

## ВЛИЯНИЕ COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СЕМЕЙСТВА ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА В КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Д. А. Харагезов, В. А. Бандовкина<sup>✉</sup>, 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](mailto:valerryana@yandex.ru)

### РЕЗЮМЕ

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

**Материалы и методы.** В исследование включены 60 больных с гистологически подтвержденным НМРЛ стадии T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, 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. В качестве нормы использовали показатели в крови доноров того же возраста.

**Результаты.** В сыворотке крови больных НМРЛ основной и контрольной групп уровни IGF-I, IGF-II, IGFBP2 и IGFBP3 были выше значений доноров в среднем в 2,5, в 2,1, в 1,7 и в 2,7 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Концентрация IGFBP1 была выше в контроле по сравнению с основной группой, а по отношению к донорам снижалась: в контрольной группе – у мужчин и женщин в 1,4 и 1,9 раза, а в основной – в 3,0 и 6,4 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Коэффициенты соотношения повышались в обеих группах: IGF-I/IGFBP1 – в контрольной группе от 3,8 до 4,2 раза, а в основной от – 7,9 до 14,4 раза; IGF-II/IGFBP1 – в контрольной от 2,4 до 4,5 раза, а в основной группе – от 6,6 до 12,7 раза у мужчин и женщин соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** У больных НМРЛ обоего пола в крови вне зависимости от тяжести перенесенного COVID-19, повышается уровень лигандов и почти всех исследованных белков-переносчиков, кроме IGFBP1. Соотношение IGF-I/IGFBP1 и IGF-II/IGFBP1 крови повышается в обеих группах, наиболее значимо в группе перенесших COVID-19 в тяжелой или среднетяжелой форме, что свидетельствует об избыточном накоплении уровня IGF в крови.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, COVID-19, IGF-I, IGF-II, IGFBP

**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. Влияние COVID-19 различной степени тяжести на показатели семейства инсулиноподобных факторов роста в крови больных немелкоклеточным раком легкого. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(2): 6-15. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-2-1>, <https://elibrary.ru/abhpdy>

**Для корреспонденции:** 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. Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63  
E-mail: [valerryana@yandex.ru](mailto:valerryana@yandex.ru)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>  
SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

**Соблюдение этических стандартов:** в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 7/111 от 26.02.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

**Финансирование:** финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 31.08.2022; одобрена после рецензирования 22.02.2023; принята к публикации 05.06.2023.

© 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

## VARYING SEVERITY COVID-19 EFFECTS ON THE BLOOD INDICATORS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS FAMILY IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, D. A. Kharagezov, V. A. Bandovkina<sup>✉</sup>, 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  
<sup>✉</sup> valerryana@yandex.ru

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** An analysis of IGF and their carrying proteins levels in blood serum of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), depending on the severity of the previous COVID-19 infection.

**Materials and methods.** 60 patients with histologically verified NSCLC T<sub>2-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> receiving treatment at the Thoracic Department (National Medical Research Centre for Oncology, 2020–2021), were included in the study. The control group included 30 NSCLC patients after asymptomatic or mild COVID-19 disease (15 men and 15 women); the main group included 30 (15 men and 15 women) patients after severe or moderate to severe COVID-19. The mean age of patients was 59.11 ± 2.89 years. Blood counts of donors of the same age were used as the norm.

**Results.** The levels of IGF-I, IGF-II, IGFBP2 and IGFBP3 in the blood serum of patients with NSCLC of the main and control groups were higher than those of donors by an average of 2.5, 2.1, 1.7 and 2.7 times, respectively ( $p < 0.05$ ). The concentration of IGFBP1 was higher in the control group compared to the main group, and decreased in relation to donors: in the control in men and women by 1.4 and 1.9 times, and in the main group by 3.0 and 6.4 times, respectively ( $p < 0.05$ ). The ratios of IGF and IGFBP1 increased in both groups: IGF-I/IGFBP1 – in the control group from 3.8 to 4.2 times, and in the main group from 7.9 to 14.4 times; IGF-II/IGFBP1 – in the control from 2.4 to 4.5 times, and in the main group from 6.6 to 12.7 times in men and women, respectively ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The level of ligands and almost all of the studied carrier proteins, except for IGFBP1, increases in the blood of patients with NSCLC of both sexes, regardless of the severity of COVID-19. The ratio of IGF-I/IGFBP1 and IGF-II/IGFBP1 in the blood increases in both groups, most significantly in the group with severe and moderate COVID-19, which indicates excessive accumulation of IGF levels and may contribute to a more aggressive course of the malignant process.

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

**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. Varying severity COVID-19 effects on the blood indicators of insulin-like growth factors family in patients with non-small cell lung cancer. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(2): 6-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-2-1>, <https://elibrary.ru/abhpdy>

**For correspondence:** Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at 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

**Compliance with ethical standards:** the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013, were observed in the study. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee at the National Medical Research Centre for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 7/111 dated 02/26/2021). Informed consent was received from all participants of the study.

**Funding:** this work was not funded.

**Conflict of interest:** the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 31.08.2022; approved after reviewing 22.02.2023; accepted for publication 05.06.2023.

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, вызванная появлением тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), привела к миллионам заболевших и сотням тысяч смертей во всем мире [1–3]. Биологический пол человека сыграл фундаментальную роль в гетерогенных исходах COVID-19 [4–6].

Среди всех типов рака особый интерес в условиях пандемии COVID-19 представляет рак легкого, поскольку основной первичный очаг заражения вирусом, дыхательные пути, уже подвергается опасности из-за наличия опухоли [7]. Предыдущие вспышки респираторных вирусов показали, что больные раком легкого более уязвимы, чем другие больные раком, потому что их патологический респираторный эпителий, вероятно, более склонен к быстрому проникновению вируса в легкие [8]. Фактически, рак легких является одним из наиболее частых видов рака среди больных раком с COVID-19 [9; 10]. Предполагается, что больные раком легких подвержены более высокому риску этой тяжелой формы COVID-19 [9; 11]. Недавние исследования показали, что уровень смертности больных раком легких выше, чем у населения в целом при заражении COVID-19 [12; 13]. Однако комплексно мировые данные о влиянии новой коронавирусной инфекции на течение злокачественного заболевания у больных раком легкого пока не представлены.

Исследования показали, что тяжелые последствия у пациентов с COVID-19 не развиваются напрямую из-за репликации самого SARS-CoV-2, а относительно связаны с деструктивными воспалительными реакциями, вызванными огромной активацией иммунных клеток [14]. Поэтому скорректированная иммунная реакция необходима для контроля и устранения инфекции SARS-CoV-2. С другой стороны, нескорректированные иммунные реакции и выработка большого количества медиаторов воспаления и цитокинов могут иметь неблагоприятные, а иногда и летальные последствия [15–17].

Инсулиноподобный фактор IGF-I и белок – переносчик IGFBP3 – чаще всего ассоциированы со злокачественными опухолями легких [18]. Известно, что большая часть циркулирующего IGF-I связана с растворимым белком плазмы IGFBP3, в то время как очень небольшой процент IGF-I остается в несвязанной – биологически активной и доступной форме. IGF-I может быть «нейтрализован» после связывания с IGFBP3, тем самым подавляются его митогенные

и антиапоптотические свойства [19]. Таким образом, соотношение IGF-I/IGFBP3 считается индикатором биодоступности IGF-I. Высокие уровни IGF-I в сыворотке коррелируют с повышенным риском рака легких, в то время как высокие уровни IGFBP3 связаны со сниженным риском заболевания [20]. Более того, исследования *in vitro* показали, что IGF-I способствует росту и инвазии клеток легких, что свидетельствует о роли пути IGF-I в онкогенном росте немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [21].

Однако, значение IGF-I и IGF-II как прогностических биомаркеров еще не установлено. Основываясь на этих соображениях, мы стремились оценить сывороточные уровни IGF-I, IGF-II и IGFBP1-3 у больных НМРЛ, перенесших COVID-19 разной степени тяжести.

**Цель исследования:** изучение в сыворотке крови больных НМРЛ, перенесших коронавирусную инфекцию разной степени тяжести, показателей системы инсулиноподобных факторов роста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перед участием в исследовании у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Настоящее исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

В исследование были включены мужчины и женщины (всего 60 человек) с гистологически или цитологически подтвержденной стадией T<sub>2-3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub> 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, сахарный диабет 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 (15 мужчин и 15 женщин) раком легкого с бессимптомными или легкими случаями COVID-19, в основную группу – 30 больных (15 мужчин и 15 женщин),

перенесших COVID-19 в тяжелой или среднетяжелой форме. Возраст больных: контрольная группа мужчины –  $59,8 \pm 1,67$  (52–74); контрольная группа женщины –  $56,3 \pm 3,98$  (35–75); основная группа мужчины –  $61,13 \pm 1,82$  (52–74); основная группа женщины –  $58,4 \pm 3,73$  (35–74).

Согласно рекомендациям, мазок из носоглотки на COVID-19 ПЦР был получен у всех пациентов.

Сбор образцов крови. Сывороточные уровни IGF-I, IGF-II и IGFBP1,2,3 в периферической крови оценивали в начале лечения. Образцы крови центрифугировали при 5000 об/мин в течение 10 минут, затем собирали сыворотку крови и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Количественную оценку циркулирующих уровней IGF-I, IGF-II и IGFBP1,2,3 выполняли методом иммуноферментного анализа (Mediagnost, Германия). По рекомендациям, имеющимся в инструкциях к стандартным ИФА наборам, каждая лаборатория должна сама определить параметры нормы, характерные для обследуемой популяции. В качестве нормы принимали содержание в крови IGF-I, IGF-II и IGFBP1,2,3 у условно здоровых доноров (20 мужчин и 20 женщин) возрастом от 40 до 75 лет. Так как исследования у доноров проводили в 2019 г., то данный контингент не болел инфекцией COVID-19.

Статистический анализ. 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

Установлено что в сыворотке крови больных контрольной группы большинство показателей было выше значений доноров: у мужчин уровень IGF-I, IGF-II, IGFBP2 и IGFBP3 был повышен в 2,7 раза, 1,7 раза, 2,1 раза и 2,6 раза соответственно, у женщин – в 2,2 раза, 2,3 раза, 1,4 раза и 2,8 раза соответственно (табл. 1).

Только IGFBP1 у мужчин и женщин контрольной группы был ниже значений у здоровых доноров в 1,4 раза и 1,9 раза соответственно. При этом в сыворотке крови мужчин был выше, чем у женщин, уровень IGFBP1 в 1,4 раза и IGFBP2 в 1,5 раза, а у женщин выше, чем у мужчин, в 1,3 раза был уровень IGF-II.

В сыворотке крови больных основной группы большинство показателей, также, как и у больных контрольной группы, было выше значений условно здоровых доноров. В сыворотке крови мужчин основной группы уровень IGF-I, IGF-II, IGFBP2 и IGFBP3 был повышен в 2,6 раза, 2,2 раза, 1,6 раза и 2,5 раза соответственно, у женщин – в 2,3 раза, 2 раза, 1,5 раза и 2,8 раза соответственно. Также, как и у больных контрольной группы, в основной группе ниже значений у доноров был уровень IGFBP1: у мужчин – в 3,1 раза, у женщин – в 6,4 раза. И только по этому показателю были различия между контрольной

Таблица 1. Инсулиноподобные факторы роста и их белки переносчики в крови больных раком легкого в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19

| Группы      | Пол | IGF-I<br>нг/мл                     | IGF-II<br>нг/мл                                    | IGFBP1<br>нг/мл                                                       | IGFBP2<br>нг/мл                                      | IGFBP3<br>нг/мл                      |
|-------------|-----|------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Контрольная | М   | $286,7 \pm 19,7$<br>$p^1 = 0,0000$ | $624,9 \pm 51$<br>$p^1 = 0,0020$<br>$p^2 = 0,0255$ | $8,56 \pm 0,78$<br>$p^1 = 0,0291$<br>$p^2 = 0,0479$                   | $844,5 \pm 63,2$<br>$p^1 = 0,0000$<br>$p^2 = 0,0031$ | $3908,4 \pm 277$<br>$p^1 = 0,0000$   |
|             | Ж   | $230,1 \pm 15,8$<br>$p^1 = 0,0000$ | $839,8 \pm 75,6$<br>$p^1 = 0,0000$                 | $6,22 \pm 0,67$<br>$p^1 = 0,0004$                                     | $551,4 \pm 46$<br>$p^1 = 0,0319$                     | $4259,2 \pm 415,4$<br>$p^1 = 0,0000$ |
| Основная    | М   | $274,9 \pm 27,4$<br>$p^1 = 0,0000$ | $775,7 \pm 60$<br>$p^1 = 0,0000$                   | $3,96 \pm 0,24$<br>$p^1 = 0,0000$<br>$p^2 = 0,0000$<br>$p^3 = 0,0000$ | $638,6 \pm 76,8$<br>$p^1 = 0,0142$                   | $3811,9 \pm 563,6$<br>$p^1 = 0,0003$ |
|             | Ж   | $240,7 \pm 45,3$<br>$p^1 = 0,0079$ | $720,7 \pm 65,3$<br>$p^1 = 0,0003$                 | $1,9 \pm 0,16$<br>$p^1 = 0,0000$<br>$p^3 = 0,0000$                    | $601,7 \pm 66,1$<br>$p^1 = 0,0208$                   | $4196,6 \pm 421,6$<br>$p^1 = 0,0000$ |
| Норма       |     | $106,2 \pm 12,5$                   | $360,6 \pm 58,6$                                   | $12,1 \pm 1,3$                                                        | $405 \pm 45,7$                                       | $1502,4 \pm 59,8$                    |

Примечание: статистически значимо по отношению: <sup>1</sup> – к показателю у доноров; <sup>2</sup> – к показателю у женщин в соответствующей группе; <sup>3</sup> – к соответствующему показателю в контрольной группе.

и основной группами: уровень белка-переносчика у мужчин контрольной группы был выше, чем в сыворотке крови мужчин основной группы в 2,2 раза, у женщин – в 3,3 раза (табл. 1).

По отдельным показателям мы не обнаружили принципиальных различий в крови больных контрольной и основной группы, хотя от значений у здоровых доноров все изученные показатели имели значимые отличия.

Далее представляло интерес исследовать соотношения IGF и белков-переносчиков, так как известно, что большая часть циркулирующего IGF связана с растворимыми белками плазмы IGFBP, в то время как небольшой процент IGF остается в несвязанной и биологически активной форме. Результаты представлены в таблице 2.

Установлено, что в сыворотке крови больных мужчин контрольной группы соотношение IGF-I/IGFBP1 и IGF-II/IGFBP1 было выше относительно показателей у здоровых доноров в 3,8 раза и 2,4 раза соответственно, а в крови женщин – в 4,2 раза и 4,5 раза соответственно. Еще более выраженные изменения найдены в сыворотке крови больных основной группы: соотношение IGF-I/IGFBP1 и IGF-II/IGFBP1 было выше относительно показателей у здоровых доноров в 7,9 раза и 6,6 раза соответственно, а у женщин – в 14,4 раза и 12,7 раза соответственно. Т.е. соотношение IGF-I/IGFBP1 и IGF-II/IGFBP1 в крови было значимо выше у больных, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой форме: у мужчин – в 2,1 раза и 2,7 раза соответственно, у женщин

– в 3,4 раза и 2,8 раза соответственно, по сравнению с больными контрольной группы (табл. 2).

Таким образом, в сыворотке крови больных раком легкого обоего пола вне зависимости от тяжести перенесенного COVID-19, имеет место повышение уровня лигандов и почти всех из исследованных белков-переносчиков, кроме IGFBP1, семейства инсулиноподобных факторов роста с повышением соотношения IGF-I/IGFBP1 и IGF-II/IGFBP1. Перенесенная инфекция COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой форме еще более усугубляет именно уровень соотношения IGF-I/IGFBP1 и IGF-II/IGFBP1, что приводит к увеличению свободного, биологически активного IGF.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Путь IGF представляет собой сложную, многоуровневую систему лигандов, рецепторов, белков-переносчиков и клеточных сигнальных каскадов с несколькими уровнями регуляции. В широком смысле семейство IGF модулирует поведение клеток посредством эндокринного, паракринного и аутокринного контроля [22]. Связывание комплексов IGF с их соответствующими рецепторами индуцирует клеточную адаптацию, которая способствует выживанию, пролиферации и инвазии в нормальных условиях человеческой физиологии и при многих типах рака [23].

Идентифицированы два инсулиноподобных фактора роста, IGF-I и IGF-II. Хотя предполагается,

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

| Группы      | Пол | IGF-I/<br>IGFBP1                                                 | IGF-I/<br>IGFBP2 | IGF-I/<br>IGFBP3 | IGF-II/<br>IGFBP1                                                  | IGF-II/<br>IGFBP2 | IGF-II/<br>IGFBP3 |
|-------------|-----|------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Контрольная | М   | 33,5 ± 1,7<br>$p^1 = 0,0000$                                     | 0,34 ± 0,02      | 0,07 ± 0,005     | 73 ± 2,6<br>$p^1 = 0,0000$<br>$p^2 = 0,0000$                       | 0,74 ± 0,04       | 0,16 ± 0,008      |
|             | Ж   | 37 ± 5,6<br>$p^1 = 0,0000$                                       | 0,42 ± 0,06      | 0,05 ± 0,009     | 135 ± 5,2<br>$p^1 = 0,0000$                                        | 1,32 ± 0,09       | 0,2 ± 0,01        |
| Основная    | М   | 69,4 ± 4,7<br>$p^1 = 0,0000$<br>$p^2 = 0,0016$<br>$p^3 = 0,0000$ | 0,43 ± 0,05      | 0,07 ± 0,02      | 195,9 ± 10,2<br>$p^1 = 0,0000$<br>$p^2 = 0,0002$<br>$p^3 = 0,0000$ | 1,21 ± 0,11       | 0,2 ± 0,05        |
|             | Ж   | 126,7 ± 12,8<br>$p^1 = 0,0000$<br>$p^3 = 0,0000$                 | 0,4 ± 0,04       | 0,06 ± 0,02      | 379,3 ± 49,5<br>$p^1 = 0,0000$<br>$p^3 = 0,0000$                   | 1,2 ± 0,14        | 0,17 ± 0,03       |
| Норма       |     | 8,8 ± 1,3                                                        | 0,36 ± 0,009     | 0,07 ± 0,006     | 29,8 ± 3,8                                                         | 0,9 ± 0,08        | 0,24 ± 0,03       |

Примечание: статистически значимо по отношению: <sup>1</sup> – к показателю у доноров; <sup>2</sup> – к показателю у женщин в соответствующей группе; <sup>3</sup> – к соответствующему показателю в контрольной группе.



что IGF-II регулирует дифференцировку и выживаемость скелетно-мышечных клеток плода, понимание механизмов его действия ограничено. При этом его молярное соотношение по отношению к IGF-I у взрослых составляет 3:1. Поскольку неблагоприятная экспрессия IGF-II может влиять на ряд метаболических состояний, предполагается, что IGF-II продолжает влиять на ткани на протяжении всей жизни [24]. В исследованиях также показано участие IGF-II в фенотипической пластичности, потенциально приводящее к более агрессивным и устойчивым клонам в прогрессирующих опухолях [25]. Изучение IGF-II в этом контексте является очень активной и развивающейся темой исследований. Напротив, информация о функции IGF-I выявила связь между нарушением его регуляции и онкогенезом [22].

В настоящем исследовании мы обнаружили, что в сыворотке крови больных раком легкого вне зависимости от тяжести перенесенного COVID-19 большинство показателей системы инсулиноподобных факторов роста и их белков-переносчиков были повышены, причем независимо от пола больных. Исключение составил белок IGFBP1, уровень которого в крови больных был снижен, особенно у пациентов основной группы.

Относительно IGF-I наши результаты подтверждают исследования [20], показавшие, что высокие уровни IGF-I в сыворотке крови коррелируют с повышенным риском рака легких. А исследование [26] явилось первым, в котором оцениваются уровни IGF-I в сыворотке у пациентов с тяжелой формой COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми. Результаты показали, что уровни IGF-I в сыворотке у пациентов с тяжелым течением COVID-19 существенно не отличались по сравнению со здоровыми субъектами. Поэтому, логично предположить, что повышение уровня показателей системы инсулиноподобных факторов является результатом наличия у больных НМРЛ и не связано с перенесенной инфекцией. В настоящее время хорошо известно, что субъекты в общей популяции, у которых уровень IGF-I в сыворотке находится на верхней границе нормального диапазона, подвержены повышенному риску развития нескольких типов рака [27].

Белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста (IGFBPs) 1–6, связывают IGF, но не инсулин с высокой аффинностью. Первоначально они были идентифицированы как сывороточные носители и пассивные ингибиторы действия IGF. Однако по-

следующие исследования показали, что, IGFBPs не только ингибируют действия IGF, но во многих случаях они также усиливают эти действия. IGFBP широко экспрессируются в большинстве тканей и являются гибкими эндокринными и аутокринными/паракринными регуляторами активности IGF, что необходимо для этой важной физиологической системы. Совсем недавно было установлено, что отдельные IGFBP обладают IGF-независимым действием [28].

В настоящем исследовании показано, что у мужчин контрольной группы по сравнению с женщинами выше был в сыворотке крови уровень IGFBP1 и IGFBP2, но не IGFBP3, т.е. имели место гендерные различия. В крови больных основной группы гендерные различия сохранялись только для белка IGFBP1. Вместе с тем, у больных обоего пола основной группы найдено снижение уровня IGFBP1 относительно показателей в крови контрольной группы больных.

В настоящее время интерес к IGFBP1, а именно к его IGF-зависимому и независимому действию имеется с позиции воздействия на чувствительность к инсулину [29]. Совсем другой интерес проявляют к белку IGFBP3, который является основным циркулирующим IGFBP, а также оказывает независимое от IGF действие в ответ на повреждение ДНК и передачу сигналов EGF. Было установлено, что экспрессия рекомбинантного человеческого IGFBP3 (rhIGFBP3) блокирует IGF-зависимое действие IGFBP3, и было показано, что он обладает противораковой активностью *in vitro* и *in vivo* [30]. Вместе с тем, недавнее исследование 11 клеточных линий рака желудка показало, что уровни экспрессии IGFBP1 были чрезвычайно низкими во всех клеточных линиях [31]. Известно также, что IGFBP1 блокирует синтез ДНК, рост и дифференцировку клеток, а также усиливает действие IGF-I в сочетании с определенными реагентами, такими как обедненная тромбоцитами плазма, или в определенных клеточных линиях [22]. В работе [32] наблюдалась тенденция к снижению риска развития рака легких при увеличении концентрации IGFBP1 в сыворотке, но эти результаты не достигли статистической значимости. Инсулин является основным регулятором IGFBP1, ингибируя его синтез в печени и других тканях, и наблюдаемая тенденция к обратной связи риска рака легких с IGFBP1 может быть следствием более высоких уровней инсулина. Физиологические отношения между IGFBP1 и инсулином нашли отражение в данных авторов, которые показали

обратную корреляцию инсулина с концентрацией IGFBP1 в крови. Только одно исследование связало IGFBP1 с плохой общей выживаемостью при аденокарциноме легкого [33].

Известно, что увеличение соотношения между IGF и IGFBP отражает увеличение свободного, биологически активного IGF, поэтому методы лечения, которые снижают это соотношение, имеют значительную привлекательность в качестве средств профилактики рака у людей без рака и с рецидивами рака [34]. IGFBP модулируют клеточную пролиферацию, выживаемость, дифференцировку, миграцию и инвазию. Семейство IGFBP обеспечивает дополнительный, преимущественно внеклеточный, механизм регуляции активности IGF. Отличительной чертой IGFBPs является их связывание с IGF-I и IGF-II, но не с инсулином с высокой аффинностью. В большинстве случаев они ингибируют действия IGF, предотвращая связывание с рецепторами IGF, но могут также усиливать их действие. За последние два десятилетия также были описаны IGF-независимые действия IGFBP. Совсем недавно было также показано, что они регулируют старение и аутофагию, а также ангиогенез. Благодаря этим клеточным эффектам IGFBPs вовлечены в ряд физиологических и патологических процессов, включая процессы, лежащие в основе метаболизма, иммунной регуляции, рака и неврологических заболеваний [28].

Мы изучили в сыворотке крови больных контрольной и основной групп соотношение IGF и IGFBP. Оказалось, что повышенными были только IGF-I/IGFBP1 и IGF-II/IGFBP1. Причем эти соотношения имели не только некоторые гендерные отличия, но и зависели от тяжести перенесенного COVID-19: если в контрольной группе гендерные отличия име-

ло только соотношение IGF-II/IGFBP1, то в основной группе и IGF-I/IGFBP1 и IGF-II/IGFBP1 у женщин превышали значения в крови мужчин.

В литературе мы не встретили подобных данных при онкопатологии. Увеличение IGF-I и связывающих белков IGFBP1 и IGFBP3 было зарегистрировано при повреждении и гибели эпителиальных клеток легких, а также при раннем остром респираторном дистресс синдроме (ОРДС), в то время как сообщалось об уменьшении IGF-I и IGFBP3 на поздних стадиях ОРДС [35]. Как правило, IGFBP3 является наиболее распространенным IGFBP в крови и действует как транспортная рабочая лошадка для суперсемейства белков IGF [35]. Следовательно, его основная функция, зависящая от IGF, заключается в контроле количества свободного IGF в циркуляции, что обеспечивает многочисленные последующие эффекты, включая дозирование IGF для клеточной пролиферации или усиления апоптоза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных НМРЛ обоего пола в сыворотке крови вне зависимости от тяжести перенесенного COVID-19, повышается уровень лигандов и почти всех из исследованных белков-переносчиков, кроме IGFBP1. Соотношение IGF-I/IGFBP1 и IGF-II/IGFBP1 крови повышается в обеих группах, наиболее значимо в группе перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой форме, что свидетельствует об избыточном накоплении уровня IGF в крови. Биомаркеры IGF- системы могут быть полезны при скрининге, прогнозировании и лечении рака легкого, хотя их точное применение требует дальнейшего изучения.

## Список источников

1. Каприн А. Д., Гамеева Е. В., Рошин Д. О., Костин А. А., Алексеева Г. С., Хороненко В. Э и др. Ремоделирование онкологической службы в условиях пандемии COVID-19 в федеральном научном центре 1-го уровня. Исследования и практика в медицине. 2020;7(2):10–21. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-2-1>, EDN: ENOWVJ
2. Кульченко Н. Г. Эпидемиология болезней почек у пациентов с COVID-19. Исследования и практика в медицине. 2020;7(3):74–82. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-7>, EDN: YWIALJ
3. Држевецкая К. С., Корженкова Г. П. Проведение скрининга рака молочной железы в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации COVID-19. Исследования и практика в медицине. 2021;8(3):34–44. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-3>, EDN: COIEFA
4. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. Nat Rev Immunol. 2020 Jul;20(7):442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>

5. Грицкевич А. А., Прохорова Я. Д., Байтман Т. П., Грицкевич Е. Ю., Костин А. А. Андрогены и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции. Исследования и практика в медицине. 2022;9(2):143–155.  
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-2-13>, EDN: JTHNYV
6. Кульченко Н. Г., Дружинина Н. К., Мяндина Г. И. Мужское бесплодие в эпоху коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Исследования и практика в медицине. 2022;9(4):123–133. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-12>, EDN: HIWZYH
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271–80.e8.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
8. Jazieh AR, Alenazi TH, Alhejazi A, Al Safi F, Al Olayan A. Outcome of Oncology Patients Infected With Coronavirus. *JCO Glob Oncol*. 2020 Mar;6:471–475. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00064>
9. 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)
10. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, Yamada T, Chernyavsky S, Rizk D, et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Ann Oncol*. 2020 Aug;31(8):1088–1089.  
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.006>
11. 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>
12. 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>
13. Rogado J, Pangua C, Serrano-Montero G, Obispo B, Marino AM, Pérez-Pérez M, et al. Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate? *Lung Cancer*. 2020 Aug;146:19–22. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.05.034>
14. Генералов Е. А., Симоненко Е. Ю., Кульченко Н. Г., Яковенко Л. В. Молекулярные основы биологической активности полисахаридов при ассоциированных с COVID-19 состояниях. *Биомедицинская химия*. 2022;68(6):403–418.  
<https://doi.org/10.18097/PBMC20226806403>
15. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):424–432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
16. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
17. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*. 2020 Sep 1;180(9):1152–1154. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313>
18. Chen B, Liu S, Xu W, Wang X, Zhao W, Wu J. IGF-I and IGFBP-3 and the risk of lung cancer: a meta-analysis based on nested case-control studies. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009 Jun 24;28(1):89. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-28-89>
19. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer*. 2014 May;14(5):329–341.  
<https://doi.org/10.1038/nrc3720>
20. Tas F, Bilgin E, Tastekin D, Erturk K, Duranyildiz D. Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels as clinical markers for patients with lung cancer. *Biomed Rep*. 2016 May;4(5):609–614. <https://doi.org/10.3892/br.2016.629>
21. Denduluri SK, Idowu O, Wang Z, Liao Z, Yan Z, Mohammed MK, et al. Insulin-like growth factor (IGF) signaling in tumorigenesis and the development of cancer drug resistance. *Genes Dis*. 2015 Mar 1;2(1):13–25.  
<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2014.10.004>
22. Pohlman AW, Moudgalya H, Jordano L, Lobato GC, Gerard D, Liptay MJ, et al. The role of IGF-pathway biomarkers in determining risks, screening, and prognosis in lung cancer. *Oncotarget*. 2022;13:393–407.  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.28202>
23. Su C, Wang W, Wang C. IGF-1-induced MMP-11 expression promotes the proliferation and invasion of gastric cancer cells through the JAK1/STAT3 signaling pathway. *Oncol Lett*. 2018 May;15(5):7000–7006. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8234>
24. Livingstone C, Borai A. Insulin-like growth factor-II: its role in metabolic and endocrine disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jun;80(6):773–781. <https://doi.org/10.1111/cen.12446>
25. Fidler MJ, Fhied CL, Roder J, Basu S, Sayidine S, Fughhi I, et al. The serum-based VeriStrat® test is associated with proinflammatory reactants and clinical outcome in non-small cell lung cancer patients. *BMC Cancer*. 2018 Mar 20;18(1):310.  
<https://doi.org/10.1186/s12885-018-4193-0>



26. 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>
27. Osher E, Macaulay VM. Therapeutic Targeting of the IGF Axis. *Cells*. 2019 Aug 14;8(8):895. <https://doi.org/10.3390/cells8080895>
28. Bach LA. IGF-binding proteins. *J Mol Endocrinol*. 2018 Jul;61(1):T11–T28. <https://doi.org/10.1530/JME-17-0254>
29. Haywood NJ, Slater TA, Matthews CJ, Wheatcroft SB. The insulin like growth factor and binding protein family: Novel therapeutic targets in obesity & diabetes. *Mol Metab*. 2019 Jan;19:86–96. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.10.008>
30. Jerome L, Alami N, Belanger S, Page V, Yu Q, Paterson J, et al. Recombinant human insulin-like growth factor binding protein 3 inhibits growth of human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing breast tumors and potentiates herceptin activity in vivo. *Cancer Res*. 2006 Jul 15;66(14):7245–7252. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3555>
31. Liu Q, Jiang J, Zhang X, Zhang M, Fu Y. Comprehensive Analysis of IGF-BPs as Biomarkers in Gastric Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:723131. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.723131>
32. Lukanova A, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Biessy C, Haley NJ, Shore RE, et al. A prospective study of insulin-like growth factor-I, IGF-binding proteins-1, -2 and -3 and lung cancer risk in women. *Int J Cancer*. 2001 Jun 15;92(6):888–892. <https://doi.org/10.1002/ijc.1265>
33. Wang J, Hu ZG, Li D, Xu JX, Zeng ZG. Gene expression and prognosis of insulin like growth factor binding protein family members in non small cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2019 Nov;42(5):1981–1995. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7314>
34. Yeh HC, Maruthur NM, Wang NY, Jerome GJ, Dalcin AT, Tseng E, et al. Effects of Behavioral Weight Loss and Metformin on IGFs in Cancer Survivors: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Sep 27;106(10):e4179–e4191. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab266>
35. 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 Dec;43(12):2651–2659. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001314>

---

#### 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: <https://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: <https://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: <https://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: <https://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

---

#### Участие 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.