

Онкологія

УДК: 616.36-006.6-089.819-07

**ПРЕДИКТОРИ ІНТЕНСИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ
ПІСЛЯ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ
МЕТАСТАТИЧНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ
У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК****Сорочан П.П.¹, Прохач Н.Е.¹, Громакова І.А.¹, Кузьменко О.В.¹,
Ольховський Д.В.¹, Баранніков К.В.²**¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна²Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, Київ, Україна

Індуковані хірургічними втручаннями запальні реакції викликають ризик післяопераційних ускладнень і впливають на подальший перебіг захворювання у онкологічних хворих. Визначення інтенсивності запальної відповіді у хворих на Колоректальний Рак (КР) після РадіоЧастотної Абляції (РЧА) метастатичних уражень печінки дозволить визначити коло пацієнтів, які потребують проведення періопераційного протизапального лікування. Метою дослідження було встановлення предиктивних факторів інтенсивності запальної відповіді у хворих на КР після проведення РЧА метастазів у печінку. У якості предиктивних факторів інтенсивності запальної реакції було розглянуто індекс системної запальної відповіді (SIRI, Systemic Inflammatory Response Index) та діаметр найбільшого метастатичного ураження печінки. Високі рівні цих показників асоціювались зі значним підвищенням рівнів медіаторів запалення після РЧА. У хворих з високим SIRI виявлено також суттєві імунні порушення, здатні впливати на подальший перебіг захворювання. Одновимірний аналіз продемонстрував, що найбільш значущу точність прогнозування інтенсивності запальної відповіді має добуток SIRI та діаметра найбільшого метастатичного ураження ($SIRI \times D_{max}$). Порогове значення $SIRI \times D_{max}$ для прогнозування запальної реакції високої інтенсивності було визначено на рівні 25,5. Виявлення пацієнтів, в яких очікується висока інтенсивність запальної відповіді, дозволить своєчасно призначити протизапальну терапію та обмежити негативний вплив хірургічного втручання на подальший перебіг онкологічного захворювання.

Ключові слова: онкологічні хворі, хірургічне лікування метастазів, індекс системної запальної відповіді.

Відповідальний автор: Прохач Н.Е.
✉ Україна, 61024, м. Харків,
вул. Григорія Сковороди, 82.
E-mail: pronat04@gmail.com

Corresponding author: Prokhach N.
✉ Ukraine, 61024, Kharkiv,
Hryhoriia Skovorody str., 82.
E-mail: pronat04@gmail.com

CC BY-NC-SA



Цитуйте українською: Сорочан ПП, Прохач НЕ, Громакова ІА, Кузьменко ОВ, Ольховський ДВ, Баранніков КВ. Предиктори інтенсивності запальної відповіді після радіочастотної абляції метастатичних уражень печінки у хворих на колоректальний рак. Медицина сьогодні і завтра. 2025;94(2):67-81. <https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.2.sph>

Cite in English: Sorochan P, Prokhach N, Hromakova I, Kuzmenko O, Olkhovsky D, Barannikov K. Predictors of the intensity of the inflammatory response after radiofrequency ablation of liver metastatic lesions in colorectal cancer patients. Medicine Today and Tomorrow. 2025;94(2):67-81. <https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.2.sph> [in Ukrainian].

Вступ

Колоректальний рак (КР) є третім за поширеністю онкологічним захворюванням і другим за смертністю від раку в світі. В Україні КР займає зараз третє місце, але за оцінкою Національного інституту раку, може стати невдовзі найпоширенішим онкологічним захворюванням. Високий рівень смертності та інвалідності внаслідок КР пояснюється тим, що приблизно 60 % хворих при первинному зверненні вже мають занедбані форми захворювання, а в [25–30] % хворих, в яких на момент первинного огляду немає видимих ознак вторинних уражень, метастази виявляються протягом 5 наступних років [1–3]. Найчастішим місцем віддаленого метастазування при КР є печінка та [14–18] % пацієнтів вже мають метастази в печінку під час встановлення діагнозу [4–6].

На сьогоднішній день для видалення метастатичних уражень печінки при КР все частіше використовують метод РадіоЧастотної Абляції (РЧА), який вважається більш безпечним та найбільш перспективним конкурентом традиційній хірургічній резекції [7–9]. Однак, як і резекція, РЧА призводить до локальної травми печінки із продукцією цитокінів та інших медіаторів запалення, які впливають на локальне пухлинне оточення та системні імунні реакції. Але прогностична цінність циркулюючих маркерів запалення у хворих на КР із метастазами у печінку, які піддавались

РЧА, значно менше вивчена, ніж при хірургічному втручанні. Наразі встановлено, що у хворих на КР із метастазами в печінку запальний процес після РЧА характеризується збільшенням рівня Інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора росту гепатоцитів, фактора росту ендотелію судин і С-Реактивного Білка (СРБ) [10], а такі показники як співвідношення СРБ до альбуміну, Лімфоцитарно-Моноцитарне співвідношення (Л/М) та Нейтрофільно-Лімфоцитарне співвідношення (Н/Л) показали прогностичну значущість щодо перебігу захворювання у пацієнтів з метастазами КР у печінку [11–13].

Вищезазначені дані дозволяють вважати, що виявлення надійних маркерів системної запальної реакції після проведення РЧА розширить можливості прогнозування ризику післяопераційних ускладнень і подальшого перебігу захворювання. У якості предиктора інтенсивності запальної відповіді після РЧА нами було розглянуто нещодавно запропонований індекс системної запальної відповіді (SIRI, Systemic Inflammatory Response Index) [14]. За даними мета-аналізу, який включав 10.754 онкохворих із 38 клінічних когорт, SIRI є універсальним прогностичним біомаркером виживаності у людей із онкологічними захворюваннями [15].

Вважають, що інтенсивність запальної реакції залежить також від об'єму абляції і кількості та розміру печінко-

вих метастатичних уражень. Так, встановлено, що розмір пухлини більше 3 см і абляційний край 5 мм або менше, були незалежними предикторами коротшої безрецидивної виживаності [16]. А при дослідженні виживаності у пацієнтів із нерезектабельним КР із метастазами в печінку, які отримували РЧА в поєднанні з системною хіміотерапією, багатофакторний аналіз продемонстрував, що кількість уражень печінки і розмір найбільшого ураження були незалежними прогностичними факторами виживаності [17]. Але досі не з'ясовано зв'язок між розміром, кількістю метастатичних уражень печінки та вираженістю імунної запальної відповіді у хворих на КР, які отримували РЧА. Тому кількість та розмір печінкових метастатичних уражень також потребують розгляду в якості прогностичних маркерів інтенсивності запальної реакції та перебігу захворювання.

До того ж, з огляду на те, що запальна реакція після РЧА може впливати на післяопераційні ускладнення, зокрема інфекції, тривалість відновлення та якість життя пацієнта, а також на подальше метастазування та виживаність онкологічних хворих [18–22], встановлення предиктивних факторів запальної відповіді дозволить у подальшому корегувати ступінь запалення, яке виникає після РЧА, і може не тільки прискорити фізичну та соціальну реабілітацію пацієнта, але й підвищити загальну ефективність протипухлинного лікування.

Метою дослідження було встановлення предиктивних факторів інтенсивності запальної відповіді у хворих на колоректальний рак після проведення радіочастотної абляції метастазів у печінку.

Матеріали та методи

Клініко-лабораторне обстеження було проведено 55 хворим на КР із метастазами у печінку, серед яких були 31 чоловік та 24 жінки, які перебували на

стаціонарному лікуванні у ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» в період з 2017 р. до 2023 р., лікувальна тактика в яких включала проведення РЧА метастазів КР у печінку.

У всіх хворих діагноз було верифіковано морфологічно. При гістологічному дослідженні визначалася аденокарцинома, при цьому в більшій частині – помірного ступеня злоякісності (G2). Аналіз розподілу пацієнтів за стадіями злоякісного процесу (класифікація TNM [23]) показав, що усі пацієнти мали IV стадію захворювання (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл хворих на колоректальний рак IV стадії за критеріями TNM

TNM	Кількість хворих
T3N0M1	10
T3N1M1	18
T3N2M1	8
T4N0M1	10
T4N1M1	5
T4N2M1	4

Усім хворим виконано РЧА метастазів у печінці з коагуляцією пункційних каналів із використанням системи радіочастотної абляції Cool-tip™ series E (Covidien LLS, США).

Дослідження проводилися відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2024 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009. Усі маніпуляції та аналітична робота проводилися за умови письмової інформованої згоди досліджуваних осіб під контролем комітету з біоетики та деонтології Дер-

жавної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Усі вимірювання виконувались атестованими лабораторіями: лабораторією радіаційної імунології (свідоцтво про атестацію № 01-0011/2022 від 07.02.2022, чинне до 07.02.2025), лабораторією клінічної діагностики (свідоцтво про атестацію № 01-0013/2022 від 07.02.2022 до 07.02.2025), та кабінетом інтервенційної онкології (санітарний паспорт № 80-2020 від 05.06.2020, дійсний до 05.06.2025).

Аналіз гематологічних показників проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі Sysmex XN-L550 (Sysmex Corporation, Японія). Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали методом проточної цитометрії на Beckman Coulter FC-500 (Beckman Coulter, Inc., США) з використанням моноклональних антитіл тієї ж фірми. Аналізували вміст таких субпопуляцій лімфоцитів: CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD16+56+, CD3-CD19+, CD3+HLADr+-. Аналіз рівнів СРБ, ІЛ-6 та феритину в сироватці крові проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі "RESPONS 910" (Dräger, Німеччина).

SIRI визначали як співвідношення добутку кількості нейтрофілів і моноцитів та кількості лімфоцитів [11]. Розглянуто показники груп хворих з низьким та високим SIRI, розподілених за медіаною індексу, яка складала 1,2.

Залежно від діаметра найбільшого пухлинного ураження хворих розподілено на дві групи. До І групи віднесено хворих з діаметром найбільшого пухлинного ураження <3 см, до II – з діаметром найбільшого пухлинного ураження ≥3 см.

Для обробки даних застосовували методи статистики, реалізовані у пакетах Statistica 12 (StatSoft, USA) та SPSS 27 (IBM, USA). Для чисельного представлення вибірок використовувалися

показники медіани, а також інтерквартильного розмаху як характеристики розсіювання. Для перевірки достовірності відмінностей пов'язаних вибірок використовували критерій Вількоксона, не пов'язаних вибірок – критерій Манна-Уїтні. При аналізі результатів вірогідними приймалися варіанти з $p < 0,05$. Одновимірний логістичний регресійний аналіз застосовувався для розрахунку відношення шансів та їх 95 % довірчих інтервалів потенційних предикторів. Якість отриманої моделі прогнозування визначали за допомогою ROC-аналізу.

Результати та їх обговорення

Запальні реакції впливають на локальну та системну протипухлинну імунну відповідь і закладають імунологічну основу післяопераційних ускладнень та подальшого перебігу захворювання. Для встановлення зв'язку між інтенсивністю запальної відповіді та імуносупресією нами було проведено аналіз імунних профілів у хворих з низьким та високим SIRI.

Хворі з високим SIRI до лікування мали вищу відносну та абсолютну кількість нейтрофілів та знижений рівень відносної та абсолютної кількості лімфоцитів (табл. 3) порівняно з пацієнтами з низьким SIRI (табл. 2, 3).

У порівнюваних групах хворих виявлено відмінності субпопуляційного складу лімфоцитів. На тлі відсутності суттєвої різниці відносної та абсолютної кількості CD4+-Т-лімфоцитів між групами, у хворих з високим SIRI відносна кількість CD8+-Т-клітин була майже у 2 рази, а абсолютної – майже у 3 рази нижчою за визначену у хворих з низьким SIRI, що може свідчити про погіршення протипухлинного захисту у цієї групи хворих, оскільки CD8+-цитотоксичні лімфоцити є важливими протипухлинними ефекторними клітинами. CD8+-лімфоцити можуть розпізнавати пухлинні антигени і безпосеред-

ньо викликати загибель пухлинних клітин, секретуючи гранзими, перфорин та гранулізин та активуючи Fas-FasL шлях [24].

У хворих з високим SIRI суттєво знижена також відносна та абсолютна

кількість CD19⁺-клітин. В-клітини можуть пригнічувати розвиток пухлини шляхом вироблення пухлинореактивних антитіл, сприяння цитотоксичній активності NK-клітин, фагоцитозу макрофагами та праймінгу CD4⁺ і CD8⁺-Т-

Таблиця 2. Гематологічні та імунні показники у хворих на колоректальний рак із метастазами у печінку з низьким індексом системної запальної відповіді

Показник	Медіана (нижній квартиль – верхній квартиль)		
	До проведення РЧА 1 етап	3 доба після проведення РЧА 2 етап	14 доба після проведення РЧА 3 етап
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	5,13 (4,24–5,81)	7,31 (6,11–9,81)*	5,67 (5,59–6,12)
Лімфоцити, %	33,0 (30,2–47,7)	30,1 (23,3–42,2)	28,9 (22,6–30,7)
Лімфоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,92 (1,53–2,50)	2,13 (1,86–2,75)	1,37 (1,30–1,61) ^v
Нейтрофіли, %	48,1 (40,2–55,3)	55,0 (47,2–68,2)	58,3 (53,1–65,7)
Нейтрофіли, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,40 (2,05–3,07)	3,70 (2,34–6,25)	3,43 (3,07–3,77)
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	4,66 (3,80–4,94)	4,11 (3,58–4,36)	4,61 (3,65–4,74)
Гемоглобін, г/л	137,0 (127,0–141,0)	122,5 (107,0–129,0)	134,0 (112,0–142,0)
CD3 ⁺ , %	75,2 (68,7–81,5)	73,5 (70,3–76,2)	74,5 (74,1–75,8)
CD3 ⁺ , $\cdot 10^9/\text{л}$	1,44 (1,18–2,10)	1,74 (1,43–2,00)	1,13 (0,99–1,88)
CD4 ⁺ , %	41,4 (35,1–43,8)	35,4 (31,8–41,4)	32,4 (27,8–36,1)
CD4 ⁺ , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,67 (0,64–0,82)	0,75 (0,64–0,85)	0,50 (0,40–0,58) ^v
CD8 ⁺ , %	33,2 (20,1–36,7)	38,1 (38,4–40,6)*	42,5 (34,4–45,6)
CD8 ⁺ , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,63 (0,44–0,80)	0,91 (0,59–1,24)	0,63 (0,59–0,73)
CD19 ⁺ , %	12,3 (10,8–19,3)	11,6 (7,1–17,8)	13,5 (13,3–14,2)
CD19 ⁺ , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,28 (0,20–0,37)	0,21 (0,19–0,28)	0,16 (0,15–0,22)
CD3+CD16+56 ⁺ , %	8,74 (3,04–11,25)	4,67 (4,16–6,19)	5,37 (2,11–11,85)
CD3+CD16+56 ⁺ , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,15 (0,06–0,29)	0,12 (0,10–0,14)	0,05 (0,03–0,10)
HLA-DR ⁺ , %	11,12 (6,86–13,84)	16,34 (10,92–24,17)	17,28 (8,06–22,56)
HLA-DR ⁺ , $\cdot 10^9/\text{л}$	0,18 (0,11–0,22)	0,34 (0,15–0,60)	0,17 (0,08–0,22)
CD4/CD8	1,24 (1,12–1,38)	1,02 (0,84–1,00)*	0,86 (0,73–1,00) ^x
С-реактивний білок, мг/л	7,9 (5,9–9,1)	52,6 (18,9–62,9)*	7,7 (4,5–10,8) ^v
Феритин, нг/мл	40,8 (16,5–135,4)	158,1 (119,3–221,6)	43,1 (19,3–171,6)
Інтерлейкін-6, пг/мл	1,5 (0,0–1,9)	7,0 (4,1–15,1)*	1,7 (1,0–4,3)

Примітки:

* – відмінності показників на 1 та 2 етапах статистично значущі ($p < 0,05$);

^x – відмінності показників на 1 та 3 етапах статистично значущі ($p < 0,05$);

^v – відмінності показників на 2 та 3 етапах статистично значущі ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Гематологічні та імунні показники у хворих на колоректальний рак із метастазами у печінку з високим індексом системної запальної відповіді

Показник	Медіана (нижній квартиль – верхній квартиль)		
	До проведення РЧА 1 етап	3 доба після проведення РЧА 2 етап	14 доба після проведення РЧА 3 етап
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	6,95 (6,13–7,68)*	11,45 (10,21–12,66)**	6,37 (5,38–6,70) ^v
Лімфоцити, %	21,9 (18,8–25,2)*	12,6 (9,6–16,3)**	22,9 (21,8–26,9) ^v
Лімфоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,46 (1,34–1,64)	1,51 (1,36–1,66)*	1,38 (1,24–1,61)
Нейтрофіли, %	61,8 (57,8–69,5)	73,3 (71,2–77,9)**	66,3 (59,8–67,0) ^v
Нейтрофіли, $\cdot 10^9/\text{л}$	4,45 (3,35–5,25)*	8,38 (7,28–9,37)**	4,13 (3,16–4,56) ^v
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	4,45 (4,23–5,47)	4,30 (4,23–5,20)	4,23 (3,65–5,20)
Гемоглобін, г/л	125,5 (119,0–132,0)	114,0 (111,0–121,0)	120,5 (99,0–129,0)
CD3+, %	72,2 (71,1–77,1)	73,8 (65,2–77,6)	74,2 (73,3–74,5)
CD3+, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,07 (0,97–1,36)	1,14 (1,05–1,31)*	1,07 (0,91–1,20)
CD4+, %	43,6 (30,7–50,5)	41,5 (33,1–53,9)	40,8 (35,1–53,0)
CD4+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,69 (0,47–0,71)	0,69 (0,62–0,78)	0,62 (0,46–0,76)
CD8+, %	17,7 (16,4–19,9)*	18,4 (15,0–28,5)*	28,4 (19,0–34,4)
CD8+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,23 (0,19–0,26)*	0,41 (0,19–0,51)	0,56 (0,21–0,63)
CD19+, %	8,56 (5,97–12,01)	9,63 (7,28–14,18)	7,62 (5,14–10,90)*
CD19+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,13 (0,11–0,17)*	0,11 (0,08–0,19)	0,10 (0,04–0,14)*
CD3+CD16+56+, %	4,17 (2,26–5,74)	2,14 (1,27–2,74)*	2,66 (1,48–4,46)
CD3+CD16+56+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,06 (0,03–0,11)	0,03 (0,02–0,06)	0,04 (0,02–0,06)
HLA-DR+, %	5,05 (3,50–8,34)	7,78 (5,44–9,98)*	6,64 (5,06–12,54)
HLA-DR+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,07 (0,05–0,09)*	0,12 (0,07–0,15)	0,10 (0,05–0,17)
CD4/CD8	1,53 (1,17–3,10)	1,58 (1,10–3,72)*	1,59 (1,12–3,19)*
С-реактивний білок, мг/л	13,8 (10,2–18,6)*	113,0 (24,9–179,5)*	13,4 (8,9–22,5) ^v
Феритин, нг/мл	77,9 (35,6–195,4)	289,3 (143,9–377,1)	139,9 (63,9–277,1)
Інтерлейкін-6, пг/мл	2,1 (1,6–3,2)	16,7 (14,2–31,0)*	5,9 (3,3–7,1) ^{xv}

Примітки: * – відмінності показників на 1 та 2 етапах статистично значущі ($p < 0,05$);^x – відмінності показників на 1 та 3 етапах статистично значущі ($p < 0,05$);^v – відмінності показників на 2 та 3 етапах статистично значущі ($p < 0,05$);* – відмінності показників у групах з низьким та високим SIRI статистично значущі ($p < 0,05$).

клітин. У багатьох дослідженнях зниження кількості В-клітин у онкологічних хворих розглядають як несприятливий прогностичний фактор [25]. Несприятливим фактором у цієї групи хво-

рих є також зниження експресії HLA-DR+-молекули Т-клітинами, яка опосередковує презентацію антигену.

У групі з високим SIRI виявлена підвищена відносна та абсолютна кількість

NK-клітин. З одного боку NK-клітини є потужними протипухлинними клітинами-кілерами, здатними знищувати не тільки циркулюючі пухлинні клітини, а й добре розвинені мікрометастази [26; 27]. Водночас встановлено, що NK-клітини можуть підтримувати імунний гомеостаз шляхом знищення декількох типів активованих імунних клітин. У людини NK-клітини здатні проявляти цитотоксичність щодо CD4⁺- і CD8⁺-Т-клітин, мієлоїдних клітин і дендритних клітин [28; 29]. При запальних станах ці клітини можуть відігравати подвійну роль. При вроджених гіперзапальних синдромах та астмі NK-клітини беруть участь у послабленні або усуненні запалення, але інші дослідження вказують на те, що NK-клітини також можуть загострювати або навіть викликати запалення [30]. Роль підвищення рівня NK-клітин у онкологічних хворих з високим SIRI потребує подальшого з'ясування.

Аналіз рівнів феритину та ІЛ-6 показав, що значення показників були значно вище, а рівень СРБ помірно, але вірогідно, вищим у групі хворих з високим SIRI (табл. 2, 3).

На 3 добу після проведення РЧА в обох досліджуваних групах збільшувались рівні загальної кількості лейкоцитів та абсолютної та відносної кількості нейтрофілів, але статистично значущими ці зміни були тільки у хворих з високим SIRI. Зниження рівня гемоглобіну відмічене у хворих обох груп. Рівень гемоглобіну був дещо нижчим у хворих з високим SIRI, але різниця не була статистично значущою порівняно з відміченим у хворих з низьким SIRI.

Аналіз міжгрупової різниці показників на 3 добу після РЧА показав, що хворі з вихідно високим рівнем SIRI мали вірогідно вищі рівні загальної кількості лейкоцитів, відносної та абсолютної кількості нейтрофілів та вірогідно нижчу відносну та абсолютну кіль-

кість лімфоцитів (табл. 2, табл. 3). Як і до лікування, у цій групі була нижчою абсолютна кількість CD19⁺-клітин та суттєво нижчою відносна та абсолютна кількість HLA-DR⁺-експресуючих Т-клітин. Відносна кількість CD8⁺-клітин була більш ніж у 2 рази нижчою у групі з високим SIRI. Більш високим, відповідно, у цій групі було й співвідношення CD4⁺/CD8⁺. Варто зазначити, що існують докази того, що співвідношення CD4/CD8 генетично контролюється у здорових людей [31], і суттєві відмінності цього показника у хворих з низьким та високим SIRI підкріплюють доцільність аналізу індексу SIRI у якості прогностичного фактора перебігу захворювання після РЧА метастазів колоректального раку у печінку, як такого, що відбиває індивідуальні запальні та імунологічні особливості пацієнтів.

На 14 добу після РЧА досліджувані показники наближались до визначених до проведення втручання. При цьому у групах хворих зберігались особливості, визначені на попередніх етапах дослідження. На 14 добу хворі з високим рівнем SIRI мали вищу відносну кількість нейтрофілів, нижчу відносну кількість лімфоцитів та нижчий рівень гемоглобіну, але розбіжності між групами не були статистично значущими (табл. 3). У цій групі була вірогідно нижчою відносна та абсолютна кількість CD19⁺-клітин та суттєво нижчою відносна та абсолютна кількість HLA-DR⁺-експресуючих Т-клітин. Як і на попередніх етапах, відносна кількість CD8⁺-клітин була нижчою, а співвідношення CD4⁺/CD8⁺ вищим у групі з високим SIRI. Вірогідно вищим у цій групі залишався відсоток NK-клітин. Рівні феритину, ІЛ-6 та СРБ знижувались порівняно з визначеними на 3 добу обстеження, але, як і на попередніх етапах, у хворих із високим SIRI вони були вищими (табл. 2, 3). Зміни

субпопуляційного складу лімфоцитів після РЧА у цій групі свідчать про більш значне виснаження клітинної протипухлинної відповіді та гіршу динаміку відновлення.

Проведений аналіз довів, що індекс системної запальної відповіді (SIRI) можна розглядати у якості фактора, який віддзеркалює значущі гематологічні, імунологічні та біохімічні індикатори запалення у хворих на КР з метастазами у печінку. Це дає підставу розглядати його підвищений рівень у якості предиктора інтенсивності запальної відповіді після проведення РЧА.

Звертаючи увагу на те, що інтенсивність запальної реакції може залежати від об'ємних та кількісних характеристик печінкових метастатичних уражень нами було розглянуто зв'язок між розміром метастатичних уражень печінки та імунологічними показниками і маркерами запалення.

Порівняльний аналіз імунологічних показників у групах хворих із діаметром найбільшого ураження <3 см і ≥ 3 см виявив суттєву різницю досліджуваних показників (табл. 4).

У хворих із діаметром пухлинного ураження ≥ 3 (II група) відмічено ниж-

Таблиця 4. Гематологічні та імунні показники у хворих на колоректальний рак із метастазами у печінку з різним діаметром найбільшого ураження (D_{max})

Показник	I група ($D_{max} < 3$ см)	II група ($D_{max} \geq 3$ см)
	Медіана (нижній квантиль – верхній квантиль)	
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	5,74 (4,53–7,18)	6,06 (5,31–6,83)
Лімфоцити, %	28,9 (24,5–40,2)	21,8 (17,9–31,0)
Лімфоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,75 (1,49–2,11)	1,44 (1,12–2,01)
Нейтрофіли, %	55,3 (47,5–61,4)	58,5 (49,4–64,0)
Нейтрофіли, $\cdot 10^9/\text{л}$	2,97 (2,11–4,44)	2,72 (2,56–4,03)
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	4,51 (4,06–5,06)	4,23 (4,02–4,38)
Гемоглобін, г/л	139,0 (125,5–152,0)	123,0 (120,5–125,0)*
Тромбоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	209,0 (178,0–238,0)	326,0 (273,5–349,5)*
Еозинофіли, %	3,00 (2,40–4,30)	1,95 (1,20–2,50)
Еозинофіли, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,14 (0,12–0,28)	0,12 (0,07–0,15)
Моноцити, %	11,3 (9,1–13,3)	14,6 (10,0–17,6)
Моноцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,64 (0,48–0,80)	0,87 (0,64–0,92)
CD3+, %	76,1 (73,2–80,6)	71,1 (59,7–76,3)
CD3+, $\cdot 10^9/\text{л}$	1,41 (1,11–1,67)	1,02 (0,70–1,56)
CD4+, %	47,1 (42,1–55,0)	37,8 (30,4–40,8)*
CD4+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,89 (0,74–0,98)	0,71 (0,47–0,76)
CD8+, %	28,9 (17,5–33,4)	16,0 (14,6–17,4)*
CD8+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,48 (0,25–0,70)	0,23 (0,19–0,67)
CD19+, %	11,80 (8,43–17,50)	8,80 (6,83–11,40)
CD19+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,21 (0,12–0,37)	0,17 (0,09–0,22)
CD3+CD16+56+, %	4,00 (1,93–12,80)	10,00 (6,35–10,60)
CD3+CD16+56+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,07 (0,03–0,18)	0,14 (0,08–0,21)
HLA-DR+, %	7,50 (5,68–11,10)	5,21 (4,85–7,62)
HLA-DR+, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,11 (0,04–0,19)	0,07 (0,05–0,12)
CD4/CD8	1,47 (1,19–2,16)	2,13 (1,18–3,02)

Примітка: * – відмінності показників між I та II групами статистично значущі ($p < 0,05$).

чий рівень відносної та абсолютної кількості лімфоцитів, а також відносної та абсолютної кількості CD4⁺-, CD8⁺- та CD19⁺-лімфоцитів. У цій групі було вищим співвідношення CD4⁺/CD8⁺-клітин за рахунок більш вираженої нестачі CD8⁺-Т-лімфоцитів.

У II групі зареєстровано зниження Т-клітинами експресії молекул HLA-DR, що може свідчити про погіршення адаптивного імунітету у цих хворих. Також у цій групі виявлена підвищена відносна та абсолютна кількість NK-клітин.

Також у хворих I та II групи виявлено суттєву різницю рівнів медіаторів запалення (табл. 5).

До проведення РЧА хворі з діаметром найбільшого ураження ≥ 3 см мали вищі рівні СРБ, феритину та інтерлейкіну-6, але різниця не була статистично

значущою. Після проведення РЧА в обох групах виявлено зростання рівнів медіаторів запалення, яке було більш вираженим у хворих з діаметром найбільшого ураження ≥ 3 см. Підвищення рівней СРБ та ІЛ-6 були статистично значущими. На 14 добу рівні медіаторів запалення були порівнянними з визначеними до лікування в обох групах.

Таким чином, проведені дослідження та їх аналіз показали, що підвищений індекс системної запальної відповіді (SIRI) перед проведенням РЧА та вихідний розмір найбільшого метастатичного вогнища можна розглядати в якості потенційних предикторів інтенсивності запальної відповіді після проведення РЧА.

Для урахування впливу як індивідуальних особливостей імунної системи організму, так і об'єму метастатичного

Таблиця 5. Рівні медіаторів запалення у групах хворих на колоректальний рак із метастазами у печінку з різним діаметром найбільшого ураження

Показник	Медіана (нижній квартиль – верхній квартиль)		
	До проведення РЧА 1 етап	3 доба після проведення РЧА 2 етап	14 доба після проведення РЧА 3 етап
Діаметр найбільшого метастатичного ураження <3 см (I група)			
С-реактивний білок, мг/л	8,6 (7,0–11,5)	19,0 (10,1–37,2)	4,5 (3,5–7,1) ^v
Феритин, нг/мл	80,7 (50,0–111,4)	173,6 (108,6–297,7)	63,8 (40,7–115,7)
Інтерлейкін-6, пг/мл	1,45 (1,10–1,68)	7,01 (4,15–12,76)*	1,61 (0,00–2,55) ^v
Діаметр найбільшого метастатичного ураження ≥ 3 см (II група)			
С-реактивний білок, мг/л	12,2 (10,1–16,4)	51,3 (22,7–68,4)*	13,4 (10,6–18,4) ^v
Феритин, нг/мл	112,0 (40,8–156,8)	342,6 (149,4–532,6)	159,6 (83,7–234,7)
Інтерлейкін-6, пг/мл	1,93 (1,63–2,55)	14,35 (3,91–18,13)*	4,35 (1,97–5,13)

Примітки: * – відмінності показників на 1 та 2 етапах статистично значущі ($p < 0,05$);

^v – відмінності показників на 2 та 3 етапах статистично значущі ($p < 0,05$);

РЧА – радіочастотна абляція.

ураження у якості потенційного предиктора інтенсивності запальної відповіді було розглянуто добуток SIRI та діаметра найбільшого метастатичного ураження печінки. За високу інтенсивність запальної відповіді на проведення РЧА обрали індекс SIRI вищий за медіану. Медіана цього показника, яка визначалась на 3 добу після інтервенційного втручання, дорівнювала 5.

За даними одновимірної аналізу SIRI, діаметр найбільшого метастатичного ураження печінки та добуток SIRI

та діаметра найбільшого метастатичного ураження були визначені значущими прогностичними факторами.

Отриманий після порівняння ROC-кривих (рис.) чисельний показник AUC дозволив встановити, що модель з добутком SIRI та діаметра найбільшого метастатичного ураження може бути класифікована як добра і мала кращу чутливість та специфічність порівняно з предикторними властивостями SIRI або діаметра найбільшого метастатичного ураження окремо (табл. 6).

Таблиця 6. Перспективні предиктори інтенсивності запальної відповіді

Показник	AUC, %	Чутливість	Специфічність	Порогове значення	p
Діаметр ($D_{\max}$)	67,8	55,3	66,2	32	0,044
Індекс системної запальної відповіді (SIRI)	87,3	61,2	68,3	1,2	0,029
Добуток SIRI та $D_{\max}$	92,3	67,4	72,8	25,5	0,032

Примітки: AUC – Area Under the Curve (площа під кривою);

SIRI – Systemic Inflammatory Response Index (Індекс системної запальної відповіді).

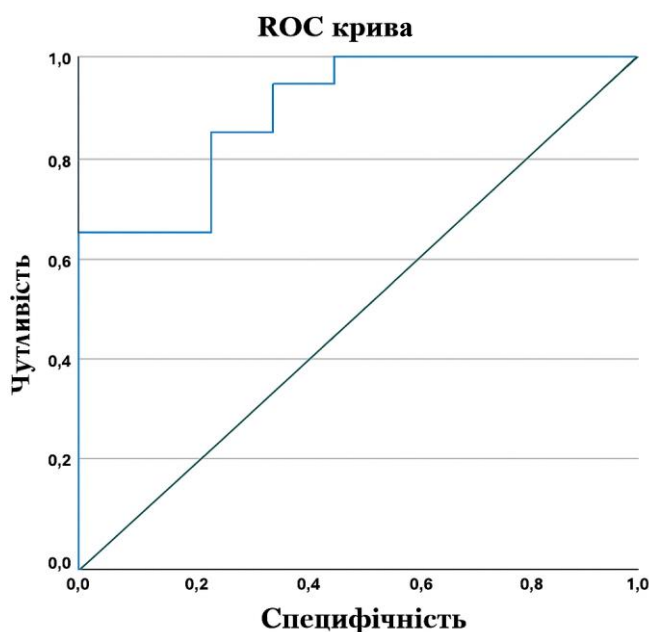


Рис. ROC-крива оцінки тесту добутку SIRI та діаметра найбільшого метастатичного ураження

Представлена на *рисунку* ROC-крива демонструє результати тесту, в якому в якості діагностичної ознаки використовували добуток SIRI та діаметра найбільшого метастазу. Чутливість становила 67,4 %, а специфічність – 72,8 %. Показник AUC становив 92,3 %, а індекс Юдена (J) = 84,6 (що відповідає гарній діагностичній точності тесту). Згідно аналізу із застосуванням ROC-кривої пропонується порогове значення $SIRI \times D_{\max}$ на рівні 25,5.

Висновки

При рівні предиктивного індексу $SIRI \times D_{\max}$ 25,5 та вище можна передбачати високу інтенсивність запальної відповіді. Це надає можливості ще до проведення РЧА розподілити пацієнтів на дві групи: групу, в якій очікується низька інтенсивність запальної відповіді та групу з високою очікуваною інтенсивністю запальної відповіді. Оскільки є багато даних, які свідчать про вплив запальних реакцій на строки рецидивування метастатичного КР, ми вважаємо, що використання запропонованого нами предиктора інтенсивності запальної відповіді дозволить відокремити групу пацієнтів, які після інтервенційного лікування метастазів КР в печінку потребуватимуть більш пильного нагляду із скороченням проміжків часу між контрольними обстеженнями для своєчасного виявлення рецидиву. Це також відкриває можливість виділити пацієнтів, яким стане доцільним проведення протизапальної терапії після РЧА

з метою підвищення безрецидивної виживаності.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення основних механізмів розвитку запальних реакцій у онкологічних хворих дозволить розробити інноваційні терапевтичні підходи із урахуванням предиктивних маркерів запальної відповіді. Це дозволить покращити ведення пацієнтів на колоректальний рак із метастазами у печінку, поліпшити результати лікування та якість їх життя.

Можливість відокремити групу пацієнтів, у яких після інтервенційного лікування метастазів КР в печінку очікується висока інтенсивність запальної відповіді дозволить завчасно розробити заходи для обмеження негативних наслідків розвитку запальної відповіді високої інтенсивності шляхом проведення періопераційної протизапальної терапії. Планується розробити медикamentозні схеми періопераційного лікування при радіочастотній абляції та оцінити антизапальні та імуномодуючі властивості періопераційної терапії. Також буде визначено вплив періопераційного лікування на якість життя та безрецидивну виживаність пацієнтів після радіочастотної абляції метастазів колоректального раку в печінку. Це дозволить покращити ведення пацієнтів на колоректальний рак із метастазами у печінку, поліпшити результати лікування та якість їх життя.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol.* 2021;14(10):101174. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101174. PMID: 3424301.
2. Fedorenko Z, Sumkina O, Gorokh Ye, Ryzhov A. Cancer in Ukraine, 2022–2023. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine.* 2024;25:66p. Available at: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index_e.htm
3. Федоренко ЗП, Колеснік ОО, Гулак ЛО, Рижов АЮ, Сумкіна ОВ. Колоректальний рак в Україні: епідеміологічні та організаційні аспекти проблем. *Практична онкологія.* 2019;2(2):2-9. DOI: 10.22141/2663-3272.2.2.2019.176026.

4. Filippini Velazquez G, Schiele S, Gerken M, Neumaier S, Hackl C, Mayr P, et al. Predictive preoperative clinical score for patients with liver-only oligometastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2022;7(3):100470. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100470. PMID: 35461024.
5. Tohme S, Simmons RL, Tsung A. Surgery for cancer: A trigger for metastases. *Cancer Res*. 2017;77(7):1548-52. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1536. PMID: 28330928.
6. Valderrama-Trevino AI, Barrera-Mera B, Ceballos-Villalva JC, Montalvo-Javé EE. Hepatic metastasis from Colorectal Cancer. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017;7(2):166-75. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1241. PMID: 29201802.
7. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review. *Gut Liver*. 2013;7(1):1-6. DOI: 10.5009/gnl.2013.7.1.1.
8. Hao W, Binbin J, Wei Y, Kun Y. Can radiofrequency ablation replace liver resection for solitary colorectal liver metastasis? A systemic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2020;10:561669. DOI: 10.3389/fonc.2020.561669. PMID: 33312946.
9. Юсупов ТА, Костишева НМ. Радіочастотна абляція в лікуванні печінкових метастазів колоректального раку. *Український журнал клінічної хірургії*. 2022;89(7-8):62-5. DOI: 10.26779/2522-1396.2022.7-8.62.
10. Evrard S, Menetrier-Caux C, Biota C, Neaud V, Mathoulin-Pélissier S, Blay J-Y, et al. Cytokines pattern after surgical radiofrequency ablation of liver colorectal metastases. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31(2):141-5. DOI: 10.1016/s0399-8320(07)89344-4.
11. Kim D, Gupta B, Wong GYM. Prognostic circulating proteomic biomarkers in colorectal liver metastases. *Comput Struct Biotechnol J*. 2023;21:2129-36. DOI: 10.1016/j.csbj.2023.03.011. PMID: 36992914.
12. Li Q, Chen L, Jin H, Zhao Y, Hao Z, Ma X. Pretreatment Inflammatory Markers Predict Outcomes and Prognosis in Colorectal Cancer Patients with Synchronous Liver Metastasis. *Clin Med Insights Oncol*. 2022;16:11795549221084851. DOI: 10.1177/11795549221084851. PMID: 35355514.
13. Papakonstantinou M, Fiflis S, Christodoulidis G, Giglio MC, Louri E, Mavromatidis S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor for survival in patients with colorectal liver metastases: A systematic review. *World J Clin Oncol*. 2022;13(10):822-34. DOI: 10.5306/wjco.v13.i10.822. PMID: 36337307.
14. Jin Z, Wu Q, Chen S, Gao J, Li X, Zhang X, et al. The associations of two novel inflammation indexes, SII and SIRI with the risks for cardiovascular diseases and all-cause mortality: A ten-year follow-up study in 85,154 individuals. *J Inflamm Res*. 2021;14:131-40. DOI: 10.2147/JIR.S283835. PMID: 33500649.
15. Zhou Q, Su S, You W, Wang T, Ren T, Zhu L. Systemic inflammation response index as a prognostic marker in cancer patients: A systematic review and meta-analysis of 38 cohorts. *Dose Response*. 2021;19(4):155932582110647. DOI: 10.1177/15593258211064744. PMID: 34987341.
16. Wang C-Z, Yan G-X, Xin H, Liu Z-Y. Oncological outcomes and predictors of radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12(9):1044-55. DOI: 10.4251/wjgo.v12.i9.1044. PMID: 33005297.
17. Thai Doan K, Nguyen Viet L, Nguyen Tien T, Nguyen Canh B, Ngo Thi H, Nguyen Thanh N, et al. Prognostic factors of radiofrequency ablation plus systemic chemotherapy for unresectable colorectal cancer with liver metastasis. *Int J Hepatol*. 2020;2020:8836922. DOI: 10.1155/2020/8836922. PMID: 33381321.
18. Lahat E, Eshkenazy R, Zendel A, Zakai BB, Maor M, Dreznik Y, et al. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: a systematic review. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014;3(5):317-23. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.07. PMID: 25392844.

19. Hinz S, Tepel J, Roder C, Kalthoff H, Becker T. Profile of serum factors and disseminated tumor cells before and after radiofrequency ablation compared to resection of colorectal liver metastases – a pilot study. *Anticancer Res.* 2015;35(5):2961-7. PMID: 25964582.
20. Ongiem A, Siriussawakul A, Aungsumat Wangdee BNS W, Homsud S, Jaiyen T. Assessment of pain severity after radiofrequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma. *J Med Assoc Thai.* 2016;99(5):572-7. PMID: 27501613.
21. Nakagomi R, Tateishi R, Mikami S, Wake T, Kinoshita MN, Nakatsuka T, et al. Infectious complications related to radiofrequency ablation of liver tumors: The role of antibiotics. *PLoS One.* 2021;16(11):e0259641. DOI: 10.1371/journal.pone.0259641. PMID: 34797828.
22. Chen R, Hou B, Zhou Y, Zhang T, Wang Z, Chen X, et al. Recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Analysis of the pattern and risk factors. *Front Oncol.* 2023;13:1018715. DOI: 10.3389/fonc.2023.1018715. PMID: 36910605.
23. Brierley J, Giuliani M, O'Sullivan B, Rous B, Van Eycken E, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 9th edition. John Wiley & Sons, 2025. 272 p.
24. Raskov H, Orhan A, Christensen JP, Gögenur I. Cytotoxic CD8+ T cells in cancer and cancer immunotherapy. *Br J Cancer.* 2021;124(2):359-67. DOI: 10.1038/s41416-020-01048-4. PMID: 32929195.
25. Zhang E, Ding C, Li S, Zhou X, Aikemu B, Fan X, et al. Roles and mechanisms of tumour-infiltrating B cells in human cancer: a new force in immunotherapy. *Biomark Res.* 2023;11(1):28 DOI: 10.1186/s40364-023-00460-1. PMID: 36890557.
26. Vyas M, Requesens M, Nguyen TH, Peigney D, Azin M, Demehri S. Natural killer cells suppress cancer metastasis by eliminating circulating cancer cells. *Front Immunol.* 2023;13:1098445. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1098445. PMID: 36733396.
27. Yu Y. The function of NK cells in tumor metastasis and NK cell-based immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2023;15(8):2323. DOI: 10.3390/cancers15082323. PMID: 37190251.
28. Thoren FB, Riise RE, Ousbäck J, Della Chiesa M, Alsterholm M, Marcenaro E, et al. Human NK Cells induce neutrophil apoptosis via an NKp46- and Fas-dependent mechanism. *J Immunol.* 2012;188(4):1668-74. DOI: 10.4049/jimmunol.1102002.
29. Jiang H, Jiang J. Balancing act: the complex role of NK cells in immune regulation. *Front Immunol.* 2023;14:1275028. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1275028. PMID: 38022497.
30. Zitti B, Bryceson YT. Natural killer cells in inflammation and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;42:37-46. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.08.001. PMID: 30122459.
31. Amadori A, Zamarchi R, De Silvestro G, Forza G, Cavatton G, Danieli GA, et al. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nat Med.* 1995;1(12):1279-83. DOI: 10.1038/nm1295-1279. PMID: 7489409.

Sorochan P., Prokhach N., Hromakova I., Kuzmenko O., Olkhovsky D., Barannikov K.

PREDICTORS OF THE INTENSITY OF THE INFLAMMATORY RESPONSE AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION OF LIVER METASTATIC LESIONS IN COLORECTAL CANCER PATIENTS

Inflammatory reactions to surgical interventions pose a risk of postoperative complications and affect the further course of the disease in cancer patients. Determining of the inflammatory response intensity in ColoRectal Cancer (CRC) patients after RadioFrequency Ablation (RFA) of liver metastatic lesions will allow to determine the group of patients who need perioperative anti-inflammatory treatment. The aim of the study was to establish predictive factors of the inflammatory response intensity in CRC patients after RFA of liver metastases. The Systemic Inflammation Response Index (SIRI) and the diameter of the largest liver metastasis were

considered as predictive factors of the inflammatory response intensity. High levels of these indicators were associated with a significant increase in the inflammatory mediators' levels after RFA. Patients with a high SIRI also showed significant immune disorders that may affect the further course of the disease. One-dimensional analysis showed that the product of SIRI and the diameter of the largest metastatic lesion ($SIRI \times D_{max}$) has the most significant accuracy in predicting of the inflammatory response intensity. The threshold value of $SIRI \times D_{max}$ for predicting a high-intensity inflammatory response was determined to be 25.5. The use of the predictor of the intensity of the inflammatory response proposed by us will make it possible to separate the group of patients who, after interventional treatment of CR metastases to the liver, will need closer surveillance with a reduction in the time intervals between follow-up examinations for timely detection of recurrence. Identification of patients who are expected to have a high inflammatory response intensity will allow timely prescription of anti-inflammatory therapy and limit the negative impact of surgery on the further course of cancer.

Keywords: cancer patients, surgical treatment of metastases, systemic inflammatory response index.

Надійшла до редакції 16.01.2025
Прийнята для публікації 25.06.2025
Опублікована 30.06.2025

Відомості про авторів

Сорочан Павло Павлович – кандидат медичних наук, завідувач лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Поштова адреса: Україна, 61024, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, буд. 82.

E-mail: pavsolo@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7057-6724.

Прохач Наталія Едуардівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Поштова адреса: Україна, 61024, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, буд. 82.

E-mail: pronat04@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8497-1319.

Громакова Ірина Андріївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Поштова адреса: Україна, 61024, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, буд. 82.

E-mail: radimiririna@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2921-4956.

Кузьменко Олена Вікторівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Поштова адреса: Україна, 61024, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, буд. 82.

E-mail: evkyzmenko@ukr.net

ORCID: 0000-0002-5246-4371.

Ольховський Дмитро Васильович – кандидат медичних наук, лікар рентгенолог відділення інтервенційної онкології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Поштова адреса: Україна, 61024, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, буд. 82.

E-mail: drolkhovsky@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8250-0137

Баранніков Костянтин Володимирович – доцент кафедри військово-медичної підготовки та реабілітації військовослужбовців Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика.

Поштова адреса: Україна, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, буд. 9.

E-mail: uabornfree@gmail.com

ORCID: 0009-0000-2416-6994.