

ПОКАЗАТЕЛИ СЕМЕЙСТВА ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА В ТКАНИ ЛЕГКОГО БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Д. А. Харагезов, В. А. Бандовкина[✉], Н. Д. Черярина, Ю. А. Погорелова, Ю. Н. Лазутин, А. Г. Милакин, И. А. Лейман, О. Н. Статешный

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить содержание IGF и их белков-переносчиков в тканях легкого больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19.

Пациенты и методы. В исследование включены 60 больных с гистологически подтвержденным НМРЛ стадии T₁₋₃N₀M₀, проходивших лечение в торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2020 по 2021 гг. В контрольную группу вошли 30 больных раком легкого с бессимптомными или легкими случаями COVID-19 (15 мужчин и 15 женщин), в основную группу – 30 больных (15 мужчин и 15 женщин), перенесших болезнь в тяжелой или среднетяжелой форме. Средний возраст больных составил 59,11 ± 2,89 года, значимых отличий между контрольной и основной группами не отмечали. Перед началом исследования от участников было получено письменное информированное согласие, одобренное советом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Количественную оценку содержания в ткани опухоли, перифокальной зоне и линии резекции IGF-I, IGF-II и IGFBP-1,2,3 выполняли методом иммуноферментного анализа (ИФА методом (Mediagnost, Германия)). Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10, значение $p < 0,05$ рассматривалось как показатель статистической значимости.

Результаты. У больных основной группы, по сравнению с контрольной группой, вне зависимости от пола, в образцах опухоли и линии резекции уровень IGF-I и IGF-II был выше в среднем в 1,5–2,2 раза, а IGFBP-1 в опухоли был ниже в 1,3 раза у мужчин и в 5 раз у женщин. Соотношение IGF и IGFBP-1-3 у больных контрольной группы в ткани перифокальной зоны изменялись в сторону показателей ткани опухоли. В основной группе у мужчин IGF/IGFBP-1-3 оказались ниже или не отличались от условно интактной ткани, а у женщин повышались, как и в ткани опухоли.

Заключение. Повышение соотношения IGF и белков-переносчиков в ткани опухоли больных основной группы свидетельствовало об избыточном накоплении в ней IGF, что может способствовать более агрессивному росту злокачественной опухоли. Наиболее выраженные нарушения в системе инсулиноподобных факторов роста мы обнаружили в ткани опухоли и интактного легкого больных, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой форме.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, COVID-19, IGF-I, IGF-II, IGFBP

Для корреспонденции:

Бандовкина Валерия Ахтияровна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 6 от 17.02.2022 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Лазутин Ю. Н., Милакин А. Г., Лейман И. А., Статешный О. Н. Показатели семейства инсулиноподобных факторов роста в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1):23-33. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-3>, <https://elibrary.ru/gwlsqd>

Статья поступила в редакцию 19.08.2022; одобрена после рецензирования 09.01.2023; принята к публикации 06.03.2023.

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Лазутин Ю. Н., Милакин А. Г., Лейман И. А., Статешный О. Н., 2023

INDICES OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS FAMILY IN THE LUNG TISSUE OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER COVID-19 OF VARIOUS SEVERITY

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, D. A. Kharagezov, V. A. Bandovkina[✉], N. D. Cheryarina, Yu. A. Pogorelova, Yu. N. Lazutin, A. G. Milakin, I. A. Leyman, O. N. Stateshny

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
✉ valerryana@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. An analysis of levels of IGF and their carrying proteins in lung tissues of cancer patients depending on the severity of the previous COVID-19 infection.

Patients and methods. The study included 60 patients with histologically verified non-small cell lung cancer (NSCLC) $T_{1-3}N_xM_0$ receiving treatment at the Thoracic Department, National Medical Research Centre for Oncology, in 2020–2021. The control group included 30 NSCLC patients after asymptomatic or mild COVID-19 disease (15 males and 15 females); the main group included 30 (15 men and 15 women) patients after severe or moderate to severe COVID-19 infection. The mean age of patients was 59.11 ± 2.89 years; no significant differences were noted between the control and main groups. All participants gave their informed consent prior to the study approved by the Ethics Committee of National Medical Research Centre for Oncology. Qualitative assessment of IGF-I, IGF-II and IGFBP-1,2,3 levels in the tissues of the tumor, peritumoral area and resection line were measured by ELISA (Mediagnost, Germany). The statistical analysis was performed in the Statistica 10 program, the differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Regardless of the gender, levels of IGF-I and IGF-II in tumor and resection line samples in patients of the main group were higher than in the control group on average by 1.5–2.2 times, and IGFBP-1 in the tumor was lower by 1.3 times in men and by 5 times in women. The ratio of IGF and IGFBP-1-3 in patients of the control group in perifocal tissues changed towards the parameters in the tumor tissue. IGF/IGFBP-1-3 in men of the main group were lower or did not differ from the indices in the intact tissue, while in women they increased, similarly to the tumor tissue.

Conclusion. An increase in the ratio of IGF and carrier proteins in the tumor tissue of patients in the main group indicated an excessive accumulation of IGF in it, which may contribute to more aggressive growth of malignant tumors. The most pronounced disorders in the system of insulin-like growth factors were found in the tissues of the tumor and intact lung of patients with previous severe and moderate to severe COVID-19.

Keywords:
non-small cell lung cancer, COVID-19, IGF-I, IGF-II, IGFBP

For correspondence:

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>
SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

The work followed the ethical principles set forth by the Helsinki Declaration of the World Medical Association (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013). The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 6 of 02/17/2022). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kit O. I., Frantsiyants E. M., Kharagezov D. A., Bandovkina V. A., Cheryarina N. D., Pogorelova Yu. A., Lazutin Yu. N., Milakin A. G., Leyman I. A., Stateshny O. N. Indices of insulin-like growth factors family in the lung tissue of patients with non-small cell lung cancer after COVID-19 of various severity. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1): 23-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-3>, <https://elibrary.ru/gwlsqd>

The article was submitted 19.08.2022; approved after reviewing 09.01.2023; accepted for publication 06.03.2023.

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. новая коронавирусная инфекция (COVID-19) молниеносно распространилась по миру, вызвала более 105 миллионов случаев заболевания и более 2,3 миллиона смертей [1]. Разрушение клеток легких, вызванное инфекцией COVID-19, запускает локальный иммунный ответ, рекрутируя макрофаги и моноциты, высвобождая хемокины и провоспалительные цитокины, тем самым запуская адаптивные иммунные ответы Т- и В-лимфоцитов [2]. У большинства пациентов с COVID-19 рекрутированные клетки очищают легкие от инфекции, затем иммунный ответ снижается, и больные переносят заболевание бессимптомно или в легкой форме, не требующей госпитализации. Напротив, некоторые пациенты имеют тяжелое течение заболевания и даже погибают. При этом часто ухудшение состояния связано с необузданным воспалительным повреждением, вызванным цитокиновым штормом, неконтролируемым иммунным ответом, ведущим к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [3; 4]. Кроме того, имеются данные о том, что у пациентов, перенесших COVID-19 с тяжелым течением, наблюдается значительный транскрипционный сдвиг, включая гены семейства рецепторов G-связанных белков, *DNAJB1*, *IGF*, *EGFR* и *HDGF*, который может привести к ремоделированию тканей, митохондриальной дисфункции, серьезным системным нарушениям [1; 2].

Среди всех видов рака во время пандемии больные раком легкого представляют особый интерес, поскольку легкие являются органами, наиболее вовлеченными в начальный очаг инфекции, с высоким риском пневмонии и, в тяжелых случаях ОРДС, часто с необратимым рубцеванием легочной ткани и респираторными проблемами, сохраняющимися в значительной степени после выздоровления [2; 4]. Фактически, рак легкого является одним из наиболее частых видов рака среди больных COVID-19, благодаря местному нарушению иммунитета [5; 6].

Известно, что нейроэндокринная система играет важную роль в регуляции иммунных реакций [7]. Стероидные и пептидные гормоны, факторы роста, включая инсулиноподобные факторы, синтезируются и секретируются различными иммунными клетками, и способны модулировать гуморальный и клеточный иммунный ответ путем стимуляции и пролиферации иммунокомпетентных клеток [8].

Определение важной роли компонентов семейства инсулиноподобных факторов роста (IGF) в канцерогенезе ряда опухолей, включая рак легкого, основано на многочисленных эпидемиологических и доклинических исследованиях, экспериментах *in vivo* и *in vitro* и попытках применения препаратов, влияющих на ось IGF [9; 10]. Известно, что при раке легкого изменяется копияность генов, ответственных за регуляцию апоптоза, пролиферацию, репарацию ДНК, а также экспрессию ряда факторов роста [11].

Предыдущие исследования подтвердили активность IGF в легочной ткани. Другими словами, передача сигналов IGF играет существенную роль в патологии легких. Нарушение регуляции оси IGF было продемонстрировано на всех стадиях канцерогенеза легких, начиная от диспластических поражений бронхиального эпителия и заканчивая запущенными формами рака. Кроме того, показано, что IGF-I вовлечен в различные заболевания, включая нарушения обмена веществ, врожденные нарушения, воспаление, фиброз, рак, острое повреждение легких и ОРДС. Дополнительные исследования показали, что высокая экспрессия IGF-I и IGF-II, а также aberrации IGFBP-3 связаны с плохим прогнозом, метастазами и прогрессированием злокачественных заболеваний [11; 12]. IGF-I является биомаркером у пациентов с повреждением легких, вызванным гипероксией. Уровни IGF-I повышены в образцах биопсии легких при ОРДС по сравнению с таковыми у здоровых людей [11]. Было обнаружено, что сывороточные уровни IGF-I и белка, связывающего фактор роста-3 (IGFBP-3), повышены у пациентов с ранним респираторным дистресс-синдромом, когда происходит повреждение клеток эпителия и их смерть. Однако их уровень был низким на поздних стадиях ОРДС [13]. В проспективном исследовании случай-контроль было показано, что исходные уровни IGF-I и IGFBP-3 в плазме были значительно ниже в случаях ОРДС, чем в контроле [14]. Среди случаев ОРДС уровни IGF-I и IGFBP-3 были ниже у пациентов, которые не выжили, чем у выживших, и обе группы были отрицательно связаны с риском 60-дневной смертности [14].

Хотя роль IGF-I при COVID-19 до конца не определена, известно, что он модулирует опосредованное гриппом А поражение легких у крыс [15]. Повышенные концентрации воспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF-α, рассматриваются в качестве одной из основных причин ОРДС у пациентов, инфицированных COVID-19. Поэтому эффективное

подавление цитокинового шторма важно для предотвращения ухудшения состояния и снижения смертности от COVID-19 [3]. Предполагается, что больные раком легких подвержены более высокому риску этой тяжелой формы COVID-19 [5; 6]. Недавние исследования показали, что уровень смертности больных раком легких выше, чем у населения в целом при заражении COVID-19 [16].

Правильность назначения лечения у больных немелкоклеточным раком легкого зависит от точной гистологической классификации опухоли, анализа специфических маркеров и генетических мутаций, что позволяет выбирать наиболее эффективный индивидуальный метод терапии, исключая применение эмпирического лечения и связанного с ним риска побочных явлений [11; 12].

Учитывая роль системы IGF в развитии легких и ее участие в иммунных реакциях, оценка уровней IGF и связывающих их белков может дополнительно пролить свет на механизмы, лежащие в основе патогенеза рака легкого на фоне COVID-19.

Цель исследования: изучение системы инсулиноподобных факторов роста и их белков-переносчиков в тканях легкого больных НМРЛ в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Перед началом исследования от участников было получено устное и письменное информированное согласие, одобренное советом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. В исследование были включены мужчины и женщины (всего – 60 человек) с гистологически или цитологически подтвержденной стадией $T_{1-3}N_xM_0$ НМРЛ, рабочим статусом ECOG (PS) ≤ 2 , адекватной функцией органов на основании стандартных лабораторных тестов, включая общий анализ крови, биохимию сыворотки и коагулограмму. Основными критериями исключения были предшествующее лечение НМРЛ, сахарного диабета II типа, поскольку это могло повлиять на уровни IGF, и другие сопутствующие новообразования за последние пять лет, за исключением немеланомных карцином кожи. Стадию определяли по классификации TNM. Поэтапное обследование включало компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, брюшной полости и головного мозга. Сканирование костей было выполнено на основании симптомов. Все больные были обследованы до начала лечения.

В контрольную группу вошли 30 больных раком легкого с бессимптомными или легкими случаями COVID-19 (15 мужчин и 15 женщин), в основную группу – 30 больных (15 мужчин и 15 женщин), перенесших болезнь в тяжелой или среднетяжелой форме. Средний возраст больных составил $59,11 \pm 2,89$ года, значимых отличий между контрольной и основной группами не отмечали.

Согласно рекомендациям, ПЦР мазок из носоглотки на COVID-19 был получен у всех пациентов. Критерии отбора включали пациентов обоего пола, возраст – старше 18 лет, отсутствие наркотической или алкогольной зависимости. Кроме того, были исключены пациенты с известным предшествующим воспалительным состоянием. Достоверных различий между группами по половому признаку не было.

Количественную оценку содержания IGF-I, IGF-II и IGFBP-1,2,3 выполняли ИФА методом (Mediagnost, Германия).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10. Нормальность оценивали с помощью методов Колмогорова–Смирнова, различия между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как показатель статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прежде всего, представляло интерес изучение ткани легкого не затронутого злокачественным процессом – условно интактная ткань (линия резекции). Результаты представлены в таблице 1. В контрольной группе имели место различия в содержании некоторых факторов системы IGF в интактной ткани легкого между мужчинами и женщинами. Так у мужчин был в 2,6 раза выше уровень IGF-I, в 2 раза выше уровень IGFBP-1, а у женщин выше в 1,4 раза был уровень IGF-II. Разницы в содержании IGFBP-2 и IGFBP-3 обнаружено не было.

В интактной ткани легкого больных основной группы найдено статистически значимое увеличение относительно показателей в контрольной группе уровня IGF-I и IGF-II: у мужчин – в 1,6 раза и 1,8 раза соответственно, у женщин – в 2,2 раза и 1,8 раза соответственно. При этом сохранялось более высокое содержание у мужчин IGF-I, а у женщин – IGF-II. Из изученных белков-переносчиков

отличие между контрольной и основной группами найдено только для IGFBP-2: увеличение в 1,3 раза у мужчин и в 1,9 раза у женщин.

Далее была изучена ткань опухоли. Установлено, что в ткани опухоли контрольной группы мужчин и женщин уровень IGF-I был выше показателей в соответствующей условно интактной ткани в 1,5 раза и 1,9 раза соответственно, а IGF-II – в 1,5 раза и 2,1 раза соответственно. Сниженным оказался уровень белков-переносчиков: IGFBP-1 в 1,75 раза у мужчин, IGFBP-2 – в 1,4 раза у мужчин и в 2,2 раза у женщин и IGFBP-3 в 1,6 раза у мужчин и в 6,4 раза у женщин.

В ткани опухоли основной группы также найдено повышение уровня IGF-I у мужчин и женщин относительно соответствующей интактной ткани в 1,6 раза и 1,3 раза соответственно, IGF-II – в 1,6 раза и 2 раза соответственно. Уровень IGFBP-1 у мужчин был ниже в 2 раза относительно соответствующей интактной ткани, у женщин – в 6 раз. Уровень IGFBP-2 был ниже только у женщин в 3,3 раза, а IGFBP-3 и у мужчин в 1,7 раза, и у женщин в 4,4 раза. При этом также сохранялось более высокое содержание у мужчин IGF-I, а у женщин – IGF-II.

Оказалось, что в образцах опухоли у мужчин основной группы уровень IGF-I и IGF-II был выше, чем в контрольной группе в 1,7 раза и в 2 раза соответственно, на фоне повышенного в 2,1 раза IGFBP-2 и отсутствия значимых изменений уровней других связывающих белков, тогда как у женщин основной группы в образцах опухоли, по сравнению с контрольной, оказался повышенным уровень IGF-I и IGF-II в 1,5 раза и в 1,7 раза соответственно, но снижен IGFBP-1 в 5 раз.

Перифокальная зона опухоли (п/з) – это своеобразная буферная область между опухолью и условно непораженной тканью легкого. Создается впечатление, что отдельные абсолютные показатели семейства инсулиноподобных факторов роста и их белков-переносчиков в ткани перифокальной зоны у больных обоего пола контрольной и основной групп более приближены к значениям в ткани опухоли, чем в линии резекции. Так, у пациентов обоего пола контрольной группы уровень IGF-I и IGF-II в перифокальной зоне был выше в среднем в 1,3–1,7 раза, по сравнению с условно интактной тканью; по сравнению с показателями в опухоли не имели значимых отличий у мужчин, а у женщин IGF-II оказался ниже в 1,4 раза. Содержание белков переносчиков в перифокальной зоне у мужчин контрольной группы оказалось ниже в среднем в 1,6 раза чем в линии

резекции, у женщин IGFBP-2 и IGFBP-3 были ниже в 1,4 раза и в 6,9 раза соответственно, но при этом все показатели белков переносчиков значимо не отличалось от опухоли и только IGFBP-2 у женщин был выше в 1,5 раза. У больных основной группы ситуация оказалась иной: у мужчин в п/з уровень IGF-II и IGFBP-1 оказался выше чем в линии резекции, но ниже IGF-II и выше IGFBP-1, чем в опухоли, тогда как показатели IGF-I и остальных белков переносчиков у мужчин основной группы не отличались от линии резекции. У женщин основной группы в п/з содержание IGF-II было ниже, чем в линии резекции и опухоли, все белки-переносчики оказались в большем количестве в линии резекции, а IGF-I не имел значимых отличий от показателей в условно интактной ткани и в опухоли.

Особый интерес представляло соотношение IGF к белкам переносчикам, с одной стороны демонстрирующее биологическую доступность изучаемых факторов роста, а с другой стороны указывающее на возможные превалирующие биологические эффекты IGFBP (табл. 2).

При изучении показателей соотношения инсулиноподобных факторов роста и белков-переносчиков в интактной ткани всех больных раком легкого были найдены половые отличия. Так, показатели IGF-I/IGFBP-2 и IGF-I/IGFBP-3 у женщин были ниже, чем у мужчин в контрольной группе в 2,3 раза и 4 раза соответственно, а в основной группе в среднем в 2,3 раза, IGF-II/IGFBP-1 и IGF-II/IGFBP-2, напротив, выше: в контрольной группе в 2,7 раза и 1,6 раза соответственно, в основной группе IGF-II/IGFBP-1 выше в 1,8 раза; тогда как IGF-I/IGFBP-1 и IGF-II/IGFBP-3 не имели достоверных отличий в контрольной группе и IGF-I/IGFBP-1, IGF-II/IGFBP-2 и IGF-II/IGFBP-3 – в основной группе.

Вместе с тем, большинство рассчитанных коэффициентов в интактной ткани, за исключением IGF-I/IGFBP-2 и IGF-II/IGFBP-2, были выше у больных основной группы по сравнению с контрольной. Так, в интактной ткани мужчин основной группы, уровень IGF-I/IGFBP-1, IGF-I/IGFBP-3, IGF-II/IGFBP-1 и IGF-II/IGFBP-3 был выше относительно показателей в соответствующей контрольной группе в среднем в 1,9 раза. В интактной ткани женщин уровень IGF-I/IGFBP-1, IGF-I/IGFBP-3, IGF-II/IGFBP-1 и IGF-II/IGFBP-3 был выше относительно показателей в соответствующей контрольной группе в 1,7–3,3 раза.

Очевидно, что в ткани опухоли также возникал диссонанс между уровнем IGF и белками-перено-

счиками, так как в образцах опухоли содержание факторов роста повышалось, а белков, за редким исключением (IGFBP-2 у мужчин основной группы и IGFBP-1 у женщин контрольной группы), напротив, снижалось. Причем это касалось ткани опухоли больных обеих групп. В ткани опухоли больных мужчин и женщин контрольной группы все изученные

коэффициенты значимо превосходили аналогичные значения в соответствующих интактных тканях. У мужчин уровень IGF-I/IGFBP-1, IGF-I/IGFBP-2, IGF-I/IGFBP-3, IGF-II/IGFBP-1, IGF-II/IGFBP-2 и IGF-II/IGFBP-3 был выше более чем в 2 раза, у женщин – в 1,8 раза, 4,6 раза, 15 раза, 1,9 раза, 5 раза и 14,3 раза соответственно. При этом в ткани опухоли женщин кон-

Таблица 1. Содержание инсулиноподобных факторов роста и их белков переносчиков в тканях легкого больных НМРЛ в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19

Группы	Пол	IGF-I нг/г тк	IGF-II нг/г тк	IGFBP-1 нг/г тк	IGFBP-2 нг/г тк	IGFBP-3 нг/г тк
Ткань линии резекции						
Контрольная	Мужчины	9,6 ± 0,75 $p^1 = 0,0000$	6,7 ± 0,57 $p^1 = 0,0000$	0,35 ± 0,04 $p^1 = 0,0000$	22,8 ± 1,28	226,9 ± 14,8
	Женщины	3,7 ± 0,31	9,4 ± 0,83	0,18 ± 0,02	20,3 ± 1,78	296,7 ± 21,3
Основная	Мужчины	14,9 ± 1,18 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	11,8 ± 1,1 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	0,3 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$	30,4 ± 2,3 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	204,4 ± 15,8 $p^1 = 0,0000$
	Женщины	8,3 ± 0,64 $p^2 = 0,0000$	16,7 ± 1,3 $p^2 = 0,0000$	0,24 ± 0,02	39,3 ± 2,5 $p^2 = 0,0000$	255,8 ± 19,4
Ткань опухоли						
Контрольная	Мужчины	14,1 ± 1,8 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	9,8 ± 1,9 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,2 ± 0,03 $p^3 = 0,0000$	16,1 ± 1,5 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	142,2 ± 30,7 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$
	Женщины	7,1 ± 1,3 $p^3 = 0,0000$	19,7 ± 1,4 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,2 ± 0,03	9,3 ± 2,6 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	46,2 ± 2,5 $p^3 = 0,0000$
Основная	Мужчины	24,4 ± 3,4 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	19,3 ± 2,4 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,15 ± 0,01 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	33,1 ± 2,6 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	123,4 ± 9,2 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$
	Женщины	10,7 ± 1,6 $p^3 = 0,0000$	33,3 ± 2,5 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,04 ± 0,01 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	11,8 ± 1,5 $p^3 = 0,0000$	58,7 ± 5,0 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$
Ткань перифокальной зоны						
Контрольная	Мужчины	12,0 ± 0,94 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	8,6 ± 0,65 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,2 ± 0,03 $p^3 = 0,0000$	16,6 ± 1,2 $p^3 = 0,0000$	135,3 ± 10,0 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$
	Женщины	6,3 ± 0,65 $p^3 = 0,0000$	14,6 ± 1,1 $p^3 = 0,0000$	0,17 ± 0,02	14,2 ± 1,2 $p^3 = 0,0000$	43,3 ± 3,5 $p^3 = 0,0000$
Основная	Мужчины	12,3 ± 1,0	16,8 ± 1,3 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,41 ± 0,03 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	34,5 ± 2,7 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	261,3 ± 21,0 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$
	Женщины	10,3 ± 0,88 $p^2 = 0,0000$	11,5 ± 1,0 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,08 ± 0,009 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	14,2 ± 1,2 $p^3 = 0,0000$	77,9 ± 5,9 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к показателю у женщин в соответствующей группе; ² – к соответствующему показателю в контрольной группе; ³ – к соответствующему показателю в ткани линии резекции; ⁴ – к соответствующему показателю в ткани перифокальной зоны; г тк – грамм ткани.

трольной группы практически все показатели превосходили аналогичные значения в ткани мужчин.

Такая же картина наблюдалась и в ткани опухоли мужчин и женщин основной группы. У мужчин

уровень IGF-I/IGFBP-1, IGF-I/IGFBP-2, IGF-I/IGFBP-3, IGF-II/IGFBP-1, IGF-II/IGFBP-2 и IGF-II/IGFBP-3 был выше в среднем в 1,5–3,3 раза; у женщин значения и разброс оказался шире: в 7,6 раза, 4,3 раза,

Таблица 2. Коэффициенты соотношения инсулиноподобных факторов роста к белкам переносчикам в тканях легкого у больных НМРЛ в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19

Группы	Пол	IGF-I/ IGFBP-1	IGF-I/ IGFBP-2	IGF-I/ IGFBP-3	IGF-II/ IGFBP-1	IGF-II/ IGFBP-2	IGF-II/ IGFBP-3
Ткань линии резекции							
Контрольная	Мужчины	28,0 ± 5,4	0,42 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$	0,04 ± 0,006 $p^1 = 0,0000$	19,6 ± 4,0 $p^1 = 0,0000$	0,29 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$	0,03 ± 0,004
	Женщины	20,7 ± 1,4	0,18 ± 0,009	0,01 ± 0,0007	52,5 ± 3,7	0,46 ± 0,04	0,03 ± 0,001
Основная	Мужчины	49,9 ± 5,7 $p^2 = 0,0000$	0,49 ± 0,07 $p^1 = 0,0000$	0,07 ± 0,01 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	39,7 ± 6,1 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	0,39 ± 0,05	0,06 ± 0,009 $p^2 = 0,0000$
	Женщины	35,0 ± 5,5 $p^2 = 0,0000$	0,21 ± 0,03	0,03 ± 0,001 $p^2 = 0,0000$	69,7 ± 3,4 $p^2 = 0,0000$	0,43 ± 0,03	0,07 ± 0,01 $p^2 = 0,0000$
Ткань опухоли							
Контрольная	Мужчины	70,6 ± 11,4 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,88 ± 0,16 $p^3 = 0,0000$	0,11 ± 0,04 $p^1 = 0,0003$ $p^3 = 0,0000$	49,4 ± 8,5 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,61 ± 0,1 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,07 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$
	Женщины	36,4 ± 9,4 $p^3 = 0,0000$	0,82 ± 0,28 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,15 ± 0,03 $p^3 = 0,0000$	100,0 ± 13,9 $p^3 = 0,0000$	2,3 ± 0,7 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,43 ± 0,04 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$
Основная	Мужчины	165,8 ± 38,0 $p^1 = 0,0006$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,74 ± 0,07 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,2 ± 0,03 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	128,7 ± 9,6 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,58 ± 0,1 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0062$	0,16 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$
	Женщины	267,5 ± 34,8 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,91 ± 0,11 $p^3 = 0,0000$	0,18 ± 0,04 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	832,5 ± 94,1 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	2,9 ± 0,6 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$	0,57 ± 0,02 $p^3 = 0,0000$ $p^4 = 0,0000$
Ткань перифокальной зоны							
Контрольная	Мужчины	61,4 ± 11,9 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,73 ± 0,11 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,09 ± 0,004 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	43,9 ± 7,9 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,52 ± 0,07 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,06 ± 0,004 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$
	Женщины	37,8 ± 7,1 $p^3 = 0,0000$	0,45 ± 0,08 $p^3 = 0,0000$	0,15 ± 0,02 $p^3 = 0,0000$	87,1 ± 13,2 $p^3 = 0,0000$	1,03 ± 0,08 $p^3 = 0,0000$	0,34 ± 0,05 $p^3 = 0,0000$
Основная	Мужчины	30,6 ± 4,4 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,36 ± 0,01 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,05 ± 0,003 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	41,4 ± 1,8 $p^1 = 0,0000$	0,49 ± 0,08 $p^1 = 0,0000$	0,07 ± 0,01 $p^1 = 0,0000$
	Женщины	130,5 ± 19,3 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,73 ± 0,12 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,13 ± 0,009 $p^3 = 0,0000$	145,4 ± 19,7 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,82 ± 0,13 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	0,15 ± 0,01 $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к показателю у женщин в соответствующей группе; ² – к соответствующему показателю в контрольной группе; ³ – к соответствующему показателю в ткани линии резекции; ⁴ – к соответствующему показателю в ткани перифокальной зоны; г тк – грамм ткани.

6 раз, 12 раз, 6,7 раза и 8,1 раза соответственно. При этом в ткани опухоли женщин основной группы практически все показатели (за исключением IGF-I/IGFBP-3) превосходили аналогичные значения в ткани мужчин.

В ткани перифокальной зоны также изменялся баланс между факторами роста и их белками-переносчиками. У мужчин и женщин контрольной группы все коэффициенты соотношения факторов роста к белкам-переносчикам были выше, чем в линии резекции в среднем в 1,7–2,5 раза, только IGF-I/IGFBP-3 и IGF-II/IGFBP-3 у женщин в 15 раз и 11,3 раза соответственно, но при этом у мужчин все коэффициенты не имели значимых отличий от показателей в опухоли, тогда как у женщин за исключением IGF-I/IGFBP-2 и IGF-II/IGFBP-2.

У мужчин основной группы в перифокальной зоне только коэффициенты соотношения первого инсулиноподобного фактора роста к белкам-переносчикам были ниже, чем в линии резекции: IGF-I/IGFBP-1, IGF-I/IGFBP-2, IGF-I/IGFBP-3 в среднем в 1,5 раза, соотношения IGF-II к белкам-переносчикам не имели значимых отличий от показателей в линии резекции. По сравнению с опухолью у мужчин основной группы в перифокальной зоне все коэффициенты соотношения, за исключением IGF-II/IGFBP-2 оказались ниже: IGF-I/IGFBP-1 в 5,4 раза, IGF-I/IGFBP-2 в 2,1 раза, IGF-I/IGFBP-3 в 4 раза, IGF-II/IGFBP-1 в 3,1 раза и IGF-II/IGFBP-3 в 2,3 раза. У женщин основной группы все коэффициенты соотношения в перифокальной зоне оказались выше, чем в линии резекции в 1,9–4,3 раза, но ниже, чем в опухоли в 1,3–5,8 раза.

Оказалось, что у мужчин в основной группе только коэффициенты соотношения первого инсулиноподобного фактора роста к белкам-переносчикам были ниже, чем в группе контроля в среднем в 2 раза, тогда как соотношения IGF-II к белкам-переносчикам не имели значимых отличий. В перифокальной зоне у женщин основной группы, по сравнению с перифокальной зоной контрольной группы были выше IGF-I/IGFBP-1 в 3,5 раза, IGF-I/IGFBP-2 в 1,6 раза, а IGF-II/IGFBP-1 в 1,7 раза, но ниже IGF-II/IGFBP-2 в 1,3 раза и IGF-II/IGFBP-3 в 2,3 раза, только IGF-I/IGFBP-3 не имел значимых отличий.

То есть, при рассмотрении соотношения IGF и их белков-переносчиков у больных контрольной группы показатели в ткани перифокальной зоны оказались ближе к значениям в ткани опухоли. Другая тенденция отмечена в ткани перифокальной зоны

больных основной группы. Так, показатели соотношения IGF и белков-переносчиков у мужчин были ближе к показателям в условно интактной ткани, а у женщин – к значениям в ткани опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что передача сигналов IGF-оси имеет решающее значение для клеточного выживания, пролиферации, антиоксидантной функции и контроля повреждения и гибели клеток в различных органах и тканях, включая легкие [17; 18]. К семейству инсулиноподобных факторов роста принадлежат IGF-I, IGF-II, их рецепторы – IGF-IR и IGF-IIR и белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста – IGFBP-1-6 [19]. Исследования доказали роль передачи сигналов IGF в развитии легких, а также в воспалительных заболеваниях, раке и фиброзе [20; 21]. IGF-I и IGF-II вовлечены в различные физиологические и патофизиологические процессы, включая рост и развитие плода, нарушения обмена веществ, врожденные нарушения, воспаление, фиброз, рак, острое повреждение легких [9]. Также обнаружено, что IGF-II сверхэкспрессирован при некоторых типах рака, что способствует росту и выживанию опухоли. На тканевом уровне IGF-I и IGF-II в основном гиперэкспрессированы при различных типах рака и могут служить митогенным стимулом, паракринным или аутокринным образом, а нарушение регуляции IGF-оси продемонстрировано на всех стадиях канцерогенеза легких [22].

В своем исследовании Shin J. с соавторами (2022) показали, что инфекция COVID-19 нарушает сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста в респираторных, метаболических и эндокринных клетках и тканях [23], в результате чего выявляются нарушения врожденных иммунных функций, такие как хемотаксис нейтрофилов, функции фагоцитарных клеток и рекрутирование воспалительных макрофагов в тканях [24].

Оказалось, что даже условно интактная ткань легкого, взятая на линии резекции имела отличия по исследованным параметрам оси IGF у больных контрольной и основной групп, причем именно у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме в исследованной ткани уровень IGF-I и IGF-II оказался повышенным, а белки-переносчики при этом либо снижались, либо не изменяли свою концентрацию, за исключением IGFBP-2. Этот факт может свиде-

тельствовать о том, что у больных раком легкого под влиянием тяжело перенесенного заболевания COVID-19 меняется микроокружение опухоли. В частности, известно, что стойкое нерегулируемое воспаление в месте повреждения нарушает процесс регенерации и в конечном итоге приводит к формированию фиброза тканей и рубцов [25]. А наблюдательные исследования на людях, проведенные Shin с соавторами (2022), показали, что более высокая базальная экспрессия рецепторов инсулиноподобных факторов роста может быть связана с увеличением возраста легочной ткани у мужчин, а также с такими коморбидными заболеваниями, как ожирение и сахарный диабет 2-ого типа, которые являются хорошо установленными факторами риска тяжести и смертности COVID-19 [23]. Примечательно, что более высокая экспрессия рецепторов IGF и более низкая экспрессия медиаторов сигнального пути IGF/инсулина в значительной степени связаны с неблагоприятными критическими исходами у пациентов с COVID-19 и худшими молекулярными признаками заболевания, такими как повышенный уровень IL-1 и IL-6, повреждением и гибелью клеток [23].

Существует шесть известных типов IGFBP, из которых IGFBP-3 является наиболее исследованным. Одна из хорошо изученных ролей IGFBP включает доставку IGF к клеткам-мишеням в качестве его эндокринной функции. Кроме того, сообщалось о секреции IGFBP-3 в различных тканях, что свидетельствует о его паракринной или аутокринной функции, помимо эндокринной. Роль IGFBP, зависящая от инсулиноподобного фактора роста, включает облегченную доставку IGF к его рецепторам на клеточной поверхности и активацию связанного с ним нижестоящего сигнального каскада [26].

Обращает на себя внимание тот факт, что опухолевая ткань у больных раком легкого основной группы, вне зависимости от половой принадлежности содержала значимо более высокие концентрации IGF-I и IGF-II, но меньшие уровни связывающих белков IGFBP-1, по сравнению с показателями у мужчин и женщин контрольной группы. Это может быть связано с большей агрессивностью опухолевого про-

цесса у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, с поражением легочной ткани. Кроме того, имеются данные о том, что ткань рака легкого характеризуется повышенной локальной продукцией IGF-I, IGF-II и рецептора IGF-I (IGF-IR), но сниженной экспрессией IGFBP. Модулированная экспрессия этих молекул связана с агрессивным заболеванием, локальными метастазами в лимфатические узлы и плохими клиническими исходами [27]. Несколько ингибиторов IGF-IR находятся в стадии клинической разработки для лечения солидных опухолей, включая рак легких [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Указанные литературные данные согласуются с полученными нами результатами о повышении в ткани опухоли мужчин и женщин контрольной группы продукции IGF-I, IGF-II и снижении экспрессию IGF-связывающего белка-3. В дополнение к этому мы показали изменение уровня еще двух белков – переносчиков, носящее гендерный характер: в ткани опухоли мужчин была повышена экспрессия еще и IGFBP-1, и IGFBP-2, а в ткани опухоли женщин – IGFBP-2. Особенно наглядно нарушения в системе инсулиноподобных факторов отразились при изучении соотношения IGF и белков-переносчиков. Показанное нами в настоящем исследовании повышение соотношения IGF и белков-переносчиков в ткани опухоли может свидетельствовать об избыточном накоплении в ней IGF, что способствует росту и выживанию неоплазмы. Наиболее выраженные нарушения в системе инсулиноподобных факторов роста мы обнаружили в ткани опухоли и интактного легкого больных, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой форме. Учитывая, что IGF-I вовлечен в воспаление, фиброз, рак, острое повреждение легких и ОРДС, а также является биомаркером у пациентов с повреждением легких, вызванным гипероксией, можно рассматривать полученные результаты как реакцию ткани легкого больных на перенесенную инфекцию и ее интенсивную терапию.

Список источников

1. Hammoudeh A, Hammoudeh M, Bhamidimarri PM, Mahboub B, Halwani R, Hamid Q, et al. Insight into molecular mechanisms underlying hepatic dysfunction in severe COVID-19 patients using systems biology. *World J Gastroenterol*. 2021;27(21):2850–2870. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i21.2850>

2. Lemos AEG, Silva GR, Gimba ERP, Matos ADR. Susceptibility of lung cancer patients to COVID-19: A review of the pandemic data from multiple nationalities. *Thorac Cancer*. 2021 Oct;12(20):2637–2647. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14067>
3. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020 Jun 16;11:1446. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>
4. Ruggiero V, Aquino RP, Del Gaudio P, Campiglia P, Russo P. Post-COVID Syndrome: The Research Progress in the Treatment of Pulmonary sequelae after COVID-19 Infection. *Pharmaceutics*. 2022 May 26;14(6):1135. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061135>
5. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335–337. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30096-6)
6. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020 Jul 1;6(7):1108–1110. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980>
7. ThyagaRajan S, Priyanka HP. Bidirectional communication between the neuroendocrine system and the immune system: relevance to health and diseases. *Ann Neurosci*. 2012 Jan;19(1):40–46. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.180410>
8. Hazrati E, Gholami M, Farahani RH, Ghorban K, Ghayomzadeh M, Rouzbahani NH. The effect of IGF-1 plasma concentration on COVID-19 severity. *Microb Pathog*. 2022 Mar;164:105416. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105416>
9. Chen YM, Qi S, Perrino S, Hashimoto M, Brodt P. Targeting the IGF-Axis for Cancer Therapy: Development and Validation of an IGF-Trap as a Potential Drug. *Cells*. 2020 Apr 29;9(5):1098. <https://doi.org/10.3390/cells9051098>
10. Blyth AJ, Kirk NS, Forbes BE. Understanding IGF-II Action through insights into receptor binding and activation. *Cells*. 2020;9(10):2276. <https://doi.org/10.3390/cells9102276>
11. Krein PM, Sabatini PJB, Tinmouth W, Green FHY, Winston BW. Localization of insulin-like growth factor-I in lung tissues of patients with fibroproliferative acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(1):83–90. <https://doi.org/10.1164/rccm.2201012>
12. Kasprzak A, Kwasniewski W, Adamek A, Gozdzicka-Jozefiak A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017 Apr-Jun;772:78–104. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.007>
13. Soliman AR, Sadek KM. Relation between insulin growth factor 1 and survival after SARS-CoV-2(COVID 19) infection in elderly kidney transplant recipients. *Ren Fail*. 2021 Dec;43(1):388–390. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2021.1886115>
14. Ahasic AM, Tejera P, Wei Y, Su L, Mantzoros CS, Bajwa EK, et al. Predictors of circulating insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor-binding protein-3 in critical illness. *Crit Care Med*. 2015;43(12):2651–2659. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001314>
15. Li G, Zhou L, Zhang C, Shi Y, Dong D, Bai M, et al. Insulin-Like Growth Factor 1 Regulates Acute Inflammatory Lung Injury Mediated by Influenza Virus Infection. *Front Microbiol*. 2019 Nov 26;10:2541. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02541>
16. Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, Egger JV, Hoyos D, Bandlamudi C, et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1386–1396. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.007>
17. Varma Shrivastav S, Bhardwaj A, Pathak KA, Shrivastav A. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3): Unraveling the Role in Mediating IGF-Independent Effects Within the Cell. *Front Cell Dev Biol*. 2020 May 5;8:286. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00286>
18. Munoz K, Wasnik S, Abdipour A, Bi H, Wilson SM, Tang X, et al. The Effects of Insulin-Like Growth Factor I and BTP-2 on Acute Lung Injury. *Int J Mol Sci*. 2021 May 15;22(10):5244. <https://doi.org/10.3390/ijms22105244>
19. Feizollahi P, Matin S, Roghani SA, Mostafaei S, Safarzadeh E, Taghadosi M. Evaluation serum levels of Insulin Growth Factor-1 (IGF-1) and its association with clinical parameters in severe COVID-19. *Inflammopharmacology*. 2022 Feb;30(1):199–205. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00908-6>
20. Mu M, Gao P, Yang Q, He J, Wu F, Han X, et al. Alveolar epithelial cells promote IGF-I production by alveolar macrophages through TGF- β to suppress endogenous inflammatory signals. *Front Immunol*. 2020 Jul 21;11:1585. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01585>
21. He J, Mu M, Wang H, Ma H, Tang X, Fang Q, et al. Upregulated IGF-I in the lungs of asthmatic mice originates from alveolar macrophages. *Mol Med Rep*. 2019 Feb;19(2):1266–1271. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9726>
22. Kasprzak A, Kwasniewski W, Adamek A, Gozdzicka-Jozefiak A. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017 Apr-Jun;772:78–104. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.08.007>
23. Shin J, Toyoda S, Nishitani S, Onodera T, Fukuda S, Kita S, Fukuhara A, Shimomura I. SARS-CoV-2 infection impairs the insulin/IGF signaling pathway in the lung, liver, adipose tissue, and pancreatic cells via IRF1. *Metabolism*. 2022 Aug;133:155236. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155236>

24. Kelesidis T, Mantzoros CS. Cross-talk between SARS-CoV-2 infection and the insulin/IGF signaling pathway: Implications for metabolic diseases in COVID-19 and for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Metabolism*. 2022 Jul 25;134:155267. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155267>
25. Fang J, Feng C, Chen W, Hou P, Liu Z, Zuo M, et al. Redressing the interactions between stem cells and immune system in tissue regeneration. *Biol Direct*. 2021 Oct 20;16(1):18. <https://doi.org/10.1186/s13062-021-00306-6>
26. Varma Shrivastav S, Bhardwaj A, Pathak KA, Shrivastav A. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3): Unraveling the Role in Mediating IGF-Independent Effects Within the Cell. *Front Cell Dev Biol*. 2020 May 5;8:286. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00286>
27. Velcheti V, Govindan R. Insulin-like growth factor and lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006 Sep;1(7):607–610. [https://doi.org/10.1016/s1556-0864\(15\)30370-1](https://doi.org/10.1016/s1556-0864(15)30370-1)

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., онколог, хирург, заведующий отделением торакальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Вклад авторов:

Кит О. И. – научное руководство исследования; итоговый анализ научной работы;
 Франциянц Е. М. – научное руководство, концепция исследования, анализ материала, написание исходного текста, итоговые выводы;
 Харагезов Д. А. – ведение больных, хирургические этапы лечения, критический анализ материала;
 Бандовкина В. А. – подготовка и редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания;
 Черярина Н. Д. – статистический анализ полученных результатов, редактирование рукописи;
 Погорелова Ю. А. – проведение ИФА исследований, анализ данных;
 Лазутин Ю. Н. – анализ клинических данных больных;
 Милакин А. Г. – ведение больных, обзор публикаций, техническое редактирование статьи;
 Лейман И. А. – ведение больных, критический анализ данных;
 Статешный О. Н. – ведение больных, критический анализ данных.
 Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.