



УДК 616.24-006.6:616.15-033.2:577.17
https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-23-29



Супрессор метастазирования киспептин (KISS1) в сыворотке крови больных раком легкого

Герштейн Е.С.^{1,2}, Ковалева О.В.¹, Кузьмин Ю.Б.^{1,2}, Алферов А.А.^{1,2}, Рогожин Д.В.¹, Янушевич О.О.², Стилиди И.С.¹, Кушлинский Н.Е.^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

² Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1

РЕЗЮМЕ

Цель – сравнительная оценка содержания супрессора метастазирования киспептина (KISS1) в сыворотке крови практически здоровых людей и больных раком легкого (РЛ), анализ взаимосвязи уровня KISS1 с основными клинико-морфологическими особенностями заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 74 больных РЛ и 46 здоровых доноров. У 8 пациентов диагностирована I стадия, у 7 – II, у 28 – III, у 31 – IV стадия. По гистологическому строению 32 опухоли представляли собой аденокарциному, 29 – плоскоклеточный, 11 – мелкоклеточный и две – крупноклеточный рак. Содержание KISS1 в сыворотке крови определяли до лечения наборами реактивов для иммуноферментного анализа (Kisspeptin 1 – KISS1, Cloud-Clone Corp., США).

Результаты. Медиана содержания KISS1 в крови больных РЛ составила 213 (пределы колебаний 7,8–716) пг/мл и была значимо выше, чем в контрольной группе: 83,4 (0–180) пг/мл ($p < 0,0001$). ROC-анализ диагностической значимости сывороточного уровня KISS1 показал, что чувствительность данного теста относительно здорового контроля при пороговом уровне 152 пг/мл составляет 70%, специфичность – 85% (AUC – 0,817; $p < 0,0001$). При I–II стадиях заболевания чувствительность не превышает 50%. Содержание KISS1 в сыворотке крови не зависит от гистологического типа опухоли. Значимых различий уровней KISS1 как между НМРЛ в целом и нейроэндокринным МРЛ, так и между основными гистологическими типами НМРЛ не наблюдается. Уровень KISS1 возрастает с увеличением стадии заболевания ($p < 0,05$), однако ни один из индексов системы TNM значимо не влияет на уровень маркера. Не обнаружено различий между сывороточными уровнями KISS1 у пациентов с центральной или периферической локализацией опухоли.

Заключение. Уровень KISS1 в сыворотке крови больных РЛ повышен по сравнению с контролем и является стадия-зависимым маркером. Он обладает высокой диагностической специфичностью, но недостаточной чувствительностью, в особенности на ранних стадиях заболевания. Основываясь на собственных результатах и данных литературы о роли KISS1 при НМРЛ, полагаем, что клиническое значение киспептина при данном заболевании заслуживает дальнейшего более углубленного изучения.

Ключевые слова: рак легкого, KISS1, сыворотка крови

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (протокол № 6 от 06.06.2023).

✉ Герштейн Елена Сергеевна, esgershtein@gmail.com

Для цитирования: Герштейн Е.С., Ковалева О.В., Кузьмин Ю.Б., Алферов А.А., Рогожин Д.В., Янушевич О.О., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е. Супрессор метастазирования кисспептин (KISS1) в сыворотке крови больных раком легкого. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(1):23–29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-23-29>.

Metastasis suppressor kisspeptin (KISS1) in the blood serum of lung cancer patients

Gershtein E.S.^{1,2}, Kovaleva O.V.¹, Kuzmin Yu.B.^{1,2}, Alferov A.A.^{1,2}, Rogozhin D.V.¹, Yanushevich O.O.², Stilidi I.S.¹, Kushlinskii N.E.^{1,2}

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
24, Kashirskoe Highway, Moscow, 115522, Russian Federation

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
20/1, Delegatskaya Str., Moscow, 127473, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To conduct a comparative assessment of the content of kisspeptin (KISS1) metastasis suppressor in the blood serum of apparently healthy individuals and patients with lung cancer (LC) and to analyze the associations between the KISS1 level and clinical and pathological characteristics of the disease.

Materials and methods. The study included 74 LC patients and 46 apparently healthy individuals. Stage I LC was diagnosed in 8 patients, stage II LC – in 7 patients, stage III LC – in 28 patients, and stage IV LC – in 31 patients. According to the histologic pattern, 32 tumors were characterized as adenocarcinoma, 29 – as squamous-cell carcinoma, 11 – as small-cell LC (SCLC), and 2 – as large-cell lung carcinoma. The pre-treatment KISS1 level in the blood serum was determined using the enzyme-linked immunosorbent assay kit (KISS1, Cloud-Clone Corp., USA).

Results. The median serum KISS1 level in LC patients was 213 (range 7.8–716) pg / ml and was significantly higher than in the control group – 83.4 (0–180) pg / ml ($p < 0.0001$). The ROC analysis of the diagnostic value of serum KISS1 level demonstrated that the sensitivity of the test in relation to the healthy controls was 70% at a cut-off value of 152 pg / ml, and the specificity was 85% (AUC – 0.817; $p < 0.0001$). In stage I–II LC, the sensitivity did not exceed 50%. The level of KISS1 in the blood serum did not depend on the histologic type of the tumor. No significant differences in the serum KISS1 levels were observed both between non-small cell lung cancer (NSCLC) on the whole and neuroendocrine SCLC and between the main histologic types of NSCLC. The level of KISS1 increased with the disease stage ($p < 0.05$). However, none of the TNM staging system indices significantly influenced the level of the marker. No differences were found between serum KISS1 levels in patients with central or peripheral localization of the tumor.

Conclusion. The KISS1 level was elevated in LC patients compared to healthy controls and was a stage-dependent marker. It has high diagnostic specificity but insufficient sensitivity, especially at early stages of the disease. Based on the results of this study and literature data on the role of KISS1 in NSCLC, we conclude that clinical implications of KISS1 in this disease require further research.

Keywords: lung cancer, KISS1, blood serum

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 6 of 06.06.2023).

For citation: Gershtein E.S., Kovaleva O.V., Kuzmin Yu.B., Alferov A.A., Rogozhin D.V., Yanushevich O.O., Stilidi I.S., Kushlinskii N.E. Metastasis suppressor kisspeptin (KISS1) in the blood serum of lung cancer patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):23–29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-23-29>.

ВВЕДЕНИЕ

Кисспептин или метастатин – продукт гена *KISS1* – рассматривают в настоящее время как супрессор метастазирования различных опухолей. Ген *KISS1*, кодирующий белок, состоящий из 145 аминокислотных остатков (кисспептин-145), который впоследствии расщепляется на более мелкие функционально активные белки, был открыт в 1996 г. как ген-супрессор метастазирования меланомы [1, 2]. Подавление метастазирования при восстановлении экспрессии *KISS1* обнаружено также и в ряде других клеточных линий, характеризующихся высоким метастатическим потенциалом [3–5]. В норме физиологическая роль кисспептина включает регуляцию инвазии клеток трофобласта плаценты, а также регуляцию выработки гонадотропного гормона [6]. Механизмы, опосредующие способность данного белка подавлять образование метастазов, в настоящее время остаются малоизученными. При этом известно, что свои эффекты он осуществляет через рецептор *GPR54*, ассоциированный с G-белками подсемейства Gq/11 [7, 8].

Наибольшая экспрессия генов *KISS1* и *GPR54* наблюдается в плаценте, а также в различных структурах мозга, включая гипоталамус и базальное ядро [9], а низкая экспрессия отмечается в поджелудочной железе, почках, печени, легких, простате и тонкой кишке [7]. Уровень экспрессии *KISS1* имеет неоднозначное прогностическое значение при различных злокачественных опухолях, в частности, коррелирует с инвазивностью некоторых опухолей человека, включая почечно-клеточный рак, меланому, рак пищевода, мочевого пузыря, молочной железы, яичников и простаты [10]. Исследование генов-супрессоров метастазирования и их продуктов не только расширяет понимание механизмов опухолевой прогрессии, но имеет и практический интерес для диагностики, прогноза и поиска новых мишеней для терапии онкологических заболеваний [11]. С точки зрения неинвазивной и, по возможности, ранней диагностики опухолей наиболее интересным является не столько изучение экспрессии генов и белков в ткани опухоли, сколько выявление их растворимых форм, циркулирующих в периферической крови. В литературе представлено всего несколько исследований, посвященных изучению циркулирующего кисспептина: его изучали при раке поджелудочной железы [12], толстой кишки [13], желудка [14]. Данные о роли гена *KISS1* и его продукта кисспептина при раке легкого немногочисленны и довольно противоречивы [15–18].

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка содержания *KISS1* в сыворотке крови практически здоровых доноров и больных раком легкого

(РЛ), а также анализ взаимосвязи уровня этого белка с основными клинико-морфологическими особенностями заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 74 больных раком легкого (54 мужчины и 20 женщин) в возрасте от 31 до 85 лет (медиана – 74 года), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также 46 здоровых доноров (22 мужчины и 24 женщины) в возрасте от 29 до 76 лет (медиана – 45 лет). Клинический диагноз у всех пациентов подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей легкого (Всемирная организация здравоохранения, 2021): I стадия заболевания диагностирована у 8, II – у 7, III – у 28 и IV – у 31 пациента. По гистологическому строению 32 опухоли представляли собой аденокарциному, 29 – плоскоклеточный рак, 11 – мелкоклеточный рак, 2 – крупноклеточный рак.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием пациентов и здоровых доноров, соответствуют стандартам этического комитета организации и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого включенного в исследование участника получено информированное добровольное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (протокол № 6 от 06.06.2023).

Содержание *KISS1* в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, определяли с помощью набора реактивов для прямого иммуноферментного анализа Kisspeptin 1 – *KISS1* (Cloud-Clone Corp., США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе ВЕР 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркера выражали в пикограммах (пг) на 1 мл сыворотки крови.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 9.0. Для сравнения показателей и анализа их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса, медианный тест, тест корреляции рангов Спирмена. Анализ информативности диагностического метода на основе оценки его чувствительности и специфичности проводили с помощью построения ROC-кривых и вычисления площади под ними (AUC). Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе данной работы проанализировали содержание KISS1 в сыворотке крови всей группы больных РЛ и здоровых доноров для оценки потенциальной диагностической значимости данного маркера. Медиана содержания KISS1 в крови больных РЛ составила 213 (пределы колебаний 7,8–716) пг/мл и была значимо выше, чем в контрольной группе: 83,4 (пределы колебаний 0–180) пг/мл (рис. 1, а; $p < 0,0001$).

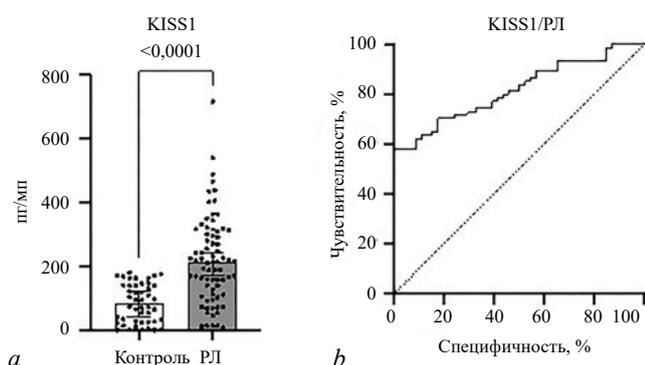


Рис. 1. Сравнительный анализ содержания KISS1 в сыворотке крови больных РЛ и здоровых доноров (а), ROC-анализ для KISS1 у больных РЛ (b): площадь под ROC-кривой составляет 0,829 ($p < 0,0001$)

ROC-анализ диагностической значимости уровня KISS1 в сыворотке крови больных РЛ показал (см. рис. 1, b), что чувствительность данного теста относительно здорового контроля при оптимальном пороговом уровне 152 пг/мл составляет 70%, специфичность 85% (AUC – 0,817 с 95%-м доверительным интервалом 0,759–0,899; $p < 0,0001$). Анализ уровней маркера в зависимости от стадии заболевания (табл. 1) свидетельствует о том, что при ранних (I–II) стадиях заболевания чувствительность не превышает 50%.

Содержание KISS1 в сыворотке крови мужчин статистически значимо выше, чем у женщин (Me 221 и 162 пг/мл соответственно; $p < 0,05$). Аналогичные значимые различия отмечены и в группе контроля. Выявлена слабая, но статистически значимая положительная корреляционная связь уровня KISS1 в сыворотке крови с возрастом больных РЛ ($r_s = 0,31$; $p = 0,007$). При этом в группе контроля корреляция с возрастом была противоположной: $r_s = -0,29$; $p = 0,048$.

Далее мы оценили содержание KISS1 в сыворотке крови пациентов в зависимости от гистологического типа РЛ. Сравнение проводили как между группа-

ми мелкоклеточного (МРЛ) и немелкоклеточного (НМРЛ) РЛ, так и между различными вариантами НМРЛ (рис. 2).

Таблица

Содержание KISS1 в сыворотке крови больных РЛ в зависимости от клиничко-морфологических характеристик			
Характеристика	KISS1, пг/мл		
	<i>Me</i>	25–75%	<i>p</i>
Пол:			
– мужской ($n = 54$);	221	149,8–316	0,042
– женский ($n = 20$)	162	77,7–230	
Стадия:			
I ($n = 8$);	188	69,9–275	0,042
II ($n = 7$);	148	45,1–193	
III ($n = 28$);	241	157–351	
IV ($n = 31$)	216	139–296	
Размер опухоли (T):			
– T1–T2;	187,6	111,0–271,0	0,179
– T3–T4	224,8	128,0–317,1	
Наличие регионарных метастазов (N):			
– N0;	210,4	88,8–293,9	0,569
– N+	215,8	119,5–314,2	
Наличие отдаленных метастазов (M):			
– M0;	201,6	88,4–303,5	0,405
– M+	218,5	159,1–311,8	
Локализация:			
– центральная;	224,8	106,9–316,6	0,248
– периферическая	178,1	109,9–255,2	

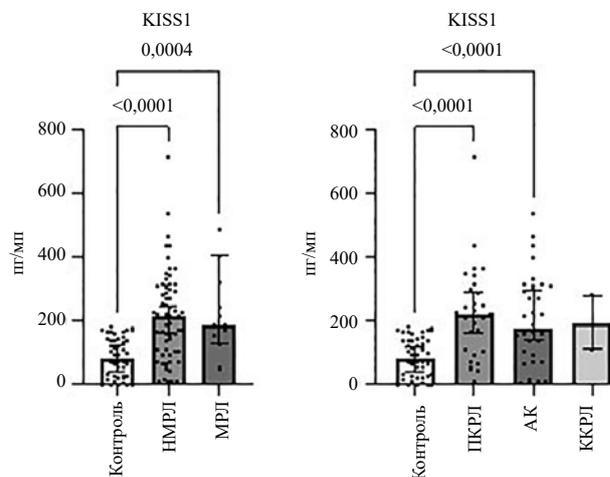


Рис. 2. Содержание KISS1 в сыворотке крови больных РЛ в зависимости от гистологического типа опухоли

Установлено, что содержание KISS1 в сыворотке крови пациентов не зависит от гистологического типа опухоли: значимых различий как между НМРЛ в целом и нейроэндокринным МРЛ, так и между основными гистологическими типами НМРЛ не наблюдается. При этом при всех вариантах РЛ уровень KISS1 был статистически значимо выше, чем в контроле.

В связи с этим дальнейший анализ взаимосвязи уровня KISS1 с показателями распространенности и локализацией РЛ проводили для всей группы в целом, без учета гистологического строения опухоли (см. таблицу).

Отмечено статистически значимое повышение уровня KISS1 в сыворотке крови с увеличением стадии заболевания ($p < 0,05$ по медианному тесту), однако ни один из индексов системы TNM (размер первичной опухоли Т, наличие как регионарных N, так и отделенных метастазов М) значимо не влиял на уровень маркера. Не обнаружено также различий между уровнями KISS1 в сыворотке крови пациентов с центральной или периферической локализацией опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, нами установлено, что содержание белка KISS1 – продукта соответствующего гена-супрессора метастазирования – в сыворотке крови больных раком легкого значимо повышено по сравнению с контролем и возрастает по мере увеличения стадии заболевания. В обследуемую группу входили как пациенты с классическим НМПЛ, так и больные с нейроэндокринным мелкоклеточным и крупноклеточным РЛ, однако различий в сывороточных уровнях KISS1 между этими принципиально различными типами РЛ не выявлено. Не различались также уровни маркера при различных гистологических вариантах НМПЛ. Анализ диагностической значимости KISS1 при РЛ показал достаточно высокую (85%) специфичность этого теста по отношению к здоровому контролю, но чувствительность при этом составила 70% в общей группе и не более 50% на ранних стадиях.

Увеличение уровня растворимой формы супрессора метастазирования в сыворотке крови больных РЛ в целом и в особенности при распространенном процессе достаточно парадоксально с фундаментальной точки зрения, но согласуется с данными немногих публикаций, посвященных исследованию KISS1, циркулирующего в периферической крови (в сыворотке или плазме) [12–14; 16]. Все они свидетельствуют о повышении уровня данного белка у больных с опухолями различных локализаций (поджелудочной железы, толстой кишки, желудка) по сравнению со здоровым контролем. Правда, в наиболее детальной из этих работ [12] значимой взаимосвязи уровня KISS1 с клинико-морфологическими характеристиками рака поджелудочной железы, так же как и его влияния на общую и безрецидивную выживаемость пациентов, выявлено не было.

В исследовании S. Zheng и соавт. [19] показано, что экспрессия KISS1 на уровне мРНК у пациентов с НМПЛ значительно ниже на поздних стадиях заболевания и обратно коррелирует с регионарным метастазированием. Авторы показали, что экспрессия KISS1 была выше в первичных опухолях по сравнению со вторым метастатическим очагом. Это косвенно свидетельствовало в пользу того, что KISS1 функционирует как супрессор метастазирования. Аналогичные результаты получены Y.B. Sun и соавт. [15]: по их данным, не только экспрессия KISS1 и KISS1R была меньше при IV стадии НМПЛ по сравнению с IIIB стадией, но и уровни растворимого KISS1 в сыворотке крови при более распространенном процессе были снижены. При этом выживаемость больных с высокой экспрессией KISS1 и KISS1R в опухоли была лучше, чем у пациентов с опухолями, не экспрессирующими данные белки. В то же время E.M. Karapanagiotou и соавт. [17] не обнаружили различий уровней KISS1 в плазме крови между больными НМПЛ и здоровыми донорами, а также между пациентами с местнораспространенным и метастатическим заболеванием.

Полученные нами данные, свидетельствующие в пользу того, что содержание KISS1 в сыворотке крови при развитии опухолей легкого возрастает, согласуются с результатами L. Gatti и соавт. [16], показавших повышение уровней маркера у больных НМПЛ по сравнению с контролем и его снижение после хирургического или химиотерапевтического лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время растет интерес к исследованию клинического значения генов и белков, являющихся супрессорами метастазирования при различных онкологических заболеваниях. Их рассматривают в первую очередь как потенциальные мишени новых видов молекулярно-направленной терапии, но также и как возможные прогностические и диагностические маркеры.

В представленном исследовании продемонстрировано, что уровень одного из таких белков – KISS1 – значимо повышается у больных РЛ, независимо от его гистологического строения по сравнению со здоровым контролем и является стадия-зависимым маркером при данном заболевании. Он обладает достаточно высокой диагностической специфичностью (85%), но недостаточной чувствительностью, в особенности на ранних стадиях заболевания. Основываясь на собственных результатах и достаточно противоречивых данных литературы о роли KISS1 при НМПЛ, мы полагаем, что клиниче-

ское значение кисспептина при данном заболевании заслуживает дальнейшего более углубленного изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ly T., Harihar S., Welch D.R. KISS1 in metastatic cancer research and treatment: potential and paradoxes. *Cancer Metastasis Rev.* 2020;39(3):739–754. DOI: 10.1007/s10555-020-09868-9.
2. Harihar S., Welch D.R. KISS1 metastasis suppressor in tumor dormancy: a potential therapeutic target for metastatic cancers? *Cancer Metastasis Rev.* 2023;42(1):183–196. DOI: 10.1007/s10555-023-10090-6.
3. Wang C.H., Qiao C., Wang R.C., Zhou W.P. KiSS-1-mediated suppression of the invasive ability of human pancreatic carcinoma cells is not dependent on the level of KiSS-1 receptor GPR54. *Mol. Med. Rep.* 2016;13(1):123–129. DOI: 10.3892/mmr.2015.4535.
4. Wang W., Yang Z.L., Liu J.Q., Yang L.P., Yang X.J., Fu X. Overexpression of MTA1 and loss of KAI-1 and KiSS-1 expressions are associated with invasion, metastasis, and poor-prognosis of gallbladder adenocarcinoma. *Tumori.* 2014;100(6):667–674. DOI: 10.1700/1778.19276.
5. Teng Y., Mei Y., Hawthorn L., Cowell J.K. WASF3 regulates miR-200 inactivation by ZEB1 through suppression of KISS1 leading to increased invasiveness in breast cancer cells. *Oncogene.* 2014;33(2):203–211. DOI: 10.1038/onc.2012.565.
6. Hu K.L., Chang H.M., Zhao H.C., Yu Y., Li R., Qiao J. Potential roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentation. *Hum. Reprod. Update.* 2019;25(3):326–343. DOI: 10.1093/humupd/dmy046.
7. Zhu N., Zhao M., Song Y., Ding L., Ni Y. The KiSS-1/GPR54 system: Essential roles in physiological homeostasis and cancer biology. *Genes Dis.* 2022;9(1):28–40. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.07.008/
8. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S., Matsumoto H., Hori A., Kanehashi K. et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature.* 2001;411(6837):613–617. DOI: 10.1038/35079135.
9. Kuohung W., Kaiser U.B. GPR54 and KiSS-1: role in the regulation of puberty and reproduction. *Rev. Endocr. Metab. Disor.* 2006;7(4):257–263. DOI: 10.1007/s11154-006-9020-2.
10. Ciaramella V., Della Corte C.M., Ciardiello F., Morgillo F. Kisspeptin and cancer: molecular interaction, biological functions, and future perspectives. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018;9:115. DOI: 10.3389/fendo.2018.00115.
11. Steeg P.S., Ouatas T., Halverson D., Palmieri D., Salerno M. Metastasis suppressor genes: basic biology and potential clinical use. *Clin. Breast Cancer.* 2003;4(1):51–62. DOI: 10.3816/cbc.2003.n.012.
12. Loosen S.H., Luedde M., Lurje G., Spehlmann M., Paffenholz P., Ulmer T.F. et al. Serum levels of kisspeptin are elevated in patients with pancreatic cancer. *Dis. Markers.* 2019;2019:5603474. DOI: 10.1155/2019/5603474.
13. Canbay E., Ergen A., Bugra D., Yamaner S., Eraltan I.Y., Buyukuncu Y. et al. Kisspeptin-54 levels are increased in patients with colorectal cancer. *World J. Surg.* 2012;36(9):2218–2224. DOI: 10.1007/s00268-012-1636-7.
14. Ergen A., Canbay E., Bugra D., Zeybek U., Yamaner S., Bulut T. Plasma Kisspeptin-54 levels in gastric cancer patients. *Int. J. Surg.* 2012;10(9):551–554. DOI: 10.1016/j.ijso.2012.08.014.
15. Sun Y.B., Xu S. Expression of KISS1 and KISS1R (GPR54) may be used as favorable prognostic markers for patients with non-small cell lung cancer. *Int. J. Oncol.* 2013;43(2):521–530. DOI: 10.3892/ijo.2013.1967.
16. Gatti L., Rolli L., Corno C., Carenini N., Corna E., Ciusani E. et al. Increased serum levels of KiSS1-derived peptides in non-small cell lung cancer patient liquid biopsies and biological relevance. *Transl. Lung Cancer Res.* 2022;11(7):1315–1326. DOI: 10.21037/tlcr-22-52.
17. Karapanagiotou E.M., Dilana K.D., Gkiozos I., Gratsias I., Tsimpoukis S., Polyzos A. et al. Metastin is not involved in metastatic potential of non-small cell lung cancer. *Med. Oncol.* 2011;28(2):559–564. DOI: 10.1007/s12032-010-9466-7.
18. Wang G., Wang Z., Li C., Wang P., Chai D., Cheng Z. Relationship among the expression of lymphatic vessel density, microvessel density, carcinoembryonic antigenic mRNA, KAI1, and Kiss-1, and prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2012;15(6):348–354. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2012.06.05.
19. Zheng S., Chang Y., Hodges K.B., Sun Y., MaX., Xue Y. et al. Expression of KISS1 and MMP-9 in non-small cell lung cancer and their relations to metastasis and survival. *Anticancer Res.* 2010;30(3):713–718.

Вклад авторов

Герштейн Е.С. – анализ литературных данных, написание статьи. Ковалева О.В. – анализ литературных данных, статистическая обработка результатов исследования. Кузьмин Ю.Б., Алферов А.А. – получение экспериментальных данных. Рогожин Д.В. – морфологическое исследование опухолей. Стилиди И.С., Янушевич О.О. – научное редактирование текста. Кушлинский Н.Е. – научная идея исследования, разработка дизайна исследования, общее руководство работой, научное редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Информация об авторах

Герштейн Елена Сергеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, лаборатория клинко-диагностическая централизованного научно-клинического лабораторного отдела, консультативно-диагностический центр, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; профессор кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, esgershtein@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>

Ковалева Ольга Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория регуляции клеточных и вирусных онкогенов, НИИ канцерогенеза, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, ovkovleva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>

Алферов Александр Андреевич – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинко-диагностическая централизованного научно-клинического лабораторного отдела, консультативно-диагностический центр, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; ассистент, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, aleksandr.alferov@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-3585-569>

Кузьмин Юрий Борисович – канд. биол. наук, ст. лаборант, лаборатория клинко-диагностическая централизованного научно-клинического лабораторного отдела, консультативно-диагностический центр, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, biochimia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>

Рогожин Дмитрий Викторович – д-р мед. наук, зав. отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, НИИ клинической онкологии им. академика РАМН и РАН Н.Н. Трапезникова, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, pathol.777@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>

Янушевич Олег Олегович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ректор МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, mail@msmsu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0059-4980>

Стилиди Иван Сократович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, ronc@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, науч. руководитель, лаборатория клинко-диагностическая централизованного научно-клинического лабораторного отдела, консультативно-диагностический центр, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина; зав. кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, biochimia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

(✉) Герштейн Елена Сергеевна, esgershtein@gmail.com

Поступила в редакцию 22.11.2023;
одобрена после рецензирования 15.11.2023;
принята к публикации 21.12.2023