

УДК 616.24-006.08:612.398.12

## КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ РЕЦЕПТОРА CD44v6, HIF-1 $\alpha$ И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

*Мурашко Д. И., Таганович А. Д., Ковганко Н. Н., Можяева А. А.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В структуре заболеваемости раком легкого большая часть принадлежит немелкоклеточному раку (НМРЛ). Заболевание характеризуется бессимптомным течением на протяжении длительного времени, вследствие чего его своевременная диагностика чрезвычайно затруднена. Поздняя диагностика существенно ухудшает эффективность лечения. В настоящее время активно ведется поиск информативных биомаркеров, которые могли бы послужить дополнительными критериями постановки диагноза НМРЛ.

Целью настоящего исследования была оценка количественных взаимоотношений компонентов сигнального пути HIF-1 $\alpha$ /CD44v6/гиалуроновая кислота (ГК) в крови пациентов с НМРЛ и определение целесообразности их измерения в качестве дополнительного диагностического средства оценки распространенности НМРЛ.

Рассчитанное пороговое значение уровня ГК в крови 12,4 нг/мл позволяет выявить ранние стадии НМРЛ с диагностической чувствительностью 93,5 % и специфичностью 71,1 %. Пороговое значение концентрации ГК в крови 28,0 нг/мл может использоваться для диагностики поздних стадий НМРЛ (чувствительность — 81,8 %, специфичность — 75,0 %). Нами отмечен существенный рост концентрации ГК в крови пациентов со II стадией НМРЛ в сравнении с I стадией. В связи с этим она может использоваться с целью дифференцирования I и II стадий НМРЛ (чувствительность — 80,8 %, специфичность — 68,6 %).

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, гиалуроновая кислота, CD44v6.

**Введение.** В 2021 г. рак легкого явился вторым по распространенности злокачественным новообразованием в мире, уступая лишь раку молочной железы (у женщин) и предстательной железы (у мужчин). Он занимает лидирующую позицию в структуре смертности вследствие злокачественных новообразований. Наиболее частой формой этого заболевания является немелкоклеточный рак (НМРЛ). НМРЛ, в свою очередь является гистологически неоднородным заболеванием и подразделяется на несколько гистологических подтипов, основными из которых являются аденокарцинома (АК) и плоскоклеточный рак легкого (ПКРЛ) [1].

Клинические симптомы НМРЛ нередко проявляются при III и IV стадиях опухолевого процесса (классификация TNM/pTNM). Радикальное лечение злокачественных новообразований в этот период зачастую неэффективно, что подтверждается данными о пятилетней выживаемости пациентов с НМРЛ. Так, при I стадии заболевания она достигает 73 %, но уже при II стадии снижается практически вдвое. У пациентов с IV стадией опухо-

левого процесса она не превышает 13 %. Столь существенные различия в выживаемости свидетельствуют о важности своевременной диагностики НМРЛ [2].

В настоящее время активно ведется поиск информативных показателей крови, которые позволили бы с высокой точностью судить о распространенности НМРЛ на дооперационном этапе. В качестве дополнительных диагностических тестов при выявлении АК и ПКРЛ в крови пациентов определяется концентрация маркерных белков (CYFRA 21-1, SCC). Данные литературы свидетельствуют о существенном повышении уровня фрагмента цитокератина CYFRA 21-1 в крови пациентов с НМРЛ. Однако сведения о диагностической чувствительности определения его концентрации чрезвычайно противоречивы. По данным различных источников, она варьирует от 43 до 68 % [3, 4]. Столь же неоднозначны и результаты измерения концентрации антигена плоскоклеточной карциномы SCC в крови пациентов с НМРЛ. Сообщается, что она существенно увеличена лишь в крови пациентов с ПКРЛ, но не АК. Но даже при ПКРЛ диагностическая чувстви-

тельность определения уровня SCC в крови не превышает 55 % [5].

В последние годы активно изучаются перспективы использования компонентов сигнальных путей, играющих существенную роль в патогенезе опухолевого роста, в диагностике ряда злокачественных новообразований, в том числе НМРЛ. Интенсивная пролиферация опухолевых клеток нередко опережает развитие сосудистой сети. В условиях недостатка кислорода и энергетических субстратов в опухолевых клетках активируется синтез фактора, индуцируемого гипоксией  $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ). HIF-1 $\alpha$  в свою очередь активирует экспрессию генов, участвующих в регуляции жизнеобеспечения опухоли. Одним из продуктов этих генов является рецептор CD44v6. Связываясь со своим основным лигандом — гиалуроновой кислотой (ГК), он способствует активации матриксных металлопротеиназ и факторов роста, способствующих ангиогенезу и инвазии опухоли [6].

В литературе уже имеются данные, свидетельствующие об увеличении уровня ГК и CD44v6 в опухолевой ткани пациентов со злокачественными новообразованиями, в том числе и НМРЛ. Повышенная концентрация ГК и CD44v6 в опухолевой ткани ассоциирована с наличием метастазов в лимфоузлы и

внутренние органы [6]. Несмотря на то что экспрессия этих соединений характерна не только для опухоли, но и для клеток крови, результаты их определения в крови немногочисленны. Ранее нами были получены результаты определения HIF-1, CD44v6 и ГК в крови пациентов с НМРЛ, свидетельствующие о существенном повышении их концентрации по мере увеличения распространенности опухолевого процесса. Однако детальной оценки их уровня в крови в зависимости от характеристик опухолевого процесса не проводилось [7].

**Цель работы** — оценка диагностических параметров измерения концентрации HIF-1 $\alpha$ , CD44v6 и ГК в крови пациентов с НМРЛ с тем, чтобы определить целесообразность их использования в качестве критериев расширения показаний к углубленному обследованию (КТ/МРТ) пациентов с НМРЛ.

**Материалы и методы.** Обследовано 218 пациентов с НМРЛ (55 женщин и 153 мужчины) при поступлении их в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» в период 2019–2021 гг. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. В качестве группы контроля обследовано 42 человека без проявлений заболевания в возрасте  $43 \pm 10$  лет.

Таблица 1 — Характеристика пациентов с НМРЛ

Показатель	Количество пациентов	Показатель	Количество пациентов
Стадия НМРЛ:		Метастазы в регионарные лимфоузлы (N):	
I	52	N0	134
II	73	N1	30
III	69	N2	40
IV	24	N3	14
Размер опухоли (T):		Отдаленные метастазы:	
T1	54	M0	194
T2	106	M1	24
T3	36	Степень дифференцировки опухоли (Grade):	
T4	22	G1	53
		G2	90
		G3	39

Кровь из локтевой вены пациентов и здоровых людей собирали натошак в вакутайнер с ЭДТА-K2 (Improvacuter, КНР). Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем (Improvacuter, КНР).

Определение концентрации CYFRA 21-1 в сыворотке крови осуществляли методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) с

помощью наборов реагентов на ИХЛА-анализаторе Cobas e411 (Rosche Diagnostics, США).

Измерение уровня ГК, HIF-1 $\alpha$  и SCC в сыворотке крови пациентов и здоровых людей осуществляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием ИФА-наборов Fine Test (КНР) на автоматическом ИФА-анализаторе Brio (Seac, Италия) и планшетном фотометре Sirio (Seac, Италия). Определение

оптической плотности исследуемых образцов и стандартных растворов проводилось при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620 нм.

Долю лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, снабженных рецептором CD44v6, и плотность расположения рецептора в них (MFI) измеряли методом проточной цитометрии с использованием цитофлуориметра Navios (Beckman Coulter, США). В пробирку помещали 100 мкл крови, стабилизированной ЭДТА-К2, и 10 мкл соответствующих антител, содержащих флуоресцентные метки: CD44v6 — FITC (Invitrogen, США), CD45- Pacific Orange (Exbio, Чехия). Через 15 мин инкубации в темноте к смеси добавляли 1 мл лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, США). Фиксацию антител на поверхности клеток проводили с помощью фиксирующего раствора IQTest 3 (Beckman Coulter, США).

Для всех выборок проверяли гипотезу нормальности распределения по критерию Колмогорова – Смирнова. Поскольку значения показателей не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили методами непараметрической статистики с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США). Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (25–75 %). Для оценки различий уровня определяемых показателей в нескольких независимых группах применяли *H*-критерий Краскелла – Уоллиса. Критический уровень его значимости принимали равным 5 % ( $p < 0,05$ ). Дальнейшие сравнения концентрации показателей в анализируемых группах осуществлялись с применением *U*-критерия Манна – Уитни. В соответствии

с поправкой Холма – Бонферрони на множественные сравнения, критический уровень его значимости рассчитывали по общепринятой формуле. О характере и силе взаимосвязи между уровнем показателей и степенью распространенности опухолевого процесса судили на основании расчета коэффициента корреляции Спирмена (*R*).

Оценку диагностической информативности биохимических тестов проводили с помощью характеристических кривых (ROC-анализ). В последующем вычисляли площадь под ROC-кривой (AUC, англ. Area Under Curve), на основании которой оценивали надежность определяемого показателя как потенциального биомаркера. О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета диагностической чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС) и диагностической эффективности теста (ДЭ). Пороговое значение диагностического теста определяли как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении ROC-кривых.

**Результаты и их обсуждение.** Доля гранулоцитов, снабженных CD44v6, а также MFI CD44v6 в гранулоцитах и лимфоцитах увеличена в крови пациентов со II–IV стадией НМРЛ в сравнении со здоровыми людьми ( $p < 0,008$ ; таблица 2). Доля лимфоцитов, снабженных CD44v6, напротив, не отличалась в крови пациентов с НМРЛ и контрольной группы. Доля моноцитов, снабженных CD44v6, увеличивается при НМРЛ уже при I стадии заболевания в сравнении со здоровыми людьми ( $p < 0,008$ ), однако не изменяется по мере распространения опухоли.

Таблица 2 — Концентрация HIF-1 $\alpha$ , CD44v6 и ГК в крови пациентов с НМРЛ

Показатель	Контроль	НМРЛ		
		I стадия	II стадия	III–IV стадия
CD44v6, гранулоциты, %	3,2 [1,9; 4,1]	3,7 [2,4; 4,5]	4,1 <sup>1</sup> [2,5; 5,0]	5,1 <sup>1</sup> [2,8; 7,0]
MFI CD44v6, гранулоциты	1,5 [1,1; 2,5]	2,4 [1,4; 2,8]	2,5 <sup>1</sup> [2,2; 2,8]	2,5 <sup>1</sup> [2,0; 2,8]
CD44v6, лимфоциты, %	1,1 [0,4; 1,9]	1,4 [0,6; 3,7]	1,3 [1,1; 1,5]	1,6 <sup>1</sup> [1,1; 2,0]
MFI CD44v6, лимфоциты	2,6 [2,3; 2,8]	2,9 [1,6; 4,9]	3,3 <sup>1</sup> [2,7; 4,4]	3,9 <sup>1</sup> [1,9; 4,6]
CD44v6, моноциты, %	1,9 [1,6; 2,3]	2,4 <sup>1</sup> [1,7; 9,2]	3,2 <sup>1</sup> [2,0; 3,7]	3,9 <sup>1</sup> [2,2; 9,4]
MFI CD44v6, моноциты	5,1 [4,5; 5,8]	5,6 [3,1; 7,8]	6,0 <sup>1</sup> [4,2; 7,5]	4,9 [2,2; 6,8]

Окончание табл. 2

Показатель	Контроль	НМРЛ		
		I стадия	II стадия	III–IV стадия
HIF-1 $\alpha$ , нг/мл	2,9 [2,5; 3,9]	2,9 [2,2; 3,6]	3,2 [2,7; 4,1]	3,7 <sup>2</sup> [2,7; 4,4]
ГК/НА, нг/мл	9,0 [7,7; 18,0]	17,1 <sup>1</sup> [14,5; 24,4]	28,1 <sup>1,2</sup> [23,8; 31,8]	32,0 <sup>1,2,3</sup> [30,0; 42,8]
SCC, нг/мл	1,4 [1,3; 2,0]	1,7 [1,2; 2,7]	2,1 <sup>1,2</sup> [1,5; 3,2]	1,8 <sup>1</sup> [1,4; 3,0]
CYFRA 21-1, нг/мл	1,5 [1,2; 1,9]	2,7 <sup>1</sup> [2,0; 3,7]	3,1 <sup>1</sup> [2,2; 5,7]	4,7 <sup>1,2,3</sup> [3,3; 7,5]

*Примечание* — <sup>1</sup> — статистически значимые отличия в сравнении со здоровыми людьми; <sup>2</sup> — статистически значимые отличия в сравнении с I стадией; <sup>3</sup> — статистически значимые отличия уровня показателей в крови пациентов с III–IV стадиями НМРЛ по сравнению со II стадией.

Плотность расположения CD44v6 в моноцитах (MFI) демонстрирует значительный рост в крови пациентов со II стадией НМРЛ в сравнении со здоровыми людьми. У пациентов с III–IV стадиями заболевания отмечается тенденция к ее снижению до контрольного уровня.

Концентрация HIF-1 $\alpha$  в крови пациентов с I и II стадиями НМРЛ и группе контроля практически одинакова. Максимальная его концентрация в крови отмечается у пациентов при III–IV стадиях НМРЛ. Она выше, чем при I стадии заболевания ( $p < 0,008$ ), но не отличается от контрольной.

Единственным компонентом сигнального пути HIF-1 $\alpha$ /CD44v6/ГК, который существенно изменяется в зависимости от распространенности НМРЛ, является ГК. У пациентов с I стадией НМРЛ ее концентрация практически вдвое выше, чем у здоровых людей и пациентов с гамартомой ( $p < 0,008$ ). Еще более существенно концентрация этого показателя возрастает в крови пациентов со II стадией НМРЛ. Она в 1,6 раза выше, чем при I стадии заболевания ( $p < 0,008$ ). Максимальная концентрация ГК в сыворотке крови отмечалась при III–IV стадиях НМРЛ. Его медиана составила 32,0, что примерно в 3,5 раза выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,008$ ). Корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязи средней силы между уровнем ГК в крови и стадиями НМРЛ ( $R = 0,662$ ).

Концентрация SCC в крови пациентов с I стадией НМРЛ не отличается от таковой пациентов с гамартомой и здоровых людей. При II стадии заболевания она в 1,4 раза выше, чем у пациентов с I стадией НМРЛ ( $p < 0,008$ ). При III и IV стадиях заболевания отмечается тенденция к снижению содержания SCC в крови.

Тем не менее его концентрация остается существенно более высокой в сравнении с группой контроля.

Концентрация CYFRA 21-1 в крови пациентов с I стадией НМРЛ вдвое выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,008$ ). Уровень этого при II стадии НМРЛ не отличается от такового при I стадии заболевания. В поздний период НМРЛ концентрация CYFRA 21-1 максимальна. Ее медиана составляет 4,9 нг/мл, что в 3,5 раза выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,008$ ). Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии взаимосвязи средней силы между концентрацией CYFRA 21-1 в крови пациентов и стадиями НМРЛ ( $R = 0,453$ ).

Концентрация ГК в сыворотке крови пациентов с НМРЛ и размером опухоли менее 3 см (T1) возрастала в 2,1 раза в сравнении со здоровыми людьми ( $p < 0,008$ ; таблица 3). Еще более существенно концентрация этого показателя увеличивалась при T = 3–5 см (T2). У пациентов с T3 (5–7 см) уровень ГК в крови в 1,2 раза выше, чем при T2, и в 1,7 раз выше, чем при T1. Максимальный уровень показателя отмечался у пациентов с T4. Его медиана составила 36,3, что более, чем в 4 раза превышает таковую у здоровых людей. Проведенный корреляционный анализ подтвердил наличие связи средней силы уровня ГК в крови пациентов и размером первичной опухоли при НМРЛ.

Концентрация ГК также существенно увеличивалась в крови пациентов с отдаленными метастазами опухоли. У пациентов с M1 он в 1,2 раза выше, чем при M0 ( $p < 0,017$ ). Еще более существенные изменения продемонстрировала концентрация CYFRA 21-1 в крови. Его медиана у пациентов с M1 практически вдвое выше таковой при M0 ( $p < 0,017$ ; таблица 4).

Таблица 3 — Концентрация ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов в зависимости от размера опухоли

Показатель	Размер опухоли				Коэффициент корреляции Спирмена R
	T1	T2	T3	T4	
CYFRA 21-1, нг/мл	2,8 <sup>1</sup> [2,0; 3,6]	3,8 <sup>1,2</sup> [2,5; 6,4]	4,2 <sup>1,2</sup> [3,2; 5,9]	3,9 <sup>1</sup> [2,7; 7,9]	0,279
ГК, нг/мл	19,3 <sup>1</sup> [14,5; 24,4]	28,7 <sup>1,2</sup> [24,5; 32,0]	33,6 <sup>1,2,3</sup> [28,7; 46,6]	36,3 <sup>1,2,3</sup> [30,3;43,8]	0,650

Примечание — <sup>1</sup> — статистически значимые отличия в сравнении со здоровыми людьми; <sup>2</sup> — статистически значимые отличия в сравнении с T1; <sup>3</sup> — статистически значимые отличия в сравнении с T2.

Таблица 4 — Концентрация ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов в зависимости от наличия отдаленных метастазов опухоли

Показатель	M0	M1
CYFRA 21-1, нг/мл	3,3 <sup>1</sup> [2,3; 5,3]	6,2 <sup>1,2</sup> [4,0; 10,8]
ГК, нг/мл	27,1 <sup>1</sup> [22,4;32,2]	31,9 <sup>1,2</sup> [30,2;47,0]

Примечание — <sup>1</sup> — статистически значимые отличия уровня показателей в крови пациентов с НМРЛ в сравнении со здоровыми людьми; <sup>2</sup> — статистически значимые отличия в сравнении с M0.

Концентрация CYFRA 21-1 в крови пациентов с размером опухоли до 3 см вдвое выше, чем у здоровых людей, и еще более существенно возрастает при T2 ( $p < 0,008$ ). У пациентов с опухолью от 5 до 7 см уровень CYFRA 21-1 было незначительно выше в сравнении с T3. Вместе с тем концентрация этого параметра при T4 демонстрировала тенденцию к снижению. Несмотря на это обстоятельство, результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии взаимосвязи уровня этого антигена с размером опухоли (таблица 3).

ГК является единственным показателем, который демонстрирует существенные различия в зависимости от метастазирования опухоли в регионарные лимфоузлы. Его концентрация у пациентов с N1 в 1,2 раза выше, чем при отсутствии метастазов ( $p < 0,008$ ). В крови пациентов с N2 концентрация ГК возрастает еще сильнее. Ее медиана на 11% превышает такую при N1 ( $p < 0,008$ ). У пациентов с N3 уровень ГК в крови достигает максимальных значений и демонстрирует существенные отличия от пациентов с N0 и N1, но не N2. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о взаимосвязи средней силы между концентрацией ГК в крови и метастазированием опухоли в регионарные лимфоузлы ( $R = 0,472$ ).

Те показатели, которые существенно изменялись в зависимости от стадии, размера и

метастазирования опухоли при НМРЛ (уровень ГК и CYFRA 21-1 в крови) были отобраны для оценки их диагностических параметров. Результаты ROC-анализа свидетельствуют, что определение уровня ГК в крови пациентов с НМРЛ позволяют выявить ранние стадии заболевания с диагностической чувствительностью 93,5 % (пороговое значение — 12,3 нг/мл). Доля верно выявленных отрицательных результатов при этом составляет 71,1 %. Определение с той же целью уровня в крови CYFRA 21-1 демонстрирует меньшую диагностическую чувствительность (78,0 %), но большую специфичность (76,2 %) при пороговом значении 1,9 нг/мл.

Оба анализируемых показателя существенно возрастали в поздний период заболевания в сравнении с ранними стадиями. Пороговое значение уровня ГК в крови 28,4 нг/мл может использоваться для выявления III–IV стадий НМРЛ. У 81,8 % пациентов с уровнем ГК выше 28,4 нг/мл диагностируется III–IV стадия заболевания, а у 75,0 % обследованных с концентрацией ГК меньше этого порогового значения поздние стадии НМРЛ отсутствуют. Диагностическая чувствительность и специфичность определения концентрации CYFRA 21-1 в крови с целью выявления III–IV стадии НМРЛ существенно ниже чем у ГК (69,9 и 71,6 %, соответственно) при пороговом значении 3,8 нг/мл.

Концентрация ГК в крови пациентов со II стадией НМРЛ существенно выше, чем при I стадии. По этой причине его определение может использоваться для отличия I стадии НМРЛ от II. 80,8 % обследуемых с ранними стадиями НМРЛ и концентрацией ГК выше 22,5 нг/мл имеют II стадию опухолевого процесса, а у 70,6 % пациентов с уровнем ГК в крови меньше соответствующего порогового значения диагностируется I стадия заболевания.

В крови пациентов с НМРЛ наблюдается существенный рост уровня ГК, доли клеток лейкоцитарного ряда, снабженных CD44v6, а также плотности расположения этих рецепторов в клетках крови. Так как эти соединения являются важнейшими регуляторами опухолевого ангиогенеза, инвазии и метастазирования, логично предположить увеличение их концентрации в крови пациентов по мере распространения опухолевого процесса. Несмотря на то что число исследований, посвященных определению концентрации названных выше показателей в крови пациентов, невелико, в исследованиях, которые получены с использованием образцов опухолевой ткани, также можно встретить указания на существенный рост их уровня в опухолевых клетках [6]. Концентрация HIF-1 $\alpha$  оказалась единственным показателем, не продемонстрировавшим существенного роста в крови при этом заболевании. Несмотря на несомненную патогенетическую значимость этого транскрипционного фактора, ранее уже были получены данные, свидетельствующие об отсутствии значительных изменений концентрации его в крови при НМРЛ [8].

Среди всех показателей, отражающих количество рецептора CD44v6 в клетках лейкоцитарного ряда, только доля моноцитов и гранулоцитов, снабженных CD44v6, существенно возросли в сравнении со здоровыми людьми уже при I стадии заболевания. При II, III и IV стадиях НМРЛ и в поздний период заболевания наблюдается существенное увеличение доли гранулоцитов, снабженных CD44v6, а также MFI CD44v6 в гранулоцитах и лимфоцитах в сравнении со здоровыми людьми, что свидетельствует о нарастающей интенсивности воспаления и инвазии опухоли. В то же время уровень этих показателей при НМРЛ существенно не изменялся по мере прогрессирования опухолевого процесса, что свидетельствует об их низкой специфичности по отношению к злокачественному росту. Полученные результаты косвенно подтверждаются данными опу-

бликованных ранее исследований, указывающих на отсутствие значительных изменений уровня CD44v6 в крови пациентов со злокачественными новообразованиями в зависимости от распространенности опухоли [9].

Наиболее существенные изменения в зависимости от распространенности опухоли демонстрирует концентрация ГК в крови пациентов. Ее уровень в крови пациентов выше, чем в контрольной группе, уже при I стадии НМРЛ. Обнаружен существенный подъем ее концентрации при II стадии опухолевого процесса в сравнении с I стадией и еще более существенный рост при III и IV стадиях НМРЛ.

В литературе практически отсутствуют данные, посвященные определению уровня ГК в крови при раке легкого. Наряду с этим можно встретить указания на существенный рост концентрации этого показателя в мокроте пациентов с этим заболеванием, однако анализа в зависимости от распространенности опухоли и ее гистологического типа не проводилось [10].

Диагностическая чувствительность изменения ГК в крови пациентов при выявлении ранних и поздних стадий НМРЛ превышает таковую для CYFRA 21-1. Другим преимуществом этого показателя перед CYFRA 21-1 является возможность его использования с целью отличия I стадии НМРЛ от II его стадии (диагностическая чувствительность — 80,8 %, специфичность — 68,6 %).

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что, несмотря на сравнительно высокие диагностические параметры определения ГК в крови пациентов с НМРЛ, его измерение в сыворотке крови пациентов с этим заболеванием характеризуется низкой специфичностью (не более 72 %) и не является достаточным при выявлении столь тяжелого заболевания. Одним из наиболее эффективных подходов, позволяющих повысить диагностические параметры отдельных показателей, является создание на их основании многофакторных диагностических моделей. В настоящее время в литературе уже имеются данные, свидетельствующие о существенном повышении диагностической специфичности определения лабораторных показателей в составе такой модели [11]. В соответствии с этим перспективой для дальнейших исследований является проведение подобного анализа, включающего концентрацию ГК в крови в качестве одного из предикторов распространенности опухоли.

### Список цитированных источников

1. Lung squamous cell lung carcinoma and lung adenocarcinoma differential gene expression regulation through pathways of Notch, Hedgehog, Wnt and ErbB signaling / D. Anusewitz [et al.] // Scientific reports. — 2020. — Vol. 10. — P. 21128.
2. Lung cancer staging and prognosis / Gavitt A Woodard [et al.] // Cancer Treat. Res. — 2016. — Vol. 170. — P. 47–75.
3. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer / K. Okamura [et al.] // Lung. Cancer. J. — 2016. — Vol. 80, № 1 — P. 45 — 49.
4. CYFRA 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. Evaluation of sensitivity, specificity and prognostic role / B. Wieskopf [et al.] // Chest. — 1995. — Vol. 108, № 1 — P. 163–169.
5. Diagnostic and prognostic significance of SCC-Ag in non-small cell lung cancer / T. Vassilakopoulos [et al.] // Lung. Cancer. — 2001. — Vol. 32, № 2 — P. 137–144.
6. The biology and role of CD44 in cancer prodression therapeutic implications / C. Chen [et al.] // J. Hematol. Oncol. — 2018. — Vol. 11, № 64 — P. 29747682.
7. Взаимосвязь количественных характеристик CD44 в клетках крови с дескрипторами немелкоклеточного рака легкого. / А. Д. Таганович [и др.] // Онкологический журнал. — 2020. — Т. 14, № 4. — С. 16–27.
8. Serum tumor markers, hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor in patients with non-small cell lung cancer before and after intervention / J. Liang [et al.] // Asian. Pac. J. Cancer. Prev. — 2013. — Vol. 14, № 6 — P. 3851–3854.
9. Prognostic value of CD44 expression in non-small cell lung cancer: a systematic review / L. Zhuang [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2014. — Vol. 7, № 7. — P. 3632–3646.
10. Monitoring non-small cell lung cancer progression and treatment response through hyaluronic acid in sputum / J. Chinoca [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2022. — Vol. 55. — Pe11513.
11. Prognostic value of combination of CYFRA 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer. / F. Barlesi [et al.] // Respir. Med. — 2004. — Vol. 98, № 4. — P. 357–362.

## Quantitative relationships between CD44v6, HIF-1 $\alpha$ and hyaluronic acid blood level in nsclc patients

*Murashka D. I., Tahanovich A. D., Kauhanka M. M., Mazhayeva A. A.*

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Non-small cell lung cancer (NSCLC) takes about 85 % in lung cancer morbidity. It can be characterized by absence of clinical symptoms for a long time. That is why early diagnosis of the disease is difficult. The search of informative biomarkers which can be used as auxiliary facilities in NSCLC diagnosis is currently underway.

The aim of present study was to evaluate quantitate relationships of HIF-1 $\alpha$ , hyaluronic acid and CD44v6 receptor blood level in NSCLC patients to estimate its diagnostic value in this disease.

The calculated cutoff value of HA serum level (12,3 ng/ml) can be used to reveal early staged of NSCLC with diagnostic sensitivity 93,5 % and specificity 71,1 %. The cutoff value 28, 4 ng/ml can be used in the diagnosis of III-IV stage NSCLC (sensitivity — 81,8 %, specificity — 75,0 %). This indicator can be used to distinguish I stage NSCLC from its II stage (sensitivity — 81,4 %, specificity — 70,6 %).

**Keywords:** non-small cell lung cancer, blood, CD44v6, hyaluronic acid.

*Постутила 06.09.2022*