

ISSN 1814-6023 (Print)  
ISSN 2524-2350 (Online)  
УДК 616-006.6:577.121  
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-4-445-455>

Поступила в редакцию 26.02.2021  
Received 26.02.2021

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

<sup>1</sup>*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
им. Н. Н. Александрова, аг. Лесной, Минский район, Республика Беларусь*

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО НА ОСНОВЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТОКИНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В КРОВИ**

**Аннотация.** К настоящему времени сформировалось представление о том, что цитокиновые биомаркеры могут быть перспективным инструментом не только для обнаружения рака легкого в начальной стадии, но и для прогнозирования течения этого заболевания. Однако они не нашли широкого практического применения из-за низких диагностической чувствительности (ДЧ) и (или) диагностической специфичности (ДС).

Целью работы являлась разработка оригинальной комбинации белков крови для повышения эффективности диагностики I и II стадий немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ).

Обследовано 152 пациента (93 мужчины и 59 женщин) с впервые диагностированным первичным НМКРЛ: у 91 была аденокарцинома (АК), у 61 – плоскоклеточный рак легкого (ПКРЛ). В качестве контроля обследовано 36 здоровых людей и 13 пациентов с гамартомой. Экземационные выборки включали 17 пациентов с АК, 14 – с ПКРЛ, 9 – с гамартомой и 12 здоровых людей. В сыворотке крови обследуемых определяли уровни CYFRA 21-1, SCC, CXCL5 (иммуноферментным методом), С-реактивного белка (СРБ) (турбидиметрическим методом) и плотность расположения рецепторов CXCR2 на лимфоцитах (методом проточной цитометрии). Диагностическая эффективность анализируемых по отдельности тестов на CYFRA 21-1, CXCL5, MFI CXCR2 и СРБ у пациентов с АК и ПКРЛ составила <75 %.

Разработаны регрессионные уравнения, использующие комбинацию из значений четырех маркеров для диагностики начальной фазы развития АК и ПКРЛ. С помощью ROC-анализа установлены оптимальные значения порогов классификации. В интервале 0,307–0,483 вероятность наличия АК I и II стадий составляет 97,9 %. При ПКРЛ интервал пороговых значений находится в пределах 0,321–0,529. Прогностическая ценность положительного результата – 96,7 %. Проверка работоспособности моделей на экзаменационной выборке пациентов показала, что при АК ДЧ составляет 76,3 %, ДС – 82,8 %, при ПКРЛ – 76,3 и 81,5 % соответственно.

**Ключевые слова:** аденокарцинома, плоскоклеточный рак легкого, ранняя диагностика, биомаркеры, комбинации белков крови

**Для цитирования:** Диагностические модели немелкоклеточного рака легкого на основе определения цитокинов и их рецепторов в крови / А. Д. Таганович [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. наук. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 445–455. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-4-445-455>

**Anatoli D. Tahanovich<sup>1</sup>, Nikolay N. Kauhanka<sup>1</sup>, Violetta I. Prokhorova<sup>2</sup>, Lilia A. Derzhavets<sup>2</sup>,  
Alexander V. Kolb<sup>1</sup>, Darya I. Murashka<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*N. N. Alexandrov National Centre of Oncology and Medical Radiology, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus*

## **DIAGNOSTIC MODELS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER BASED ON DETERMINATION OF BLOOD CYTOKINES AND THEIR RECEPTORS**

**Abstract.** Cytokine biomarkers have been suggested to be a promising tool for detecting lung cancer at the initial stage of its development. However, they have not found wide application in practice due to the low diagnostic sensitivity and specificity.

The aim of the work was to develop an original combination of the blood level of proteins that could increase the efficiency of their use in the diagnosis of I and II stages of non-small cell lung cancer (NSCLC).

152 patients (93 men and 59 women) with newly diagnosed NSCLC were examined: 91 had adenocarcinoma (AC) and 61 had squamous cell lung cancer (SCLC). As a control, 36 healthy patients and 13 patients with hamartoma were examined.

The serum level of CYFRA 21-1, SCC, CXCL5 by the immunoassay procedure, of the C-reactive protein (CRP) by the turbidimetric method, and the fluorescence intensity of CXCR2 (MFI CXCR2) receptors on blood lymphocytes by flow cytometry were evaluated. The diagnostic efficacy of the individually analyzed results of measuring CYFRA 21-1, CXCL5, MFI CXCR2, and CRP in AC patients and the level of SCC, CXCL5, MFI CXCR2, and CRP in SCLC was less than 75 %.

Two regression equations were developed using a combination of the values of each 4 markers for the diagnosis of the initial disease phase. The ROC-analysis revealed the optimal values of thresholds. In the range 0.307–0.483, the probability of AC on I and II stages was 97.9 %. In SCLC, the threshold range was 0.321–0.529. The predictive value of a positive result was 96.7 %.

The examination groups included 17 patients with AK, 14 patients with SCLC, 9 patients with hamartoma, and 12 healthy people. Checking the model performance on an example sample of patients with AC showed that the diagnostic sensitivity was 76.3 %, and the diagnostic specificity was 82.8 %, in SCLC – 76.3 and 81.5 %, respectively.

**Keywords:** adenocarcinoma, squamous carcinoma, early detection, biomarkers, combinations of blood proteins

**For citation:** Tahanovich A. D., Kauhanka N. N., Prokhorova V. I., Derzhavets L. A., Kolb A. V., Murashka D. I. Diagnostic models of non-small cell lung cancer based on determination of blood cytokines and their receptors. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 445–455 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-4-445-455>

**Введение.** Рак легкого остается серьезной проблемой и является одним из самых частых и неблагоприятных, в плане исхода, онкологических заболеваний. Каждый год в мире регистрируется 1,83 млн новых случаев рака легкого и 1,59 млн умерших от него [1]. Самой распространенной гистологической формой является немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), который составляет 80 % от всех случаев рака легкого. Основными подтипами НМКРЛ являются аденокарцинома (АК) и плоскоклеточный рак легкого (ПКРЛ). У подавляющего числа пациентов заболевание обнаруживается только на поздних стадиях заболевания, когда опухолевые проявления уже получают системное распространение и эффективность проводимого лечения, как хирургического, так и химиотерапевтического и лучевого, невелика.

Для выявления заболевания на ранних стадиях, когда клиническая симптоматика еще отсутствует, предпочтение отдается проведению скрининговых исследований. Для этих целей используются три направления – визуализация опухоли, гистологические и биохимические методы. К сожалению, на сегодняшний день имеющиеся методы визуализации опухоли имеют ограничения, обусловленные, с одной стороны, их разрешающей способностью и облучением организма, с другой – экономическими причинами, связанными с высокой стоимостью такого оборудования. Гистологическое исследование предполагает наличие биопсийного материала опухолевой ткани, который, как правило, можно получить только инвазивным путем.

Многообещающим диагностическим инструментом служат циркулирующие биомаркеры рака легкого, которые обнаруживаются в кровотоке на ранней стадии опухолевого процесса. Их определение позволяет быстро, экономично, неинвазивными средствами провести серийные измерения у людей на стадии установления диагноза НМКРЛ, сделать выбор в пользу того или иного вида химиотерапии и оценить эффективность проводимого лечения.

Классические «опухолевые» маркеры являются гликопротеинами или гликолипидами. Они вымываются с поверхности опухолевых клеток во внеклеточную жидкость, в том числе в кровоток. Наиболее чувствительными маркерами НМКРЛ являются фрагменты цитокератина, такие как CYFRA 21-1 или тканеспецифический полипептидный антиген ТРА, а также специфичная для плоскоклеточного рака подфракция ингибитора сериновой протеазы SCC [2].

К настоящему времени сформировалось представление о том, что цитокиновые биомаркеры, являясь частью панели иммунокомпетентных биомаркеров, могут быть перспективным инструментом не только для обнаружения рака легкого в начальной стадии, но и для прогнозирования течения этого заболевания. Результаты ранее проведенных нами исследований позволили продемонстрировать изменение в крови уровня цитокинов CXCL5 и CXCL8, их рецепторов CXCR1 и CXCR2 на поверхности клеток у пациентов с НМКРЛ. Установлена связь данных показателей с характеристиками опухолевого процесса, рассчитана диагностическая эффективность их определения при этом заболевании, которая в ряде случаев превысила таковую для классических маркеров [3].

Полученные данные позволяли рассчитывать на то, что комбинация нескольких из определяемых параметров может увеличить чувствительность и специфичность биомаркеров для диагностики рака легкого. Попытки в этом направлении уже предпринимались. Так, в панель из 6 различных параметров были включены интерферон- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ . Результаты их определения дали возможность с чувствительностью 88 % и специфичностью 87 % отличать пациентов с раком легкого и метастазами в лимфатические узлы от пациентов без метастазов [4].

Целью работы являлась разработка панели лабораторных показателей, позволяющей в результате их определения в крови пациентов повысить эффективность диагностики немелкоклеточного рака легкого.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 152 пациента (93 мужчины и 59 женщин) при поступлении их в стационар РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, у которых впервые диагностирован НМКРЛ. На основании гистологического исследования у 91 пациента обнаружена АК, у 61 – ПКРЛ (табл. 1). Средний возраст пациентов составил  $56 \pm 22,5$  года. Преобладающей локализацией была опухоль нижней доли (63,1 %) левого легкого (55,3 %).

Т а б л и ц а 1. Распределение пациентов по стадиям и гистологическому типу НМКРЛ  
T a b l e 1. Distribution of the patients by stage and histological type of non-small cell lung cancer

Гистологический тип	Стадия				T		N		M		Grade	
	I	II	III	IV	1-2	3-4	0	1-3	0	1	1-2	3
АК	31	20	29	11	48	43	46	45	49	42	47	44
ПКР	21	14	18	8	32	29	34	27	35	26	33	28

П р и м е ч а н и е. АК – аденокарцинома, ПКР – плоскоклеточный рак; T1-2 – размер опухоли <5 см, T3-4 – >5 см; N – метастатическое поражение регионарных лимфоузлов: 0 – отсутствует, 1–3 – имеется; M – отдаленные метастазы: 0 – отсутствуют, 1 – имеются; Grade – степень злокачественности: 1–2 – низкая и промежуточная, 3 – высокая.

В качестве группы контроля обследовано 36 человек (12 мужчин и 24 женщины, средний возраст –  $55 \pm 12$  лет) без онкопатологии на момент обследования и в анамнезе. Группа сравнения включала результаты обследования 13 пациентов (8 мужчин и 5 женщин, средний возраст –  $57 \pm 9$  лет) с доброкачественной опухолью легкого – гамартомой.

Контроль корректной работы регрессионных моделей был проведен на экзаменационной выборке, которая включала 17 пациентов с АК, 14 – с ПКРЛ, 12 здоровых людей и 9 пациентов с гамартомой.

Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено решением Комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Забор крови из локтевой вены производили натощак в вакутайнер с ЭДТА-К2. Концентрацию антигена CYFRA 21-1 (фрагмента цитокератина-19) и концентрацию биомаркера плоскоклеточного рака SCC (подфракция ингибитора сериновой протеазы TA-4) в сыворотке крови определяли на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия), использующем принцип электрохемилюминесценции. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) измеряли с помощью биохимического анализатора AU680 (Beckman Coulter, США), концентрацию хемокина CXCL5 в сыворотке крови пациентов с НМКРЛ и здоровых людей – с помощью автоматического ИФА-анализатора Brio (Seac, Италия), используя ИФА-наборы Fine Test (КНР). Оптическую плотность ИФА-наборов измеряли при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620 нм на планшетном фотометре Sirio (Seac, Италия).

Рецептор CXCR2 на поверхности лимфоцитов определяли, используя проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США). В пробирку помещали 100 мкл крови, стабилизированной ЭДТА-К2 в качестве антикоагулянта, и 10 мкл соответствующих антител, содержащих флуоресцентные метки: CD182(CXCR2)-PE (BioLegend, США) и CD45-Pacific Orange (Exbio, Чехия). Через 15 мин инкубации в темноте с антителами, содержащими флуоресцентную метку, к смеси добавляли 1 мл лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, Франция). Для фиксации антител на поверхности клеток использовали фиксирующий раствор IQ Test 3 (Beckman Coulter, Франция).

Интегральную диагностическую информативность лабораторных тестов оценивали с помощью метода построения характеристических ROC-кривых с последующим вычислением площа-

ди под ROC-кривой (AUC). О диагностической ценности анализируемых показателей судили по чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов и диагностической эффективности теста. Для этого использовали расчетные значения истинноположительных, истинноотрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных результатов диагностического теста. Расчет производили по общепринятым формулам. Пороговое значение определяли как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении кривых зависимости чувствительности от вероятности получения ложноположительных результатов.

Построение диагностической модели осуществляли с помощью метода бинарной логистической регрессии. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Относительный вклад отдельных предикторов выражали с помощью статистики Вальда (распределение  $\chi$ -квадрат), а также стандартизованного коэффициента регрессии. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия, мерой которой служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции ( $-2LL$ ), меру определенности – с использованием критериев Кокса–Снелла и Найджелкерка. Оценку соответствия модели и реальных данных производили с помощью теста Хосмера–Лемешева. Прогностическую ценность полученной регрессионной модели проверяли при помощи ROC-анализа. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали равным 5 %.

**Результаты и их обсуждение.** Предыдущие исследования показали, что в крови пациентов с I и II стадиями НМКРЛ, а также с размером опухоли  $<5$  см, отсутствием метастазов в региональные лимфоузлы, отсутствием отдаленных метастазов и степенью злокачественности 1-2 имеются существенные различия уровня опухолеассоциированных белков CYFRA 21-1, SCC, СРБ, плотности расположения рецепторов CXCR2 в лимфоцитах (MFI CXCR2), а также концентрации их лиганда – цитокина CXCL5 по сравнению с таковыми при более выраженном течении опухолевого процесса. Согласно результатам анализа, отмечалась также коррелятивная связь вышеуказанных показателей с перечисленными характеристиками опухоли [3]. Более того, установлено, что ДЭ определения уровня MFI CXCR2 и CXCL5 в крови для диагностики I и II стадий НМКРЛ и других характеристик начального периода развития опухоли соизмерима или имеет преимущество по сравнению с ДЭ определения уровня CYFRA 21-1.

В последние два десятилетия неоднократно проводились исследования, направленные на повышение диагностической ценности самых разных метаболитов в крови при опухолях различной локализации, в том числе при НМКРЛ. В частности, довольно распространенным подходом были попытки использовать комбинации нескольких показателей метаболизма опухолевых клеток [4–9]. Данные показатели трудно сравнивать, так как условия проведения исследований были различны и далеко не всегда корректны. К примеру, о ценности пограничных значений для диагностики судили на основании сравнения только со здоровыми людьми или не разделяя стадии заболевания, а предложенные модели не проверяли на работоспособность с помощью экзампонационной выборки.

Представленные по результатам настоящего исследования данные показали, что диагностическая эффективность анализируемых по отдельности тестов на CYFRA 21-1, CXCL5, MFI CXCR2 и СРБ в большинстве случаев не превысила 75 % (табл. 2, 3). Только для CYFRA 21-1 и СРБ и только у пациентов с аденокарциномой ДЭ прогнозируемые размеры опухоли Т 1-2 или Т 3-4 для рассчитанных пороговых значений этих показателей составили 79,1 и 78 % соответственно. ПЦПР для всех этих тестов была относительно высока. Это означает, что у обследованных пациентов с положительным результатом теста (значение теста для CYFRA 21-1 –  $>2,1 \cdot 10^{-6}$  г/л, но  $<4,6 \cdot 10^{-6}$  г/л, для CXCL5 –  $>96,9 \cdot 10^{-9}$  г/л, но  $<213,9 \cdot 10^{-9}$  г/л, для MFI CXCR2 –  $>11,2$ , но  $<14,8$ , для СРБ –  $>0,15$  мг %, но  $<0,95$  мг %) вероятность наличия АК в ранней стадии ее развития составляет 81,6–87,2 %, т. е. вероятность ложноположительных результатов относительно невысока. Вместе с тем пороговые значения этих показателей в случае наличия у пациентов доброкачественной гамарты отличаются от аналогичных показателей у здоровых людей, за-

нимая промежуточное значение (табл. 2). Соответственно, диагностическая эффективность их использования для дифференциальной диагностики ранних стадий АК и гамартомы в случае раздельного определения каждого из показателей составляет 64,1–70,3 %.

У пациентов с плоскоклеточной карциномой наиболее информативными для диагностики начальных этапов развития опухоли были уровни SCC, CXCL5, MFI CXCR2 и СРБ. Диагностическая эффективность их раздельного определения для рассчитанных пограничных значений по сравнению со здоровыми людьми составила 69,0–73,2 %, а при наличии гамартомы – 60,4–66,7 % (табл. 3). Вместе с тем, судя по значениям диагностической чувствительности (ДЧ), на начальных этапах развития опухоли более чем у 30 % пациентов уровень исследуемых показателей был ниже порогового как в случае АК, так и в случае ПКРЛ.

Согласно результатам проведенного ROC-анализа, ни один из анализируемых параметров крови как при АК, так и при ПКРЛ не обладает в отдельности достаточно высокими диагностическими чувствительностью и специфичностью одновременно (табл. 2, 3). Поэтому с помощью выделенных на предыдущем этапе исследования показателей для прогнозирования степени риска опухолевой прогрессии у пациенток, страдающих НМКРЛ, были разработаны статистические модели в виде регрессионных уравнений ( $P1$  и  $P2$ ), которые позволяют судить о вероятности наличия у пациентов НМКРЛ начальной стадии развития опухоли. Для этого использовали метод пошагового включения указанных выше показателей с тем, чтобы обосновать их оптимальную комбинацию, способную улучшить диагностические параметры.

Уравнение логистической регрессии для комбинированного определения концентрации антигенов Cyfra 21-1 ( $X1$ ), CXCL5 ( $X2$ ), СРБ ( $X3$ ) в сыворотке крови и интенсивности флуоресценции рецептора CXCR2 (MFI CXCR2) на лимфоцитах крови ( $X4$ ) у пациентов с АК:

$$P1 = \frac{\exp(-7,374 + 0,049X1 + 0,208X2 + 0,857X3 + 0,507X4)}{1 + \exp(-7,374 + 0,049X1 + 0,208X2 + 0,857X3 + 0,507X4)},$$

где  $P1$  – интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений определяемых показателей; числа перед значениями концентраций – коэффициенты логистической регрессии;  $\exp (\approx 2,718)$  – основание натурального логарифма (те же обозначения в приведенном ниже уравнении логистической регрессии для комбинированного определения концентрации антигенов SCC ( $X5$ ), CXCL5 ( $X2$ ), СРБ ( $X3$ ) в сыворотке крови и интенсивности флуоресценции рецептора CXCR2 (MFI CXCR2) в лимфоцитах крови ( $X4$ ) у пациентов с АК).

Т а б л и ц а 2. **Диагностическая значимость индивидуального и комбинированного определения белков крови у пациентов с АК легкого**  
 T a b l e 2. **Diagnostic significance of individual and combined determination of blood proteins in patients with lung adenocarcinoma**

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ЩПР	ЩОР	AUC	ДЭ
<i>Группы сравнения: I–II ст. АК/здоровые люди</i>							
CYFRA 21-1, г/л ( $\times 10^{-6}$ )	>2,1	66,7	86,1	87,2	64,6	0,729	74,7
CXCL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>96,9	62,7	83,3	84,2	61,2	0,711	71,3
MFI CXCR2, лимфоциты	>11,2	60,8	80,6	81,6	59,2	0,685	69,0
СРБ, мг %	>0,15	70,6	77,8	81,8	65,1	0,729	73,6
<b>Комбинация (P1)</b>	<b>&gt;0,281</b>	<b>90,2</b>	<b>91,7</b>	<b>93,9</b>	<b>86,9</b>	<b>0,891</b>	<b>90,8</b>
<i>Группы сравнения: I–II ст. АК/гамартома</i>							
CYFRA 21-1, г/л ( $\times 10^{-6}$ )	>2,7	62,7	76,9	91,4	34,4	0,651	65,6
CXCL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>98,4	58,8	84,6	93,9	33,9	0,634	64,1
MFI CXCR2, лимфоциты	>13,3	64,7	76,9	91,9	34,8	0,665	67,2
СРБ, мг %	>0,25	66,7	84,6	94,7	38,0	0,702	70,3
<b>Комбинация (P1)</b>	<b>&gt;0,307</b>	<b>84,3</b>	<b>92,3</b>	<b>97,9</b>	<b>58,2</b>	<b>0,848</b>	<b>85,9</b>
<i>Группы сравнения: I–II/III–IV ст. АК</i>							
CYFRA 21-1, г/л ( $\times 10^{-6}$ )	>4,6	65,0	86,3	78,8	75,9	0,754	76,9
CXCL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>213,9	67,5	76,5	69,3	75,0	0,716	72,5

Окончание табл. 2

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
MFI CXCR2, лимфоциты	>14,8	62,5	78,4	69,4	72,7	0,705	71,4
СРБ, мг %	>0,95	70,0	80,4	73,7	77,4	0,741	75,8
<b>Комбинация (P1)</b>	<b>&gt;0,483</b>	<b>82,5</b>	<b>86,3</b>	<b>82,5</b>	<b>86,3</b>	<b>0,839</b>	<b>84,6</b>
<i>Группы сравнения: T1-2/T3-4</i>							
СУFRA 21-1, г/л ( $\times 10^{-6}$ )	>4,7	74,4	83,3	80,0	78,4	0,787	79,1
СХСL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>189,3	69,8	72,9	69,8	72,9	0,711	71,4
MFI CXCR2, лимфоциты	>17,1	65,1	79,2	73,7	71,7	0,712	72,5
СРБ, мг %	>1,15	74,4	81,3	78,1	78,0	0,776	78,0
<b>Комбинация (P1)</b>	<b>&gt;0,375</b>	<b>79,1</b>	<b>91,7</b>	<b>89,5</b>	<b>83,0</b>	<b>0,848</b>	<b>85,7</b>
<i>Группы сравнения: N0/N1-3</i>							
СУFRA 21-1, г/л ( $\times 10^{-6}$ )	>2,6	60,0	67,4	64,3	63,3	0,634	63,7
СХСL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>183,2	62,2	69,6	66,7	65,3	0,645	65,9
MFI CXCR2, лимфоциты	>12,6	57,8	71,7	66,6	63,5	0,635	64,8
СРБ, мг %	>0,85	64,4	67,4	65,9	65,9	0,651	65,9
<b>Комбинация (P1)</b>	<b>&gt;0,407</b>	<b>73,3</b>	<b>89,1</b>	<b>86,8</b>	<b>77,3</b>	<b>0,816</b>	<b>81,3</b>
<i>Группы сравнения: M0/M1</i>							
СУFRA 21-1, г/л ( $\times 10^{-6}$ )	>4,8	64,3	67,3	62,8	68,7	0,644	65,9
СХСL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>165,2	61,9	65,3	60,5	66,7	0,625	63,7
MFI CXCR2, лимфоциты	>17,1	66,7	69,4	65,1	70,9	0,674	68,1
СРБ, мг %	>0,9	71,4	67,3	65,2	73,3	0,689	69,2
<b>Комбинация (P1)</b>	<b>&gt;0,407</b>	<b>88,1</b>	<b>73,5</b>	<b>74,0</b>	<b>87,8</b>	<b>0,797</b>	<b>80,2</b>
<i>Группы сравнения: Grade 1,2/Grade 3</i>							
СУFRA 21-1, г/л ( $\times 10^{-6}$ )	>4,6	65,9	70,2	67,4	68,7	0,679	68,1
СХСL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>243,4	63,6	68,1	65,1	66,6	0,653	65,9
MFI CXCR2, лимфоциты	>15,3	68,2	72,3	69,7	70,8	0,701	70,3
СРБ, мг %	>1,3	61,4	76,6	71,1	67,9	0,690	69,2
<b>Комбинация (P1)</b>	<b>&gt;0,521</b>	<b>77,3</b>	<b>87,2</b>	<b>85,0</b>	<b>80,4</b>	<b>0,825</b>	<b>82,4</b>

Примечание. Здесь и в табл. 3: ПЗ – пограничное значение; ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ДЭ – диагностическая эффективность; ПЦПР и ПЦОР – предсказательная ценность положительного и отрицательного результата теста соответственно.

Таблица 3. Уровень показателей, характеризующих сравнительную диагностическую значимость индивидуального и комбинированного определения белков крови при ПКРЛ

Table 3. Level of indicators characterizing the comparative diagnostic significance of individual and combined determination of blood proteins in squamous cell lung cancer

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	AUC	ДЭ
<i>Группы сравнения: I–II ст. ПКРЛ/здоровые люди</i>							
SCC, нг/мл	>1,48	68,6	77,8	75,0	71,8	0,726	73,2
СХСL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>98,5	65,7	72,2	69,7	68,4	0,671	69,0
MFI CXCR2, лимфоциты	>12,2	71,4	69,4	69,4	71,4	0,697	70,4
СРБ, мг %	>0,19	68,6	75,0	72,7	71,1	0,703	71,8
<b>Комбинация (P2)</b>	<b>&gt;0,287</b>	<b>88,6</b>	<b>91,7</b>	<b>91,2</b>	<b>89,2</b>	<b>0,896</b>	<b>90,1</b>
<i>Группы сравнения: I–II ст. ПКРЛ/гамартома</i>							
SCC, нг/мл	>1,7	65,7	69,2	85,2	42,8	0,658	66,7
СХСL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>99,2	60,0	61,5	80,8	36,3	0,596	60,4
MFI CXCR2, лимфоциты	>14,6	62,9	69,2	84,6	40,9	0,631	64,6
СРБ, мг %	>0,25	62,9	61,5	81,5	38,1	0,618	62,5
<b>Комбинация (P2)</b>	<b>&gt;0,321</b>	<b>82,9</b>	<b>92,3</b>	<b>96,7</b>	<b>66,7</b>	<b>0,837</b>	<b>85,4</b>
<i>Группы сравнения: I–II/III–IV ст.</i>							
SCC, нг/мл	>2,35	69,2	68,6	62,1	75,0	0,680	68,9
СХСL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>213,9	65,4	65,7	58,6	71,9	0,646	65,6
MFI CXCR2, лимфоциты	>16,8	61,5	71,4	61,5	71,4	0,653	67,2

Окончание табл. 3

Показатель	ПЗ	ДЧ	ДС	ЩЦР	ЩЦОР	AUC	ДЭ
СРБ, мг %	>0,95	57,7	68,6	57,7	68,6	0,628	63,9
<b>Комбинация (P2)</b>	<b>&gt;0,529</b>	<b>76,9</b>	<b>88,6</b>	<b>83,4</b>	<b>83,8</b>	<b>0,824</b>	<b>83,6</b>
<i>Группы сравнения: T1-2/T3-4</i>							
SCC, нг/мл	>2,45	58,6	75,0	68,0	66,7	0,669	67,2
CXCL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>199,1	55,2	71,9	64,0	63,9	0,627	63,9
MFI CXCR2, лимфоциты	>19,8	62,1	68,8	64,3	66,7	0,642	65,6
СРБ, мг %	>1,25	65,5	59,4	59,4	65,5	0,618	62,3
<b>Комбинация (P2)</b>	<b>&gt;0,392</b>	<b>75,9</b>	<b>90,6</b>	<b>88,0</b>	<b>80,6</b>	<b>0,822</b>	<b>83,6</b>
<i>Группы сравнения: N0/N1-3</i>							
SCC, нг/мл	>2,7	66,7	70,6	64,3	72,8	0,682	68,9
CXCL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>189,3	63,0	67,6	60,7	69,7	0,647	65,6
MFI CXCR2, лимфоциты	>15,1	59,3	73,5	64,0	69,5	0,659	67,2
СРБ, мг %	>0,95	55,6	76,5	65,3	68,5	0,661	67,2
<b>Комбинация (P2)</b>	<b>&gt;0,399</b>	<b>74,4</b>	<b>82,4</b>	<b>77,0</b>	<b>80,2</b>	<b>0,775</b>	<b>78,7</b>
<i>Группы сравнения: M0/M1</i>							
SCC, нг/мл	>2,55	61,5	68,6	59,3	70,6	0,649	65,6
CXCL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>169,2	57,7	65,7	55,5	67,6	0,618	62,3
MFI CXCR2, лимфоциты	>18,1	53,8	71,4	58,3	67,5	0,621	63,9
СРБ, мг %	>0,8	65,4	62,9	56,7	71,0	0,23	63,9
<b>Комбинация (P2)</b>	<b>&gt;0,403</b>	<b>69,2</b>	<b>74,3</b>	<b>66,7</b>	<b>76,5</b>	<b>0,718</b>	<b>72,1</b>
<i>Группы сравнения: Grade 1,2/Grade 3</i>							
SCC, нг/мл	>2,8	60,7	66,7	60,7	66,7	0,627	63,9
CXCL5, г/л ( $\times 10^{-9}$ )	>239,6	53,6	60,6	53,6	60,6	0,563	57,4
MFI CXCR2, лимфоциты	>16,3	53,6	75,8	65,3	65,8	0,642	65,6
СРБ, мг %	>1,35	57,1	63,6	57,1	63,6	0,598	60,7
<b>Комбинация (P2)</b>	<b>&gt;0,537</b>	<b>75,0</b>	<b>81,8</b>	<b>77,8</b>	<b>79,4</b>	<b>0,777</b>	<b>78,7</b>

Уравнение логистической регрессии для комбинированного определения концентрации антигенов SCC (X5), CXCL5 (X2), С-реактивного белка (X3) в сыворотке крови и интенсивности флуоресценции рецептора CXCR2 (MFI CXCR2) в лимфоцитах крови (X4) у пациентов с ПКРЛ:

$$P2 = \exp(-3,207 + 0,103X2 + 0,217X3 + 0,075X4 + 0,608X5) / (1 + \exp(-3,207 + 0,103X2 + 0,217X3 + 0,075X4 + 0,608X5)).$$

Все отобранные показатели вносили существенный вклад в регрессионные модели. Это следует из того обстоятельства, что отрицательное удвоенное значение логарифма функции правдоподобия из уравнения, содержащего только константу (начальный  $-2LL$ ), составляет 78,2 для P1 и 75,5 для P2. После добавления переменных влияния  $-2LL$  снижается до 60,9 для P1 и до 58,7 для P2. Снижение, или «качество приближения», составляет 17,3 для P1 и 16,8 для P2 (в обоих случаях  $p < 0,05$ ).

Критерий Хосмера–Лемешева показал соответствие моделей исходным данным. Об этом свидетельствует уровень значимости, при котором не отвергается гипотеза о допустимых незначительных расхождениях между фактической и модельной классификацией как у пациентов с АК, так и у пациентов с ПКРЛ. Для всех сравниваемых групп (I–II ст./здоровые, I–II ст./гамартома, I–II/III–IV ст., T1-2/T3-4, N0/N1-3, M0/M1, Grade 1-2/Grade 3) он был больше 0,05.

Надежность регрессионных уравнений, каждое из которых использует комбинацию из значений четырех маркеров для диагностики начальной фазы развития НМКРЛ, подтверждается результатами ROC-анализа. Вычисленные площади под ROC-кривыми для всех вышеназванных групп сравнения были больше 0,7, но меньше 0,9, что соответствует «очень хорошему» и «хорошему» качеству созданных моделей согласно экспертной шкале AUC. При помощи анализа ROC-кривых установлены оптимальные значения порогов классификации (вероятности для чувствительности и специфичности модели) (табл. 2, 3). Если они больше, чем 0,307, но меньше, чем 0,483, вероятность наличия АК в начальной стадии ее развития составляет 97,9 %, т. е. вероятность ложноположительных результатов низкая.

В случае ПКРЛ аналогичный интервал пороговых значений находится в пределах 0,321–0,529. У таких пациентов вероятность наличия опухоли в начальной стадии ее развития составляет 96,7 %, о чем свидетельствует величина ПЦПР. Использование комбинации исследуемых белков в крови в составе регрессионного уравнения позволило существенно увеличить прогностическую ценность отрицательного результата в среднем на 20 %. Тем самым увеличилась вероятность того, что у тех пациентов, у которых  $P1 < 0,307$  в случае АК, а  $P2 < 0,321$  в случае ПКРЛ, действительно отсутствует эта патология.

Следует отметить, что созданные модели для ранней диагностики АК и ПКРЛ демонстрируют высокую диагностическую ценность при использовании их для прогнозирования не только стадии заболевания, но и других характеристик опухоли: размеров, метастазирования, степени злокачественности (см. табл. 2, 3).

Т а б л и ц а 4. Классификационная таблица проверки логистической регрессионной модели  $P1$  на экзаменационной выборке пациентов с АК легкого

Table 4. Classification table for checking the logistic regression model  $P1$  on the examination sample of the patients with lung adenocarcinoma

К-во пациентов и здоровых людей		ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
Фактически	Прогноз					
	I–I ст.	Здоровые				
I–II ст. ( $n = 9$ )	8	1	88,9	83,3	80,0	90,9
Здоровые ( $n = 12$ )	2	10				
Фактически	Прогноз					
	I–II ст.	Гамартома				
I–II ст. ( $n = 9$ )	7	2	77,8	88,9	87,5	80,0
Гамартома ( $n = 9$ )	1	8				
Фактически	Прогноз					
	III–IV ст.	I – II ст.				
III–IV ст. ( $n = 8$ )	6	2	75,0	88,9	85,7	80,0
I–II ст. ( $n = 9$ )	1	8				
Фактически	Прогноз					
	T3-4	T1-2				
T3-4 ( $n = 8$ )	6	2	75,0	88,9	85,7	80,0
T1-2 ( $n = 9$ )	1	8				
Фактически	Прогноз					
	N1-3	N0				
N1-3 ( $n = 9$ )	6	3	66,7	87,5	85,7	70,0
N0 ( $n = 8$ )	1	7				
Фактически	Прогноз					
	M1	M0				
M1 ( $n = 7$ )	6	1	85,7	70,0	66,7	87,5
M0 ( $n = 10$ )	3	7				
Фактически	Прогноз					
	Grade 3	Grade 1-2				
Grade 3 ( $n = 7$ )	5	2	71,4	80,0	71,4	80,0
Grade 1-2 ( $n = 10$ )	2	8				

Т а б л и ц а 5. Классификационная таблица проверки логистической регрессионной модели  $P2$  на экзаменационной выборке пациентов с ПКРЛ

Table 5. Classification table for checking the logistic regression model  $P2$  on the examination sample of the patients with squamous cell lung cancer

К-во пациентов и здоровых людей		ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
Фактически	Прогноз					
	I–II ст.	Здоровые				
I–II ст. ( $n = 8$ )	7	1	87,5	83,3	77,8	90,9
Здоровые ( $n = 12$ )	2	10				



Окончание табл. 5

К-во пациентов и здоровых людей			ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
Фактически	Прогноз		75,0	88,9	85,7	80,0	82,4
	I-II ст.	Гамартома					
I-II ст. (n = 8)	6	2					
Гамартома (n = 9)	1	8					
Фактически	Прогноз		66,7	87,5	80,0	77,8	78,6
	III-IV ст.	I-II ст.					
III-IV ст. (n = 6)	4	2					
I-II ст. (n = 8)	1	7					
Фактически	Прогноз		66,7	87,5	80,0	77,8	78,6
	T3-4	T1-2					
T3-4 (n = 6)	4	2					
T1-2 (n = 8)	1	7					
Фактически	Прогноз		60,0	77,8	60,0	77,8	71,4
	N1-3	N0					
N1-3 (n = 5)	3	2					
N0 (n = 9)	2	7					
Фактически	Прогноз		60,0	66,7	50,0	75,0	64,3
	M1	M0					
M1 (n = 5)	3	2					
M0 (n = 9)	3	6					
Фактически	Прогноз		66,7	75,0	66,7	75,0	71,4
	N1-3	N0					
Grade 3 (n = 6)	4	2					
Grade 1-2 (n = 8)	2	6					

При проверке моделей на работоспособность использовались экзаменационные выборки, включавшие 17 пациентов с АК, 14 – с ПКРЛ, 9 – с гамартомой и 12 здоровых людей (табл. 4, 5). Оценку стадии и других характеристик опухоли у них проводили с использованием построенных логистических регрессионных моделей. Результаты анализа показали, что из 9 пациентов с I и II стадиями АК у 7 (88,9 %) человек значения уравнения логистической регрессии были в пределах интервала пограничных значений (0,307–0,483), т. е. прогнозируется наличие АК в начальных стадиях. У 6 из 8 пациентов с III и IV стадиями АК (75 %) результат  $P_1$  был больше пограничного значения 0,483, что соответствовало стадии заболевания. Вместе с тем у 2 из 12 здоровых людей (ДС – 83,3 %) и у 1 из 9 пациентов с гамартомой (ДС – 88,9 %) результаты  $P_1$  были выше – 0,281 и 0,307 соответственно, т. е. были ложноположительными. Таким образом, из 38 обследованных прогноз для 29 (ДЧ – 76,3 %) был предсказан верно. Для 24 из 29 обследованных вне I и II стадий заболевания значения  $P_1$  были истинноотрицательными (ДС – 82,8 %). Таким образом, суммарная ДЭ модели, использующей комбинацию измерения уровня CYFRA 21-1, CXCL5, MFI CXCR2 и СРБ у пациентов с АК при I и II стадиях заболевания составила 79,1 %.

Из 8 пациентов с ПКРЛ I и II стадий у 7 значения  $P_2$  были больше пограничного значения 0,287 (для здоровых людей), у 6 – больше пограничного значения для доброкачественной гамартмы (0,321), но меньше 0,529 (пограничное значение для III и IV стадий ПКРЛ) (табл. 5). Таким образом, 26 из 35 обследованных были правильно отнесены к группам с наличием или отсутствием ПКРЛ. То есть ДЧ метода составила 76,3 %. Для 22 из 27 вне I и II стадий заболевания значения  $P_2$  были истинноотрицательными (ДС – 81,5 %). ДЭ модели, использующей комбинацию измерения SCC, CXCL5, MFI CXCR2 и СРБ у пациентов с ПКРЛ в начальных стадиях заболевания, составила 77,4 %.

Хорошим было также совпадение результатов уравнений  $P_1$  и  $P_2$  (они соответствовали установленным пограничным значениям). Это свидетельствовало о том, что течение заболевания у обследуемых пациентов прослеживается для наличия/отсутствия у них метастазов, размеров опухоли и степени ее злокачественности. Можно заключить, что построенная логистическая модель устойчиво работает на экзаменационной выборке.

Чувствительность, специфичность и в целом эффективность убедительно показывают, что использование комбинации определяемых в крови пациентов белков значительно увеличивает диагностический потенциал последних. Это доказывает целесообразность использования их у пациентов с уже диагностированным НМКРЛ для контроля динамики развития опухоли или в качестве критерия, уточняющего стадию заболевания.

Важным условием использования любой лабораторной модели, в том числе предложенной комбинации маркеров раннего распознавания опухоли легкого, является его стоимость. В табл. 6 приводятся расчеты на основании ресурсной базы данных РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.

Т а б л и ц а 6. Расчет стоимости измерения комбинации белков крови для диагностики НМКРЛ, бел. руб.

Table 6. Calculation of the cost of measuring the blood protein combination for diagnosis of non-small cell lung cancer, bel. rub.

Маркер	Метод	Стоимость трудозатрат	Стоимость материалов	Итого
SCC	Иммуноферментный	5,16	13,85	19,01
CYFRA 21-1	Иммуноферментный	5,16	14,42	19,58
СРБ	Иммунотурбидиметрический	0,17	1,99	2,16
CXCL5	Иммуноферментный	0,95	9,64	10,59
CXCR2	Проточная цитометрия	4,57	7,36	11,93

Таким образом, стоимость проведения лабораторного анализа с целью выявления АК в начальной стадии составляет 44,26 бел. руб., а в случае ПКРЛ – 43,69 бел. руб.

**Заклучение.** Разработаны регрессионные уравнения, использующие комбинацию из значений четырех маркеров для диагностики начальной фазы развития АК и ПКРЛ. С помощью ROC-анализа установлены оптимальные пороговые значения. Показано, что в интервале 0,307–0,483 вероятность наличия АК в I и II стадиях ее развития составляет 97,9 %. При ПКРЛ интервал пороговых значений находится в пределах 0,321–0,529. Прогностическая ценность положительного результата – 96,7 %. Проверка работоспособности моделей на экзаменационной выборке пациентов показала, что при АК ДЧ составляет 76,3 %, а ДС – 82,8 %, при ПКРЛ – 76,3 и 81,5 % соответственно.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

1. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 136, N 5. – P. E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
2. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology / R. Molina [et al.] // *Tumor Biol.* – 2009. – Vol. 30, N 3. – P. 121–129. <https://doi.org/10.1159/000224628>
3. Хемокины CXCL5, CXCL8 и их рецепторы CXCR1, CXCR2 – потенциальные биомаркеры немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович [и др.] // *Лаб. диагностика. Вост. Европа.* – 2020 – Т. 9, № 3. – С. 252–271.
4. Inflammatory cytokines and non-small cell lung cancer in a CT-scan screening cohort: background review of the literature / C. DeCotiis [et al.] // *Cancer Biomarkers.* – 2016. – Vol. 16, N 2. – P. 219–233. <https://doi.org/10.3233/CBM-150559>
5. Prognostic value of circulating inflammatory factors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis / L. Chen [et al.] // *Cancer Biomark.* – 2014. – Vol. 14, N 6. – P. 469–481. <https://doi.org/10.3233/CBM-140423>
6. Diagnostic relevance of circulating biomarkers in patients with lung cancer / R. Molina [et al.] // *Cancer Biomarkers.* – 2010. – Vol. 6, N 3–4. – P. 163–178. <https://doi.org/10.3233/CBM-2009-0127>
7. The evaluation of serum biomarkers for non-small cell lung cancer (NSCLC) diagnosis / F. Rui [et al.] // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 1710. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01710>
8. Holdenrieder, S. Biomarkers along the continuum of care in lung cancer / S. Holdenrieder // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2016. – Vol. 76, N 245. – P. S40–S45. <https://doi.org/10.1080/00365513.2016.1208446>
9. The predictive value of inflammation-related peripheral blood measurements in cancer staging and prognosis / J. L. Sylman [et al.] // *Front. Oncol.* – 2018. – Vol. 21, N 8. – P. 78. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00078>

#### References

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D. M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 2015, vol. 136, no. 5, pp. E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>

2. Molina R., Auge J. M., Bosch X., Escudero J. M., Vinolas N., Marrades R., Ramirez J., Carcereny E., Filella X. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology. *Tumor Biology*, 2009, vol. 30, no. 3, pp. 121–129. <https://doi.org/10.1159/000224628>

3. Taganovich A. D., Kovganko N. N., Prokhorova V. I., Got'ko O. V., Derzhavets L. A., Murashko D. I. Chemokines CXCL5, CXCL8 and their receptors CXCR1, CXCR2 are potential biomarkers of non-small cell lung cancer. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa* [Laboratory diagnostics. Eastern Europe], 2020, vol. 9, no. 3, pp. 252–271 (in Russian).

4. DeCotiis C., Hu Y., Greenberg A. K., Huie M., Tsay J.-C. J., Pass H., Goldberg J. D., Rom W. N. Inflammatory cytokines and non-small cell lung cancer in a CT-scan screening cohort: background review of the literature. *Cancer Biomarkers*, 2016, vol. 16, no. 2, pp. 219–233. <https://doi.org/10.3233/CBM-150559>

5. Chen L., Zubin Y., Wei G., Qingyun L., Yanan W., Yafei L., Li B. Prognostic value of circulating inflammatory factors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Biomarkers*, 2014, vol. 14, no. 6, pp. 469–481. <https://doi.org/10.3233/CBM-140423>

6. Molina R., Holdenrieder S., Auge J., Schalhorn A., Hatz R., Stieber P. Diagnostic relevance of circulating biomarkers in patients with lung cancer. *Cancer Biomarkers*, 2010, vol. 6, no. 3–4, pp. 163–178. <https://doi.org/10.3233/CBM-2009-0127>

7. Rui F., Yong Z., Vedbar S. K., Fan Z., Bin J., Youping D. The evaluation of serum biomarkers for non-small cell lung cancer (NSCLC) diagnosis. *Frontiers in Physiology*, 2018, vol. 9, art. 1710. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01710>

8. Holdenrieder S. Biomarkers along the continuum of care in lung cancer. *Scand. Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 2016, vol. 76, no. 245, pp. S40–S45. <https://doi.org/10.1080/00365513.2016.1208446>

9. Sylman J. L., Mitrugno A., Atallah M., Tormoen G. W., Shatzel J. J., Yunga S. T., Wagner T. H., Leppert J. T., Mallick P., McCarty O. J. T. The predictive value of inflammation-related peripheral blood measurements in cancer staging and prognosis. *Frontiers in Oncology*, 2018, vol. 21, no. 8, art. 78. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00078>

### Информация об авторах

*Таганович Анатолий Дмитриевич* – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ataganovich@gmail.com

*Ковганко Николай Николаевич* – канд. хим. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mikalai44@tut.by

*Прохорова Виолетта Игоревна* – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: vrohoro@tut.by

*Державец Лилия Александровна* – д-р биол. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: dzerzhavets@mail.ru

*Колб Александр Владимирович* – канд. биол. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: sanya.kolb@yandex.by

*Мурашко Дарья Игоревна* – аспирант, Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dashamurashka@mail.ru

### Information about the authors

*Anatoli D. Tahanovich* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ataganovich@gmail.com

*Nikolay N. Kauhanka* – Ph. D. (Chem.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mikalai44@tut.by

*Violetta I. Prokhorova* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: vrohoro@mail.ru

*Lilia A. Derzhavets* – D. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory. N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: dzerzhavets@mail.ru

*Alexander V. Kolb* – Ph. D. (Biol.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sanya.kolb@yandex.by

*Darya I. Murashka* – Postgraduate student. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dashamurashka@mail.ru