

КОНЦЕНТРАЦИЯ CXCL5, CXCL8, ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ CXCR1, CXCR2 И CD44V6 В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО I СТАДИИ

Мурашко Д. И.,

ассистент кафедры биологической химии,

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

Таганович А.Д.,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии, УО «Белорусский

государственный медицинский

университет»,

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

Ковганко Н. Н.,

к.х.н., доцент кафедры биологической химии,

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

dashaturashka@mail.ru

Миневич Т. Д.

студент 3-го курса УО «Белорусский государственный медицинский

университет»

minevich@bsmu.by

Аннотация. В настоящее время не существует информативных и специфичных биомаркеров I стадии аденокарциномы легкого (АК). В статье представлены результаты определения уровня хемокинов CXCL5, CXCL8, гиалуроновой кислоты (ГК) и их рецепторов CXCR1, CXCR2 и CD44v6 в крови пациентов с АК I стадии. Диагностическая чувствительность определения уровня рецепторов CXCL8, CXCR1, CXCR2 и CD44v6 в крови пациентов варьировала в диапазоне 69,2 – 77,5% и уступала чувствительности измерения концентрации CYFRA 21-1 (85,3%). Определение уровня ГК в крови пациентов с I стадией АК более информативно по сравнению с CYFRA 21-1 (чувствительность – 96,3%, специфичность – 71,1% для порогового значения 13,6 мкг/л).

Ключевые слова: аденокарцинома легкого (АК); CXCR1; CXCR2; CD44v6; CXCL5; CXCL8; гиалуроновая кислота

CONCENTRATION OF CXCL5, CXCL8, HYALURONIC ACID AND THEIR RECEPTORS CXCR1, CXCR2 AND CD44V6 IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH STAGE I LUNG ADENOCARCINOMA

Murashka D. I.,

assistant of the department of biological chemistry,

Belarusian State Medical University,

Tahanovich A. D.,

doctor of medical sciences., professor,

head of the department of biological chemistry?

Belarusian State Medical University,

Kauhanka M. M.,

candidate of chemical sciences,

associate professor of the department of biological chemistry,

Belarusian State Medical University

dashamurashka@mail.ru

Minevich T. D.

3rd year student of Belarusian State Medical University

minevich@bsmu.by

Annotation. *Currently, there are no informative and specific biomarkers for stage I lung adenocarcinoma (AC). The article presents the results of determining the level of chemokines CXCL5, CXCL8, hyaluronic acid (HA) and their receptors CXCR1, CXCR2 and CD44v6 in the blood of patients with stage I AC. The diagnostic sensitivity of determining the level of CXCL8, CXCR1, CXCR2 and CD44v6 receptors in the blood of patients varied in the range of 69.2 – 77.5% and was inferior to the sensitivity of measuring the concentration of CYFRA 21-1 (85.3%). Determination of the level of HA in the blood of patients with stage I AC is more informative compared to CYFRA 21-1 (sensitivity – 96.3%, specificity – 71.1% for a threshold value of 13.6 µg/l).*

Keywords: *adenocarcinoma of the lung (AC); CXCR1; CXCR2; CD44v6; CXCL5; CXCL8; hyaluronic acid*

Аденокарцинома (АК) является наиболее распространенным гистологическим подтипом немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) [1]. При II стадии АК пятилетняя выживаемость пациентов практически вдвое ниже по сравнению с I стадией [2]. Это обстоятельство свидетельствует о необходимости поиска потенциальных биомаркеров злокачественного новообразования в крови, которые позволят судить о распространенности опухоли уже при I стадии. Ранее уже предпринимались попытки поиска таких маркеров среди неспецифических опухолеассоциированных антигенов. Одним из таких потенциальных биомаркеров является фрагмент цитокератина 19 CYFRA 21-1. По данным литературы, диагностическая чувствительность измерения концентрации CYFRA 21-1 при АК не превышает 75% [3]. Оценки диагностической информативности измерения уровня этого антигена при ранних стадиях АК не проводилось.

На протяжении последних десятилетий активно изучаются перспективы использования различных компонентов опухолевого метаболизма в диагностике АК. Хемокины – участники опухолеассоциированного воспаления (CXCL5, CXCL8) интенсивно экспрессируются клетками опухоли и ее микроокружения. Для реализации метаболических эффектов хемокины взаимодействуют с рецепторами CXCR1 и CXCR2 на поверхности лейкоцитов периферической крови [4].

Наряду с этим характерной особенностью злокачественных новообразований является их инвазивный рост. Существенную роль в инвазии опухоли играют компоненты межклеточного матрикса, в частности, гиалуроновая кислота (ГК), взаимодействуя с рецептором CD44v6 на поверхности клеток опухоли и лейкоцитов крови, она способствует инвазии и диссеминации опухолевых клеток.

В литературе есть указания на существенный рост уровня хемокинов CXCL5, CXCL8 и ГК в крови пациентов с раком легкого. Однако в них не учитывалась стадия и гистологический подтип заболевания [5, 6]. Определение концентрации рецепторов CXCR1, CXCR2 и CD44v6 в крови пациентов с этим заболеванием ранее не проводилось. Отсутствуют данные о диагностической эффективности измерения уровня этих соединений при раке легкого, в частности, АК.

Целью работы явилось определить диагностическую информативность определения концентрации хемокинов CXCL5, CXCL8, ГК и их рецепторов CXCR1, CXCR2 и CD44v6 в крови пациентов с I стадией АК.

Материал и методы. Обследовано 27 пациентов с I стадией АК при поступлении в стационар ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» с 2019 по 2021 г. В качестве группы сравнения обследовано 42 человека без проявлений онкопатологии.

Концентрация хемокинов CXCL8, CXCL5 и ГК в сыворотке крови пациентов определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА). Определение концентрации CYFRA 21-1 в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА). Долю гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов, снабженных рецепторами CXCR1 и CXCR2, CD44v6 и среднюю интенсивность флюоресценции комплексов антитело/рецептор (MFI), пропорциональную плотности расположения рецепторов на мембране, определяли методом проточной цитометрии с использованием цитофлуориметра Navios (Beckman Coulter, США).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США). Рассчитывались медиана (Me) и

интерквартильный размах (25% - 75%). Сравнения в анализируемых группах осуществлялись с применением U-критерия Манна-Уитни.

Оценку диагностической информативности лабораторных тестов проводили на основании построения кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительного результата (ROC–анализ). Рассчитывались оптимальные пороговые значения, диагностическая специфичность (ДС) и чувствительность (ДЧ) тестов. При всех видах статистического анализа критерий значимости принимали равным 5%.

Результаты. Концентрация хемокина CXCL8 в крови пациентов с I стадией АК выше по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,05$) (таблица 1). MFI CXCR1 в гранулоцитах, лимфоцитах и моноцитах и доля лимфоцитов с этим рецептором в крови пациентов с I стадией АК существенно превышает таковую здоровых людей ($p < 0,05$). Доля лимфоцитов, снабженных этим рецептором, и MFI CXCR2 в моноцитах крови пациентов с I стадией АК выше по сравнению со здоровыми людьми. Доля гранулоцитов и моноцитов, снабженных CD44v6, в крови пациентов с АК I стадии выше, чем у здоровых людей, в 1,1 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,05$). Концентрация ГК в сыворотке крови пациентов в 2,5 раза превышает таковой в группе сравнения. Уровень CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК I стадии практически вдвое выше, чем в крови здоровых людей ($p < 0,05$).

Таблица 1 – Уровень CXCL5, CXCL8, CXCR1, CXCR2 и ГК в крови пациентов с АК I стадии

Показатель	Здоровые люди	Стадия I
CXCL8, *10 ⁻² мкг/л	8,9 [4,8; 16,8]	19,9 ¹ [13,9; 44,3]
MFI CXCR1, гранулоциты	20,1 [9,9; 27,6]	32,1 ¹ [23,9; 44,2]
CXCR1, лимфоциты, %	4,6 [2,2; 8,3]	13,1 ¹ [5,3; 21,3]
MFI CXCR1, лимфоциты	1,8 [1,6; 2,2]	3,0 ¹ [2,4; 13,2]
MFI CXCR1, моноциты	2,2 [2,0; 2,7]	2,7 ¹ [2,6; 3,3]
CXCR2, лимфоциты, %	9,5 [6,6; 12,6]	16,5 ¹ [10,3; 19,1]
MFI CXCR2, моноциты	13,4 [12,3; 17,1]	23,4 ¹ [15,0; 32,2]
CD44v6, гранулоциты, %	3,2 [1,2; 4,1]	3,5 ¹ [2,5; 7,6]
CD44v6, моноциты, %	1,9 [1,6; 2,3]	2,9 ¹ [1,8; 8,5]
ГК, мкг/л	9,0 [7,7; 18,0]	22,4 ¹ [15,1; 24,6]
CYFRA 21-1, мкг/л	1,4 [1,3; 2,0]	2,7 ¹ [2,0; 3,7]

Примечание: ¹ – достоверные отличия уровня показателей в крови пациентов с I стадией АК по сравнению со здоровыми людьми

Полученные результаты анализа уровня лабораторных показателей в крови пациентов с АК I стадии и здоровых людей послужили основанием для вовлечения их в ROC-анализ. Диагностическая чувствительность определения уровня CXCL8 в сыворотке крови и его рецептора CXCR1 в лейкоцитах пациентов с АК I стадии варьировала от 70,4 до 76% и уступала таковой определения концентрации CYFRA 21-1 (85,2%). Наряду с этим чувствительность измерения MFI CXCR1 в лейкоцитах пациентов оказалась 74,1 – 83,3%% и была выше, чем у CYFRA 21-1 (71,4%). Чувствительность определения MFI CXCR2 в моноцитах пациентов с I стадией АК для отличия их от здоровых людей также уступала таковой измерения уровня CYFRA 21-1 в крови (таблица 2). Специфичность этого теста, напротив, была выше по сравнению с CYFRA 21-1. Диагностическая информативность измерения доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, и доли гранулоцитов с CD44v6 уступала таковой CYFRA 21-1.

Таблица 2 – Диагностические параметры определения уровня CXCR1, CXCR2, CXCL8 и ГК в крови пациентов с АК I стадии

Показатель	АК / здоровые люди			
	ПЗ	ДЧ, %	ДС, %	AUC
CXCL8, *10 ⁻² мкг/л	17,4	70,4	83,3	0,759
MFI CXCR1, гранулоциты	27,1	72,8	76,2	0,831
CXCR1, лимфоциты, %	5,9	72,0	69,0	0,821
MFI CXCR1, лимфоциты	47,5	77,5	74,1	0,824
MFI CXCR1, моноциты	2,8	76,0	80,0	0,851
MFI CXCR2, моноциты	20,9	70,8	90,5	0,860
CXCR2, лимфоциты, %	11,0	72,0	64,3	0,810
CD44v6, гранулоциты, %	3,4	73,1	66,6	0,725
CD44v6, моноциты, %	2,3	69,2	76,2	0,746
ГК, мкг/л	13,6	96,3	71,1	0,921
CYFRA 21-1, мкг/л	1,8	85,2	71,4	0,804

Примечание – ПЗ – пороговое значение, ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, AUC – площадь под ROC-кривой.

Диагностическая чувствительность определения ГК в крови пациентов с I стадией АК при пороговом значении 13,6 мкг/л была на 11,1% выше, чем у CYFRA 21-1, при сохранении той же специфичности (71,4%) (таблица 2).

Полученные результаты свидетельствуют, что диагностическая информативность определения ГК в сыворотке крови при I стадии АК превосходит эффективность измерения уровня CYFRA 21-1 в крови пациентов.

Это дает основания рекомендовать этот показатель к использованию его в качестве биомаркера I стадии АК.

Список литературы

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung [et al.] // *CA Cancer j. clin.* - 2021. - Vol.71, № 3. - P. 209–249.
2. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients / B.-Y. Wang [et al.] // *J. of cancer res. and clin. oncol.* – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 43–52.
3. Late detection of lung cancer [Электронный ресурс]. – 2014. – URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70371-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70371-7/fulltext) (дата обращения 04.10.2022).
4. CYFRA 21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: A meta-analysis / L. Fu [et al.] // *Int. j. biol.* – 2019. – Vol. 34, № 3. – P. 251–261.
5. 11. Ha, H. Role of the CXCL8-CXCR1/2 Axis in Cancer and Inflammatory Diseases / H. Ha, B. Debnath, N. Neamati // *Theranostics.* – 2017. Vol. 7, № 6. – P. 1543–1588.
6. 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.