

12. Togher K. L., Treacy E., O'Keeffe G. W., Kenny L. C. Maternal distress in late pregnancy alters obstetric outcomes and the expression of genes important for placental glucocorticoid signalling *Psychiatry Res.* 2017; 255:17-26.

## **ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЛЕКСА ХЕМОКИНА CXCL5 И ЕГО РЕЦЕПТОРА CXCR2 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО**

**Таганович А.Д.<sup>1</sup>, Ковганко Н.Н.<sup>1</sup>, Прохорова В.И.<sup>2</sup>, Державец Л.А.<sup>2</sup>, Колб А.В.<sup>1</sup>, Мурашко Д.И.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск;

<sup>2</sup> Государственное учреждение «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», аг. Лесной, Минский район, Республика Беларусь

Пятилетняя выживаемость пациентов с первой стадией аденокарциномы легкого (АК) составляет 70% в отличие от второй стадии, где она уже не превышает 40%. Приоритетным направлением для выявления АК легкого на ранних стадиях, когда клиническая симптоматика еще отсутствует, является определение биомаркеров этого заболевания в ходе проведения скрининговых исследований.

Помимо опухолевой ткани провоспалительные цитокины и их рецепторы продуцируются клетками крови и обнаруживаются в кровотоке уже в начале опухолевого процесса. Предполагается, что они могут быть перспективным инструментом для обнаружения рака легкого в начальной стадии, а также помочь в определении развития этого заболевания [1,2].

Результаты ранее проведенных нами исследований позволили продемонстрировать изменение в крови уровня цитокинов CXCL5 и CXCL8, их рецепторов CXCR1 и CXCR2 на поверхности клеток у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Установлена их связь с характеристиками опухолевого процесса, рассчитана диагностическая эффективность их определения при этом заболевании, которая в ряде случаев превысила таковую для классических маркеров [3].

Целью работы явилась разработка панели, включавшей результаты определения в сыворотке крови концентрации хемокина CXCL5, его рецептора CXCR2 в клетках лейкоцитарного ряда, а также уровня CYFRA 21-1 (фрагмента цитокератина-19), С-реактивного белка в сыворотке крови, способных повысить эффективность их использования в диагностике аденокарциномы легкого.

Обследован 91 пациент (61 мужчина и 30 женщин) при поступлении их в стационар ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», у которых впервые диагностирована АК. Средний возраст пациентов составил  $56 \pm 22,5$  лет. Преобладающей локализацией была

опухоль нижней доли (63,1%) левого легкого (55,3%). В качестве группы контроля обследованы 36 человек (12 мужчин и 24 женщины) без онкопатологии на момент обследования и в анамнезе в возрасте 55±12 лет. Дополнительная группа сравнения включала результаты обследования 13 пациентов (8 мужчин и 5 женщин) с доброкачественной опухолью легкого – гамартомой. Средний возраст их составлял 57±9 лет.

Кровь из локтевой вены собирали натошак в вакутайнер с ЭДТА-К2. Определение концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови проводили на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Rosche Diagnostics GmbH, Германия), использующем принцип электрохемилюминесценции. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) измеряли, используя биохимический анализатор AU680 (Beckman Coulter, США). Определение концентрации хемокина CXCL5 в сыворотке крови пациентов с НМКРЛ и здоровых людей проводилось с помощью ИФА-наборов Fine Test (КНР) на автоматическом ИФА-анализаторе Brio (Seac, Италия). Определение оптической плотности ИФА-наборов проводилось при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620 нм на планшетном фотометре Sirio (Seac, Италия). Концентрацию рецептора CXCR2 в клетках крови и плотность их локализации в одной клетке (показатель интенсивности флюоресценции MFI) определяли, используя проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США).

Результаты исследования показали, что диагностическая эффективность определения отдельно концентрации CYFRA 21-1, хемокина CXCL5, MFI CXCR2 в лимфоцитах или СРБ при сравнении пациентов с ранними стадиями (I-II ст.) АК со здоровыми людьми составила 74,7%, 71,3%, 69,0% и 73,6% соответственно. Диагностическая эффективность их использования для рассчитанных пороговых значений в дифференциальной диагностике ранних стадий аденокарциномы в случае раздельного определения была 65,6%, 64,1%, 67,2% и 70,3%, соответственно. Использование отдельных показателей для дифференцировки ранних (I-II) и поздних (III-IV) стадий также характеризовалось относительно невысокими значениями диагностической эффективности: 76,9%, 72,5%, 71,4% и 75,8%, соответственно.

Для повышения диагностической ценности вышеназванные параметры в крови вовлекались в логистический регрессионный анализ. В результате для их комплекса было разработано уравнение:

$$Y = \frac{\exp(-7,374 + 0,049 \times X1 + 0,208 \times X2 + 0,857 \times X3 + 0,507 \times X4)}{1 + \exp(-7,374 + 0,049 \times X1 + 0,208 \times X2 + 0,857 \times X3 + 0,507 \times X4)}$$

В данном уравнении X1, X2 и X3 - уровень CYFRA 21-1, CXCL5 и С-реактивного белка в сыворотке крови; X4 - MFI CXCR2 в лимфоцитах крови.

В случае сравнения пациентов с I-II стадиями АК и здоровых людей пороговое значение (Y) было  $\geq 0,281$ . В случае сравнения ранних стадий АК и гамартомы пороговое значение для результата уравнения ожидаемо было несколько выше и составило  $\geq 0,307$ . Последнее значение в практической деятельности онкологов представляется более ценным. Диагностическая специфичность для него составила 92,3%, диагностическая чувствительность – 84,3%, суммарная диагностическая эффективность – 85,9%. Использование уравнения для сравнения ранних и поздних стадий АК показало пороговое значение (Y)  $\geq 0,483$ . Диагностическая специфичность его использования для разграничения стадий заболевания равнялась 86,3%, чувствительность – 82,5%, диагностическая эффективность – 84,6%. Таким образом, пороговые значения результатов регрессионного уравнения, присущие только ранним стадиям АК, оказались  $0,307 \leq Y \leq 0,483$ . Использование этого интервала для диагностики ранних стадий демонстрирует высокую вероятность истинно положительного результата – 97,9% и, соответственно, низкую вероятность ложноположительных результатов, что существенно улучшает использование с этой целью «классических» биомаркеров.

Заключение: в результате проведенного исследования разработано регрессионное уравнение, использующее комбинацию из значений четырех маркеров для диагностики начальной фазы развития АК, позволившее увеличить диагностическую эффективность теста при выявлении ранних стадий этого заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012/ Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. – Int. J. Cancer. 2015. – Vol. 136, № 5. - E359–386.
2. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology/ Molina R., Auge J.M., Bosch X. et al – Tumor Biol. 2009. - Vol. 30, № 3. - P. 121–129.
3. Хемокины CXCL5, CXCL8 и их рецепторы CXCR1, CXCR2 – потенциальные биомаркеры немелкоклеточного рака легкого/ Таганович А.Д., Ковганко Н.Н., Прохорова В.И. и др. – Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2020 – Т. 9, № 3. - С. 252-271.