

РЕСПУБЛИКАНСКОЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ  
УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ  
«ИНСТИТУТ БИОХИМИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»

Объект авторского права  
УДК 577.1:616.24-006.6-07:612.11(043.5)

**КОВГАНКО**  
**Николай Николаевич**

**ЛАБОРАТОРНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ  
РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА  
ЛЕГКОГО, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВОЗВРАТА ЗАБОЛЕВАНИЯ  
И КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ**

Автореферат  
диссертация на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

по специальности  
14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

Гродно 2025

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный консультант:** **Таганович Анатолий Дмитриевич,**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Канунникова Нина Павловна,**  
доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры технологии, физиологии и гигиены питания учреждения образования «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»

**Смолякова Раиса Михайловна,**  
доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры общей биологии и генетики учреждения образования «Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова» Белорусского государственного университета

**Чиркин Александр Александрович,**  
доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры химии и естественнонаучного образования учреждения образования «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 20 января 2026 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 01.30.01 при республиканском научно-исследовательском унитарном предприятии «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси» по адресу: 230023, г. Гродно, пл. Антония Тызенгауза, 7; e-mail: office@ibiochemistry.by, тел/факс (0152) 55-87-78.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке республиканского научно-исследовательского унитарного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси».

Автореферат разослан 19 декабря 2025 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 01.30.01,  
кандидат биологических наук



Ж.В.Мотылевич

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Белорусского канцер-регистра, рак легкого занимает второе ранговое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Республики Беларусь и лидирует в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин [Артемова Н.А., 2020]. Различают две категории рака легкого: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и мелкоклеточную карциному, причем на долю НМРЛ приходится около 85% всех случаев заболеваний. Основными гистологическими подтипами НМРЛ являются аденокарцинома (АК) и плоскоклеточный рак (ПРЛ) [Jenkins R., 2023]. Заболевание часто диагностируют в запущенной стадии вследствие быстрого роста опухоли и метастазирования в другие органы. Но даже при I стадии НМРЛ проведенная полная резекция опухоли не гарантирует отсутствие возврата заболевания, вероятность которого может составлять до 37% случаев [Rena O., 2024]. В настоящее время, как, собственно, и ранее, усилия исследователей направлены на поиск маркеров этого заболевания, способных помочь как в диагностике, особенно в раннем периоде развития, так и в прогнозировании возврата заболевания после проведенного лечения. Кроме того, значительный интерес представляет и еще одна задача клинической лабораторной диагностики – контроль за эффективностью проведенного лечения.

Для оценки распространенности рака легкого часто используется уровень в крови и ткани опухоли опухолеассоциированных антигенов (ОАА). Наиболее известны фрагмент цитокератина 19 (CYFRA 21-1), а также более специфичный для ПРЛ – антиген плоскоклеточной карциномы (SCC) [Nakamura H., 2017]. Широко используется в качестве маркера различных злокачественных новообразований, включая рак легкого, раковый эмбриональный антиген (РЭА). Определение углеводного антигена-125 (СА-125), в основном, ассоциируется с раком яичников, но его уровень может повышаться и при некоторых других онкологических заболеваниях, включая рак легкого [Saad H.M., 2022].

Несмотря на общеизвестность, сведения о диагностической ценности вышеупомянутых биомаркеров весьма противоречивы, порой диаметрально противоположны [Trulson I., 2024]. До сих пор не найдены лабораторные показатели, которые обладали бы высокой прогностической эффективностью как при НМРЛ, так и в отдельности при АК и ПРЛ. Из-за недостаточной чувствительности и специфичности биомаркеры пока не входят в протоколы диагностики и контроля эффективности лечения НМРЛ. Повышенный уровень биомаркера может наблюдаться не только у пациентов со злокачественной опухолью легкого, но и при других заболеваниях, что

приводит к ложноположительным результатам. Кроме того, уровень показателя может быть низким даже при наличии достаточно обширного опухолевого процесса, что приводит к ложноотрицательным результатам.

В настоящее время единственным критерием неинвазивного выявления как первичной опухоли, так и возврата заболевания является компьютерная томография (КТ). Поэтому задача поиска лабораторных критериев, которые могли бы служить важным дополнением КТ по своей информативности, крайне желательна и актуальна.

Одной из основных причин низкой выживаемости пациентов с НМРЛ является прогрессирование опухолевого процесса после проведенного лечения [Araghi M., 2023]. Высокоинформативные методы прогнозирования возврата заболевания при НМРЛ в настоящее время отсутствуют. Между тем, установлено, что концентрация в крови и опухолевой ткани упомянутых выше онкомаркеров при рецидиве опухоли, как правило, повышается. Изучение возможности использования лабораторных критериев возврата заболевания при НМРЛ в настоящее время развивается в двух направлениях. Первое связано с прогнозированием на основании уровня дооперационных показателей [Zhou Y., 2024]. Второе – предсказательное направление, развивается путем исследования динамики изменения лабораторных критериев после проведенного лечения [Zhang Z., 2020].

Вышеизложенное со всей определенностью свидетельствует о том, что диагностика НМРЛ, АК или ПРЛ, а также прогнозирование возврата заболевания как на дооперационном этапе, так и после проведенного лечения, остаются нерешенными задачами современной онкологии и клинической лабораторной диагностики.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами и темами**

Диссертация выполнялась в рамках задания 2.7 «Разработать метод оценки риска развития опухолевой прогрессии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого на основе особенностей содержания в крови опухолевых маркеров, провоспалительных белков, цитокинов, рецепторов и клеток крови в зависимости от распространенности опухолевого процесса» подпрограммы «Фундаментальные аспекты медицинской науки» государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина» (№ государственной регистрации 20190330, срок выполнения – 2019-2021 гг.), задания 2.17 «Изучить динамику изменения содержания в крови пациентов с IA-IIIВ стадиями немелкоклеточного рака легкого опухолевых маркеров, провоспалительных цитокинов, их рецепторов и клеток и на этой основе разработать метод оценки эффективности

проводимого лечения» подпрограммы «Фундаментальные аспекты медицинской науки» государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина» (№ государственной регистрации 20220385, срок выполнения – 2022-2024 гг.).

Диссертация соответствует приоритетному направлению научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 7 мая 2020 г. № 156), а именно: «Диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи».

### **Цель, задачи, объект и предмет исследования**

**Цель работы:** разработать лабораторно-диагностические критерии оценки распространенности немелкоклеточного рака легкого, прогнозирования возврата заболевания и контроля эффективности его лечения на основе определения опухолеассоциированных антигенов, провоспалительных белков, рецепторов и клеток в крови пациентов.

Для достижения поставленной цели были определены **задачи:**

1. Сравнить изменение уровня опухолеассоциированных антигенов CYFRA 21-1, SCC, NSE, РЭА, ProGRP и ПКМ2 в зависимости от размера опухоли, метастазирования, степени злокачественности, стадии и гистологического подтипа опухоли у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого, а также в объединенной группе пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

2. Оценить возможность использования с диагностической целью уровня хемокинов, их рецепторов, С-реактивного белка, альбуминов и клеток в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого и в группах пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого в зависимости от размера, метастазирования, степени злокачественности, стадии и гистологического подтипа опухоли.

3. Создать лабораторно-диагностические критерии для оценки размера, метастазирования, степени злокачественности, стадии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого.

4. Выяснить прогностическую ценность однократного измерения (до начала лечения) уровня определяемых показателей для предварительной оценки вероятности возврата заболевания у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого, а также в объединенной группе пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

5. Создать многофакторные модели, включающие результаты определения комплекса отобранных маркеров до начала лечения и определить

их способность прогнозировать риск возврата заболевания в первый год после проведенного лечения у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого, а также в объединенной группе пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

6. На основании динамики уровня отобранных маркеров, измеренного до операции, через 3 недели, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения, оценить возможность их использования для предсказания вероятности возврата заболевания при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого.

7. Создать многофакторные модели и определить их способность предсказывать вероятность возврата заболевания в первый год после проведенного лечения в группе пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого.

**Объект исследования:** кровь пациентов с немелкоклеточным раком легкого (381 пациент), гамартомой легкого (43 пациента), пневмонией (13 пациентов), хронической обструктивной болезнью легкого (12 пациентов) и здоровых лиц (76 человек).

**Предмет исследования:** уровень хемокинов CXCL5, CXCL8, рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6, опухолеассоциированных антигенов CYFRA 21-1, SCC, NSE, РЭА, ProGRP и ПКМ2, клеток, С-реактивного белка (СРБ) и альбумина в крови указанных выше пациентов с заболеваниями легкого и здоровых лиц.

Выбор объекта и предмета исследования обусловлен поставленной целью и задачами работы.

#### **Научная новизна**

Впервые доказано, что созданная на основе логистического регрессионного уравнения многофакторная модель для определения стадии и отдельных показателей опухоли у пациентов с НМРЛ включает уровень CYFRA 21-1, SCC, CXCL5, CXCR2-LYM-MFI и СРБ. Модель повышает ценность определения каждого из вышеназванных показателей в отдельности как для диагностики стадии НМРЛ, так и для характеристики выраженности отдельных показателей опухоли при этом заболевании. Для определения стадии и степени выраженности характеристик опухоли у пациентов с АК обосновано включение в многофакторную модель уровня CYFRA 21-1, CXCL5, CXCR2-LYM-MFI и СРБ. Еще одна модель, созданная для пациентов с ПРЛ, включает уровень SCC, CXCL5; CXCR2-LYM-MFI и СРБ.

Для определения риска возврата заболевания на основании определения до начала лечения у пациентов с I, II стадиями НМРЛ обосновано включение в состав многофакторной модели уровня CYFRA 21-1, CXCR1-GRAN-MFI, CXCR2-LYM-%, CD44v6-MON-%, величины отношений концентрации СРБ к концентрации альбумина и концентрации лимфоцитов к концентрации

моноцитов. Использование комбинация этих показателей позволяет прогнозировать риск возврата заболевания с диагностической эффективностью 89,3% (чувствительность – 87,0%, специфичность – 91,2%, пороговое значение – 0,507).

Получены новые данные, что у пациентов с IIIA,VB стадиями НМРЛ до начала лечения наиболее выраженную связь с возвратом заболевания в первый год после проведенного лечения имеют уровень CYFRA 21-1, CXCR1-LYM-%, CXCR2-MON-% и величина отношения концентрации эозинофильных лейкоцитов к концентрации моноцитов. Определены лабораторно-диагностические критерии прогнозирования риска возврата заболевания у пациентов с IIIA,VB стадиями НМРЛ на основе комбинация этих показателей в виде регрессионного уравнения. Использование разработанных критериев позволяет прогнозировать риск возврата заболевания с диагностической эффективностью 84,8% (чувствительность – 87,5%, специфичность – 84,1%, пороговое значение – 0,185).

Установлено, что у пациентов с I, II стадиями АК до начала лечения наиболее выраженную связь с рецидивом опухоли имеют уровень CYFRA 21-1, CXCR1-GRAN-MFI и CXCR2-LYM-%. Использование комбинации этих показателей позволяет прогнозировать риск возврата заболевания с диагностической эффективностью 91,0% (чувствительность – 91,9%; специфичность – 90,0%; пороговое значение – 0,512).

Впервые показано, что у пациентов с IIIA,VB стадиями АК до начала лечения наиболее выраженную связь с возвратом заболевания имеют уровень CYFRA 21-1, CXCR1-LYM-% и величина отношения концентрации эозинофильных лейкоцитов к концентрации моноцитов. Определены лабораторно-диагностические критерии прогнозирования риска возврата заболевания в виде комбинации этих показателей с диагностической эффективностью 87,5% (чувствительность – 85,7%; специфичность – 94,7%; пороговое значение – 0,597).

Для определения риска возврата заболевания на основании однократного определения до начала лечения у пациентов с I, II стадиями ПРЛ обосновано включение в состав многофакторной модели уровня SCC, CXCR2-LYM-% и CD44v6-MON-%. Использование комбинации этих показателей позволяет прогнозировать риск возврата заболевания с диагностической эффективностью 88,9% (чувствительность – 90,0%; специфичность – 87,5%; пороговое значение – 0,409).

Впервые показано, что у пациентов с IIIA,VB стадиями ПРЛ до начала лечения наиболее выраженную связь с рецидивом опухоли имеют уровень CYFRA 21-1, CXCR1-LYM-% и CXCR2-MON-%. Комбинация этих показателей включена в созданное регрессионное уравнение, которое позволяет

прогнозировать риск возврата заболевания у пациентов с IIIA,B стадиями ПРЛ с диагностической эффективностью 87,2% (чувствительность – 85,2%; специфичность – 89,5%; пороговое значение – 0,417).

Впервые разработана единая регрессионная модель контроля эффективности лечения пациентов с I-IIIВ стадиями АК. Показано, что разница результатов регрессионного уравнения, включающего концентрацию CYFRA 21-1, CXCR1-LYM-%; CXCR1-GRAN-MFI, CXCR2-LYM-%, отношение концентрации эозинофильных лейкоцитов к концентрации моноцитов в крови пациентов с I-IIIВ стадиями АК, измеренных через 3 недели и через 6 месяцев после проведенного лечения, позволяет предсказывать риск возврата заболевания с диагностической эффективностью 94,0% (чувствительность – 97,1%; специфичность – 92,7%; пороговое значение – 0,190). В многофакторную модель для предсказания вероятности возврата заболевания у пациентов с I-IIIВ стадиями ПРЛ обоснованно включены уровень CYFRA 21-1, SCC, CXCR1-LYM-%, CXCR2-LYM-%, CXCR2-MON-% и CD44v6-MON-%.

На основе разработанных моделей созданы номограммы, позволяющие оценивать риск возврата заболевания в первый год после проведенного лечения у пациентов с I-IIIВ стадиями АК и ПРЛ.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с НМРЛ уровень CXCR2-LYM-MFI и концентрация CYFRA 21-1, SCC, CXCL5 и СРБ в сыворотке крови выше, чем у здоровых лиц и пациентов с гамартомой легкого. Выраженность изменения зависит от размера опухоли, наличия отдаленных метастазов, метастазов в регионарных лимфоузлах и степени дифференцировки клеток опухоли. Комбинация уровня CYFRA 21-1, SCC, CXCL5, CXCR2-LYM-MFI и СРБ в многофакторной модели в виде регрессионного логистического уравнения повышает ценность определения каждого из этих показателей в отдельности как для диагностики стадии НМРЛ, так и для диагностики выраженности дескрипторов опухоли при этом заболевании.

2. У пациентов с АК и с ПРЛ многофакторные модели, включающие уровень CYFRA 21-1, CXCL5, CXCR2-LYM-MFI и СРБ и уровень SCC, CXCL5; CXCR2-LYM-MFI, СРБ, соответственно, превосходят по своей диагностической ценности уровень индивидуальных показателей: CYFRA 21-1 – для пациентов с АК, SCC – для пациентов с ПРЛ.

3. Комбинации уровня CYFRA 21-1, CXCR1-GRAN-MFI, CXCR2-LYM-%, CD44v6-MON-%, СРБ/альбумин, LYM/MON у пациентов с I, II стадиями НМРЛ и CYFRA 21-1, CXCR1-LYM-%, CXCR2-MON-% и EOS/MON у пациентов с IIIA,B стадиями НМРЛ, измеренных до начала

лечения, позволяют прогнозировать риск возврата заболевания в первый год после проведенного лечения.

4. Прогнозирование риска возврата заболевания у пациентов с I, II стадиями АК достигается путем использования многофакторной регрессионной модели, включающей измеренный до начала лечения уровень CYFRA 21-1, CXCR1-GRAN-MFI, CXCR2-LYM-%. У пациентов с IIIA,B стадиями АК с этой целью наиболее эффективно использование комбинации CYFRA 21-1, CXCR1-LYM-% и EOS/MON.

5. Комбинации уровня SCC, CXCR2-LYM-% и CD44v6-MON-% у пациентов с I, II стадиями ПРЛ и CYFRA 21-1, CXCR1-LYM-% и CXCR2-MON-% у пациентов с IIIA,B стадиями ПРЛ, измеренных до начала лечения, позволяют прогнозировать риск возврата заболевания в первый год после проведенного лечения.

6. На основе созданных прогностических моделей разработаны лабораторные критерии предсказания риска возврата заболевания у пациентов с I, II и IIIA,B стадиями АК и ПРЛ путем расчета разницы значений этих уравнений через 3 недели, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения.

7. Динамика изменений результата расчета соответствующих единых многофакторных регрессионных моделей позволяет предсказывать вероятность возврата заболевания в первый год после оперативного лечения у пациентов с I-IIIВ стадиями АК или ПРЛ без учета стадии заболевания.

#### **Личный вклад соискателя**

Соискателем совместно с научным консультантом, доктором медицинских наук, профессором А.Д. Тагановичем выбрана тема диссертации, поставлены цель и задачи исследования, определен объем исследований, подготовлены печатные работы, инструкции по применению. Автором лично сформулированы выносимые на защиту положения, основные научные результаты диссертации, практические рекомендации и выводы.

Часть научных результатов, полученных в ходе разработки методов диагностики НМРЛ, АК и ПРЛ, была выполнена совместно с аспирантом кафедры биологической химии УО БГМУ Д.И. Мурашко и использована ею при подготовке и защите диссертации (19 мая 2023 г.) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Диагностическая информативность определения рецепторов и их лигандов в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого». Работа была выполнена под научным руководством доктора медицинских наук, профессора А.Д. Тагановича.

Основное отличие настоящей работы от результатов и выводов, приведенных в кандидатской диссертации Д.И. Мурашко, заключается в том, что в последней были разработаны алгоритмы, направленные на поиск лабораторных маркеров диагностики ранних (I, II) стадий у пациентов с АК

или ПРЛ. Для этого в ее работе предложены три многофакторные модели для каждого из гистологических типов. Первая модель использовалась для диагностики пациентов с АК или ПРЛ по сравнению со здоровыми лицами. Вторая модель позволяла отличить пациентов с I, II стадиями АК или ПРЛ от пациентов с III, IV стадиями. Третью модель предлагалось использовать для отличия пациентов с I стадией АК или ПРЛ от пациентов со II стадией.

В настоящей работе для диагностики пациентов с НМРЛ, АК или ПРЛ (глава 3) создано единое уравнение для каждого из гистологических типов, которое с помощью различных пороговых значений позволяет отличать пациентов с I, II стадиями не только от здоровых лиц и пациентов с III, IV стадиями, но также и от пациентов с гамартомой легкого. Кроме того, разработанная единая диагностическая модель позволяют судить не только о стадии заболевания, но и о размере опухоли (T1,2/T3,4), наличии или отсутствии отдаленных метастазов (M0/M1) и метастазов в регионарных лимфоузлах (N0/N1-3), степени дифференцировки клеток опухоли (G1,2/G3) у пациентов с НМРЛ, АК и ПРЛ соответственно.

Иммуноферментный анализ концентрации хемокинов и пируваткиназы M2 в сыворотке крови пациентов и здоровых лиц проводился в Республиканской молекулярно-генетической лаборатории канцерогенеза совместно с сотрудниками диагностической лаборатории с группой лучевой диагностики Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова» (РНПЦ ОиМР): научным сотрудником О.В. Готько, младшим научным сотрудником О.А. Грицковой, младшим научным сотрудником А.А. Царик [1-А – 3-А, 5-А – 16-А, 21-А, 23-А – 32-А, 34-А, 36-А – 44-А, 48-А, 49-А, 51-А – 65-А]. Вклад автора – 40–45%.

Пробоподготовка образцов для иммунофенотипирования клеток крови и последующий анализ образцов на проточном цитометре для определения рецепторов CXCR1, CXCR2 и CD44v6 выполнялся в Республиканской молекулярно-генетической лаборатории канцерогенеза совместно с научным сотрудником диагностической лаборатории с группой лучевой диагностики РНПЦ ОиМР О.В. Готько и заведующим онкологическим отделением (иммунологии) Республиканской молекулярно-генетической лаборатории канцерогенеза к.б.н. В.А. Матусевичем [1-А – 3-А, 5-А – 16-А, 21-А, 23-А – 32-А, 34-А, 36-А – 44-А, 48-А, 49-А, 51-А – 65-А]. Вклад автора – 40–45%.

Определение и анализ содержания в крови пациентов и здоровых лиц СРБ, альбумина, клеток крови и опухолеассоциированных антигенов CYFRA 21-1, SCC, NSE, РЭА, ProGRP выполнялось в клиничко-диагностической лаборатории РНПЦ ОиМР совместно с заведующим этой лабораторией д.б.н., профессором Л.А. Державец [1-А – 5-А, 7-А, 9-А – 11-А,

16-А, 22-А, 23-А, 31-А, 32-А, 35-А, 36-А, 38-А, 44-А, 48-А – 52-А, 55-А – 57-А]. Вклад автора – 40–45%.

Отбор пациентов с ХОБЛ и острой пневмонией и анализ изменения у них уровня показателей воспалительного ответа осуществлялся в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» (РНПЦ ПиФ) совместно с д.м.н., профессором Г.Л. Гуревичем, заведующим пульмонологическим отделением Г.К. Новской и заведующим клинико-диагностической лабораторией О.А. Будник [25-А, 61-А]. Вклад автора – 60–65%.

Составление баз данных, их графическая и статистическая обработка, анализ полученных результатов, редакция текста выполнены совместно с д.м.н., профессором В.И. Прохоровой и сотрудниками кафедры биологической химии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ) – доцентом, к.б.н. А.В. Колбом, доцентом, к.м.н. Ж.А. Рутковской, доцентом, к.м.н. Е.А. Хотько, доцентом, к.б.н. Е.М. Барабановой, доцентом, к.б.н. Т.Ю. Приньковой, старшим преподавателем, к.м.н. Д.И. Мурашко [1-А – 16-А, 21-А – 65-А]. Вклад автора – 35–45%.

Анализ данных литературы и редакция текста в обзорных статьях выполнены совместно с д.м.н., профессором В.И. Прохоровой, к.м.н., доцентом Н.Д. Таганович, заведующим клинико-диагностической лабораторией РНПЦ ОиМР д.б.н., профессором Л.А. Державец [17-А – 20-А]. Вклад автора – 50%.

Разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь метод определения вероятности опухолевой прогрессии при немелкоклеточном раке легкого I и II стадий (инструкция по применению № 086-0721 от 20.07.2021) и метод определения вероятности рецидива аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого после проведенного лечения, (инструкция по применению № 041-0624 от 13.12.2024), где автору принадлежит составление баз данных, их статистическая обработка, редакция текста [66-А, 67-А]. Вклад автора – 30%.

Автор проинформировал сотрудников лаборатории торакальной онкопатологии РНПЦ ОиМР, профессорско-преподавательский состав БГМУ и учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (ГомГМУ) о разработанных методах, что выразилось во внедрении их в практическое здравоохранение (лаборатория торакальной онкопатологии РНПЦ ОиМР), а также в их использовании в образовательном процессе кафедр онкологии с курсом повышения квалификации и переподготовки, биологической химии, клинической микробиологии, лабораторной диагностики и эпидемиологии и общей химии БГМУ и клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии ГомГМУ, что подтверждается соответствующими актами внедрения.

## **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях республиканского и международного значения: XI съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (23-25.04.2020, Казань, РФ); XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, посвященный 25-летию I съезда АДИОР (07-09.04.2021, Москва, РФ); XIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (27-29.04.2022 г., Астана, Казахстан); XIV съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (25-27.04.2024, Душанбе, Таджикистан); Республиканская конференция с международным участием, посвященной 80-летию со дня рождения Т.С. Морозкиной «Физико-химическая биология как основа современной медицины» (29.05.2020, Минск); Международная научная конференция, посвященная 75-летию со дня рождения профессора Е.В. Барковского «Физико-химическая биология как основа современной медицины» (21.05.2021, Минск); Международная научно-практическая конференция «Физико-химическая биология как основа современной медицины» (28.10.2022, Минск); конференция, посвященная 60-летию кафедры онкологии БелМАПО «Научно-практические аспекты современной онкологии» (12.11.2020, Минск); I Всероссийский конгресс с международным участием по фундаментальным проблемам лабораторной диагностики «Академия лабораторной медицины: новейшие достижения» (25-27.05.2021, Москва, РФ); Российская конференция с международным участием «Онкология 21 века. Инновации медицинской науки в практическом здравоохранении», посвященная 75-летию онкологической службы Республики Татарстан (08-09.07.2021, Казань, РФ); IV Международный форум онкологии и радиотерапии (20-24.09.2021, Москва, РФ); Международная научно-практическая конференция, посвященная 100-летию Белорусского государственного медицинского университета «Современные технологии в медицинском образовании» (01-05.11.2021, Минск); Международная научная конференция, посвященная 85-летию со дня рождения профессора В.К. Кухты «Современные проблемы медицинской биохимии» (25.01.2022 г. Минск); III Белорусский биохимический конгресс «Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии» (06-07.10.2022, Гродно); IV Белорусский биохимический конгресс «Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии» (17.05.2024, Гродно); Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы общей и клинической биохимии» (28.05.2021, 26.05.2023, 26.05.2024, Гродно); Международная научная конференция, посвященная 100-летию кафедры биологической химии БГМУ «Биохимические исследования в медицине» (06.10.2023,

Минск); Международная научная конференция «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (07.10.2022, 12.10.2023, 10.10.2024, Минск); XXVI Российский онкологический конгресс (15–17.11.2022, Москва, РФ); IX Республиканский Конгресс специалистов клинической лабораторной диагностики Республики Беларусь (18-19.05.2023, Минск); V юбилейная научно-практическая конференция «Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных» (25-26.05.2023, Обнинск, РФ); Международный Конгресс по лабораторной диагностике «WorldLab – EuroMedLab» (21-25.05.2023, Рим, Италия); Республиканская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 65-летию Гродненского государственного медицинского университета (28–29.09.2023, Гродно); ежегодная научная сессия БГМУ в 2020-2025 гг.

Разработаны и утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению «Метод определения вероятности опухолевой прогрессии при немелкоклеточном раке легкого I и II стадий» (№ 086-0721 от 22.07.2021) и «Метод определения вероятности рецидива аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого после проведенного лечения» (№ 041-0624 от 13.12.2024) [66-А, 67-А]. Результаты диссертации используются в практической деятельности РНПЦ ОиМР, а также в образовательном процессе в БГМУ на кафедрах онкологии с курсом повышения квалификации и переподготовки, биологической химии, клинической микробиологии, лабораторной диагностики и эпидемиологии, общей химии и на кафедре клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии ГомГМУ.

### **Опубликованность результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 67 научных работ (42,33 авторских листа), в том числе 20 научных статей (11,37 авторских листа), соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (из них 12 – в рецензируемых журналах Республики Беларусь, 8 – в иностранных научных изданиях), 18 статей – в иных рецензируемых научных журналах (из них 4 – обзорные статьи), 31 статья в сборниках научных трудов, материалов конференций и съездов; 2 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 251 странице печатного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава 2), изложения и обсуждения результатов собственных исследований (главы 3–5), заключения, списка использованных источников, приложения.

Библиографический список включает 417 источников литературы (из них 23 – русскоязычные, 394 – зарубежных авторов) и списка публикаций соискателя. Работа содержит 131 таблицу, 18 формул, иллюстрирована 39 рисунками.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Материал и методы исследования

Получение образцов крови пациентов с НМРЛ и гамартомой осуществлялось в учреждении здравоохранения РНПЦ ОиМР квалифицированным персоналом по стандартной методике. Образцы крови пациентов с ХОБЛ и пневмонией были получены в РНПЦ ПиФ. Исследование включало 208 пациентов с первично диагностированными АК, ПРЛ (166 пациентов) и крупноклеточным раком легкого (КрРЛ) – 7 пациентов, поступивших в стационар РНПЦ ОиМР в период с января 2019 по декабрь 2024 г. Диагноз в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, определение стадии заболевания в соответствии с системой TNM (Т – размер опухоли, N – метастазы в регионарных лимфоузлах, M – отдаленные метастазы), гистологического типа опухоли и степени злокачественности клеток опухоли Grade (G) осуществлялся специалистами РНПЦ ОиМР. Критериями исключения являлись злокачественные новообразования в анамнезе, вторичные злокачественные поражения легочной ткани, новообразования неэпителиальной природы.

Возраст пациентов с АК варьировал в диапазоне 42-83 года, пациентов с ПРЛ – 41–79 лет, пациентов с КрРЛ – 43–76 лет. В группах сравнения возраст составил 41–73 года (76 человек без признаков патологии) и 44–68 лет (43 пациента с гамартомой легкого).

У всех пациентов с I-II стадиями АК или ПРЛ сотрудниками РНПЦ ОиМР была проведена хирургическая резекция опухоли (объем оперативного вмешательства – R0). Для пациентов с IIIA,VB стадией АК или ПРЛ в дополнение к хирургическому лечению использовался курс химиотерапии и лучевой терапии. Для пациентов с T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0 была проведена хирургическая резекция опухоли (объем оперативного вмешательства – R0) с последующим назначением 4 курсов адьювантной полихимиотерапии (АПХТ), состоящих из комбинации винорельбина (В) – 25–30 мг/м<sup>2</sup> и цисплатина (Ц) – 80 мг/м<sup>2</sup>. У пациентов с T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0 предварительно было проведено 2 курса неoadьювантной полихимиотерапии (НПХТ), состоящих из комбинации В+Ц, затем выполнена хирургическая резекция опухоли (объем оперативного вмешательства – R0) с последующим назначением 2 курсов адьювантной полихимиотерапии (АПХТ), состоящих из комбинации В+Ц.

Для оценки влияния воспалительного процесса в легких на изменения уровня изучаемых показателей крови при отсутствии опухоли обследовалось 12 пациентов с ХОБЛ в период обострения и ремиссии (7 мужчин и 5 женщин, средний возраст  $61 \pm 19,5$  лет), 13 пациентов с острой внебольничной пневмонией (6 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $60 \pm 17,5$  лет), у которых взятие крови для анализа осуществлялось при поступлении в РНПЦ ПиФ и через 2 недели после начала лечения. Сбор биологического материала проводился с соблюдением всех этических норм после подписания пациентами формы информированного согласия. Биоматериал пациентов обрабатывался с учетом «Правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований» с одобрения Комитета по биомедицинской этике Белорусского государственного медицинского университета (протоколы заседания Комитета № 1 от 09.01.2019 г. и № 7 от 21.12.2021 г.).

Для обоснования групп риска прогрессирования опухоли у пациентов с НМРЛ проводилось ретроспективное исследование с использованием базы данных Белорусского канцер-регистра. У 1250 пациентов, у которых в период с 01.01.2015 по 31.12.2020 впервые был диагностирован НМРЛ в ранних стадиях (I и II по классификации TNM) и у 788 пациентов с впервые установленным диагнозом НМРЛ IIIA, B стадий, анализировалась безрецидивная выживаемость после проведенного хирургического лечения по результатам наблюдения в течение одного года. Средний возраст пациентов составил  $57 \pm 24,5$  лет и  $63 \pm 23$  года соответственно.

В образцах крови определяли концентрацию клеток на гематологическом анализаторе Sysmex XE-5000 (Sysmex Group, Япония), уровень альбуминов и С-реактивного белка (СРБ) – на биохимическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США) с использованием оригинальных наборов реагентов. Рассчитывались системный индекс воспалительного ответа (SII) по формуле  $PLT \times NEUT / LYM$ , где PLT – абсолютный показатель концентрации тромбоцитов, NEUT – абсолютный показатель концентрации нейтрофильных лейкоцитов, LYM – абсолютный показатель концентрации лимфоцитов, воспалительный прогностический индекс (PI) по формуле  $СРБ \times NEUT / LYM \times альбумин$  и системный воспалительный индекс ответа (SIRI) по формуле  $NEUT \times MON / LYM$ , где MON – абсолютный показатель концентрации моноцитов.

Измерение уровня CYFRA 21-1 (фрагмент цитокератина 19), SCC (антиген плоскоклеточной карциномы), РЭА (раковый эмбриональный антиген), NSE (нейронспецифическая енолаза), ProGRP (пептид, высвобождающий прогастрин) в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, Германия) с помощью наборов реагентов

«Roche». Определение концентрации хемокинов CXCL5, CXCL8 и ПКМ2 (изофермент пируваткиназа M2) осуществляли методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе Brio (Seac, Италия) с помощью наборов Fine Test (КНР). Измерение оптической плотности проводили с помощью планшетного фотометра Sirio (Seac, Италия) при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620 нм.

Анализ подгрупп лейкоцитов периферической крови проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) с использованием программного обеспечения Kaluza Analysis 2.1 (Beckman Coulter, США). В каждой из популяций лейкоцитов определяли долю клеток, содержащих рецепторы CXCR1, CXCR2 и CD44v6, и интенсивность флюоресценции комплекса антитело/рецептор, пропорциональную плотности расположения рецепторов на клеточных мембранах (MFI).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали равным 5%.

При создании диагностических моделей для всех имеющихся значений концентрации лигандов и рецепторов в исследуемых выборках проверяли гипотезу нормальности распределения по критерию Колмогорова–Смирнова с коррекцией значимости Лильефорса, Шапиро–Уилка, а также путем построения гистограмм распределения. Поскольку распределение значений уровня показателей в выборках отличалось от нормального, статистический анализ данных осуществляли методами непараметрической статистики. Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Q1–Q3). С помощью H-критерия Краскелла–Уоллиса у пациентов с НМРЛ, гамартомой легкого и здоровых людей производились множественные сравнения уровня определяемых показателей. При наличии статистически значимых различий осуществлялись попарные сравнения уровня показателей в анализируемых группах с применением U-критерия Манна–Уитни в соответствии с поправкой Холма–Бонферрони на множественные сравнения.

О направлении и силе взаимосвязи между уровнем показателей и степенью распространенности опухолевого процесса судили на основании расчета коэффициента корреляции Спирмена (R). Для оценки диагностической информативности тестов использовали ROC-анализ зависимости диагностической чувствительности теста от вероятности ложноположительного результата (ROC-анализ, англ. Receiver Operator Characteristic). Площадь под ROC-кривой (AUC, англ. Area Under Curve), служила критерием оценки качества созданной диагностической модели.

О диагностической информативности исследуемых показателей судили на основании расчета диагностической чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС), прогностической ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов теста. Для этого использовались рассчитанные значения истинно положительных (ИП), истинно отрицательных (ИО), ложноположительных (ЛП) и ложноотрицательных (ЛО) результатов теста. Пороговое значение (ПЗ) диагностического теста рассчитывалось как уровень показателя, позволяющий дифференцировать пациентов с оптимальными значениями ДЧ и ДС.

Построение математических моделей, позволяющих максимально повысить значения диагностической чувствительности и специфичности показателей, осуществляли методом бинарной логистической регрессии. Для этого использовали метод пошагового ввода предикторов после предварительного исключения сильно коррелирующих между собой переменных. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи отрицательного удвоенного значения логарифма функции правдоподобия ( $-2\text{Log Likelihood}$ ). Мету влияния предикторов модели, включенных в уравнение, на дисперсию зависимой переменной оценивали при помощи расчета приближения квадрата коэффициента детерминации ( $R^2$ ) Найджелкерка. Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием теста Хосмера-Лемешова. Диагностическую ценность созданной модели определяли с помощью ROC-анализа.

При создании прогностических моделей для пациентов с НМРЛ, АК и ПРЛ строили графики Каплана-Майера безрецидивной выживаемости по результатам наблюдения в течение 1 года после проведенного лечения. Сравнение групп с различной безрецидивной выживаемостью НМРЛ, АК и ПРЛ проводили, используя Log Rank тест.

При создании предсказательных моделей (контроль за эффективностью проведенного лечения) изучалась безрецидивная выживаемость пациентов после хирургического удаления опухоли. Для контроля за эффективностью проведенного лечения использовались разработанные ранее прогностические модели.

Динамика изменения концентрации показателей крови изучалась при поступлении в стационар, через 3 недели, 3 и 6 месяцев после проведенного лечения. С целью упрощения мониторинга эффективности проведенного лечения оригинальные модели распознавания возврата заболевания раздельно у пациентов I-II и IIIA,B стадий АК преобразовывались в одно уравнение, которое было общим для всех пациентов с I-IIIВ стадиями этого заболевания. Аналогичные преобразования осуществлялись для пациентов с I-IIIВ стадиями ПРЛ.

Коэффициенты уравнения логистической регрессии окончательных моделей использовались для построения номограммы. Точность номограммы оценивали с помощью расчета индекса конкордантности Харрелла, который в случае логистической регрессии равен площади под ROC-кривой (AUC). Все созданные модели были протестированы на соответствующих экзаменационных выборках и показали устойчивую воспроизводимость результатов проверки.

## Результаты исследования

### Диагностическая информативность определения уровня показателей крови до начала лечения у пациентов с НМРЛ, АК и ПРЛ

Проведенный анализ изменения уровня 40 показателей крови позволил выявить параметры, имеющие существенные отличия от здоровых людей и пациентов с гамартомой, связь со стадиями и выраженностью опухолевых дескрипторов T, N, M и G. Для пациентов с НМРЛ в их число вошли концентрация CYFRA 21-1, SCC, CXCL5 и СРБ в сыворотке крови, а также значение интенсивности флуоресценции лимфоцитов с рецептором CXCR2 (CXCR2-LYM-MFI) (таблицы 1, 2). Из 6 изученных «традиционных» онкомаркеров: CYFRA 21-1, SCC, NSE, РЭА, ПКМ2, ProGRP – последние четыре не показали связи их уровня со степенью выраженности опухолевых дескрипторов.

Таблица 1 – Концентрация показателей у пациентов с НМРЛ и в контрольных группах (здоровые люди и пациенты с гамартомой)

| Показатель                 | Здоровые люди        | Гамартома             | I-II стадии                           | III-IV стадии                            |
|----------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------------|--|
| CYFRA 21-1, нг/мл          | 1,4<br>[1,2; 2,0]    | 1,6<br>[1,5; 3,9]     | 3,9 <sup>1,2</sup><br>[1,7; 5,7]      | 6,3 <sup>1,2,3</sup><br>[4,0; 9,3]       |
| SCC, нг/мл                 | 1,2<br>[0,8; 1,6]    | 1,2<br>[0,7; 1,9]     | 1,7 <sup>1,2</sup><br>[1,0; 2,5]      | 2,2 <sup>1,2,3</sup><br>[1,2; 3,6]       |
| CXCR2-LYM-MFI              | 10,9<br>[7,2; 13,2]  | 12,0<br>[10,6; 18,2]  | 14,9 <sup>1,2</sup><br>[11,4; 19,5]   | 19,9 <sup>1,2,3</sup><br>[10,4; 23,8]    |
| CXCL5, пг/мл               | 75,3<br>[57,5; 82,4] | 91,1<br>[75,2; 123,4] | 175,0 <sup>1,2</sup><br>[93,5; 317,1] | 235,2 <sup>1,2,3</sup><br>[124,2; 460,3] |
| СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup> | 0,1<br>[0,06; 0,2]   | 0,3<br>[0,1; 0,4]     | 0,7 <sup>1,2</sup><br>[0,2; 1,2]      | 1,7 <sup>1,2,3</sup><br>[0,5; 3,7]       |

Примечание – Статистически значимые различия: <sup>1</sup> по сравнению с группой здоровых лиц; <sup>2</sup> по сравнению с группой пациентов с гамартомой; <sup>3</sup> при сравнении уровня показателей крови в группах пациентов с I-II и III-IV стадиями НМРЛ.

Таблица 2 – Уровень показателей в крови пациентов с НМРЛ

| Показатель        | Размер опухоли (T)               |                                    | Метастазы в лимфоузлы (N)        |                                    |
|-------------------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
|                   | T1,2                             | T3,4                               | N0                               | N1-3                               |
| CYFRA 21-1, нг/мл | 2,8 <sup>1,2</sup><br>[2,8; 5,9] | 6,9 <sup>1,2,3</sup><br>[3,8; 8,3] | 2,3 <sup>1,2</sup><br>[1,5; 3,1] | 4,7 <sup>1,2,4</sup><br>[2,3; 8,7] |

Продолжение таблицы 2

|                            |  |  |  |  |
|----------------------------|--|--|--|--|
| SCC, нг/мл                 | 2,0 <sup>1,2</sup><br>[1,0; 3,1]       | 3,1 <sup>1,2,3</sup><br>[1,2; 4,2]       | 1,7 <sup>1,2</sup><br>[0,8; 2,5]       | 2,7 <sup>1,2,4</sup><br>[1,5; 3,6]       |
| CXCR2-LYM-MFI              | 15,9 <sup>1,2</sup><br>[10,1; 20,4]    | 20,9 <sup>1,2,3</sup><br>[14,4; 24,7]    | 13,0 <sup>1,2</sup><br>[11,0; 19,0]    | 16,4 <sup>1,2,4</sup><br>[11,5; 22,6]    |
| CXCL5, пг/мл               | 158,4<br>[108,3; 205,6] <sup>1,2</sup> | 234,0 <sup>1,2,3</sup><br>[154,0; 319,0] | 168,4 <sup>1,2</sup><br>[105,8; 202,9] | 223,0 <sup>1,2,4</sup><br>[144,7; 319,7] |
| СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup> | 0,7 <sup>1,2</sup><br>[0,1; 1,1]       | 1,9 <sup>1,2,3</sup><br>[0,6; 3,9]       | 0,7 <sup>1,2</sup><br>[0,1; 1,1]       | 1,8 <sup>1,2,4</sup><br>[0,5; 4,0]       |
| <b>Показатель</b>          | <b>Отдаленные метастазы (M)</b>        |  | <b>Grade (G)</b>                       |  |
|                            | <b>M0</b>                              | <b>M1</b>                                | <b>G1,2</b>                            | <b>G3</b>                                |
| CYFRA 21-1, нг/мл          | 3,2 <sup>1,2</sup><br>[1,8; 4,5]       | 5,7 <sup>1,2,5</sup><br>[2,3; 8,6]       | 3,2 <sup>1,2</sup><br>[1,7; 5,0]       | 6,0 <sup>1,2,6</sup><br>[3,7; 8,6]       |
| SCC, нг/мл                 | 1,6 <sup>1,2</sup><br>[0,9; 2,3]       | 2,3 <sup>1,2,5</sup><br>[1,1; 3,4]       | 1,6 <sup>1,2</sup><br>[0,8; 2,3]       | 2,8 <sup>1,2,6</sup><br>[1,3; 3,7]       |
| CXCR2-LYM-MFI              | 14,1 <sup>1,2</sup><br>[10,7; 17,2]    | 18,4 <sup>1,2,5</sup><br>[13,2; 19,5]    | 15,5 <sup>1,2</sup><br>[8,8; 19,0]     | 18,8 <sup>1,2,6</sup><br>[10,6; 25,7]    |
| CXCL5, пг/мл               | 149,6 <sup>1,2</sup><br>[101,5; 209,2] | 237,2 <sup>1,2,5</sup><br>[151,3; 318,3] | 172,3 <sup>1,2</sup><br>[87,9; 312,1]  | 223,4 <sup>1,2,6</sup><br>[121,3; 471,5] |
| СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup> | 0,6 <sup>1,2</sup><br>[0,2; 1,8]       | 2,3 <sup>1,2,5</sup><br>[0,3; 4,1]       | 0,8 <sup>1,2</sup><br>[0,3; 1,2]       | 1,9 <sup>1,2,6</sup><br>[0,5; 3,8]       |

Примечание – Статистически значимые различия: <sup>1</sup> с группой здоровых лиц; <sup>2</sup> с группой пациентов с гамартомой; при сравнении уровня показателей крови в группах пациентов с НМРЛ; <sup>3</sup> с различным размером опухоли; <sup>4</sup> с наличием/отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах, <sup>5</sup> с наличием/отсутствием отдаленных метастазов; <sup>6</sup> с различной степенью дифференцировки клеток опухоли.

Результаты проведенного ROC-анализа продемонстрировали относительно невысокую диагностическую эффективность измерения по отдельности уровня индивидуальных показателей у пациентов с НМРЛ, которая не превышала 75,9% (таблица 3). В качестве примера приведены ROC-кривые для уровня CYFRA 21-1 и SCC в крови при сравнении пациентов с НМРЛ и гамартомой (рисунок 1), которые наглядно иллюстрируют невысокую информативность показателей.

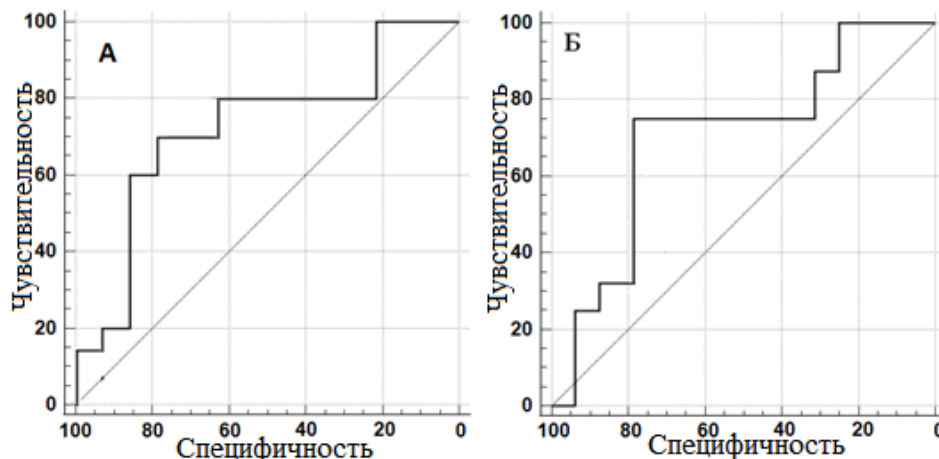


Рисунок 1 – ROC-кривые для уровня CYFRA 21-1 (А) и SCC (Б) в крови при сравнении пациентов с НМРЛ и гамартомой

Таблица 3 – Диагностическая значимость определения уровня CYFRA 21-1, SCC, CXCL5; CXCR2-LYM-MFI и СРБ в крови пациентов с НМРЛ

| Показатель                                   | ПЗ    | ДЧ, % | ДС, % | ПЦПР, % | ПЦОР, % | AUC   | ДЭ, % |
|--|-------|-------|-------|---------|---------|-------|-------|
| <b>I-II стадии НМРЛ / здоровые люди</b>      |       |       |       |         |         |       |       |
| CYFRA 21-1, нг/мл                            | 2,3   | 64,0  | 82,7  | 83,7    | 62,0    | 0,701 | 71,7  |
| SCC, нг/мл                                   | 1,4   | 56,6  | 75,1  | 76,0    | 55,1    | 0,673 | 64,2  |
| CXCL5, пг/мл                                 | 96,9  | 60,2  | 80,0  | 80,8    | 58,8    | 0,683 | 68,4  |
| CXCR2-LYM-MFI                                | 11,2  | 58,4  | 77,4  | 78,1    | 56,8    | 0,658 | 66,2  |
| СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup>                   | 0,2   | 67,8  | 74,7  | 78,5    | 62,5    | 0,692 | 70,7  |
| <b>I-II стадии НМРЛ / Гамартома</b>          |       |       |       |         |         |       |       |
| CYFRA 21-1, нг/мл                            | 2,4   | 60,2  | 73,8  | 87,7    | 33,0    | 0,625 | 63,0  |
| SCC, нг/мл                                   | 1,5   | 59,6  | 70,8  | 84,7    | 32,1    | 0,576 | 61,9  |
| CXCL5, пг/мл                                 | 98,4  | 56,4  | 81,2  | 90,1    | 32,5    | 0,609 | 61,5  |
| CXCR2-LYM-MFI                                | 13,3  | 62,1  | 73,8  | 88,2    | 33,4    | 0,638 | 64,5  |
| СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup>                   | 0,3   | 64,0  | 81,2  | 90,9    | 36,5    | 0,674 | 67,5  |
| <b>I-II стадии НМРЛ / III-IV стадии НМРЛ</b> |       |       |       |         |         |       |       |
| CYFRA 21-1, нг/мл                            | 4,7   | 62,4  | 82,8  | 75,6    | 72,9    | 0,724 | 73,8  |
| SCC, нг/мл                                   | 1,9   | 57,6  | 72,3  | 63,9    | 67,0    | 0,672 | 65,8  |
| CXCL5, пг/мл                                 | 213,9 | 64,8  | 73,4  | 66,5    | 72,0    | 0,687 | 69,6  |
| CXCR2-LYM-MFI                                | 14,8  | 60,0  | 75,3  | 66,6    | 69,8    | 0,677 | 68,5  |
| СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup>                   | 1,0   | 67,2  | 77,2  | 70,8    | 74,3    | 0,711 | 72,8  |
| <b>T1,2 / T3,4</b>                           |       |       |       |         |         |       |       |
| CYFRA 21-1, нг/мл                            | 4,8   | 71,4  | 80,0  | 76,8    | 75,3    | 0,756 | 75,9  |
| SCC, нг/мл                                   | 2,0   | 65,0  | 67,9  | 65,0    | 67,9    | 0,672 | 66,5  |
| CXCL5, пг/мл                                 | 189,3 | 67,0  | 70,0  | 67,0    | 70,0    | 0,683 | 68,5  |
| CXCR2-LYM-MFI                                | 17,1  | 62,5  | 76,0  | 70,8    | 68,8    | 0,684 | 69,6  |
| СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup>                   | 1,2   | 71,4  | 78,0  | 75,0    | 74,9    | 0,745 | 74,9  |
| <b>N0 / N1-3</b>                             |       |       |       |         |         |       |       |
| CYFRA 21-1, нг/мл                            | 2,9   | 56,4  | 63,4  | 60,4    | 59,5    | 0,596 | 59,9  |
| SCC, нг/мл                                   | 2,0   | 52,2  | 64,7  | 60,1    | 57,3    | 0,564 | 58,5  |
| CXCL5, пг/мл                                 | 183,2 | 58,5  | 65,4  | 62,7    | 61,4    | 0,606 | 61,9  |
| CXCR2-LYM-MFI                                | 12,6  | 54,3  | 67,4  | 62,6    | 59,7    | 0,597 | 60,9  |
| СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup>                   | 0,9   | 60,5  | 63,4  | 61,9    | 61,9    | 0,612 | 61,9  |
| <b>M0 / M1</b>                               |       |       |       |         |         |       |       |
| CYFRA 21-1, нг/мл                            | 4,7   | 59,8  | 62,6  | 58,4    | 63,9    | 0,599 | 61,3  |
| SCC, нг/мл                                   | 2,0   | 55,2  | 58,3  | 54,0    | 59,5    | 0,558 | 56,9  |
| CXCL5, пг/мл                                 | 165,2 | 57,6  | 60,7  | 56,3    | 62,0    | 0,581 | 59,2  |
| CXCR2-LYM-MFI                                | 17,1  | 62,0  | 64,5  | 60,5    | 65,9    | 0,627 | 63,3  |
| СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup>                   | 0,9   | 66,4  | 62,6  | 60,6    | 68,2    | 0,641 | 64,4  |
| <b>Grade 1,2 / Grade 3</b>                   |       |       |       |         |         |       |       |
| CYFRA 21-1, нг/мл                            | 4,6   | 61,9  | 66,0  | 63,4    | 64,6    | 0,638 | 64,0  |
| SCC, нг/мл                                   | 1,9   | 57,4  | 61,5  | 58,8    | 60,1    | 0,564 | 59,5  |
| CXCL5, пг/мл                                 | 243,4 | 59,8  | 64,0  | 61,2    | 62,6    | 0,614 | 61,9  |
| CXCR2-LYM-MFI                                | 15,3  | 64,1  | 68,0  | 65,5    | 66,6    | 0,659 | 66,1  |
| СРБ, г/л, 10 <sup>-4</sup>                   | 1,3   | 57,7  | 72,0  | 66,8    | 63,8    | 0,649 | 65,0  |

При АК концентрация CYFRA 21-1, CXCL5 и СРБ в сыворотке крови, плотность расположения рецептора CXCR2 в лимфоцитах крови уже при I-II стадиях АК превышают значения в обеих контрольных группах.

Результаты проведенного ROC-анализа свидетельствуют, что эффективность определения уровня индивидуальных показателей находится в интервале 63,7–79,1%.

При ПРЛ наиболее существенные различия в крови пациентов в зависимости от стадии и характеристик опухоли демонстрируют концентрация SCC, CXCL5 и СРБ в сыворотке крови, а также CXCR2-LYM-MFI. Однако эффективность индивидуального измерения их уровня с диагностической целью также не превышала 73,2%.

В дальнейшем результаты измерения уровня всех вышеназванных показателей вовлекались в множественный регрессионный анализ. Для пациентов с НМРЛ, АК и ПРЛ были разработаны уравнения – многофакторные модели, позволившие диагностировать стадии и выраженность дескрипторов опухоли (формулы 1–3).

$$D1 = \frac{\exp(-5,309 + 0,027 \times X1 + 0,159 \times X2 + 0,611 \times X3 + 0,309 \times X4 + 0,327 \times X5)}{1 + \exp(-5,309 + 0,027 \times X1 + 0,159 \times X2 + 0,611 \times X3 + 0,309 \times X4 + 0,327 \times X5)} \quad (1),$$

где X1 – концентрация CYFRA 21-1 в сыворотке крови (нг/мл);  
 X2 – концентрация CXCL5 в сыворотке крови (пг/мл);  
 X3 – концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови (г/л,  $10^{-4}$ ),  
 X4 – уровень интенсивности флуоресценции рецептора CXCR2 в лимфоцитах крови;  
 X5 – концентрация SCC в сыворотке крови (нг/мл);  
 D1 – результат уравнения.

$$D2 = \frac{\exp(-7,374 + 0,049 \times X1 + 0,208 \times X2 + 0,857 \times X3 + 0,507 \times X4)}{1 + \exp(-7,374 + 0,049 \times X1 + 0,208 \times X2 + 0,857 \times X3 + 0,507 \times X4)} \quad (2),$$

где X1 – концентрация CYFRA 21-1 в сыворотке крови (нг/мл);  
 X2 – концентрация CXCL5 в сыворотке крови (пг/мл);  
 X3 – концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови (г/л,  $10^{-4}$ ),  
 X4 – уровень интенсивности флуоресценции рецептора CXCR2 в лимфоцитах крови;  
 D2 – результат уравнения.

$$D3 = \frac{\exp(-3,207 + 0,608 \times X1 + 0,103 \times X2 + 0,217 \times X3 + 0,075 \times X4)}{1 + \exp(-3,207 + 0,608 \times X1 + 0,103 \times X2 + 0,217 \times X3 + 0,075 \times X4)} \quad (3),$$

где X1 – концентрация SCC в сыворотке крови (нг/мл);  
 X2 – концентрация CXCL5 в сыворотке крови (пг/мл);  
 X3 – концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови (г/л,  $10^{-4}$ ),  
 X4 – уровень интенсивности флуоресценции рецептора CXCR2 в лимфоцитах крови;  
 D3 – результат уравнения.

Комбинирование индивидуальных показателей в состав многофакторных моделей повысило диагностическую ценность определения как в распознании I-II или III-IV стадий, так и выраженности дескрипторов (таблица 4).

Таблица 4 – Диагностическая значимость результата расчета соответствующего регрессионного уравнения при НМРЛ, АК и ПРЛ

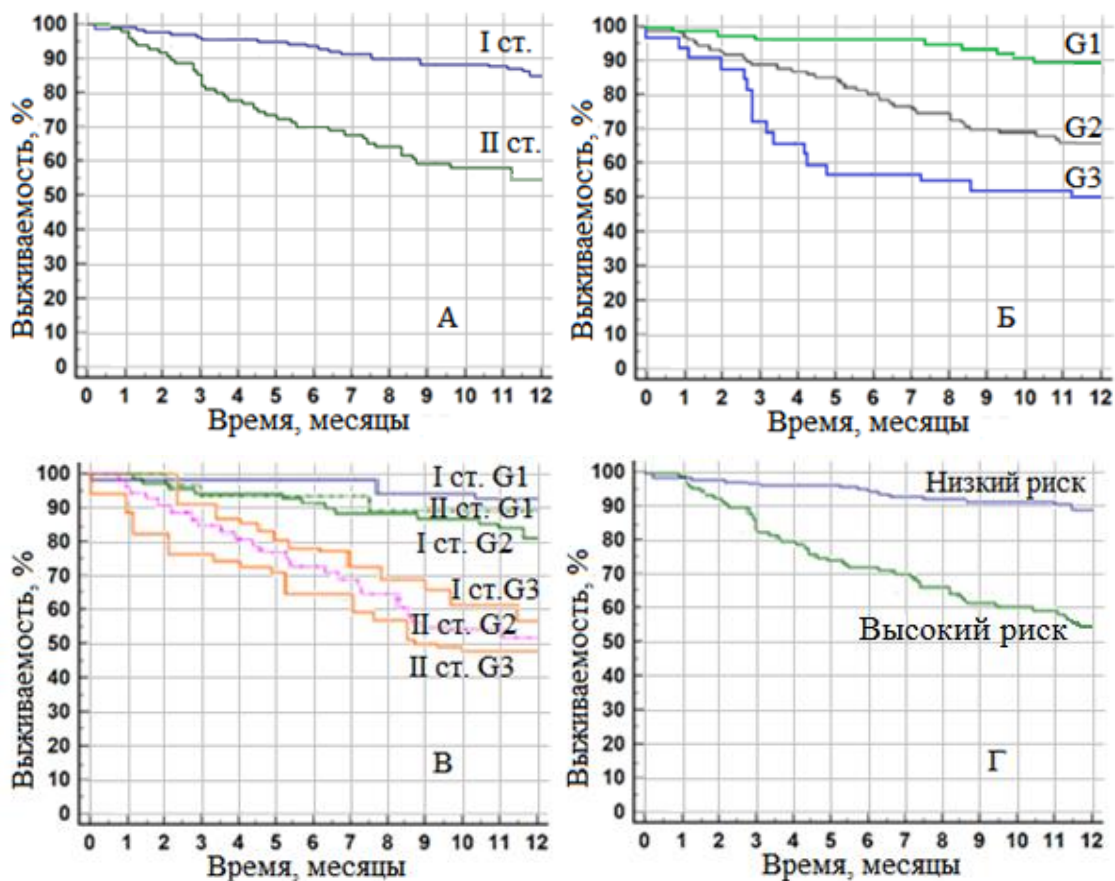
| Группы сравнения               | ПЗ    | ДЧ, % | ДС,% | ПЦПР,% | ПЦОР,% | AUC   | ДЭ,% |
|--------------------------------|-------|-------|------|--------|--------|-------|------|
| А. Пациенты с НМРЛ (формула 1) |       |       |      |        |        |       |      |
| I-II стадии/здоровые люди      | 0,293 | 83,9  | 85,3 | 87,3   | 80,8   | 0,829 | 84,4 |
| I-II стадии/гамартома          | 0,312 | 78,4  | 85,8 | 91,0   | 54,1   | 0,789 | 79,9 |
| I-II стадии/III-IVстадии       | 0,497 | 76,7  | 80,3 | 76,7   | 80,3   | 0,780 | 78,7 |
| T1-2/T3-4                      | 0,383 | 73,6  | 85,3 | 83,2   | 77,2   | 0,789 | 79,7 |
| N0/N1-3                        | 0,415 | 68,2  | 82,9 | 80,7   | 71,9   | 0,759 | 75,6 |
| M0/M1                          | 0,421 | 81,9  | 68,4 | 68,8   | 81,7   | 0,741 | 74,6 |
| Grade 1,2 / Grade 3            | 0,534 | 71,9  | 81,1 | 79,1   | 74,8   | 0,767 | 76,6 |
| Б. Пациенты с АК (формула 2)   |       |       |      |        |        |       |      |
| I-II стадии/здоровые люди      | 0,281 | 90,2  | 91,7 | 93,9   | 86,9   | 0,891 | 90,8 |
| I-II стадии/гамартома          | 0,307 | 84,3  | 92,3 | 97,9   | 58,2   | 0,848 | 85,9 |
| I-II стадии/III-IVстадии       | 0,483 | 82,5  | 86,3 | 82,5   | 86,3   | 0,839 | 84,6 |
| T1-2 / T3-4                    | 0,375 | 79,1  | 91,7 | 89,5   | 83,0   | 0,848 | 85,7 |
| N0 / N1-3                      | 0,407 | 73,3  | 89,1 | 86,8   | 77,3   | 0,816 | 81,3 |
| M0 / M1                        | 0,407 | 88,1  | 73,5 | 74,0   | 87,8   | 0,797 | 80,2 |
| Grade 1,2 / Grade 3            | 0,521 | 77,3  | 87,2 | 85,0   | 80,4   | 0,825 | 82,4 |
| В. Пациенты с ПРЛ (формула 3)  |       |       |      |        |        |       |      |
| I-II стадии/здоровые люди      | 0,287 | 88,6  | 91,7 | 91,2   | 89,2   | 0,896 | 90,1 |
| I-II стадии/гамартома          | 0,321 | 82,9  | 92,3 | 96,7   | 66,7   | 0,837 | 85,4 |
| I-II стадии/III-IV стадии      | 0,529 | 76,9  | 88,6 | 83,4   | 83,8   | 0,824 | 83,6 |
| T1-2 / T3-4                    | 0,392 | 75,9  | 90,6 | 88,0   | 80,6   | 0,822 | 83,6 |
| N0 / N1-3                      | 0,399 | 74,4  | 82,4 | 77,0   | 80,2   | 0,775 | 78,7 |
| M0 / M1                        | 0,403 | 69,2  | 74,3 | 66,7   | 76,5   | 0,718 | 72,1 |
| Grade 1,2 / Grade 3            | 0,537 | 75,0  | 81,8 | 77,8   | 79,4   | 0,777 | 78,7 |

### **Прогнозирование безрецидивной выживаемости пациентов с НМРЛ, АК и ПРЛ на основании уровня показателей крови до начала лечения**

Использование графического метода Каплана–Майера (рисунок 2) позволило выяснить зависимость безрецидивной выживаемости пациентов от стадии НМРЛ и степени дифференцировки клеток опухоли. У пациентов со II стадией НМРЛ безрецидивная выживаемость через 1 год после проведенного лечения была значительно ниже (55%), чем у пациентов с I стадией заболевания (85%) (рисунок 2А). Аналогично стадии разница безрецидивной выживаемости пациентов с G1 составила 89%, с G2 – 66%, с G3 – 50% (рисунок 2Б).

С учетом стадии и степени дифференцировки клеток безрецидивная выживаемость пациентов на графике разделяется на две группы (рисунок 2В). Первая включает пациентов с более длительной безрецидивной

выживаемостью. В нее вошли те, у которых была I стадия НМРЛ и высокодифференцированная опухоль (G1) или средней степени дифференцировки (G2), а также пациенты со II стадией заболевания и высокодифференцированной опухолью. Вторая объединяет пациентов с более коротким периодом безрецидивной выживаемости. В нее входят те, у кого была I стадия и низкодифференцированная опухоль (G3) и пациенты со II стадией, опухолевые клетки у которых имели степень дифференцировки G2 и G3. Разница выживаемости в объединенных группах пациентов с I-II стадиями НМРЛ (стадия + G) была наиболее выражена (рисунок 2Г).



**Рисунок 2 – Графики Каплана–Майера безрецидивной выживаемости пациентов с НМРЛ в зависимости от стадии (А), степени дифференцировки раковых клеток (Б), комбинированного сочетания стадии и степени дифференцировки клеток (В), в сформированных группах высокого и низкого риска рецидива опухоли (Г)**

В группах высокой и низкой выживаемости пациентов с I-II стадиями НМРЛ имелись отличия уровня CYFRA 21-1, значений интенсивности флуоресценции (MFI) рецептора CXCR1 в гранулоцитах (CXCR1-GRAN-MFI), доли лимфоцитов с рецептором CXCR2 (CXCR2-LYM-%), доли моноцитов с рецептором CD44v6 (CD44v6-MON-%), отношений LYM/MON и СРБ/альбумин (таблица 5). Эти же параметры крови имели связь с развитием рецидива по результатам анализа модели пропорциональных рисков Кокса (таблица 6).

Таблица 5 – Уровень лабораторных показателей в крови пациентов с I-II стадиями НМРЛ в группах высокого и низкого риска рецидива опухоли

| Показатель        | Низкий риск       | Высокий риск      | p     |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------|
| CXCR1-GRAN-MFI    | 37,4 [27,9; 43,5] | 50,6 [34,6; 60,0] | 0,027 |
| CXCR2-LYM-%       | 14,8 [11,0; 20,7] | 19,3 [14,9; 24,9] | 0,031 |
| CD44v6-MON-%      | 3,2 [1,3; 4,0]    | 5,1 [3,5; 6,8]    | 0,043 |
| CYFRA 21-1, нг/мл | 2,4 [1,5; 4,0]    | 3,1 [2,2; 5,4]    | 0,041 |
| LYM/MON           | 3,7 [3,1; 4,8]    | 3,2 [2,2; 3,8]    | 0,041 |
| СРБ/Альбумин      | 0,7 [0,3; 1,2]    | 1,2 [0,9; 3,0]    | 0,037 |

Таблица 6 – Связь уровня клеток и белков в крови с безрецидивной выживаемостью пациентов с I-II стадиями НМРЛ

| Показатель        | Однофакторная модель |       | Многовариантная модель |       |
|-------------------|----------------------|-------|------------------------|-------|
|                   | ОР (95% ДИ)          | p     | ОР (95% ДИ)            | p     |
| CXCR1-GRAN-MFI    | 1,13 (1,01–1,27)     | 0,013 | 1,11 (1,01–1,22)       | 0,019 |
| CXCR2-LYM-%       | 1,21 (1,01–1,41)     | 0,016 | 1,18 (1,01–1,41)       | 0,018 |
| CD44v6-MON-%      | 1,19 (1,09–1,28)     | 0,023 | 1,16 (1,07–1,25)       | 0,027 |
| CYFRA 21-1, нг/мл | 1,21 (1,01–1,41)     | 0,016 | 1,18 (1,01–1,41)       | 0,018 |
| LYM/MON           | 1,19 (1,09–1,28)     | 0,023 | 1,16 (1,07–1,25)       | 0,027 |
| СРБ/Альбумин      | 1,05 (1,01–1,11)     | 0,027 | 1,04 (1,01–1,08)       | 0,034 |

Примечание – ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Это служило основанием для включения их в модель прогнозирования рецидива опухоли, созданную на основе метода логистической регрессии (формула 4).

$$P1 = \frac{\exp(-1,247 + 0,097 \times X1 + 0,014 \times X2 + 0,011 \times X3 + 0,004 \times X4 + 5,317 \times X5 - 0,311 \times X6)}{1 + \exp(-1,247 + 0,097 \times X1 + 0,014 \times X2 + 0,011 \times X3 + 0,004 \times X4 + 5,317 \times X5 - 0,311 \times X6)} \quad (4)$$

где X1 – концентрация CYFRA 21-1 в сыворотке крови (нг/мл);

X2 – уровень CXCR1-GRAN-MFI;

X3 – уровень CXCR2-LYM-%;

X4 – уровень CD44v6-MON-%;

X5 – уровень отношения СРБ/альбумин;

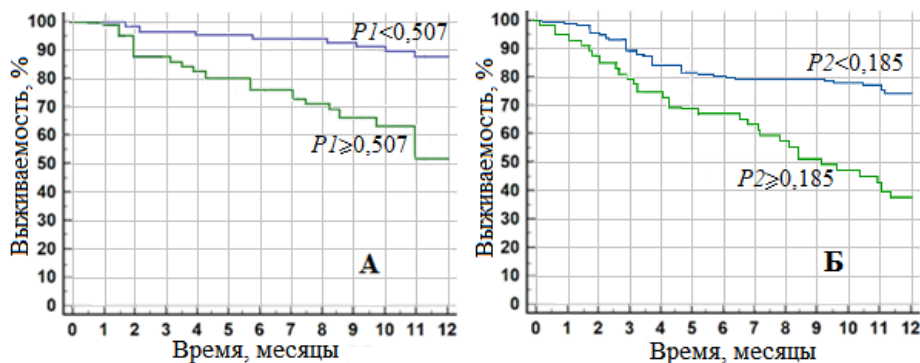
X6 – уровень отношения LYM/MON;

P1 – результат регрессионного уравнения

Диагностическая чувствительность созданного уравнения составила 87,0%, специфичность – 91,2% при ПЗ 0,507. Показатели ПЦПР, ПЦОР и AUC также оказались высокими – 88,9%, 89,7% и 0,863 соответственно.

Распределение безрецидивной выживаемости пациентов с I-II стадиями НМРЛ на основании ПЗ 0,507 регрессионного уравнения (формула 4), по данным однолетнего наблюдения (рисунок 3А), соответствует результатам ретроспективного исследования (рисунок 2Г). Выживаемость к концу первого

года для пациентов с низким риском развития опухолевой прогрессии составляет 88% (ретроспективное исследование), а при вовлечении отобранных параметров крови в регрессионное уравнение – 87%. Для пациентов с высоким риском опухолевой прогрессии выживаемость к концу первого года после проведенного лечения составляет 53% и 51% соответственно.



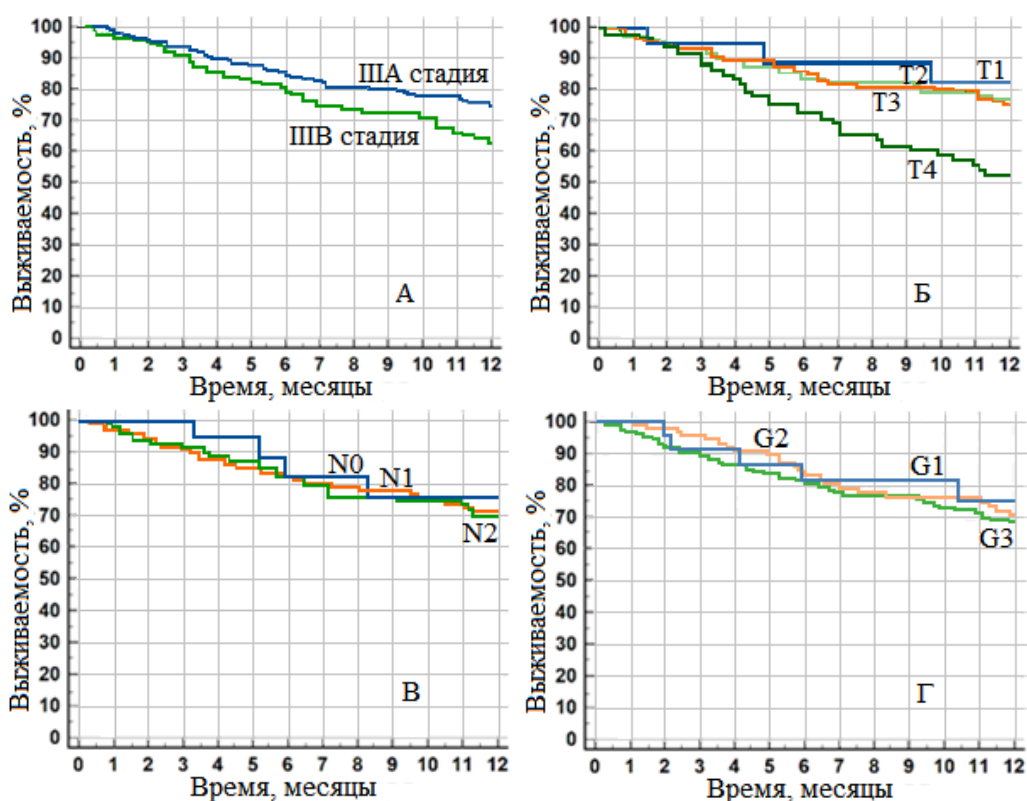
Пациенты с I-II стадиями НМРЛ, результат регрессионного уравнения (формула 4) при ПЗ 0,507 (А); пациенты с IIIA,B стадиями НМРЛ, результат регрессионного уравнения (формула 5) при ПЗ 0,185 (Б).

**Рисунок 3 – Графики Каплана–Майера безрецидивной выживаемости пациентов с НМРЛ в зависимости от значений результата регрессионного уравнения**

У пациентов с III стадией НМРЛ после оперативного лечения четко прослеживаются два типа безрецидивной выживаемости: высокой для IIIA стадии и низкой для IIIB стадии, разница между ними через 1 год после проведенного лечения составляет 12% (рисунок 4А). Безрецидивная выживаемость при III стадии НМРЛ была значительно ниже у пациентов с наибольшим размером опухоли T4 (более 7 см) (рисунок 4Б). К концу первого года после проведенного оперативного лечения она составила 52%. Меньшему размеру (T1-3) соответствовала более высокая безрецидивная выживаемость пациентов (77-82% соответственно).

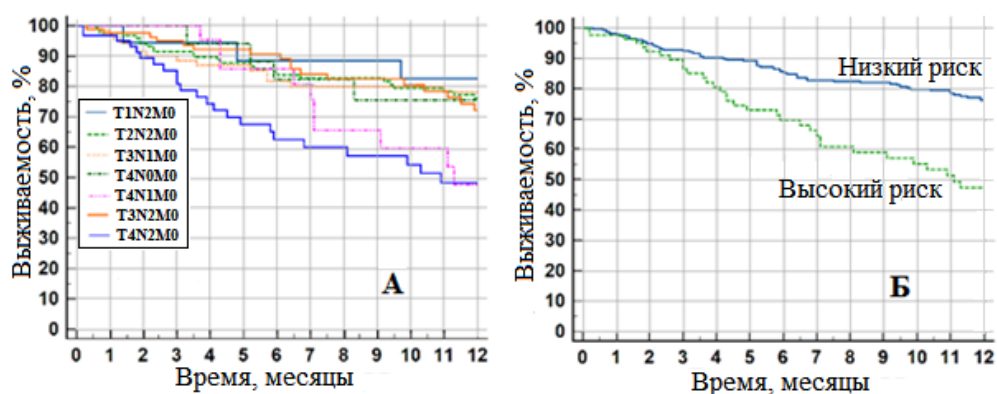
У пациентов с IIIA,B стадиями НМРЛ и отсутствием регионарных метастазов (N0) полученные данные демонстрируют практически такую же безрецидивную выживаемость, как и у пациентов с регионарными метастазами N1-2 (рисунок 4В). К концу первого года разница в выживаемости невелика и достигает 5%. По результатам одногодичного наблюдения различной степени дифференцировки клеток опухоли (G1-3) у пациентов с IIIA,B стадиями НМРЛ соответствовала приблизительно одинаковая безрецидивная выживаемость (рисунок 4Г). Поэтому в дальнейшем оценивали безрецидивную выживаемость с помощью сочетания дескрипторов T, N, M (рисунок 5А). На основании этих данных у пациентов с IIIA,B стадиями НМРЛ были сформированы две группы риска рецидива (рисунок 5Б). Одна характеризуется сравнительно высокой выживаемостью (78%) и включает пациентов с T1N2M0, T3N1M0, T2N2M0,

T4N0M0, T3N2M0. В другую группу – T4N1M0 и T4N2M0 – входят пациенты с более низкой безрецидивной выживаемостью.



Выживаемость пациентов приведена в зависимости от стадии (А), размера опухоли (Б); наличия метастазов в регионарных лимфоузлах (В); степени дифференцировки раковых клеток (Г).

**Рисунок 4 – Графики Каплана–Майера безрецидивной выживаемости пациентов с IIIA,В стадиями НМРЛ**



Выживаемость пациентов приведена в зависимости от сочетания дескрипторов Т, N, М (А); в сформированных группах высокого и низкого риска рецидива опухоли (Б).

**Рисунок 5 – Графики Каплана–Майера безрецидивной выживаемости пациентов с IIIA,В стадиями НМРЛ**

В этих группах пациентов имелись отличия уровня CYFRA 21-1, CXCR1-LYM-%, CXCR2-MON-% и EOS/MON. Поэтому данные показатели вовлекались в построение модели определения риска рецидива опухоли

методом логистической регрессии (формула 5). Диагностические чувствительность и специфичность ее использования для этой цели составили 87,5% и 84,1% соответственно, ПЗ – 0,185.

$$P2 = \frac{\exp(-5,215 + 0,144 \times X1 + 1,097 \times X2 + 0,151 \times X3 + 2,057 \times X4)}{1 + \exp(-5,215 + 0,144 \times X1 + 1,097 \times X2 + 0,151 \times X3 + 2,057 \times X4)} \quad (5),$$

где X1 – концентрация CYFRA 21-1 в сыворотке крови (нг/мл);  
 X2 – уровень CXCR1-LYM-%;  
 X3 – уровень CXCR2-MON-%;  
 X4 – уровень EOS/MON;  
 P2 – результат регрессионного уравнения.

Распределение безрецидивной выживаемости пациентов на основании уравнения соответствует результатам TNM-стратификации (рисунок 3Б). Выживаемость к концу первого года для пациентов с низким риском развития опухолевой прогрессии составляет 76% для TNM-стратификации и 78% при вовлечении отобранных параметров крови в регрессионное уравнение. Для пациентов с высоким риском опухолевой прогрессии выживаемость к концу первого года после проведенного лечения составляет 48% и 47% соответственно.

У пациентов с I-II стадиями АК также на основании ретроспективного анализа среди пациентов были сформированы группы низкого (I ст. G1-G2 + II ст. G1) и высокого (I ст. G3 + II ст. G2-G3) риска рецидива опухоли. Их выживаемость через 1 год после проведенного лечения составила 91% и 53% соответственно. У пациентов указанных групп имелись отличия уровня CYFRA 21-1, CXCR1-GRAN-MFI и CXCR2-LYM-%. Методом бинарной логистической регрессии создана многофакторная модель прогнозирования рецидива в течение 1 года после проведенного лечения у этих пациентов (формула 6). Диагностические чувствительность и специфичность для ПЗ 0,512, согласно данной модели, составили 91,9% и 90,0% соответственно.

$$P3 = \frac{\exp(-0,317 + 0,512 \times X1 + 0,631 \times X2 + 0,815 \times X3)}{1 + \exp(-0,317 + 0,512 \times X1 + 0,631 \times X2 + 0,815 \times X3)} \quad (6),$$

где X1 – концентрация CYFRA 21-1 в сыворотке крови (нг/мл);  
 X2 – уровень CXCR1-GRAN-MFI;  
 X3 – уровень CXCR2-LYM-%;  
 P3 – результат регрессионного уравнения.

У пациентов с IIIA,B стадиями АК связь с риском рецидива опухоли продемонстрировали уровень CYFRA 21-1, CXCR1-LI-% и EOS/MON. Они

вошли в многофакторную регрессионную модель, которая позволяет прогнозировать риск развития рецидива опухоли у пациентов III,IV стадиями АК при однократном взятии крови до начала лечения (формула 7). При ПЗ 0,597 чувствительность и специфичность были наиболее высокими: 85,7% и 94,7% соответственно.

$$P4 = \frac{\exp(-14,022 + 0,539 \times X1 + 1,294 \times X2 + 12,035 \times X3)}{1 + \exp(-14,022 + 0,539 \times X1 + 1,294 \times X2 + 12,035 \times X3)} \quad (7),$$

где X1 – концентрация CYFRA 21-1 в сыворотке крови (нг/мл);

X2 – уровень CXCR1-LYM-%;

X3 – уровень EOS/MON;

P4 – результат регрессионного уравнения.

У пациентов с I-II стадиями ПРЛ с риском развития рецидива опухоли связь продемонстрировали уровень SCC, доля лимфоцитов с рецептором CXCR2 и доля моноцитов с рецептором CD44v6 (таблица 7).

Таблица 7 – Связь уровня SCC; CXCR2-LYM-% и CD44v6-MON-% в крови с безрецидивной выживаемостью пациентов с I-II стадиями ПРЛ по результатам анализа методом пропорциональных рисков Кокса

| Показатель   | Одновариантная модель |       | Многовариантная модель |       |
|--------------|-----------------------|-------|------------------------|-------|
|              | ОР (95% ДИ)           | p     | ОР (95% ДИ)            | p     |
| SCC, нг/мл   | 1,13 (1,01–1,26)      | 0,011 | 1,11 (1,01–1,23)       | 0,019 |
| CXCR2-LYM-%  | 1,01 (1,01–1,03)      | 0,033 | 1,01 (1,01–1,03)       | 0,041 |
| CD44v6-MON-% | 1,20 (1,01–1,41)      | 0,014 | 1,18 (1,01–1,31)       | 0,021 |

Использование указанных параметров крови позволило создать многофакторную регрессионную модель для прогнозирования риска развития рецидива опухоли у пациентов с I-II стадиями ПРЛ (формула 8). Диагностическая чувствительность и специфичность при ПЗ 0,409 составили 90,0% и 87,5% соответственно.

$$P5 = \frac{\exp(-0,492 + 0,309 \times X1 + 0,759 \times X2 + 0,917 \times X3)}{1 + \exp(-0,492 + 0,309 \times X1 + 0,759 \times X2 + 0,917 \times X3)} \quad (8),$$

где X1 – концентрация SCC в сыворотке крови (нг/мл);

X2 – уровень CXCR2-LYM-%;

X3 – уровень CD44v6-MON-%;

P5 – результат регрессионного уравнения.

Аналогично для пациентов с III,IV стадиями ПРЛ использование метода логистической регрессии дало возможность включить в многофакторную модель дооперационный уровень CYFRA 21-1, CXCR1-L-% и CXCR2-M-%

(формула 9). Она позволяет делать прогноз рецидива опухоли в первый год после проведенного лечения. Диагностическая чувствительность и специфичность для созданной модели при ПЗ 0,417 составили 85,2% и 89,5%.

$$P6 = \frac{\exp(-5,315 + 0,116 \times X1 + 1,901 \times X2 + 0,279 \times X3)}{1 + \exp(-5,315 + 0,116 \times X1 + 1,901 \times X2 + 0,279 \times X3)} \quad (9),$$

где X1 – концентрация CYFRA 21-1 в сыворотке крови (нг/мл);

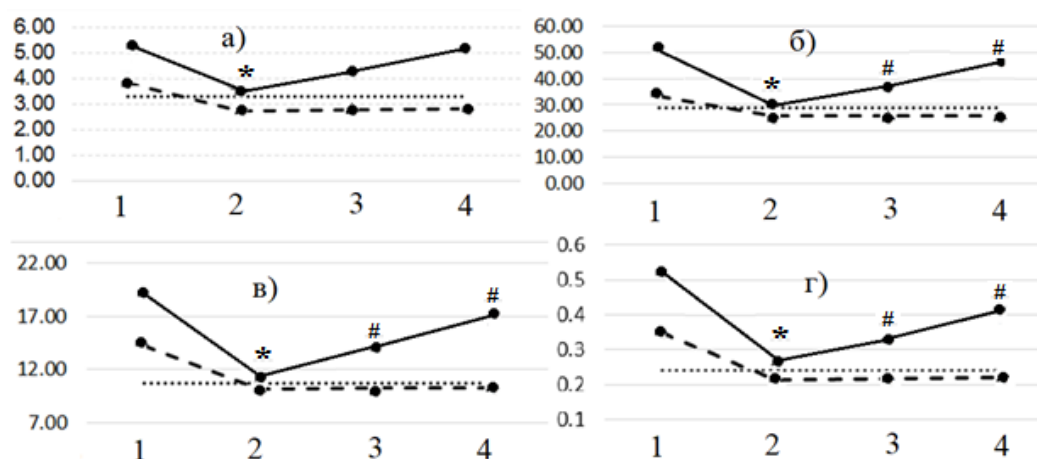
X2 – уровень CXCR1-LYM-%;

X3 – уровень CXCR2-MON-%;

P6 – результат регрессионного уравнения.

### Контроль эффективности проведенного лечения пациентов с АК и ПРЛ

Разработанные модели для прогнозирования риска рецидива опухоли у пациентов с АК и ПРЛ (формулы 6–9) и включенные в них параметры, связанные с рецидивом, в дальнейшем использовали для контроля за эффективностью лечения, о которой судили по наличию или отсутствию рецидива опухоли в течение первого года после окончания лечения. У пациентов с I-II стадиями АК и отсутствием рецидива медианы значений определяемых показателей через 3 недели после лечения демонстрируют падение ниже порогового уровня, и в дальнейшем, через 3 и 6 месяцев, они существенно не изменяются (рисунок 6).



а) CYFRA 21-1; б) CXCR1-GRAN-MFI; в) CXCR2-LYM-%; г) многофакторная регрессионная модель (формула 6). Сплошная линия – возврат заболевания; пунктирная линия – нет возврата заболевания; линия из точек – граница нормы. 1 – до операции; 2 – через 3 недели после операции; 3 – через 3 месяца после операции; 4 – через 6 месяцев после операции. \* Достоверные отличия уровня показателей в крови пациентов с рецидивом по сравнению с пациентами без рецидива. # Достоверные отличия уровня показателей в крови спустя 3 и 6 месяцев после операции по сравнению с уровнем у этих же пациентов через 3 недели после операции.

**Рисунок 6 – Динамика уровня показателей у пациентов с I-II стадиями АК до и после оперативного лечения в зависимости от наличия/отсутствия рецидива**

У пациентов с I-II стадиями АК и развившимся рецидивом опухоли первоначальное падение медиан через 3 недели после операции для CYFRA 21-1, CXCR1-GRAN-MFI, CXCR2-LYM-% и результата комбинированной модели оставалось выше порогового значения. Отличительная динамика указанных параметров у пациентов с I-II стадиями АК и развившимся рецидивом и без него еще более демонстративно прослеживается по разнице уровня показателя, измеренного через 3 недели – 3 месяца; 3–6 месяцев и 3 недели – 6 месяцев после лечения. Диагностическая чувствительность оценки вероятности рецидива у них по результатам определения разницы уровня индивидуальных показателей в период 3 недели – 3 месяца после операции составляет от 69,2% (CXCR1-GRAN-MFI) до 77,1% (CYFRA 21-1), специфичность – от 62,9% (CXCR1-GRAN-MFI) до 70,2% (CXCR2-LYM-%). Расчет разницы результатов комбинированной модели в указанные сроки повышает эффективность предсказания до 81,3%, а измерение через 3 недели – 6 месяцев после лечения – до 95,3% (таблица 8).

Использование результатов измерения отобранных показателей в разные сроки после лечения пациентов с IIIA,VB стадиями АК для расчета в созданной ранее прогностической многофакторной модели (формула 7) показало схожую с пациентами с I-II стадиями АК тенденцию изменений во времени и сравнительно высокую диагностическую эффективность в предсказании вероятности рецидива (таблица 8).

Таблица 8 – Диагностическая информативность разницы результатов регрессионного уравнения (формулы 6, 7, 10) для предсказания вероятности рецидива у пациентов с АК

| Сроки взятия крови                   | ПЗ    | ДЧ, % | ДС, % | ПЦПР, % | ПЦОР, % | AUC   | ДЭ, % |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|---------|---------|-------|-------|
| <b>А. I-II стадии (формула 6)</b>    |       |       |       |         |         |       |       |
| 3 недели и 3 месяца                  | 0,047 | 84,2  | 80,0  | 64,0    | 92,3    | 0,796 | 81,3  |
| 3 и 6 месяцев                        | 0,096 | 89,5  | 91,1  | 81,0    | 95,3    | 0,861 | 90,6  |
| 3 недели и 6 месяцев                 | 0,141 | 94,7  | 95,6  | 90,0    | 97,7    | 0,917 | 95,3  |
| <b>Б. IIIA,VB стадии (формула 7)</b> |       |       |       |         |         |       |       |
| 3 недели и 3 месяца                  | 0,061 | 75,0  | 78,4  | 60,0    | 87,9    | 0,741 | 77,4  |
| 3 и 6 месяцев                        | 0,117 | 81,3  | 91,9  | 81,3    | 91,9    | 0,852 | 88,7  |
| 3 недели и 6 месяцев                 | 0,178 | 93,8  | 97,3  | 93,8    | 97,3    | 0,923 | 96,2  |
| <b>В. I-IIIВ стадии (формула 10)</b> |       |       |       |         |         |       |       |
| 3 недели и 3 месяца                  | 0,063 | 77,1  | 78,0  | 60,0    | 88,9    | 0,746 | 77,8  |
| 3 и 6 месяцев                        | 0,127 | 88,6  | 89,0  | 77,5    | 94,8    | 0,858 | 88,9  |
| 3 недели и 6 месяцев                 | 0,190 | 97,1  | 92,7  | 85,0    | 98,7    | 0,897 | 94,0  |

Для практической онкологии безусловное преимущество имел бы маркер, способный предсказывать развитие рецидива без учета стадий. Поэтому была сделана попытка создать комбинированную модель предсказания рецидива у пациентов с I-IIIВ стадиями АК на основе

результатов, полученных для пациентов с I-II стадиями и пациентов с IIIA,B стадиями по отдельности. Для этого все 5 показателей, которые вошли в формулы 6 и 7 (см. примечание к формуле 10), были вовлечены в уравнение логистической регрессии (формула 10).

$$R1 = \frac{\exp(-12,735 + 0,527 \times X1 + 0,312 \times X2 + 0,237 \times X3 + 0,217 \times X4 + 0,311 \times X5)}{1 + \exp(-12,735 + 0,527 \times X1 + 0,312 \times X2 + 0,237 \times X3 + 0,217 \times X4 + 0,311 \times X5)} \quad (10),$$

где X1 – концентрация CYFRA 21-1 в сыворотке крови (нг/мл);

где X2 – уровень CXCR1-LYM-%;

X3 – уровень CXCR1-GRAN-MFI;

X4 – уровень CXCR2-LYM-%;

X5 – уровень EOS/MON,

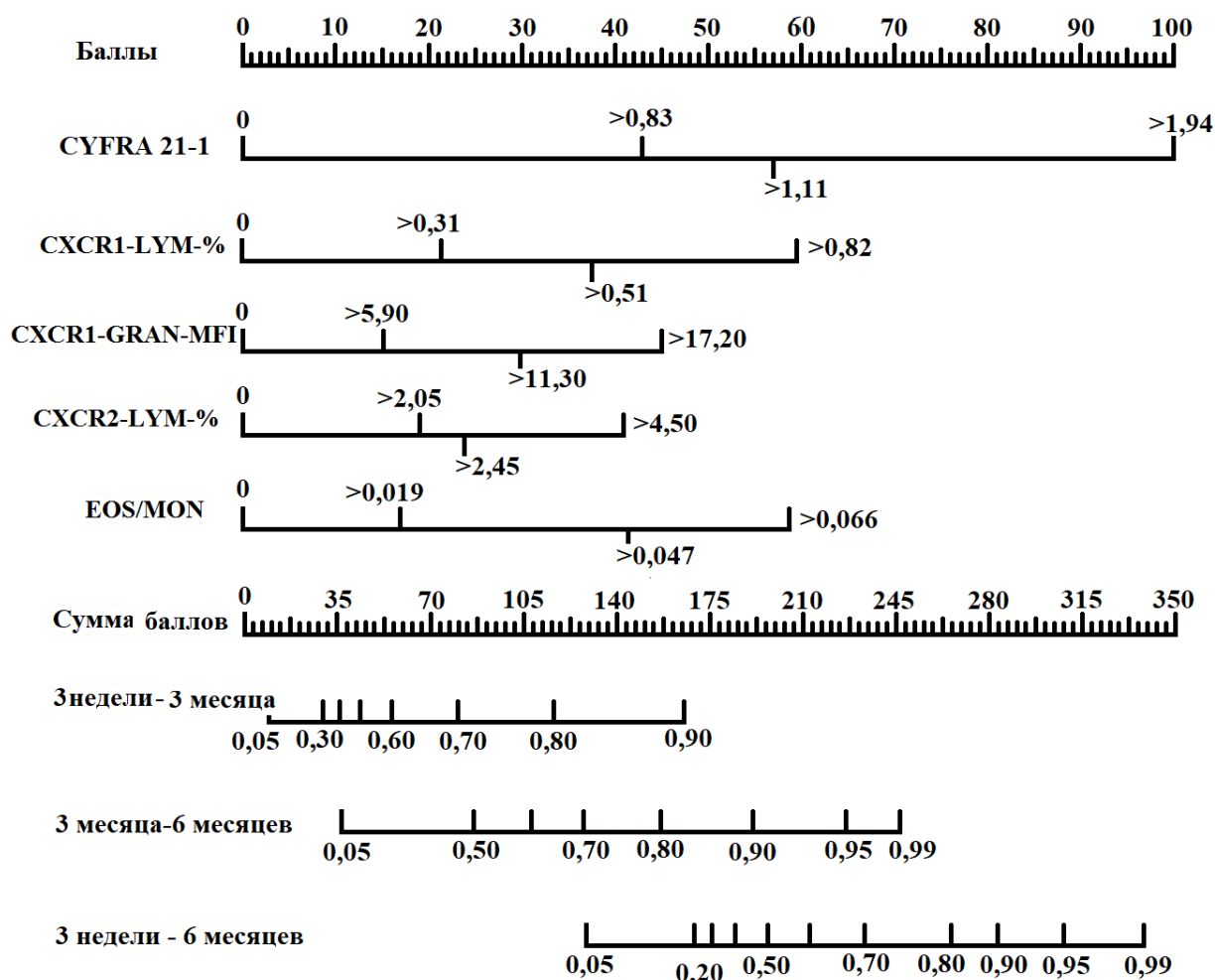
R1 – результат регрессионного уравнения.

Диагностическая эффективность использования единого регрессионного уравнения (формула 10) у пациентов с IIIA,B стадиями АК составила в периоды 3 недели – 3 месяца, 3–6 месяцев, 3 недели – 6 месяцев от 74,4 до 94,3% соответственно. В то же время модель (формула 7), созданная для IIIA,B стадий АК, в такие же сроки забора крови демонстрирует диагностическую эффективность 77,4-96,2% (таблица 8). Эти данные показывают, что единая регрессионная модель, независимо от стадий АК, имеет диагностическую эффективность, сопоставимую с эффективностью использования созданных уравнений отдельно, для ранних и поздних стадий АК. Причем, высокая диагностическая ценность определения достигается в равной степени, за счет сравнительно высокой диагностической чувствительности и специфичности.

На основе коэффициентов регрессионного уравнения (формула 10) построена номограмма, позволяющая графически рассчитать вероятность рецидива опухоли по разнице уровня показателей, измеренных через 3 недели, 3 и 6 месяцев (рисунок 7). Для этого необходимо после получения результата измерения каждого из 5 показателей, например, через 3 недели и 3 месяца, вычислить разницу их уровня в один из трех временных интервалов (3 недели – 3 месяца, 3–6 месяцев, 3 недели – 6 месяцев). Полученные значения надо сравнить с пограничными значениями для каждого индивидуального показателя: например, в период 3 недели – 3 месяца для CYFRA 21-1 это первое число на соответствующей шкале данного показателя (индикатор > 0,83, направленный вверх).

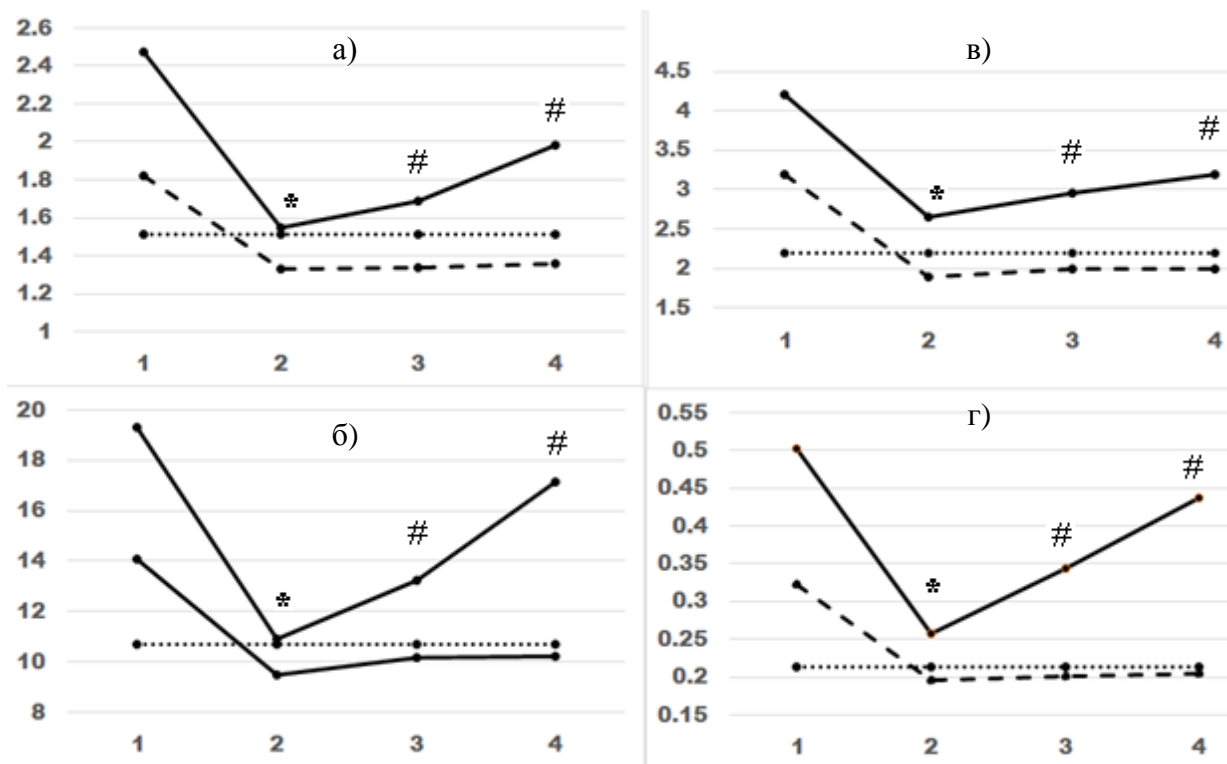
Для определения вероятности развития рецидива по данным измерения того же показателя в период 3–6 месяцев после лечения необходимо вычислить сумму баллов, исходя из второго пограничного значения разницы

концентраций в указанный период (индикатор  $> 1,11$  на этой же шкале, направленный вниз). Третье (максимальное) пограничное значение CYFRA 21-1 ( $> 1,94$ ) на этой же шкале используется для вычисления суммы баллов для периода наблюдения 3 недели – 6 месяцев. Затем полученная сумма баллов по всем показателям проецируется на шкалу риска рецидива соответствующего временного периода наблюдения (3 последних внизу рисунка). Полученное значение, выраженное в доле от единицы, соответствует вероятности рецидива от 0 до 100%.



**Рисунок 7 – Номограмма для определения вероятности рецидива у пациентов с I-IIIА,В стадиями АК**

У пациентов с I-II стадиями ПРЛ и развившимся рецидивом опухоли первоначальное падение медиан через 3 недели после операции для SCC, CXCR2-LYM-%, CD44v6-MON-% и результата их комбинированной модели оставалось выше порогового значения (рисунок 8). Как и в случае с АК, отличительная динамика указанных параметров у пациентов с I-II стадиями ПРЛ и развившимся рецидивом и без него еще более демонстративно прослеживается по разнице уровня показателя, измеренного через 3 недели – 3 месяца; 3–6 месяцев и 3 недели – 6 месяцев после лечения.



а) SCC; б) CXCR2-LYM-%; в) CD44v6-MON-%; г) многофакторная регрессионная модель (формула 8), остальные обозначения – см. примечание к рисунку 6.

**Рисунок 8 – Динамика уровня показателей у пациентов с I-II стадиями ПРЛ до и после оперативного лечения в зависимости от наличия/отсутствия рецидива**

Диагностическая чувствительность оценки вероятности рецидива у них по результатам определения разницы уровня индивидуальных показателей в период 3 недели – 3 месяца после операции составляет от 58,3% (CD44v6-MON-%) до 75,0% (SCC), специфичность – от 68,9% (CXCR2-LYM-%) до 77,8% (SCC). Расчет разницы результатов комбинированной модели в указанные сроки повышает эффективность предсказания до 84,23%, а измерение через 3 недели – 6 месяцев после лечения – до 96,5% (таблица 9).

Использование результатов измерения отобранных показателей в разные сроки после лечения пациентов с IIIA,B стадиями ПРЛ для расчета в созданной ранее прогностической многофакторной модели (формула 9) показало схожую с пациентами с I-II стадиями ПРЛ тенденцию изменений во времени и сравнительно высокую диагностическую ценность в предсказании вероятности рецидива (таблица 9).

Как и в случае с пациентами, у которых была выявлена АК, динамика изменения уровня отобранных параметров у пациентов с I,II и IIIA,B стадиями ПРЛ после лечения имела схожий характер. Аналогичным образом для разработки единого маркера, способного предсказывать развитие рецидива у пациентов с ПРЛ без учета стадий, было принято решение попытаться

создать комбинированную модель предсказания рецидива у пациентов с I-III стадиями ПРЛ на основе результатов, полученных для пациентов с I-II стадиями и пациентов с IIIA, B стадиями в отдельности.

Таблица 9 – Диагностическая информативность определения разницы результата расчета комбинированной модели в различные периоды после лечения для предсказания развития послеоперационного рецидива опухоли у пациентов с ПРЛ

| Сроки взятия крови                   | ПЗ    | ДЧ, % | ДС, % | ПЦПР, % | ПЦОР, % | AUC   |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|---------|---------|-------|
| <b>А. I-II стадии (формула 8)</b>    |       |       |       |         |         |       |
| 3 недели и 3 месяца                  | 0,085 | 83,3  | 84,4  | 58,8    | 95,0    | 0,799 |
| 3 и 6 месяцев                        | 0,119 | 91,7  | 91,1  | 73,3    | 97,6    | 0,866 |
| 3 недели и 6 месяцев                 | 0,195 | 100   | 95,6  | 85,7    | 100,0   | 0,928 |
| <b>Б. IIIA, B стадии (формула 9)</b> |       |       |       |         |         |       |
| 3 недели и 3 месяца                  | 0,060 | 82,4  | 83,9  | 73,7    | 89,7    | 0,811 |
| 3 и 6 месяцев                        | 0,132 | 94,1  | 90,3  | 84,2    | 96,6    | 0,892 |
| 3 недели и 6 месяцев                 | 0,190 | 100,0 | 93,5  | 89,5    | 100,0   | 0,933 |
| <b>В. I-III стадии (формула 11)</b>  |       |       |       |         |         |       |
| 3 недели и 3 месяца                  | 0,088 | 89,7  | 76,3  | 59,1    | 95,1    | 0,752 |
| 3 и 6 месяцев                        | 0,126 | 93,1  | 85,5  | 71,1    | 97,0    | 0,834 |
| 3 недели и 6 месяцев                 | 0,214 | 96,6  | 92,1  | 82,4    | 98,6    | 0,891 |

Все вышеназванные 6 показателей, которые вошли в формулы 8 и 9, вовлекались в единое уравнение логистической регрессии, значения которого позволили бы рассчитывать вероятность развития рецидива у пациентов с ПРЛ независимо от стадии, после проведенного лечения (формула 11).

$$R2 = \frac{\exp(-3,171 + 0,837 \times X1 + 0,631 \times X2 + 0,527 \times X3 + 0,409 \times X4 + 0,608 \times X5 + 0,597 \times X6)}{1 + \exp(-3,171 + 0,837 \times X1 + 0,631 \times X2 + 0,527 \times X3 + 0,409 \times X4 + 0,608 \times X5 + 0,597 \times X6)} \quad (11),$$

- где X1 – концентрация SCC (нг/мл);  
X2 – концентрация CYFRA 21-1 (нг/мл);  
X3 – уровень CXCR1-LYM-%;  
X4 – уровень CXCR2-LYM-%;  
X5 – уровень CXCR2-MON-%;  
X6 – уровень CD44v6-MON-%;  
R2 – результат регрессионного уравнения.

Использование регрессионного уравнения (формула 11) на объединенной группе пациентов с ПРЛ без разделения на стадии показывает такие же высокие результаты, как и использование регрессионных уравнений (формулы 8 и 9) для соответствующих групп пациентов по отдельности (таблица 9).

Аналогично на основе коэффициентов регрессионного уравнения (формула 11) построена номограмма, позволяющая графически рассчитать вероятность рецидива опухоли по разнице уровня показателей, измеренных через 3 недели, 3 и 6 месяцев (рисунок 9).

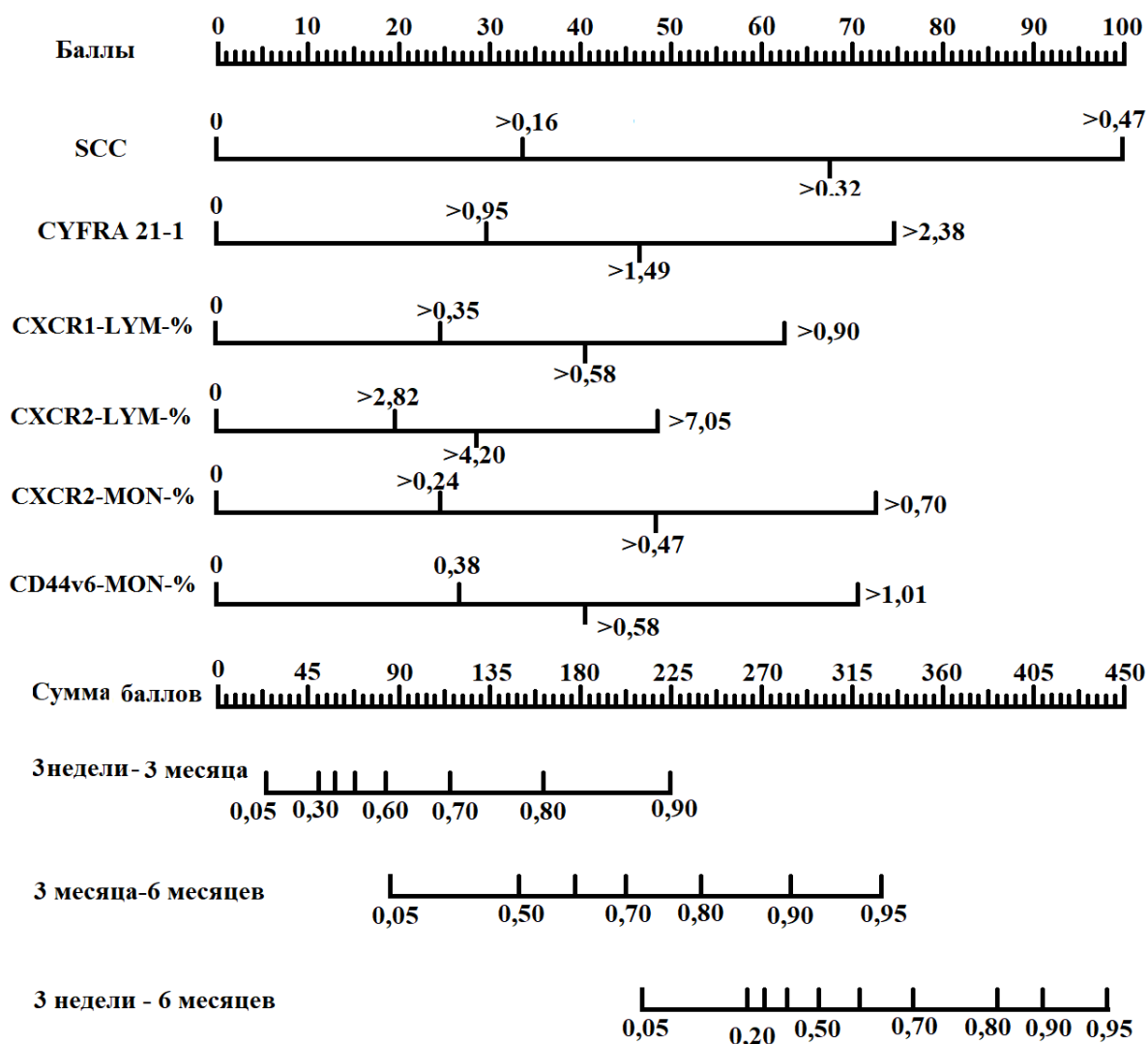


Рисунок 9 – Номограмма для определения вероятности рецидива опухоли у пациентов с I-IIIА,В стадиями ПРЛ

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. В крови пациентов с НМРЛ увеличен уровень CYFRA 21-1, SCC, CXCL5, CXCR2-LYM-MFI и СРБ. Выраженность изменения нарастает с увеличением размера опухоли и степени дифференцировки клеток опухоли, наличием метастазов в регионарных лимфоузлах и отдаленных метастазов. Созданная многофакторная модель, включающая уровень CYFRA 21-1, SCC, CXCL5, CXCR2-LYM-MFI и СРБ, повышает ценность определения каждого из этих показателей в отдельности как для диагностики стадии НМРЛ, так

и для диагностики степени выраженности отдельных показателей опухоли (размер, наличие метастазов, степень дифференцировки) при этом заболевании. Наибольшую диагностическую ценность она имеет при сравнении результатов определения у пациентов с I-II стадиями НМРЛ и у здоровых лиц – 84,4% (чувствительность – 83,9%, специфичность – 85,3%, пороговое значение (ПЗ) – 0,293), а наименьшую (74,6%) – у пациентов с M0 по сравнению с M1 (чувствительность – 81,9%, специфичность – 68,4%, ПЗ – 0,421) [20-А, 30-А, 31-А, 36-А, 44-А – 49-А, 52-А, 56-А, 57-А].

2. Регрессионное логистическое уравнение, включающее комбинацию уровня в крови CYFRA 21-1, CXCL5, CXCR2-LYM-MFI и СРБ у пациентов с АК повышает диагностическую информативность определения стадий и степени выраженности отдельных показателей опухоли (размер, наличие метастазов, степень дифференцировки) по сравнению с использованием результатов определения каждого из этих показателей в отдельности. Наибольшую диагностическую ценность результат его определения имеет у пациентов с I-II стадиями АК для отличия их от здоровых лиц (чувствительность – 90,2%, специфичность – 91,7%, ПЗ – 0,281), а наименьшую (80,2%) – у пациентов с M0 по сравнению с M1 (чувствительность – 88,1%, специфичность – 73,5%, ПЗ – 0,407) [1-А – 4-А, 9-А, 30-А, 35-А, 38-А, 50-А, 53-А].

3. Многофакторная модель, включающая уровень SCC, CXCL5; CXCR2-LYM-MFI и СРБ в крови пациентов с I-II стадиями ПРЛ при сравнении их со здоровыми лицами составляет 90,1% (диагностические чувствительность – 88,6%, специфичность – 91,7%, ПЗ – 0,287). Это превышает диагностическую чувствительность и специфичность использования для этих целей только уровня SCC на 20,0% и 13,9% соответственно, а при сравнении пациентов с I-II стадиями ПРЛ и пациентов с гамартомой (ПЗ 0,321) – на 17,2% и 23,1% соответственно [4-А, 30-А, 38-А, 51-А].

4. У пациентов с I-II стадиями НМРЛ при однократном взятии крови до начала лечения наиболее выраженную связь с рецидивом опухоли имеют уровень CYFRA 21-1 в сыворотке крови, CXCR1-GRAN-MFI, CXCR2-LYM-%, CD44v6-MON-%, величина отношений концентрации СРБ к концентрации альбумина и концентрации лимфоцитов к концентрации моноцитов. На основе определения уровня отдельных показателей чувствительность и специфичность прогнозирования риска рецидива опухоли составили для CYFRA 21-1 62,5% и 71,9%, ПЗ 2,87 нг/мл; для CXCR1-GRAN-MFI – 60,9% и 66,7%, ПЗ 43,2; для CXCR2-LYM-% – 67,4% и 68,4%, ПЗ 15,7%, для CD44v6-MON-% – 63,0% и 70,2%, ПЗ 4,1%, для отношения концентрации СРБ к концентрации альбумина – 47,8% и 77,2%, ПЗ 0,009, для отношения концентрации лимфоцитов к концентрации моноцитов – 54,3% и 73,7%,

ПЗ 3,53, соответственно. Многофакторная модель, созданная на основе этих показателей, позволяет диагностировать риск развития рецидива опухоли у пациентов с I-II стадиями НМРЛ с эффективностью 89,3% (чувствительность – 87,0%; специфичность – 91,2%, ПЗ – 0,507). У пациентов с IIIA,B стадиями НМРЛ при однократном взятии крови до начала лечения наиболее выраженную связь с рецидивом опухоли имеют уровень CYFRA 21-1, CXCR1-LYM-%, CXCR2-MON-% и величина отношения концентрации лимфоцитов к концентрации моноцитам. На основе определения уровня индивидуальных показателей чувствительность и специфичность прогнозирования риска рецидива опухоли составили для CYFRA 21-1 81,3% и 76,4%, ПЗ 4,83 нг/мл; для CXCR1-LYM-% – 68,8% и 73,0%, ПЗ 2,12%; для CXCR2-MON-% – 75,0% и 74,6%, ПЗ 1,61%; для величины отношения концентрации лимфоцитов к концентрации моноцитам – 75,8% и 73,6%, ПЗ 0,233, соответственно. Многофакторная модель, созданная на основе этих показателей, позволяет диагностировать риск развития рецидива опухоли у пациентов с IIIA,B стадиями НМРЛ с эффективностью 84,8% (чувствительность – 87,5%, специфичность – 84,1%, ПЗ – 0,185) [5-A, 7-A, 8-A, 12-A, 21-A–26-A, 32-A, 37-A, 42-A, 54-A, 55-A, 66-A].

5. У пациентов с I-II стадиями АК при однократном взятии крови до начала лечения наиболее выраженную связь с рецидивом опухоли имеют уровень CYFRA 21-1 в сыворотке крови, CXCR1-GRAN-MFI и CXCR2-LYM-%. На основе определения уровня индивидуальных показателей чувствительность и специфичность прогнозирования риска рецидива опухоли составили для CYFRA 21-1 67,6% и 73,3%, ПЗ 2,7 нг/мл, для CXCR1-GRAN-MFI – 62,2% и 66,7%, ПЗ 43,0; для CXCR2-LYM-% – 64,9% и 70,0%, ПЗ 15,5%, соответственно. Многофакторная модель, созданная на основе этих показателей, позволяет диагностировать риск развития возврата заболевания у пациентов с I-II стадиями АК с эффективностью 91,0% (чувствительность – 91,9%; специфичность – 90,0%, ПЗ – 0,512). У пациентов с IIIA,B стадиями АК при однократном взятии крови до начала лечения наиболее выраженную связь с возвратом заболевания имеют уровень CYFRA 21-1 в сыворотке крови, CXCR1-LYM-% и величина отношения эозинофильных лейкоцитов к моноцитам. На основе определения уровня индивидуальных показателей чувствительность и специфичность прогнозирования риска рецидива опухоли составили для CYFRA 21-1 в сыворотке крови 71,4% и 73,7%, ПЗ 4,16 нг/мл, для CXCR1-LYM-% – 66,7% и 73,7%, ПЗ 2,55%, для величины отношения эозинофильных лейкоцитов к моноцитам – 76,2% и 63,2%, ПЗ 0,313, соответственно. Многофакторная модель, созданная на основе этих показателей, позволяет диагностировать риск развития рецидива опухоли у

пациентов с III,IV стадиями АК с эффективностью 87,5% (чувствительность – 85,7%, специфичность – 94,7%, ПЗ – 0,597) [6-А, 10-А, 19-А, 27-А, 39-А, 41-А].

6. У пациентов с I-II стадиями ПРЛ при однократном взятии крови до начала лечения наиболее выраженную связь с рецидивом опухоли имеют уровень SCC в сыворотке крови, CXCR2-LYM-% и CD44v6-MON-%. На основе определения уровня индивидуальных показателей чувствительность и специфичность прогнозирования риска рецидива опухоли составили для SCC 70,0% и 68,8%, ПЗ 1,97 нг/мл, для CXCR2-LYM-% – 60,0% и 56,3%, ПЗ 16,1%; для CD44v6-MON-% – 65,0% и 62,5%, ПЗ 3,8%, соответственно. Многофакторная модель, созданная на основе этих показателей, позволяет диагностировать риск развития рецидива опухоли у пациентов с I-II стадиями ПРЛ с эффективностью 88,9% (чувствительность – 90,0%; специфичность – 87,5%, ПЗ – 0,409). У пациентов с III,IV стадиями ПРЛ при однократном взятии крови до начала лечения наиболее выраженную связь с возвратом заболевания имеют уровень CYFRA 21-1 в сыворотке крови, CXCR1-LYM-% и CXCR2-MON-%. На основе определения уровня индивидуальных показателей чувствительность и специфичность прогнозирования риска возврата заболевания составили для CYFRA 21-1 в сыворотке крови 80,2% и 68,4%, ПЗ 6,02 нг/мл, для CXCR1-LYM-% – 75,1% и 78,9%, ПЗ 2,25%, для CXCR2-MON-% – 70,3% и 73,7%, ПЗ 2,05%, соответственно. Комбинация этих показателей использована при создании регрессионного уравнения, значение которого выше позволяет диагностировать риск возврата заболевания у пациентов с III,IV стадиями АК с эффективностью 87,2% (чувствительность – 85,2%, специфичность – 89,5%, ПЗ – 0,417) [6-А, 11-А, 19-А].

7. У пациентов с I-II стадиями АК разница в уровне CYFRA 21-1, CXCR1-GRAN-MFI и CXCR2-LYM-% в крови, измеренная через 3 недели и через 6 месяцев после проведенного лечения имеет связь с возвратом заболевания. Эффективность предсказания возврата заболевания для разницы результатов регрессионного уравнения, включающего комбинацию вышеназванных показателей крови и измеренных через 3 недели и через 6 месяцев после резекции опухоли, составляет 95,3% (чувствительность – 94,7%, специфичность – 95,6%, ПЗ – 0,141). У пациентов с I-II стадиями ПРЛ разница в уровне SCC, CXCR2-LYM-% и CD44v6-MON-% в крови, измеренная через 3 недели и через 6 месяцев после проведенного лечения, имеет связь с возвратом заболевания. Эффективность предсказания рецидива опухоли для разницы результатов регрессионного уравнения, включающего комбинацию вышеназванных показателей крови и измеренных через 3 недели и через 6 месяцев после резекции опухоли, составляет 96,5% (чувствительность – 100,0%, специфичность – 95,6%, ПЗ – 0,195) [13-А, 16-А, 33-А, 40-А, 63-А].

8. У пациентов с IIIA,VB стадиями АК разница в уровне CYFRA 21-1, CXCR1-LYM-% и отношения концентрации эозинофильных лейкоцитов к концентрации моноцитов в крови, измеренная через 3 недели и через 6 месяцев после проведенного лечения, имеет связь с возвратом заболевания. Эффективность предсказания рецидива опухоли для разницы результатов регрессионного уравнения, включающего комбинацию вышеназванных показателей крови и измеренных через 3 недели и через 6 месяцев после резекции опухоли, составляет 96,2% (чувствительность – 93,8%, специфичность – 97,3%, ПЗ – 0,178). У пациентов с IIIA,VB стадиями ПРЛ разница в уровне CYFRA 21-1, CXCR1-LYM-% и CXCR2-MON-% в крови, измеренная через 3 недели и через 6 месяцев после проведенного лечения, имеет связь с возвратом заболевания. Эффективность предсказания рецидива опухоли для разницы результатов регрессионного уравнения, включающего комбинацию вышеназванных показателей крови и измеренных через 3 недели и через 6 месяцев после резекции опухоли, составляет 95,8% (чувствительность – 100,0%, специфичность – 93,5%, ПЗ – 0,190) [14-А, 15-А, 18-А, 58-А, 59-А, 60-А, 62-А, 64-А].

9. Эффективность предсказания возврата заболевания при превышении значения 0,190 для разницы результатов регрессионного уравнения, полученного комбинацией уровня CYFRA 21-1, CXCR1-LYM-%; CXCR1-GRAN-MFI, CXCR2-LYM-% и отношения концентрации эозинофильных лейкоцитов к концентрации моноцитов крови пациентов с I-IIIВ стадиями АК и измеренных через 3 недели и через 6 месяцев после проведенного лечения, составляет 94,0% (чувствительность – 97,1%, специфичность – 92,7%, ПЗ – 0,190). Эффективность предсказания возврата заболевания при превышении значения 0,214 для разницы результатов регрессионного уравнения, полученного комбинацией уровня CYFRA 21-1, SCC, CXCR1-LYM-%, CXCR2-LYM-%, CXCR2-MON-% и CD44v6-MON-% в крови пациентов с I-IIIВ стадиями ПРЛ и измеренных через 3 недели и через 6 месяцев после окончания лечения, составляет 93,3% (чувствительность – 96,6%, специфичность – 92,1% при ПЗ 0,214). На базе созданных единых уравнений для пациентов с I-IIIВ стадиями АК и ПРЛ разработаны номограммы, позволяющие оперативно оценивать риск развития рецидива опухоли в первый год после проведенного лечения [17-А, 28-А, 29-А, 34-А, 43-А, 61-А, 65-А, 67-А].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Многофакторные диагностические и прогностические модели, разработанные для пациентов с НМРЛ, АК и ПРЛ, могут служить дополнительным критерием оценки распространенности опухоли и степени

выраженности дескрипторов опухоли, а также прогнозирования риска возврата заболевания на дооперационном этапе и рекомендуются к использованию в учреждениях онкологического профиля для уточнения диагноза и принятия решения о тактике лечения заболевания. По результатам исследования составлена и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод определения вероятности опухолевой прогрессии при немелкоклеточном раке легкого I и II стадий» № 086-0721 от 20.07.2021, которая используется в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова» [66-А].

2. Многофакторные предсказательные модели, разработанные для пациентов с I-III стадиями АК и ПРЛ, могут служить дополнительным критерием оценки проведенного лечения и рекомендуются к использованию в учреждениях онкологического профиля для уточнения диагноза и принятия решения о тактике лечения заболевания. По результатам исследования составлена и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод определения вероятности рецидива аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого после проведенного лечения» № 041-0624 от 13.12.2024 [67-А].

3. Обнаруженная диагностическая и прогностическая способность уровня рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6, хемокинов CXCL5, CXCL8 в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого изучается в образовательном процессе при преподавании биологической химии (практическое занятие «Биохимия крови»), онкологии (практическое занятие «Злокачественные новообразования легких и средостения»), клинической лабораторной диагностики (практическое занятие «Лабораторные автоматизированные системы (полимеразная цепная реакция, секвенирование нуклеиновых кислот, иммунологические методы)») в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» и в образовательном процессе при преподавании клинической биохимии (практическое занятие «Методы анализа индивидуальных белков сыворотки крови. Белки острой фазы воспаления») и клинической лабораторной диагностики (практическое занятие «Лабораторные методы в диагностике новообразований») в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет». Эти сведения рекомендуются к более широкому использованию в учебном процессе учреждений образования Министерства здравоохранения Республики Беларусь и при проведении научных исследований.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в научных журналах, соответствующие п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий

1-А Хемокины CXCL5, CXCL8 и их рецепторы CXCR1, CXCR2 – потенциальные биомаркеры немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец, Д. И. Мурашко // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 252–271.

2-А Взаимосвязь количественных характеристик CD44 в клетках крови с дескрипторами немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, В. А. Матусевич, О. В. Готько, Д. И. Мурашко, Н. Д. Таганович // Онкологический журнал. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 16–27.

3-А Диагностическая ценность определения рутинных показателей клеточного состава крови и уровня белков в сыворотке крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец, Д. И. Мурашко // Онкологический журнал. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 25–35.

4-А Диагностические модели немелкоклеточного рака легкого на основе определения цитокинов и их рецепторов в крови / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, А. В. Колб, Д. И. Мурашко // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 445–455.

5-А Прогнозирование риска опухолевой прогрессии в дотерапевтическом периоде на ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого путем анализа концентрации клеток и белков крови / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец, Д. И. Мурашко // Здоровоохранение. – 2021. – №10. – С. 36–42.

6-А Прогнозирование риска опухолевой прогрессии у пациентов с ранними стадиями аденокарциномы и плоскоклеточного рака лёгкого на основе лабораторных показателей / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Д. И. Мурашко, О. В. Готько // Биомедицинская химия. – 2021. Т. 67, № 6. – С. 507–517.

7-А Обоснование комплексного определения уровня CYFRA 21-1 и рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6 в крови пациентов с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого для прогнозирования риска опухолевой прогрессии / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Д. И. Мурашко, А. В. Колб, О. В. Готько, В. А. Матусевич // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2022. – Т.19, № 1. – С. 91–102.

8-А Прогнозирование безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого после проведенного лечения на основании использования рутинных показателей лабораторного исследования крови / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, А. В. Колб, Д. И. Мурашко, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 148–162.

9-А К вопросу о диагностической ценности определения уровня рецепторов клеток крови и их лигандов в сыворотке крови при немелкоклеточном раке легкого / Д. И. Мурашко, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, О. В. Готько, В. И. Прохорова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 5. – С. 277–285.

10-А Дооперационные биомаркеры в крови пациентов с III стадией аденокарциномы легкого для прогнозирования безрецидивной выживаемости после хирургического лечения / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Д. И. Мурашко, А. В. Колб, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 11. – С. 640–646.

11-А Прогнозирование безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией плоскоклеточного рака легкого после хирургического лечения / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Д. И. Мурашко, А. В. Колб, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец // Здоровоохранение. – 2022. – №11. – С. 44–50.

12-А Новые лабораторные предикторы прогрессирования заболевания после проведенного хирургического лечения у пациентов с операбельным немелкоклеточным раком легкого III стадии (T1-4N0-2) / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, А. В. Колб, Д. И. Мурашко, В. И. Прохорова, О. В. Готько, В. А. Матусевич, Л. А. Державец // Онкологический журнал. – 2022. – Т.16, №3–4. – С. 29–40.

13-А Значимость определения уровня CYFRA 21-1, рецепторов CXCR1 и CXCR2 в крови для прогнозирования рецидива аденокарциномы легкого (I–II стадии) / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, А. В. Колб, Т. Ю. Принькова, Е. А. Хотько, О. В. Готько, А. А. Царик // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 91–104.

14-А Значимость фрагмента цитокератина-19 и рецепторов CXCR1, CXCR2 в крови для прогнозирования безрецидивной выживаемости пациентов с III стадией немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, А. В. Колб, О. В. Готько // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 112–125.

15-А Предсказание рецидива аденокарциномы легкого после проведенного лечения у пациентов с III стадией заболевания на основании результатов сочетанного определения уровня CYFRA 21-1 и клеточного

состава крови / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Е. М. Барабанова, О. В. Готько, А. А. Царик // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 210–224.

16-A Prognostic evaluation of relapse based on squamous cell carcinoma antigen, CXCR2, and CD44V6 blood levels in patients with Stage I–II squamous cell lung cancer / A. D. Tahanovich, M. M. Kauhanka, Z. A. Rutkovskaya, E. A. Khotko, O. V. Gotko, V. I. Prokhorova // Global Translation Medicine. – 2023. – Vol. 2, № 4 : 2209. – DOI: 10.36922/gtm.2209.

17-A Комбинированное определение биомаркеров в оценке эффективности лечения аденокарциномы легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, А. В. Колб, О. В. Готько, В. И. Прохорова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2024. – Т. 69, № 5. – С. 184–194.

18-A Combined Determination of CYFRA 21-1 and CXCR1/2 Levels for Detecting Recurrence in Stage III Squamous Cell Lung Carcinoma / A. D. Tahanovich, M. M. Kauhanka, E. M. Barabanova, O. V. Gotko, V. I. Prokhorova // Cancer Screening and Prevention. – 2024. – Vol. 3, № 2. – P. 75–84.

19-A Blood laboratory parameters can predict relapse-free survival of patients with advanced squamous cell lung cancer and adenocarcinoma / A. D. Tahanovich, M. M. Kauhanka, A. V. Kolb, O. V. Gotko, V. I. Prokhorova // Global Translation Medicine. – 2024. – Vol. 3, № 4: 4865. – DOI: 10.36922/gtm.4865.

20-A Комбинированное определение биомаркеров в крови для диагностики немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, А. В. Колб, Л. А. Державец, О. В. Готько // Клиническая лабораторная диагностика. – 2025. – Т. 70, № 6. – С. 389–398.

### **Статьи в научных журналах**

21-A Таганович, А. Д. Роль хемокинов в патогенезе и течении немелкоклеточного рака легкого (Обзорная статья) / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Н. Д. Таганович // Наука и инновации. – 2019. – № 4. – С. 17–22.

22-A Канцерогенез. Молекулярные механизмы энергообеспечения метастазирования и клеточной подвижности (Обзорная статья) / А. Д. Таганович, В. И. Прохорова, Н. Н. Ковганко, Н. Д. Таганович // Новости медико-биологических наук. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 73–80.

23-A О перспективе использования новых биохимических тестов диагностики немелкоклеточного рака легкого (обзор данных литературы) / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Л. А. Державец // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 343–353.

24-A Таганович, А. Д. Роль пируваткиназы М2 в канцерогенезе. Прикладные аспекты для диагностики и лечения / А. Д. Таганович,

Н. Н. Ковганко, Н. Д. Таганович // Новости медико-биологических наук. – 2019. – Т. 19, № 4. – С. 59–66.

25-А Модель для ранней диагностики немелкоклеточного рака легкого на основе определения белков крови / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Л. А. Державец А. В. Колб, Д. И. Мурашко // Биохимия и молекулярная биология. – 2022. – Т. 1, № 1. – С. 32–39.

26-А Рецепторы клеток крови и антиген CYFRA 21-1 как предикторы безрецидивной выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого после резекции опухоли R0 / Н. Н. Ковганко, А. Д. Таганович, В. И. Прохорова, Д. И. Мурашко, А. В. Колб, О. В. Готько, Л. А. Державец // Биохимия и молекулярная биология. – 2023. – Т. 2, № 1. – С. 7–12.

27-А Верификация изменения уровня биомаркеров воспалительного ответа в диагностике немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Г. Л. Гуревич, Г. К. Новская, О. А. Будник, О. В. Готько, В. И. Прохорова // Евразийский онкологический журнал. – 2024. –Т. 12, № 1. – С 64–72.

28-А Оценка эффективности лечения плоскоклеточного рака легкого на основе определения в крови показателей внутри- и внеклеточного метаболизма / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Е. А. Хотько, О. В. Готько, В. И. Прохорова // Евразийский онкологический журнал. – 2024. –Т. 12, № 2. – С. 134–150.

29-А Оптимизация использования маркеров в крови пациентов при аденокарциноме и плоскоклеточном раке легкого для оценки эффективности проведенного лечения / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, А. В. Колб, Е. А. Хотько, О. В. Готько, В. И. Прохорова // Биохимия и молекулярная биология. – 2024. – Т. 3, № 1. – С. 111–119.

30-А Биохимические маркеры в дооперационной оценке распространенности немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Ж. А. Рутковская, О. В. Готько, В. И. Прохорова // Биохимия и молекулярная биология. – 2024. – Т. 3, № 1. – С. 29–36.

### **Статьи в сборниках научных трудов**

31-А Изменения молекулярно-клеточных компонентов крови у пациентов с немелкоклеточным раком легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. сб. науч. Трудов. М-во здравоохранения Республики Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, В. Я. Хрыщанович. – Минск, 2019. – Вып. 9. – С. 264–269.

32-А Прогнозирование опухолевой прогрессии в дооперационном периоде на ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько,

Л. А. Державец, Д. И. Мурашко // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. тр. М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел.гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. – Минск, 2021. – Вып. 11. – С. 470–475.

33-А Мурашко, Д. И. Уровень CXCL5 и его рецептора CXCR2 в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Диагностическая ценность определения / Д. И. Мурашко, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. – Минск, 2021. – Вып. 11. – С. 508–516.

34-А Метод прогнозирования рецидива после проведенного лечения у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Ж. А. Рутковская, А. В. Колб, Е. А. Хотько, О. В. Готько, В. И. Прохорова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. тр.: в 2 т. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск: БГМУ 2024. – Вып. 14. – Т. 2: Профилактическая медицина. Фармация. Фундаментальная наука – медицина. – С. 251–257.

#### **Статьи в сборниках материалов конференций**

35-А Диагностическая значимость комплекса хемокина CXCL5 и его рецептора CXCR2 в периферической крови пациентов с аденокарциномой легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, А. В. Колб, Д. И. Мурашко // Актуальные проблемы биохимии : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием / отв. ред. В. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2021. – С. 248–251. – 1 CD-ROM.

36-А Изыскание новых биомаркеров для диагностики ранних стадий немелкоклеточного рака легкого и прогнозирования опухолевой прогрессии / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец, Д. И. Мурашко // Современные технологии в медицинском образовании : материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Белорус. гос. мед. ун-та, Минск, 1–5 нояб. 2021 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск, 2021. – С. 522–525. – 1 CD-ROM.

37-А Прогнозирование риска опухолевой прогрессии на ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого на основании комплексного определения уровня CYFRA 21-1 и рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6 в крови пациентов / Н. Н. Ковганко, А. Д. Таганович, В. И. Прохорова, Д. И. Мурашко, А. В. Колб, О. В. Готько // Современные проблемы медицинской биохимии : сб. материалов Междунар. науч. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. В. К. Кухты, Минск, 25 янв. 2022 г. / под

ред. А. Д. Тагановича, Н. Н. Ковганко, В. В. Хрусталева. – Минск, 2022. – С. 129–133. – 1 CD-ROM.

38-А Уровень рецептора CXCR2 у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого / Н. Н. Ковганко, А. Д. Таганович, В. И. Прохорова, Д. И. Мурашко, С. А. Постоялко, А. М. Герасименко, О. В. Готько, Л. А. Державец // Диагностическая ценность определения. Современные проблемы медицинской биохимии : сб. материалов Междунар. науч. конф., посвящ. 85-летию со дня рождения проф. В. К. Кухты, Минск, 25 янв. 2022 г. / под ред. А. Д. Тагановича, Н. Н. Ковганко, В. В. Хрусталева. – Минск, 2022. – С. 134–138. – 1 CD-ROM.

39-А Прогнозирование безрецидивной выживаемости у пациентов с III стадией аденокарциномы легкого / Н. Н. Ковганко, А. Д. Таганович, В. И. Прохорова, Д. И. Мурашко, А. В. Колб, О. В. Готько // Физико-химическая биология как основа современной медицины : материалы докл. участников Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 28 окт. 2022 г. / Белорус. гос. мед. ун-т, каф. общ. химии, каф. биол. химии, каф. мед. и биол. физики ; под ред. В. В. Хрусталёва, А. Д. Тагановича, Т. А. Хрусталёвой. – Минск, 2022. – С. 99–105. – 1 CD-ROM.

40-А Лабораторные предикторы рецидива у пациентов с аденокарциномой легкого (I-II стадии) / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, А. В. Колб, Т. Ю. Принькова, Е. А. Хотько, О. В. Готько, А. А. Царик // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2023 : сб. материалов респ. науч.-практ. конф., Гродно, 26 мая 2023 г. / отв. ред. В. В. Лелевич. – Гродно, 2023. – С. 362–364. – 1 CD-ROM.

41-А Опухолеассоциированные маркеры в дооперационной оценке распространенности аденокарциномы легкого I-IIIb стадий / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Я. Д. Турута, В. А. Струневский, А. Г. Герасименко, О. В. Готько, А. А. Царик // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2023 : сб. материалов респ. науч.-практ. конф., Гродно, 26 мая 2023 г. / отв. ред. В. В. Лелевич. – Гродно, 2023. – С. 365–368. – 1 CD-ROM.

42-А Прогнозирование безрецидивной выживаемости пациентов с операбельными IIIA и IIIB стадиями немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, С. К. Броницкий, В. В. Шумельчик, О. В. Готько // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2023 : сб. материалов респ. науч.-практ. конф., Гродно, 26 мая 2023 г. / отв. ред. В. В. Лелевич. – Гродно, 2023. – С. 368–371. – (CD-ROM).

43-А Оценка эффективности лечения пациентов с ранними стадиями плоскоклеточного рака легкого на основе биохимических маркеров / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Ж. А. Рутковская, О. В. Готько, В. И. Прохорова // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии –

2024 : сб. материалов респ. науч.-практ. конф., Гродно, 24 мая 2024 г. / отв. ред. В. В. Лелевич. – Гродно, 2024. – С. 318–320. – 1 CD-ROM.

### Тезисы докладов

44-А Изучение рецепторного аппарата клеток крови для оценки риска опухолевой прогрессии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого / Л. А. Державец, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько // Евразийский онкологический журнал. – 2020. – Т. 8, S2 [Тезисы XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, Казань, 23–25 апр. 2020 г.]. – С. 179–180..

45-А Таганович, А. Д. Прогностическая ценность рецептора CD44v6 для ранней диагностики наличия метастазов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, А. В. Колб // Физико-химическая биология как основа современной медицины : тез. докл. участников Респ. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию со дня рождения Т. С. Морозкиной, Минск, 29 мая 2020 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, каф. биол. химии, Каф. общ. химии ; под ред. А. Д. Тагановича, В. В. Хрусталева, Т. А. Хрусталевой. – Минск, 2020. – С. 176–177.

46-А Ось CXCL8/CXCR1,2 в ранней диагностике немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Д. И. Мурашко, К. А. Прудникова // Физико-химическая биология как основа современной медицины : тез. докл. участников Респ. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию со дня рождения Т. С. Морозкиной, Минск, 29 мая 2020 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, белорус. гос. мед. ун-т, каф. биол. химии, каф. общ. химии ; под ред. А. Д. Тагановича, В. В. Хрусталева, Т. А. Хрусталевой. – Минск, 2020. – С. 178–179.

47-А Хемокин CXCL5 и его рецептор CXCR2 в оценке распространенности опухоли у пациентов с немелкоклеточным раком легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Д. И. Мурашко, К. А. Прудникова // Физико-химическая биология как основа современной медицины : тез. докл. участников Респ. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию со дня рождения Т. С. Морозкиной, Минск, 29 мая 2020 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, каф. биол. химии, каф. общ. химии ; под ред. А. Д. Тагановича, В. В. Хрусталева, Т. А. Хрусталевой. – Минск, 2020. – С. 179–180.

48-А О целесообразности определения CD44v6 для диагностики немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, Матусевич В.А., О. В. Готько, Д. И. Мурашко, Н. Д. Таганович, А. В. Колб // Онкологический журнал. – 2020. – Т. 14, № 4 прил. [Научно-практические аспекты современной

онкологии : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию каф. онкологии БелМАПО, Минск, 12 нояб. 2020 г.]. – С. 73–74. – 1 CD-ROM.

49-А Определение уровня белков в сыворотке крови и клеточного состава крови у пациентов с немелкоклеточным раком легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец, Д. И. Мурашко, А. В. Колб // Онкологический журнал. – 2020. – Т. 14, № 4 [Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы, посвящ. 60-летию каф. онкологии БелМАПО, Минск, 12.11.2020]. – С. 73.

50-А Диагностическая модель определения ранних стадий аденокарциномы легкого на основе измерения интенсивности флуоресценции CXCR2, уровня CXCL5 и С-реактивного белка / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, А. В. Колб, К. А. Прудникова, Д. И. Мурашко // Евразийский онкологический журнал. – 2021. – Т. 9, № 1, прил. [Тезисы внеочередного XII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии им. Н. Н. Трапезникова, посвященного 25-летию I съезда АДИОР, 7–9 апр. 2021 г. (online)]. – С. 460.

51-А Комплекс белков в периферической крови как инструмент диагностики ранних стадий плоскоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, О. В. Готько, А. В. Колб, Д. И. Мурашко // Физико-химическая биология как основа современной медицины : тез. докл. участников Междунар. науч. конф., посвящ. 75-летию со дня рождения Е. В. Барковского, Минск, 21 мая 2021 г. / Белорус. гос. мед. ун-т, каф. общ. химии, каф. биол. химии ; под ред. В. В. Хрусталева, А. Д. Тагановича, Т. А. Хрусталевой. – Минск, 2021. – С. 288–289. – 1 CD-ROM.

52-А Определение уровня белков в сыворотке крови и клеточного состава крови у пациентов с немелкоклеточным раком легкого / В. И. Прохорова, О. В. Готько, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Л. А. Державец, Т. П. Цырус, О. А. Грицкова // Академия лабораторной медицины: новейшие достижения : сб. тез. I Всерос. конгр. с междунар. участием по фундам. проблемам лаб. диагностики, Москва, 25–27 мая 2021 г. – Москва, 2021. – С. 8–9.

53-А Комплексное определение CYFRA 21-1, С-реактивного белка, CXCL5 и рецептора CXCR2 в диагностике ранних стадий аденокарциномы легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Д. И. Мурашко, О. В. Готько // Тезисы XIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. 27–29 апреля 2022 г., Казахстан (on-line). – Евразийский онкологический журнал. – 2022. – Т. 10, № 2, приложение. – С. 867.

54-А Прогнозирование риска опухолевой прогрессии у пациентов с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, В. И. Прохорова, Д. И. Мурашко, О. В. Готько // Евразийский онкологический журнал. – 2022. – Т. 10, № 2, прил. [Тезисы XIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 27–29 апреля 2022 г. (online)]. – С. 868.

55-А Новые предикторы рецидива у пациентов с немелкоклеточным раком легкого III стадии (T1-4N0-2M0) после хирургического лечения / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, А. В. Колб, Д. И. Мурашко, В. И. Прохорова, О. В. Готько, Л. А. Державец // Новости медико-биологических наук. – 2022. – Т. 22, № 3 [Фундаментальные и прикладные науки – медицине : тр. междунар. науч. конф., Минск, 7 окт. 2022 г.]. – С. 135–136.

56-А Хемокин CXCL8 и его рецепторы CXCR1, CXCR2 – дополнительные факторы дифференциальной диагностики ранних и поздних стадий немелкоклеточного рака легкого / В. И. Прохорова, А. Д. Таганович, Готько О. В., Н. Н. Ковганко, А. А Царик, Л. А Державец // Злокачественные опухоли. – 2022. – Т. 12, № 3s1 [XXVI Российский онкологический конгресс – 2022 : тез. постерных докл. и принятые к публикации, Москва 15–17 нояб. 2022 г.]. – С. 105.

57-А Биомаркеры в дооперационной оценке распространенности немелкоклеточного рака легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, А. Г. Герасименко, Я. Д. Турута, С. К. Броницкий, О. В. Готько, Л. А. Державец // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2023. – Т. 12, № 2, прил. [Материалы IX Республиканского Конгресса специалистов клинической лабораторной диагностики Республики Беларусь, Минск, 18–19 мая 2023 г.]. – С. 175–176. – URL: [https://recipe.by/wp-content/uploads/woocomerce\\_uploads/2023/05/YEL\\_Tezisy-LD\\_2023.pdf](https://recipe.by/wp-content/uploads/woocomerce_uploads/2023/05/YEL_Tezisy-LD_2023.pdf) (дата обращения: 04.02.2025).

58-А Лабораторные предикторы в персональной оценке эффективности проводимого лечения у пациентов с III стадией аденокарциномы легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, А. Г. Герасименко, О. В. Готько, А. А Царик // Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных : материалы V юбил. науч.-практ. конф., Обнинск, 25–26 мая 2023 г. – Обнинск, 2023. – С. 27.

59-А Laboratory predictors of non-small cell lung cancer (T1-4N0-2M0) progression after surgical treatment / O. Gotko, V. Prokhorova, A. Taganovich, N. Kauhanka, A. Kolb // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2023. – Vol. 61, Special Suppl. [WorldLab. EuroMedLab, 2023, Rome, Italy, 21–25 May 2023]. – P. S2151.

60-А Оценка вероятности развития рецидива после хирургического удаления опухоли у пациентов с III стадией плоскоклеточного рака легкого / Н. Н. Ковганко, А. Д. Таганович, С. К. Броницкий, Я. Д. Турута, О. В. Готько,

А. А. Царик // Медицинский университет: современные взгляды и новые подходы : сб. материалов респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 65-летию Гродн. гос. мед. ун-та, Гродно, 28–29 сент. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук [и др.]. – Минск, 2023. – С. 223–224. – URL: <http://elib.grsmu.by/bitstream/handle/files/30608/Sbornik.pdf?sequence=5&isAllowed=y> (дата обращения: 19.02.2024).

61-А Результаты сравнительного исследования биомаркеров в крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, пневмонией и немелкоклеточным раком легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, С. К. Броницкий, В. В. Шумельчик, Г. Л. Гуревич, Г. К. Новская, О. А. Будник, О. В. Готько // Новости медико-биологических наук. – 2023. – Т. 23, № 3 [Фундаментальные и прикладные науки – медицине : тр. междунар. науч. конф., Минск, 12 окт. 2023 г.]. – С. 132–133.

62-А Лабораторные биомаркеры эффективности лечения пациентов с III стадией аденокарциномы легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Е. А. Хотько, А. В. Колб, Е. М. Барабанова, Я. Д. Турута, В. А. Струневский, О. В. Готько // Новости медико-биологических наук. – 2023. – Т. 23, № 3 [Фундаментальные и прикладные науки – медицине : тр. междунар. науч. конф., Минск, 12 окт. 2023 г.]. – С. 133–134.

63-А Значимость результата определения в крови уровня SCC, рецепторов CXCR2 и CD44v6 в прогнозировании рецидива плоскоклеточного рака легкого (I-II стадии) / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Ж. А. Рутковская, Е. А. Хотько, О. В. Готько, В. И. Прохорова // Евразийский онкологический журнал. – 2024. – Т. 12, № 2, прил. [Тез. докл. XIV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 25–27 апр. 2024 г. (online)]. – С. 752.

64-А Новые лабораторные предикторы рецидива опухоли у пациентов с III стадией плоскоклеточного рака легкого после проведенного лечения на основании результатов сочетанного определения уровня CYFRA 21-1, CXCR1 и CXCR2 / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, О. В. Готько, В. И. Прохорова // Евразийский онкологический журнал. – 2024. – Т. 12, № 2, прил. [Тез. докл. XIV Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 25–27 апр. 2024 г. (online)]. – С. 751.

65-А Панели биомаркеров для лабораторного контроля эффективности лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, А. В. Колб, Ж. А. Рутковская, Е. А. Хотько, В. И. Прохорова, О. В. Готько // Новости медико-биологических наук. – 2024. – Т. 24, № 3 [Фундаментальные и прикладные науки – медицине : тр. междунар. науч. конф., Минск, 10 окт. 2024 г.]. – С. 119–120.

### **Инструкции по применению**

66-А Метод определения вероятности опухолевой прогрессии при немелкоклеточном раке легкого I и II стадий : инструкция по применению № 086-0721 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 22.07.2021 / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Д. И. Мурашко, В. И. Прохорова, Л. А. Державец, О. В. Готько ; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2021. – 5 с.

67-А Метод определения вероятности рецидива аденокарциномы и плоскоклеточного рака легкого после проведенного лечения : инструкция по применению № 041-0624 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь / А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко, Ж. А. Рутковская, Е. А. Хотько, А. В. Колб, В. И. Прохорова, О. В. Готько ; Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2024. – 12 с.

## РЭЗІЮМЭ

**Каўганка Мікалай Мікалаевіч**

**Лабараторна-дыягнастычныя крытэрыі ацэнкі распаўсюджанасці  
недробнаклетачнага раку лёгкага, прагназавання вяртання захворвання  
і кантролю эфектыўнасці яго лячэння**

**Ключавыя словы:** недробнаклетачны рак лёгкага (НДРЛ), аденакарцынома (АК) лёгкага, плоскаклетачны рак лёгкага (ПРЛ), дыягностыка, прагназаванне, вяртанне захворвання, рэцэптары, хемакін, анкамаркеры

**Мэта даследавання:** распрацаваць лабараторна-дыягнастычныя крытэрыі ацэнкі распаўсюджанасці НДРЛ, прагназавання вяртання захворвання і кантролю эфектыўнасці яго лячэння на аснове вызначэння пухлінаасацыіраваных антыгенаў, празапаленчых бялкоў, рэцэптараў і клетак у крыві пацыентаў.

**Метады даследавання і апаратура, якая выкарыстоўвалася:** імунаферментныя, цытаметрычныя, статыстычныя; імунаферментны аўтаматычны аналізатар Brio (Seac, Італія), імунахемілюмінесцэнтны аналізатар Cobas e411 (Roche Diagnostics, Германія), праточны цытафлуарыметр Navios (Beckman Coulter, ЗША), статыстычны пакет MedCalc (MedCalc Software, Бельгія).

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** У крыві пацыентаў з НДРЛ упершыню прааналізаваны празапаленчыя бялкі, якія да пачатку даследавання вызначаліся толькі ў тканцы пухліны. Устаноўлены заканамернасці змянення іх канцэнтрацыі ў залежнасці ад стадыі, гісталагічных падтыпаў і дэскрыптараў пухліны. Для тых паказчыкаў, якія аказаліся звязанымі з развіццём пухліны, разлічаны аптымальныя парогавыя значэнні, адчувальнасць і спецыфічнасць іх вызначэння. Створаны шматфактарныя мадэлі, якія істотна паляпшаюць дыягнастычныя характарыстыкі асобных паказчыкаў і дазваляць выкарыстоўваць іх у якасці дадатковага сродку пры пастаноўцы дыягназу, прадказанні верагоднасці рэцыдыву і кантролі эфектыўнасці праведзенага лячэння.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** распрацаваныя метады лабараторнай дыягностыкі могуць быць выкарыстаны для выяўлення НДРЛ, АК лёгкага і ПРЛ, дадатковай дыягностыкі стадыі і ступені выяўленасці дэскрыптараў пухліны, прагназавання рызыкі развіцця рэцыдыву да пачатку лячэння і прадказання верагоднасці рэцыдыву пасля праведзенага лячэння.

**Галіна прымянення:** анкалогія, медыцынская біяхімія, клінічная лабараторная дыягностыка пры раку лёгкага.

## РЕЗЮМЕ

**Ковганко Николай Николаевич**

### **Лабораторно-диагностические критерии оценки распространенности немелкоклеточного рака легкого, прогнозирования возврата заболевания и контроля эффективности его лечения**

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), аденокарцинома (АК) легкого, плоскоклеточный рак легкого (ПРЛ), диагностика, прогнозирование, возврат заболевания, рецепторы, хемокин, онкомаркеры

**Цель исследования:** разработать лабораторно-диагностические критерии оценки распространенности НМРЛ, прогнозирования возврата заболевания и контроля эффективности его лечения на основе определения опухолеассоциированных антигенов, провоспалительных белков, рецепторов и клеток в крови пациентов.

**Методы исследования и используемая аппаратура:** иммуноферментные, цитометрические, статистические; иммуноферментный автоматический анализатор Brio (Seac, Италия), иммунохемилюминесцентный анализатор Cobas e411 (Roche Diagnostics, Германия), проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США), статистический пакет MedCalc (MedCalc Software, Бельгия).

**Полученные результаты и их новизна.** В крови пациентов с НМРЛ впервые проанализированы провоспалительные белки, которые до начала исследования определялись только в ткани опухоли. Установлены закономерности изменения их концентрации в зависимости от стадий, гистологических подтипов и дескрипторов опухоли. Для тех показателей, которые оказались связанными с развитием опухоли, рассчитаны оптимальные пороговые значения, чувствительность и специфичность их определения. Созданы многофакторные модели, которые существенно улучшают диагностические характеристики отдельных показателей и позволяют использовать их в качестве дополнительного средства при постановке диагноза, предсказании вероятности рецидива опухоли и контроле эффективности проведенного лечения.

**Рекомендации по использованию:** разработанные методы лабораторной диагностики могут быть использованы для выявления НМРЛ, АК легкого и ПРЛ, дополнительной диагностики стадии и степени выраженности опухолевых дескрипторов, прогнозирования риска развития рецидива до начала лечения и предсказания вероятности рецидива после проведенного лечения.

**Область применения:** онкология, медицинская биохимия, клиническая лабораторная диагностика при раке легкого.

## SUMMARY

**Kauhanka Mikalai Mikalaevich**

**Laboratory diagnostic criteria for assessing the prevalence of non-small cell lung cancer, predicting the recurrence of the disease and monitoring the effectiveness of its treatment**

**Keywords:** non-small cell lung cancer (NSCLC), lung adenocarcinoma (AK), squamous cell lung cancer (SCLC), diagnostics, prognosis, recurrence, receptors, chemokine, tumor markers

**Aim of the study:** to develop laboratory diagnostic criteria for assessing the prevalence of non-small cell lung cancer, predicting the return of the disease and monitoring the effectiveness of its treatment based on the determination of tumor-associated antigens, proinflammatory proteins, receptors and cells in the blood of patients.

**Research methods and equipment used:** enzyme immunoassay, cytometric, statistical; Brio enzyme immunoassay analyzer (Seac, Italy), Cobas e411 immunochemiluminescent analyzer (Roche Diagnostics, Germany), Navios flow cytometer (Beckman Coulter, USA), MedCalc statistical package (MedCalc Software, Belgium).

**The results obtained and their novelty.** For the first time proinflammatory proteins were analyzed in the blood of patients with NSCLC, which before the study were determined only in tumor tissue. Patterns of changes in their concentration depending on the stages, histological subtypes and tumor descriptors were established. For those indicators that turned out to be associated with tumor development, optimal threshold values, sensitivity and specificity of their determination were calculated. Multifactorial models were created that significantly improve the diagnostic characteristics of individual indicators and will allow them to be used as an additional tool in making a diagnosis, predicting the likelihood of relapse and monitoring the effectiveness of the treatment. Recommendations for use: the developed methods of laboratory diagnostics can be used to detect NSCLC, AC and SCLC, additional diagnostics of the stage and severity of tumor descriptors, predicting the risk of relapse before treatment and predicting the probability of relapse after treatment.

**Area of application:** oncology, medical biochemistry, clinical laboratory diagnostics for lung cancer.

Подписано в печать 18.12.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 3,1. Тираж 60 экз. Заказ 869.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.