

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА ПРИ ДИФфуЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ

Франциянц Е.М.¹, Бандовкина В.А.¹, Куштова Л.Б.², Николаева Н.В.^{1,2},
Лысенко И.Б.¹, Пушкарева Т.Ф.¹, Капуза Е.А.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: Kushtova_1@mail.ru

Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (N/L) было признано одним из показателей плохого прогноза при различных солидных и гематологических опухолях. Цель исследования – определение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (N/L) у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой для прогноза раннего рецидива. Проведен ретроспективный анализ клинических данных 47 пациентов, прошедших обследование и лечение в отделении онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. При обследовании 47 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой 31 пациент составил группу ремиссии, 16 человек – группу с рецидивирующим течением. В группе рецидивных больных по результатам прогнозирования IPI-методом у 3 пациентов предполагали неэффективность лечения, тогда как у 13 человек предусматривали высокую эффективность терапии. В группе ремиссии метод IPI у 2 больных предусматривал низкую эффективность проводимого лечения, а у 29 – высокую эффективность. В то же время при использовании метода расчета коэффициента соотношения нейтрофилов к лимфоцитам в группе больных с рецидивами предполагалась 100% низкая эффективность проводимой терапии. В группе больных с ремиссией при использовании метода расчета коэффициента соотношения нейтрофилов к лимфоцитам благоприятный исход предполагали у 22 пациентов, а у 9 был риск развития рецидивов. Дальнейшее наблюдения показало, что у 7 пациентов, входящих в группу риска, возник рецидив заболевания в сроки 6–10 месяцев после проведенного лечения с хорошим эффектом. Расчет соотношения уровня нейтрофилов к лимфоцитам и по значениям коэффициента (N/L) после каждого курса химиотерапии позволяет выделить больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые имеют значимо большую вероятность развития раннего рецидива в сроки от 6 до 10 месяцев, что позволяет своевременно скорректировать тактику дальнейшего ведения больного.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, прогноз, международный прогностический индекс, общий анализ крови, отношение нейтрофилов к лимфоцитам.

POSSIBILITY OF PREDICTING THE DEVELOPMENT OF RELAPSE IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA USING INDICATORS OF A GENERAL BLOOD TEST

Frantsyants E.M.¹, Bandovkina V.A.¹, Kushtova L.B.², Nikolaeva N.V.^{1,2},
Lysenko I.B.¹, Pushkareva T.F.¹, Kapuza E.A.¹

¹FGBU «National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru;

²FGBOU VO «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: Kushtova_1@mail.ru

The ratio of neutrophils to lymphocytes (N/L) has been recognized as one of the indicators of poor prognosis in various solid and hematological tumors. Determination of the ratio of neutrophils to lymphocytes (N/L) in patients with diffuse large B-cell lymphoma to predict early relapse. A retrospective analysis of the clinical data of 47 patients who underwent examination and treatment at the Department of Oncohematology of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia. When examining 47 patients with diffuse large B-cell lymphoma, 31 patients were in the remission group, 16 people in the relapsing group. In the group of relapsed patients, according to the results of IPI prediction by the method, 3 patients assumed the ineffectiveness of treatment, while in 13 patients it was assumed that the therapy was highly effective. In the remission group, the IPI method in 2 patients provided low efficiency of the treatment, and in 29 – high efficiency. At the same time, when using the method of calculating the ratio of neutrophils to lymphocytes in the group of patients with relapses, a 100% low efficiency of the therapy was assumed. In the group of patients with remission, when using the method of calculating the ratio of neutrophils to lymphocytes, a favorable outcome was assumed in 22 patients, and in 9 there was a risk of relapse. Further observation showed that 7 patients in the risk group had a relapse of the disease within 6-10 months after the treatment with a good effect. Calculation of

the ratio of the level of neutrophils to lymphocytes and by the values of the coefficient (N/L) after each course of chemotherapy makes it possible to identify patients with diffuse large B-cell lymphoma, who have a significantly higher probability of developing an early relapse within 6 to 10 months, which makes it possible to timely adjust the tactics of further patient management.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, prognosis, international prognostic index, complete blood count, ratio of neutrophils to lymphocytes.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным типом лимфомы среди взрослых, на долю которой приходится 30–58% неходжкинских лимфом [1]. У пациентов с В-крупноклеточной неходжкинской лимфомой рецидивирующее/рефрактерное течение заболевания остается основной причиной смертности, несмотря на улучшение клинических исходов при применении ритуксимаба и схем химиотерапии. Анализ отдаленных результатов (сроки наблюдения 14 лет и более) показывает, что 32% первичных больных могут быть излечены. Однако установлено снижение частоты полной ремиссии и 5-летней выживаемости более чем на 30% при наличии у больных в момент начала лечения неблагоприятных факторов прогноза [2].

В настоящее время для определения прогноза заболевания используется Международный прогностический индекс (ИПИ), который рассчитывается на основании 5 параметров: возраста пациента, уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, показателей общесоматического статуса по шкале Восточной совместной онкологической группы (ECOG), стадии заболевания и количества локализаций экстранодального поражения [1]. Однако ни один прогностический индекс не идеален, и необходимы дополнительные исследования для дальнейшего уточнения прогностических возможностей.

Несмотря на то что за последние два десятилетия молекулярные особенности, такие как клеточное происхождение, гиперэкспрессия белков MYC и BCL-2 и генетические изменения, были тщательно изучены, полученные результаты противоречивы, и их истинная прогностическая ценность все еще не ясна. Кроме того, эти тесты дороги в выполнении, отнимают много времени и неодинаково доступны для всех. В результате их нелегко объединить с оценкой ИПИ или применить рутинно в практике [3].

Общий анализ крови (ОАК) – недорогой и простой в выполнении диагностический тест, широко используемый в повседневной клинической практике. Это имеет большое значение в диагностике и мониторинге различных заболеваний. Несмотря на то что ОАК используется годами, новые возможности его применения все еще открываются. В последнее время многочисленные исследования были сосредоточены на изучении доли различных типов лейкоцитов в различных заболеваниях [4]. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (N/L) и отношение лимфоцитов к моноцитам (L/M) кажутся наиболее ценными параметрами [5]. N/L уже зарекомендовал себя как полезный параметр для прогнозирования инфекционных заболеваний, воспалительных состояний [6], неотложных хирургических

состояний, послеоперационных осложнений [7]. Его также можно использовать для стратификации смертности при серьезных сердечных заболеваниях [8]. Несколько исследований показали значение N/L как прогностического фактора у пациентов с солидными опухолями, такими как рак желудка [9], рак молочной железы [10], опухоли головы и шеи [11], печеночно-клеточная карцинома [12], рак легких [13], рак пищевода [14], меланома [15].

Высокий показатель N/L (соотношение нейтрофилов к лимфоцитам) отражает уменьшение количества лимфоцитов и повышенное количество нейтрофилов в микроокружении опухоли. Абсолютное количество нейтрофилов может служить маркером системного воспаления, что создает благоприятную среду для развития злокачественных опухолей. Напротив, абсолютное количество лимфоцитов отражает иммуносупрессию, которая связана с плохим исходом при ряде солидных и гематологических злокачественных новообразований [16].

Прогностическое значение N/L при диффузных В-клеточных лимфомах было продемонстрировано в многочисленных исследованиях, самым крупным из которых является метаанализ Му с соавт. В исследование были включены 2515 пациентов, которые приняли участие в 11 исследованиях, опубликованных до сентября 2017 г. Все пациенты получали схему R-СНОР (ритуксимаб плюс циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон). Было продемонстрировано, что высокий NLR является значимым показателем плохой общей выживаемости (ОВ) (ОР 1,826, 95% ДИ 1,238–2,692) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) (ОР 1,591, 95% ДИ 1,124–2,252), и это может использоваться как независимый фактор риска при ДВКЛ. Высокий уровень N/L перед лечением был связан с пожилым возрастом, распространенной стадией, более высокой частотой встречаемости симптомов В, более частым поражением костного мозга и более высоким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Не было никакой связи между N/L и полом, показателем по международному прогностическому индексу (PI) [17].

В настоящее время происходят непрерывный поиск прогностических маркеров плохого течения злокачественных новообразований и подбор вариантов противоопухолевого лечения [18, 19].

Целью настоящего исследования является определение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (N/L) у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой для прогноза раннего рецидива.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ клинических данных 47 пациентов, проходивших обследование и лечение в отделении онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период с 2016 по 2020 гг. Из 47 больных с I–

IV стадией диффузной В-крупноклеточной лимфомы у 31 пациента установлена ремиссия, а у 16 человек – рецидивирование заболевания.

Критериями включения в исследование являлись: 1) морфологически подтвержденный диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы; 2) возраст пациентов 18 лет и старше; 3) наличие полных клинических данных пациентов, включая общий анализ крови до начала терапии и после каждого проведенного курса, установленный международный прогностический индекс, в который входят: возраст, уровень ЛДГ, общесоматический статус по ECOG, стадия заболевания, наличие или отсутствие поражения экстранодальных органов; 4) наличие подписанного пациентом информированного добровольного согласия.

Все больные в качестве первой линии терапии получали от 6 до 8 курсов полихимиотерапии по программе R-СНОР. Ответ на лечение оценивали в соответствии с критериями, разработанными Международной прогностической группой.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica v.10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе больных с выявленными рецидивами по результатам прогнозирования IPI-методом только у 3 пациентов предполагали неэффективность проводимого лечения, тогда как у 13 человек при использовании IPI-метода предполагали высокую эффективность терапии (табл. 1).

Таблица 1

Прогностическая значимость показателей IPI у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой в зависимости от исхода заболевания

Показатели	Группы больных (по результатам наблюдений)	
	Ремиссия (n=31)	Рецидивы (n=16)
Возраст	n=20 <60 лет n=11 > 60 лет	n=10 <60 лет n=6 > 60 лет
Стадия	I стадия 4 II стадия 13 III стадия 3 IV стадия 11	I стадия 2 II стадия 5 IV стадия 9
Количество экстранодальных поражений	0–9 1–18 >1–4	0–2 1–9 >1–5
ЛДГ	Норма 50% Повышен 50%	Норма 63% Повышен 47%
ECOG (общесоматическое состояние)	2 балла – n=29 1 балл – n= 2	2 балла – n=16
Предполагаемый исход по IPI	Благоприятный – 29 Неблагоприятный – 2	Благоприятный – 13 Неблагоприятный – 3

При использовании IP-метода для прогнозирования исхода заболевания у 2 больных из группы с ремиссией предусматривали низкую эффективность терапии, а у 29 – высокую эффективность проводимого лечения.

В то же время при использовании метода расчета коэффициента соотношения нейтрофилов к лимфоцитам в группе больных с рецидивами предполагалась 100% низкая эффективность проводимой терапии (табл. 2).

В группе больных с ремиссией при использовании метода расчета коэффициента соотношения нейтрофилов к лимфоцитам благоприятный исход предполагали только у 22 пациентов данной группы, у 9 предполагали развитие рецидивов. В результате дальнейшего наблюдения на данный момент у 7 из обозначенных пациентов, входящих в группу риска, установлено возникновение рецидива заболевания в сроки 6–10 месяцев после проведенного лечения с хорошим эффектом.

Таблица 2

Значимости показателей N/L общего анализа крови у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Результаты прогнозирования по N/L (n=47)		
	Группа с ремиссией (n=31)	Группа с рецидивами (n=16)
Нейтрофилы/лимфоцитам N/L	1,9±0,20 у.е. n=22 4,83±0,55 у.е. n=9	4,1±0,51 (n=16)
Предполагаемый исход по N/L (% больных)	Благоприятный у 70,96% Неблагоприятный у 29,04%	Неблагоприятный у 100%
Фактический исход по N/L	Благоприятный исход у 24 пациентов Неблагоприятный исход у 7 пациентов	Неблагоприятный у 16 пациентов

Приведенные клинические примеры позволяют понять возможности расчета соотношения нейтрофилов к лимфоцитам.

Клинический случай № 1. Больной Р., 1993 г.р., поступил в отделение онкогематологии с диагнозом: (С83.3) Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением шейно-подчелюстных лимфатических узлов, селезенки, St IIIВ. В ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ России проводилось стандартное дообследование, включая УЗИ и СРКТ, где выявлено поражение шейно-подчелюстных лимфоузлов и селезенки.

Выполнена трепан-биопсия лимфатического узла шеи.

Гистологический анализ № 17235-36/16: гиперплазия лимфоидной ткани.

Иммуногистохимическое исследование № 511/16: диффузная В-крупноклеточная лимфома.

В общем анализе крови до начала лечения соотношение N/L 1,9, что являлось прогностически благоприятным фактором.

По способу IPI также прогнозировали низкий риск развития раннего рецидива и высокую эффективность терапии.

Проведенное лечение – 8 курсов полихимиотерапии по схеме R-CHOP.

Эффект терапии: положительный (достигнута полная ремиссия, общая и безрецидивная выживаемость – 4 года и 5 месяцев).

По данным ОАК (после каждого проведенного курса ПХТ): после 1-го курса ПХТ: N/L 1,1; после 2-го курса: N/L 1,2; после 5-го курса: N/L 1,10; после 8-го курса: N/L 1,2.

Ремиссия сохраняется в течение 53 месяцев.

Клинический случай № 2. Больная К., 1986 г.р., поступила в отделение онкогематологии с диагнозом: (С83.3) Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома с поражением левой молочной железы, надключичных, подкрыльцовых лимфатических узлов слева, st ПАЕ.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ России проведено стандартное комплексное дообследование: СРКТ, где выявлено поражение левой молочной железы и подкрыльцовых, надключичных лимфоузлов слева.

Выполнена трепан-биопсия подкрыльцового лимфоузла.

Гистологический анализ № 34817-18/16: Неходжкинская лимфома.

Выполнен иммуногистохимический анализ № 867/2016: Диффузная В-крупноклеточная лимфома, анапластический вариант.

В общем анализе крови до начала лечения соотношение N/L 4,5, что являлось прогностически неблагоприятным фактором и предполагало низкую эффективность терапии.

По способу IPI пациент относился к группе низкого риска, и в данном случае прогнозировали длительную ремиссию и высокую эффективность терапии.

Проведенное лечение: 8 курсов полихимиотерапии по схеме R-CHOP.

По данным ОАК (после каждого проведенного курса ПХТ): после 1-го курса ПХТ: N/L 4,3; после 2-го курса: N/L 4,3; после 5-го курса: N/L 4,3; после 8-го курса: N/L 4,7.

Эффект терапии: через 6 месяцев после окончания терапии произошла активация процесса в левой молочной железе. Состояние расценено как ранний рецидив.

Клинический случай № 3. Больной И., 1952 г.р., поступил в отделение онкогематологии с диагнозом: (С83.3) Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением

желудка, подчелюстных, шейных, подмышечных, паховых, внутригрудных, забрюшинных лимфатических узлов, легких, прямой кишки, St IVB, риск высокий/промежуточный по IP1.

В ходе проведенного комплексного дообследования в ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ России, включающего в себя ФЭГДС, СРКТ, УЗИ, выявлены опухолевое поражение желудка, подчелюстных, шейных, подмышечных, паховых, внутригрудных, забрюшинных лимфатических узлов, множественное поражение легких с обеих сторон, прямой кишки.

Выполнена биопсия опухоли желудка.

Гистологический анализ № 34321-23/16: диагноз склоняется к неходжкинской лимфоме.

Иммуногистохимический анализ № 894/16: В-крупноклеточная лимфома, CD20+.

В общем анализе крови до начала лечения соотношение N/L 3,3, что определяло неблагоприятный прогноз и низкую эффективность терапии.

По IP1 пациент относился к группе высокого/промежуточного риска, что также предполагало высокий риск развития рецидива и низкую эффективность терапии.

Проведенное лечение: 9 курсов полихимиотерапии (из них 3 курса 2-й линии): 1–5-й курсы по схеме R-СНОР, 6-й курс по схеме ViGEPP (гемцитабин, винорелбин, дакарбазин, дексаметазон), 7–9-й курсы по схеме R-ViGEPP (гемцитабин, винорелбин, дакарбазин, дексаметазон, ритуксимаб).

По данным ОАК (после каждого проведенного курса ПХТ): после 1-го курса ПХТ: N/L 3,1; после 2-го курса: N/L 3,4; после 3-го курса: N/L 3,65; после 5-го курса: N/L 3,9; после 6-го курса: N/L 4,4; после 7-го курса: N/L 4,37.

Эффект терапии: после 6 курсов полихимиотерапии достигнута неполная ремиссия. Через 10 месяцев возникли ранний рецидив с поражением внутригрудных, забрюшинных, брыжеечных лимфоузлов и лимфоузлов малого таза, а также поражение двенадцатиперстной кишки.

Заключение. Таким образом, расчет соотношения уровня нейтрофилов к лимфоцитам и по значениям коэффициента (N/L) представляет собой биологическое обоснование заболевания, поскольку отражает взаимодействие между микроокружением опухоли и иммунологической реакцией хозяина, прогнозировали развитие рецидива заболевания в сроки от 6 до 10 месяцев. Предложенный способ позволяет выделить больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые имеют значимо большую вероятность развития раннего рецидива после каждого курса химиотерапии, что позволяет своевременно скорректировать тактику дальнейшего ведения больного.

Список литературы

1. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U., Jack A., Meignan M., Lopez-Guillermo A., Walewski J., André M., Johnson P.W., Pfreundschuh M., Ladetto M. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2015. no.26. v116-v125.
2. Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N., Singh Gill D., Linch D.C., Trneny M., Bosly A., Ketterer N., Shpilberg O., Hagberg H., Ma D., Brière J., Moskowitz C.H., Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010. vol.28. no.27. P.4184.
3. Gleeson M. The activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma as determined by whole genome expression profiling on paraffin embedded tissue is independently associated with reduced overall and progression free survival in the rituximab era: results from the UK NCRI R-CHOP 14 v 21 phase III trial. *Blood*. 2016. no.128. P.1746.
4. Stefaniuk P., Szymczyk A., Podhorecka M. The Neutrophil to Lymphocyte and Lymphocyte to Monocyte Ratios as New Prognostic Factors in Hematological Malignancies - A Narrative Review. *Cancer Management and Research*. 2020. no.12. P.2961.
5. Forget P., Khalifa C., Defour J.P., Latinne D., Van Pel M.C., De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC research notes*. 2017. vol.10. no.1. P.1-4.
6. Sarikaya M., Dogan Z., Ergul B., Filik L. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a sensitive marker in diagnosis of celiac disease. *Annals of gastroenterology*. 2014. no.27(4). P.431-432.
7. Vulliamy P., McCluney S., Mukherjee S., Ashby L., Amalesh T. Postoperative Elevation of the Neutrophil: Lymphocyte Ratio Predicts Complications Following Esophageal Resection. *World journal of surgery*. 2016. vol.40. no.6. P.1397-1403.
8. Dong C.H., Wang Z.M., Chen S.Y. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clinical biochemistry*. 2018. no.52. P.131-136.
9. Sun J., Chen X., Gao P., Song Y., Huang X., Yang Y., Zhao J., Ma B., Gao X., Wang Z. Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Be Used to Determine Gastric Cancer Treatment Outcomes? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Disease markers*. 2016. no.2016. P.1-10.
10. Ethier J.L., Desautels D., Templeton A., Shah P.S., Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research*. 2017. vol.19. no.1. P.1-13.
11. Yu Y., Wang H., Yan A., Wang H., Li X., Liu J., Li W. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in determining the prognosis of head and neck cancer: a meta-analysis. *BMC cancer*. 2018. vol.18. no.1. P.1-9.

12. Zheng J., Cai J., Li H., Zeng K., He L., Fu H., Zhang J., Chen L., Yao J., Zhang Y., Yang Y. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017. vol.44. no.3. P.967-981.
13. Yu Y., Qian L., Cui J. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting lung cancer prognosis: a meta-analysis of 7,219 patients. *Molecular and clinical oncology*. 2017. vol.7. no.3. P.498-506.
14. Pirozzolo G., Gisbertz S.S., Castoro C., van Berge Henegouwen M.I., Scarpa M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic marker in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thoracic disease*. 2019. vol.11. no.7. P.3136.
15. Ding Y., Zhang S., Qiao J. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma: evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2018. vol.97. no.30. P.1-7.
16. Beltran B.E., Castro D., De La Cruz-Vargas J.A., Cotrina E., Gallo A., Sotomayor E.M., Castillo J.J. The neutrophil-lymphocyte ratio is prognostic in patients with early stage aggressive peripheral T cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019. no.184. P.650-653.
17. Mu S, Ai L, Fan F, Qin Y, Sun C, Hu Y. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B cell lymphoma patients: an updated dose-response meta-analysis. *Cancer cell international*. 2018. vol.18. no.1. P.1-9.
18. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А., Комарова Е.Ф., Козлова Л.С., Таварян И.С., Аверкин М.А., Черярина Н.Д. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015. №2 (114). С.40-45.
19. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки // *Онкоурология*. 2015. Т.11. №3. С.34-39.