрации рецептора CD44v6, HIF-1 и гиалуроновой кислоты в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, А. А. Можаяева // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. – Минск, 2022. – Вып. 12, № 2. – С. 37–43.

Статьи в сборниках материалов конференций

17-А. Изыскание новых биомаркеров для диагностики ранних стадий немелкоклеточного рака легкого и прогнозирования опухолевой прогрессии [Электронный ресурс] / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец, **Д. И. Мурашко** // Современные технологии в медицинском образовании : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Белорус. гос. мед. ун-та, Минск, 1–5 нояб. 2021 г. / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2021. – С. 522–525.

18-А. Диагностическая значимость комплекса хемокина CXCL5 и его рецептора CXCR2 в периферической крови пациентов с аденокарциномой легкого [Электронный ресурс] / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, А. В. Колб, **Д. И. Мурашко** // Актуальные проблемы биохимии : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 28 мая 2021 г. / редкол.: отв. ред. В. В. Лелевич [и др.]. – Гродно, 2021. – С. 248–251. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

19-А. **Мурашко, Д. И.** Диагностическая эффективность определения уровня CXCL5 и его рецептора CXCR2 в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого / **Д. И. Мурашко** // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XXI междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и VI Форума молодеж. науч. о-в, Витебск, 27–28 окт. 2021 г. / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск, 2021. – С. 145–148.

20-А. **Мурашко, Д. И.** Перспективы использования комбинации определения уровня рецепторов CXCR1, CXCR2 и гиалуроновой кислоты в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого / **Д. И. Мурашко** // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической

и клинической медицине : сб. науч. тр. 2-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 2–3 дек. 2021 г. – СПб., 2021. – С. 164–172.

21-А. **Мурашко, Д. И.** Перспективы использования уровня рецепторов CXCR1, CXCR2 и гиалуроновой кислоты в крови при немелкоклеточном раке легкого / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович // Успехи молекулярной онкологии. – 2021. – Т. 8, № 4, прил. [Материалы VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии, Москва, 21–23 декабря 2021 г.]. – С. 101–102.

22-А. Уровень рецептора CXCR2 у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого. Диагностическая ценность определения [Электронный ресурс] / Н. Н. Ковганко, А. Д. Таганович, В. И. Прохорова, **Д. И. Мурашко**, С. А. Постоляко, А. М. Герасименко, О. В. Готько, Л. А. Державец // Современные проблемы медицинской биохимии : материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. В. К. Кухты, Минск, 25 янв. 2022 г. / под ред. А. Д. Тагановича, Н. Н. Ковганко, В. В. Хрусталева. – Минск, 2022. – С. 134–138. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

23-А. Диагностическая значимость определения уровня хемокина CXCL8 и его рецептора CXCR1 в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого [Электронный ресурс] / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, К. А. Аркадьев // Современные проблемы медицинской биохимии : материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. В. К. Кухты, Минск, 25 янв. 2022 г. / под ред. А. Д. Тагановича, Н. Н. Ковганко, В. В. Хрусталева. – Минск, 2022. – С. 174–179. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

24-А. Определение комбинации показателей опухолевого метаболизма в крови пациентов при диагностике немелкоклеточного рака легкого [Электронный ресурс] / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько // Современные проблемы медицинской биохимии : материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. В. К. Кухты, Минск, 25 янв. 2022 г. / под ред. А. Д. Тагановича, Н. Н. Ковганко, В. В. Хрусталева. – Минск, 2022. – С. 180–187. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

25-А. HIF-1 α , рецептор CD44v6, гиалуроновая кислота – потенциальные биомаркеры немелкоклеточного рака легкого [Электронный ресурс] / А. Д. Таганович, В. И. Прохорова, **Д. И. Мурашко**, Н. Н. Ковганко, А. А. Можяева, О. В. Готько, Л. А. Державец // Современные проблемы медицинской биохимии : материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. В. К. Кухты, Минск, 25 янв. 2022 г. / под

ред. А. Д. Тагановича, Н. Н. Ковганко, В. В. Хрусталева. – Минск, 2022. – С. 277–280. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

Тезисы докладов

26-А. **Мурашко, Д. И.** Количественные взаимоотношения хемокина CXCL8 и его рецептора CXCR1 в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович // Физико-химическая биология как основа современной медицины : тез. докл. Междунар. науч. конф., посвящ. 75-летию со дня рождения проф. Е. В. Барковского, Минск, 21 мая 2021 г. / под ред. В. В. Хрусталева, А. Д. Тагановича, Т. А. Хрустальной. – Минск, 2021. – С. 194–195.

27-А. Диагностическая ценность определения уровня компонентов оси HIF-1A/CD44v6/гиалуроновая кислота в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого / **Д. И. Мурашко**, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько // Евразийский онкологический журнал. – 2022. – Т. 10, № 2, прил. [Тезисы XIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 27–29 апреля 2022 г. (online)]. – С. 856.

28-А. Комплексное определение CYFRA 21-1, С-реактивного белка, CXCL5 и рецептора CXCR2 в диагностике ранних стадий аденокарциномы легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, **Д. И. Мурашко**, О. В. Готько // Евразийский онкологический журнал. – 2022. – Т. 10, № 2, прил. [Тезисы XIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 27–29 апреля 2022 г. (online)]. – С. 867.

Инструкции по применению

29-А. Метод определения вероятности опухолевой прогрессии при немелкоклеточном раке легкого I и II стадий : инструкция по применению № 086-0721 М-ва здравоохранения Респ. Беларусь / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, **Д. И. Мурашко**, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, О. В. Готько. – Минск : [б. и.], 2021. – 5 с.

30-А. Метод определения распространенности опухолевого процесса при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого : инструкция по применению № 027-0522 М-ва здравоохранения Респ. Беларусь / О. В. Готько, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, **Д. И. Мурашко**. – Минск : [б. и.], 2022. – 9 с.

РЭЗІЮМЭ

Мурашка Дар'я Ігараўна

Дыягнастычная інфарматыўнасць вызначэння рэцэптараў і іх лігандаў у крыві пацыентаў з нямелкаклетачным ракам лёгкага

нямелкаклетачны рак лёгкага (НМКРЛ), адэнакарцынома (АК), пласкаклетачны рак лёгкага (ПКРЛ), распаўсюджанасць пухліны, узровень CXCL5, CXCL8, CXCR1, CXCR2, CD44v6, HIF-1 α , гіялуронавай кіслаты (ГК) у крыві

Мэта даследавання: вызначыць дыягнастычную інфарматыўнасць вымярэння ўзроўню хемакінаў CXCL5, CXCL8, ГК, рэцэптараў CXCR1, CXCR2, CD44v6, фактару, які індцыруецца гіпаксіяй HIF-1 α , антыгенаў CYFRA 21-1 і SCC у крыві пацыентаў з НМКРЛ.

Метады даследавання: імунаферментныя, цытаметрычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. У крыві пацыентаў з I стадыяй НМКРЛ, АК і ПКРЛ павялічана шчыльнасць размяшчэння CXCR1 у гранулацытах, доля лімфацытаў з CXCR2, узровень ГК і CYFRA 21-1 у сываратцы крыві. Пры II стадыі ўзровень усіх вышэйназваных паказчыкаў, за выключэннем CYFRA 21-1, вышэй, чым пры I стадыі. Пры позніх (III-IV) стадыях узровень усіх паказчыкаў павялічаны ў параўнанні з I і II стадыямі. Дыягнастычная эфектыўнасць вызначэння шчыльнасці размяшчэння CXCR1 у гранулацытах, долі лімфацытаў з CXCR2 і ўзроўню ГК у крыві пераўзыходзіць эфектыўнасць вымярэння ўзроўню CYFRA 21-1 пры адрозненні ранніх (I-II) стадый АК і ПКРЛ, а таксама аб'яднанай групы пацыентаў з НМКРЛ ад здаровых людзей, адрозненні ранніх стадый ад позніх і размежаванні I і II стадый. З выкарыстаннем метаду лагістычнай рэгрэсіі створаны матэматычныя мадэлі, якія дазваляюць: 1) адрозніць пацыентаў з I і II стадыямі АК ад здаровых людзей з эфектыўнасцю 92,4%; 2) адрозніць раннія стадыі АК ад позніх з эфектыўнасцю 92,0%; 3) размежаваць I і II стадыі АК з эфектыўнасцю 92,6%; 4) адрозніць пацыентаў з раннімі стадыямі ПКРЛ ад здаровых людзей з эфектыўнасцю 92,7%; 5) адрозніць раннія стадыі ПКРЛ ад позніх з эфектыўнасцю 90,4%; 6) размежаваць I і II стадыі ПКРЛ з эфектыўнасцю 93,1%.

Ступень выкарыстання: 2 інструкцыі па выкарыстанні, 5 актаў укаранення вынікаў.

Галіна прымянення: клінічная лабараторная дыягностыка, анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Мурашко Дарья Игоревна

Диагностическая информативность определения рецепторов и их лигандов в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого

немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), аденокарцинома (АК), плоскоклеточный рак легкого (ПКРЛ), распространенность опухоли, уровень CXCL5, CXCL8, CXCR1, CXCR2, CD44v6, HIF-1 α , гиалуроновой кислоты (ГК) в крови

Цель исследования: определить диагностическую информативность измерения уровня хемокинов CXCL5, CXCL8, ГК, рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6, фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , антигенов CYFRA 21-1 и SCC в крови пациентов с НМКРЛ.

Методы исследования: иммуноферментные, цитометрические.

Полученные результаты и их новизна. В крови пациентов с I стадией НМКРЛ, АК и ПКРЛ увеличена плотность расположения CXCR1 в гранулоцитах, доля лимфоцитов с CXCR2, уровень ГК и CYFRA 21-1 в сыворотке крови. При II стадии уровень всех вышеназванных показателей, за исключением CYFRA 21-1, выше, чем при I стадии. При поздних (III-IV) стадиях уровень всех показателей увеличен по сравнению с I и II стадиями. Диагностическая эффективность определения плотности расположения CXCR1 в гранулоцитах, доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, и уровня ГК в крови превосходит эффективность измерения уровня CYFRA 21-1 при отличии ранних (I-II) стадий АК и ПКРЛ, а также объединенной группы пациентов с НМКРЛ от здоровых людей, отличии ранних стадий от поздних и разграничении I и II стадий. С использованием метода логистической регрессии созданы математические модели, которые позволяют: 1) отличить пациентов с I и II стадиями АК от здоровых людей с эффективностью 92,4%; 2) отличить ранние стадии АК от поздних с эффективностью 92,0%; 3) разграничить I и II стадии АК с эффективностью 92,6%; 4) отличить пациентов с ранними стадиями ПКРЛ от здоровых людей с эффективностью 92,7%; 5) отличить ранние стадии ПКРЛ от поздних с эффективностью 90,4%; 6) разграничить I и II стадии ПКРЛ с эффективностью 93,1%.

Степень использования: 2 инструкции по применению, 5 актов внедрения результатов.

Область применения: клиническая лабораторная диагностика, онкология.

SUMMARY

Murashka Darya Iharayna

Diagnostic informativity of determining receptors and their ligands in the blood of patients with non-small cell lung cancer

non-small cell lung cancer (NSCLC), adenocarcinoma (AC), squamous cell lung cancer (SCC), tumor prevalence, blood levels of CXCL5, CXCL8, CXCR1, CXCR2, CD44v6, HIF-1 α , hyaluronic acid (HA)

Purpose of the study: to determine the diagnostic informativity of measuring the level of chemokines CXCL5, CXCL8, HA, CXCR1, CXCR2, CD44v6 receptors, hypoxia-inducible factor HIF-1 α , CYFRA 21-1 и SCC antigens in the blood of non-small cell lung cancer patients.

Research methods: enzyme immunoassay, cytometric.

The results obtained and their noveltyю The density of CXCR1 in granulocytes, the proportion of lymphocytes with CXCR2, the level of HA and CYFRA 21-1 in serum increased in the blood of patients with stage I NSCLC, AC and SCC. At stage II, the level of all the above indicators, with the exception of CYFRA 21-1, is higher than at stage I. In the late (III-IV) stages, the level of all indicators is increased compared to the I and II stages. The diagnostic efficiency of determining the density of the CXCR1 in granulocytes, the proportion of lymphocytes supplied with CXCR2, and the level of HA in the blood exceeds the efficiency of measuring the level of CYFRA 21-1 in the difference of early (I-II) stages AC and SCC, as well as in the combined group of patients with NSCLC from healthy people, the difference of early stages from late and the differentiation of stages I and II. Using the logistic regression method, mathematical models have been created that allow: 1) to distinguish the patients with I and II AC stages from healthy people with an efficiency of 92,4%; 2) distinguish the early AC stages from the late ones with an efficiency of 92,0%; 3) distinguish the I and II stages of AC with an efficiency of 92,6%; 4) distinguish the patients with early stages of SCC from healthy people with an efficiency of 92,7%; 5) distinguish the early stages of SCC from the late ones with an efficiency of 90,4%; 6) distinguish stage I and II SCC with an efficiency of 93,1%.

Degree of use: 2 instructions for use, 5 acts of implementation of the results.

Scope of application: clinical laboratory diagnostics, oncology.

Подписано в печать 30.03.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,56. Тираж 60 экз. Заказ 152.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.