



3.1.6. Онкология, лучевая терапия
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности течения немелкоклеточного рака легкого и процентное содержание лимфоцитов в крови больных, перенесших COVID-19

Г. В. Жукова[✉], Е. М. Франциянц, Д. А. Харагезов, А. И. Шихлярова, И. В. Каплиева,
Э. А. Мирзоян, А. Г. Милакин, Э. П. Лисунова, К. А. Аванесова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ galya_57@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Выявление особенностей течения немелкоклеточного рака легкого (РЛ) и информативности процентного содержания лимфоцитов как показателя адаптационного статуса больных, перенесших COVID-19, подтвержденный результатами ПЦР-диагностики, до начала противоопухолевого лечения.

Пациенты и методы. Были изучены клинико-лабораторные показатели и лейкоцитарная формула первичных больных немелкоклеточным РЛ st. I–III, мужчин (59) и женщин (32) в возрасте 36–75 лет. Основные группы составили 32 мужчины и 16 женщин, перенесших COVID-19, подтвержденный результатами ПЦР-диагностики, за 2–9 мес. до госпитализации. Пациенты контрольных групп отрицали наличие в анамнезе диагностированного COVID-19. Перед началом противоопухолевого лечения оценивали процентное содержание лимфоцитов в крови. Отмечали случаи прогрессирования РЛ и летальность в течение первого года после противоопухолевого лечения.

Результаты. У мужчин основной группы было отмечено увеличение в 2,7 раз ($p < 0,05$) случаев РЛ ранних стадий при одновременной тенденции к росту случаев метастазирования и летальности в течение года после лечения в стационаре по сравнению с показателями в контрольной группе. У женщин наблюдались признаки ухудшения течения заболевания и снижения эффективности лечения без заметных изменений соотношения показателей распространенности опухолевого процесса. У пациентов основных групп было отмечено нарушение соответствия между процентным числом лимфоцитов и распространенностью и динамикой злокачественного процесса. У мужчин основной группы, умерших в течение года после окончания лечения РЛ, процентное содержание лимфоцитов перед началом лечения достигало значений 28–45 %, соответствующих антистрессорным адаптационным реакциям, в 4 раза чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,01$).

Заключение. COVID-19, перенесенный до начала лечения РЛ, способствует снижению противоопухолевой резистентности организма и нарушению информативности процентного содержания лимфоцитов как показателя адаптационного статуса. Изменения зависят от пола. У женщин отмечены признаки усугубления злокачественного процесса и системных нарушений, снижение эффективности лечения. У мужчин резкий рост числа случаев годичной летальности при высоких значениях процентного содержания лимфоцитов перед началом лечения, а также числа случаев РЛ начальных стадий указывает на более значительное изменение состояния лимфоцитов по сравнению с имеющим место только при РЛ, а также на возможность ускорения перехода предопухолевого состояния в злокачественный процесс в легких под влиянием предшествующей коронавирусной инфекции.

Ключевые слова:

рак легкого, распространенность опухолевого процесса, COVID-19, процентное содержание лимфоцитов в крови, общие неспецифические адаптационные реакции организма, половые различия

Для цитирования: Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Лисунова Э. П., Аванесова К. А. Особенности течения немелкоклеточного рака легкого и процентное содержание лимфоцитов в крови больных, перенесших COVID-19. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 46–57. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-4> EDN: YJQMUF

Для корреспонденции: Жукова Галина Витальевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2016

Соблюдение этических стандартов: исследования были проведены с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека, предъявляемых Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013) и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Получено информированное согласие пациентов на проведение исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 11.10.2024; одобрена после рецензирования 02.12.2024; принята к публикации 03.12.2024.

© Жукова Г. В., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Шихлярова А. И., Каплиева И. В., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Лисунова Э. П., Аванесова К. А., 2024

Features of the course of non-small cell lung cancer and the percentage of lymphocytes in the blood of patients who had recovered from COVID-19

G. V. Zhukova[✉], E. M. Frantsiyants, D. A. Kharagezov, A. I. Shikhlyarova, I. V. Kaplieva, E. A. Mirzoyan, A. G. Milakin, Z. P. Lisunova, K. A. Avanesova

National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ galya_57@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. This study aimed to identify the characteristics of the course of cell lung cancer (LC) and the information content of the indicators of the adaptation status of patients of different sexes who had COVID-19, confirmed by PCR diagnostic results before the start of antitumor treatment.

Patients and methods. We have studied traditional clinical and laboratory parameters, and the white blood cell count in patients with non-small cell LC st. I–III, men (59) and women (32) aged 36–75 years. The main groups included 32 men and 16 women who had COVID-19, confirmed by real-time PCR, 2–9 months before hospitalization. Patients in the control groups denied having a history of diagnosed COVID-19. Before the start of antitumor treatment, the percentage of lymphocytes in the blood was assessed. Cases of LC progression and mortality within a year after antitumor treatment were noted.

Results. In men of the main group a 2.7-fold increase ($p < 0.05$) in cases of early lung cancer stagings with a simultaneous tendency towards an increase in the number of incidences of metastasizing and mortality within a year after inpatient treatment in comparison with control indexes were observed. Signs of disease severity worsening and a decrease in the effectiveness of treatment were observed without significant changes in the ratio of the patients with tumors of various stagings in female patients. In patients of the main groups, a disturbance of the correspondence between the percentage of lymphocytes and the prevalence and dynamics of the malignant process was noted. In men of the main group who died within the first year after the end of antitumor treatment, the percentage of lymphocytes before the start of treatment reached 28–45 %, corresponding to antistress adaptational reactions, 4 times more often than in the control group ($p < 0.01$)

Conclusion. COVID-19 flow before the start of LC treatment contributes to a decrease in the body's antitumor resistance and a violation of the informativeness of the percentage of blood lymphocytes as an indicator of adaptation status. Changes depend on sex. In women, the observed changes reflected an aggravation of the malignant process and systemic disorders, as well as a decrease in the effectiveness of treatment. In men, a sharp increase in the number of cases of one year mortality with high percentage of blood lymphocytes before the start of treatment, as well as the number of cases of early-stage LC, indicates a more significant change in the state of lymphocytes compared to that observed only in LC, as well as the possibility of acceleration of the transition of precancerous cells into malignant process in the lungs under the influence of a previous coronavirus infection.

Keywords:

lung cancer, spread of tumor process, COVID-19, blood lymphocyte percentage, general non-specific adaptational reactions of the body, sex-dependent differences

For citation: Zhukova G. V., Frantsiyants E. M., Kharagezov D. A., Shikhlyarova A. I., Kaplieva I. V., Mirzoyan E. A., Milakin A. G., Lisunova Z. P., Avanesova K. A. Features of the course of non-small cell lung cancer and the percentage of lymphocytes in the blood of patients who had recovered from COVID-19. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4): 46–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-4> EDN: YJQMUF

For correspondence: Galina V. Zhukova – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: galya_57@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2016

Compliance with ethical standards: the research studies were carried out in compliance with the ethical principles of conducting scientific medical research with human participation, presented by the Declaration of the World Medical Association Helsinki, 1964, ed. 2013, and in accordance with the "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation". Informed consents for the study were obtained from all patients.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 11.10.2024; approved after reviewing 02.12.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно мировой статистике, в течение многих лет рак легких (РЛ) занимает лидирующие позиции среди онкологических заболеваний, являясь у мужчин ведущей причиной заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей [1–3]. Ограниченность представлений о патогенетических механизмах данного заболевания и невысокая эффективность известных способов его лечения определяют острую актуальность изучения факторов, способных оказать влияние на течение РЛ, выявления высокоинформативных маркеров и углубленную оценку диагностической и прогностической ценности доступных клинико-лабораторных показателей. Широкое распространение и тяжелые последствия респираторной инфекции, вызываемой бетакоронавирусом SARS-CoV-2, во многих случаях приводящей к обширному поражению ткани легких, острому дистресс-синдрому, глубокой иммунодепрессии и полиорганной недостаточности [4, 5], а также к длительному постковидному синдрому [6], обусловили пристальное внимание к COVID-19 как заболеванию, способному оказать значительное влияние на онкогенез в целом и РЛ, в частности [7, 8]. Было показано, что онкологические больные составляют группу повышенного риска инфицирования новым коронавирусом, особенно, на этапе химиотерапии и лучевой терапии, а также при гемобластозах и пересадке костного мозга [9]. В случае заболевания COVID-19 имеет место усугубление осложнений консервативного противоопухолевого лечения. Тем не менее, мировое онкологическое сообщество пришло к заключению о целесообразности продолжения противоопухолевого лечения даже в случае инфицирования онкологических больных с необходимой коррекцией его режимов в соответствии с динамикой состояния пациентов [7, 10].

Следует отметить, что в настоящее время остается открытым целый ряд важных вопросов по поводу системных изменений при сочетании COVID-19 и опухолевого процесса. В частности, пока мало что известно о влиянии COVID-19 на микроокружение и поведение опухолей [11]. Отличаются противоречивостью результаты изучения показателей выживаемости онкологических больных в условиях новой коронавирусной инфекции [7, 8, 12]. Часто подобные исследования в наибольшей степени сосредоточены на оценке последствий перерывов в противоопухолевом лечении или отсрочки его начала, обусловленных эпидемией COVID-19 [10, 13]. В случае РЛ объективная оценка влияния коронавирусной инфекции на онкогенез дополнительно осложняется положительным «побочным» следствием эпидемиологической

обстановки – повышением выявляемости опухолей легких в связи с массовыми рентгенологическими обследованиями [8, 14].

При оценке состояния пациентов, как при онкологических заболеваниях, так и при COVID-19, наряду с молекулярно-генетическими, био- и гистохимическими маркерами, достаточно успешно могут быть использованы традиционные гематологические показатели, в том числе, такой параметр лейкограммы, как процентное содержание (или число) лимфоцитов в крови. Ранее было установлено, что этот показатель имеет большое значение как обобщенный системный показатель (параметр порядка) адаптационного статуса, поскольку отражает характер общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР) – АР стресс и антистрессорных АР [15–17]. Каждая из АР сопровождается характерными изменениями в регуляторных системах и, как следствие, оказывает влияние на состояние неспецифической, в том числе, противоопухолевой, резистентности организма [17–19]. Наиболее благоприятные системные изменения, способствующие выраженному повышению неспецифической резистентности организма, характерны для АР спокойной активации и, особенно, АР повышенной активации. Процентное число лимфоцитов крови при указанных антистрессорных АР соответствует верхней половине зоны референсных значений этого показателя. Теория АР послужила основанием для создания новой лечебной технологии – активационной терапии, направленной на инициирование антистрессорных АР с помощью факторов природного происхождения и слабых электромагнитных воздействий – которая успешно используется в онкологии в качестве эффективного варианта сопроводительного лечения [17, 20], а в условиях эксперимента часто позволяет получать выраженные противоопухолевые эффекты без дополнительного применения химиопрепаратов и лучевой терапии [18, 21].

Характерные изменения лейкоцитарной формулы крови были отмечены и при инфицировании бета-коронавирусом SARS-CoV-2. Так, было показано, что у больных COVID-19 относительная лимфоцитопения (характерная для АР стресс) встречается гораздо чаще, чем относительный лимфоцитоз [22, 23], в целом, характерный для вирусных инфекций [24]. Более того, было установлено, что относительная лимфоцитопения может являться прогностически неблагоприятным признаком течения коронавирусной инфекции [25], тогда как достижение процентным числом лимфоцитов значений, соответствующих верхней половине диапазона референсных значений и зоны умеренного относительного лимфоцитоза, напротив, рассматривается как благоприятный прогностический признак [26].

Таким образом, известно о сдвигах процентного соотношения лейкоцитов в крови, а также получены некоторые сведения о состоянии иммунокомпетентных клеток при злокачественном процессе [27, 28]. При этом практически не исследованы причинно-следственные связи таких изменений с развитием опухолей и коморбидными заболеваниями, а также динамика их формирования. Возникает вопрос о целесообразности изучения информативности простых гематологических показателей для оценки влияния COVID-19 на онкогенез.

Цель исследования – выявление особенностей течения РЛ и информативности процентного содержания лимфоцитов как показателя адаптационного статуса больных, перенесших COVID-19, подтвержденный результатами ПЦР-диагностики, до начала противоопухолевого лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование было проведено у больных немелкоклеточным РЛ st. IA; B, IIA, B; IIIA, B с первично установленным диагнозом. В исследовании участвовали 59 мужчин и 32 женщины, проходивших лечение в отделении торакальной онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии в г. Ростове-на-Дону (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России) в 2021–2022 гг. Пациенты каждого пола были распределены по 2 группам – основную и контрольную. Основные группы составили больные одного пола, у которых ранее, за 2–9 мес. до начала стационарного лечения РЛ наблюдались выраженные признаки коронавирусной инфекции и с помощью методов обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР) был диагностирован COVID-19 (32 мужчины и 16 женщин). В каждую из двух контрольных групп вошли пациенты одного пола, отрицавшие наличие в анамнезе диагностированного COVID-19 (27 мужчин и 16 женщин). Все больные перед поступлением в стационар прошли обследование на наличие РНК SARS-CoV-2 методами ОТ-ПЦР с отрицательным результатом.

Возраст мужчин и женщин, принимавших участие в исследовании, находился в диапазоне 50–75 лет и 36–71 года соответственно. Возрастной диапазон основного контингента больных (50 % и более) во всех группах составил 50–60 лет. В большинстве случаев у больных исследованных групп (56–78 %) была верифицирована аденокарцинома. Все пациенты проходили стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Более 80 % пациентов каждой группы имели коморбидные заболевания, связанные с нарушениями в сердечно-сосудистой системе (в большинстве случаев отмечены гипер-

тоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца). Основные этапы лечения включали оперативное вмешательство и, при необходимости (st. III), лучевую терапию и адъювантную химиотерапию.

Изучение общего анализа крови (ОАК), полученного сразу при поступлении в стационар, проводили с акцентом на процентное число лимфоцитов в крови как показатель характера АР, отражающий состояния адаптационного статуса больных РЛ разного пола до начала противоопухолевого лечения [15, 17]. При этом учитывали наличие и выраженность признаков лейкоцитоза и лейкопении, а также отклонений от референсных значений абсолютного и относительного содержания моноцитов, палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, тромбоцитов, и присутствие незрелых форм гранулоцитов.

В ходе лечения и по его окончании оценивали динамику состояния и продолжительность жизни исследованных пациентов, учитывали относительное число больных, отнесенных по результатам лечения к третьей клинической группе.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10. Для выявления статистически значимых межгрупповых различий использовали критерий согласия Пирсона χ^2 с поправкой Йетса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перед анализом показателей в основных и контрольных группах исследованных пациентов необходимо остановиться на половых различиях у больных РЛ контрольных групп. Так, у мужчин контрольной группы наблюдалась заметно более высокая распространенность злокачественного процесса, чем у женщин. У этих пациентов в подавляющем большинстве случаев (70 %) был отмечен РЛ st. III A, B, тогда как ранние стадии заболевания встречались всего в 15 % случаев (табл. 1). У большинства пациентов контрольной группы (62 %), напротив, распространенность процесса не превышала st. I A, B, а РЛ st. III A, B встречался только у четвертой части больных (табл. 1). Половые различия в распространенности РЛ у пациентов контрольных групп, очевидно, в дальнейшем могли обусловить разницу в результате лечения и частоте прогрессирования процесса. Так в конце противоопухолевого лечения в стационаре доля пациенток, отнесенных к третьей клинической группе (50 %), в 4,5 раза превышала соответствующий показатель у мужчин (11 %, $p < 0,01$) (табл. 1). Годичная летальность составила в обеих контрольных группах 19 %, однако случаи прогрессирования

процесса в течение года после противоопухолевого лечения в стационаре у больных мужского пола встречались в 2,5 раза чаще, чем у женщин (48 и 19 % соответственно, $p < 0,05$) (табл. 1). Состояние остальных больных исследованных групп в конце лечения в онкологическом стационаре соответствовало 2-й клинической группе.

По нашему мнению, на данном этапе не представляется возможным дать исчерпывающее объяснение отмеченным половым различиям в распространенности РЛ у больных контрольных групп. Известно о заметно более низкой заболеваемости РЛ и более высокой выживаемости при РЛ у женщин, чем у мужчин, а также о некоторых отличиях в клиническом течении РЛ у больных женского пола [1, 3]. Это отчасти может быть связано с тем, что женщины более внимательно относятся к своему здоровью, что приводит к более раннему обращению за медицинской помощью по сравнению с мужчинами. В то же время признается, что до настоящего времени РЛ у пациентов женского пола остается менее исследованным, чем у мужчин. Однако полученные сведения отличаются противоречивостью, особенно если речь идет о некурящих женщинах [29]. Именно такие пациентки составляли подавляющее большинство среди больных женщин контрольной и основной групп.

У больных основных групп течение РЛ имело свои особенности. Так, у женщин основной группы наблюдалось нивелирование различий между частотой случаев РЛ st. I и РЛ st. III, отмеченных у пациенток контрольной группы. При этом закономерно наблюдалась статистическая тенденция к снижению результатов лечения (19 % пациенток с 3-й клинической группой против 50 % случаев в контрольной группе, $p < 0,1$) и росту годичной летальности (с 19 до 44 %, $p < 0,1$) (табл. 1). У мужчин основной группы также имело место заметное «выравнивание» относительного числа пациентов с различной распространенностью РЛ. В отличие от более чем четырехкратного преобладания частоты случаев РЛ st. III над частотой случаев РЛ st. I в контрольной группе, у пациентов-мужчин основной группы частота этих случаев, практически, не различалась (37 и 44 % соответственно для РЛ st. I и РЛ st. III) (табл. 1). Обращало на себя внимание значительное увеличение доли больных РЛ начальных стадий по сравнению с наблюдавшимся в контрольной группе (в 2,7 раз, $p < 0,05$). Это, очевидно, обусловило и повышение по сравнению с референсным показателем относительного числа пациентов, которые к концу лечения были отнесены к третьей клинической группе (с 15 до 41 %, $p < 0,05$) (табл. 1). В то же время, несмотря на снижение процента случаев распространенного РЛ в 1,9 раз (с 70 до 37 %, $p < 0,05$), в основной

Таблица 1. Характеристики распространенности и динамики злокачественного процесса у больных немелкоклеточным РЛ исследованных групп
Table 1. Characteristics of the spread and dynamics of the malignant process in patients with non-small cell LC among the studied groups

Группы больных / Patients' groups		St. I, случаи / St. I, cases, %	St. III, случаи / St. III, cases, %	Клиническая группа 3, случаи / Clinical group 3, cases, %	В течение года после лечения РЛ / One year LC treatment follow up		РЛ выявлен в связи с COVID-19, случаи / LC detected due to COVID-19, cases, %
					прогрессирование процесса, случаи / Tumor process progression, cases, %	летальность, случаи / Death cases, %	
Основные / Main	мужчины / men, n = 32	41 ²	37 ²	34 ²	37	41 ^{T2}	91
	женщины / women, n = 16	37	44	19 ^{T3}	44	44 ^{T2, T3}	87
Контрольные / Controls	мужчины / men, n = 27	15	70 ¹	11	48	19	-
	женщины / women n = 16	62 ²	25 ^{1,2}	50 ²	19 ²	19	-

Примечание: ¹ – отличается от показателя при РЛ st. I в той же группе; ² – отличается от показателя у мужчин контрольной группы, $p < 0,05-0,01$; ^{T2} – отличается от показателя у мужчин контрольной группы на уровне статистической тенденции, $p < 0,1$; ^{T3} – отличается от показателя у женщин контрольной группы на уровне статистической тенденции, $p < 0,1$. Критерий χ^2 .

Note: ¹ – differs from the indicator for LC st. I in the same group; ² – differs from the indicator in men from the control group, $p < 0,05-0,01$; ^{T2} – differs from the indicator in men from the control group on a level of statistical tendency, $p < 0,1$; ^{T3} – differs from the indicator in women of the control group on a level of statistical tendency, $p < 0,1$. Criterion χ^2 .

группе мужчин наблюдалась четкая тенденция к росту годичной летальности (с 19 до 41 %, $p < 0,064$) (табл. 1). Такая динамика рассматриваемых показателей могла быть обусловлена усугублением состояния пациентов с распространенным процессом в легких под влиянием местных и системных изменений (нейроэндокринных, иммунных), вызванных COVID-19 [4, 5, 11].

Помимо отмеченных особенностей обращало на себя внимание то обстоятельство, что у подавляющего большинства больных РЛ основных групп (у 87 % женщин и 91 % мужчин), выявление опухолей было связано с рентгенологическими исследованиями по поводу COVID-19, что согласуется со сведениями литературы об улучшении выявляемости РЛ в связи с рентгенологическим скринингом по поводу коронавирусной инфекции [7, 8, 14]. В то же время, резкий рост случаев РЛ ранних стадий у мужчин при отсутствии такого роста у женщин мог свидетельствовать о возможности ускорения перехода под влиянием COVID-19 предопухолевого состояния в злокачественный процесс у пациентов мужского пола.

Вопрос о влиянии COVID-19 на диагностическую и прогностическую значимость гематологических показателей перед началом противоопухолевого лечения вызывал особый интерес. В табл. 2 представлены сведения о распространенности в исследованных группах больных лейкоцитарных формул, отличающихся нормальным (зона референсных значений) и несколько повышенным процентным числом лимфоцитов, то есть, в любом случае, существенно превышающим значения показателя при АР стресс, характеризующейся относительной лимфоцитопенией. Как уже было указано, гематологические показатели, соответствующие АР стресс, часто отмечаются как при злокачественном процессе [15, 17, 18], так и при COVID-19 [22, 23]. Улучше-

ние показателей, включающее повышение процентного содержания лимфоцитов до верхней половины референсной зоны и несколько выше, как правило, сопровождалось улучшением адаптационного статуса и активизацией механизмов неспецифической противоопухолевой резистентности [17–19], а также было связано с благоприятным прогнозом при заболевании COVID-19 [26].

В настоящем исследовании были проанализированы случаи достижения процентным числом лимфоцитов в крови больных непосредственно перед началом противоопухолевого лечения значений, попадающих в диапазон «28–45 %» при отсутствии заметных отклонений остальных показателей ОАК от референсных значений. Нижняя граница этого диапазона совпадала с показателем, соответствующим АР тренировки, близкой к переходу в АР спокойной активации [16, 17]. В обозначенный диапазон также вошли значения, соответствующие АР спокойной и повышенной активации, развитие которых связано с мобилизацией нейроэндокринной и иммунной систем и улучшением адаптационного статуса [16, 17]. Максимальные значения рассматриваемого диапазона (40–45 %) соответствовали значениям процентного числа лимфоцитов крови при умеренном относительном лимфоцитозе. Как известно, такие изменения в лейкоцитарной формуле крови могут быть обусловлены активизацией иммунных процессов при вирусных и других инфекционных заболеваниях [24], а также в случае развития COVID-19 без онкологической патологии рассматриваются некоторыми авторами как благоприятный прогностический признак [26].

Как видно из табл. 2, наиболее часто относительное число лимфоцитов, попадающее в диапазон «28–45 %», наблюдалось у больных женского пола.

Таблица 2. Частота случаев достижения процентным числом лимфоцитов в крови больных РЛ значений в диапазоне «28–45 %» перед началом противоопухолевого лечения
Table 2. The frequency of cases when the percentage of lymphocytes in the blood of patients with LC reaches values in the range of 28–45 % before the start of antitumor treatment

Группы больных / Patients' groups		Случаи / Cases, %			
		в целом / overall	St. I	St. III	среди пациентов, умерших в течение года после лечения / among the patients who died within a year after treatment
Основные / Main	мужчины / men, $n = 32$	44	36	58	56 ¹
	женщины / women, $n = 16$	69	100 ^{1,2}	86 ¹	57 ¹
Контрольные / Controls	мужчины / men, $n = 27$	30	25	37	14
	женщины / women, $n = 16$	87 ^{1,2}	91 ^{1,2}	75 ¹	67 ¹

Примечание:¹ – отличается от показателя у мужчин контрольной группы, $p < 0,05–0,01$; ² – отличается от показателя у мужчин основной группы, $p < 0,05$.
 Note:¹ – differs from the indicator in men from the control group, $p < 0.05–0.01$; ² – differs from the indicator in men from the main group, $p < 0.05$.

При этом не было отмечено статистически значимых различий между пациентками контрольной и основной групп по частоте таких случаев. В том числе, не было отмечено межгрупповых различий в распространенности нормальных и повышенных значений процентного числа лимфоцитов перед операцией у женщин, умерших затем в течение года после лечения (67 и 57 % в контрольной и основной группе соответственно).

У мужчин контрольной группы значения диапазона «28–45 %» встречались реже, чем у женщин (табл. 2). При этом в контрольных группах разница, обусловленная половой принадлежностью, была более заметной, чем в основных группах. Так, в контрольной группе больных РЛ мужского пола значения выбранного диапазона в целом встречались в 2,9 раз реже, чем у женщин (30 против 87 %, $p < 0,05$). Кратная разница между больными разного пола в частоте случаев, когда процентное число лимфоцитов в крови достигало 28 % и выше, сохранялось при РЛ st. I и st. III, а для умерших в течение года после лечения она была максимальной и составила 4,8 раза (14 против 67 % у женщин, $p < 0,01$) (табл. 2). Таким образом, в контрольных группах больных РЛ направленность половых различий в процентном содержании лимфоцитов в крови соответствовала различиям в распространенности злокачественного процесса у мужчин и женщин. Показатели, отличные от гематологических признаков АР стресс, у женщин, характеризуются в целом меньшей распространенностью РЛ, встречались чаще, чем у мужчин (табл. 1, 2). У пациентов мужского пола информативность процентного числа лимфоцитов перед началом противоопухолевого лечения, очевидно, была выше, чем у женщин, поскольку значения показателя в диапазоне «28–45 %» перед лечением были отмечены только у незначительной доли больных с годичной летальностью (табл. 2). Таким образом, большинство пациентов мужского пола контрольной группы, умерших в течение года после лечения, уже на предоперационном этапе имели низкое (характерное для АР стресс) или относительно невысокое (в пределах нижней трети зоны референсных значений) процентное содержание лимфоцитов в крови, что свидетельствовало о сниженном адаптационном статусе этих больных перед началом противоопухолевого лечения.

В отличие от пациентов разного пола контрольных групп, у мужчин и женщин основных групп половые различия в частоте случаев достижения процентным числом лимфоцитов значений диапазона «28–45 %» были отмечены только при РЛ начальных стадий (табл. 2). При этом распространенность таких случаев у мужчин и женщин с годичной летальностью практически совпадала (56 и 57 % соответственно). Таким образом, в основных группах в отношении частоты случаев с показателями в пределах 28–45 %

лимфоцитов, аналогично отмеченному в отношении распространенности процесса, его генерализации и летальности больных, имело место нивелирование половых различий, отмеченных у пациентов контрольных групп (табл. 1, 2).

Обращал на себя внимание результат, полученный при сравнении процентного содержания лимфоцитов у мужчин основной и контрольной групп, умерших в течение года после лечения. В отличие от женщин с годичной летальностью, у больных РЛ мужского пола была отмечена резкая межгрупповая разница в частоте случаев достижения этим показателем значений 28–45 %. Так, у пациентов, переболевших диагностированным COVID-19, частота таких случаев увеличивалась в 4 раза по сравнению с наблюдавшимся в контрольной группе (с 14 до 56 %, $p < 0,01$) (табл. 2). Таким образом, противоположно тому, что отмечалось у мужчин контрольной группы, у пациентов основной группы происходило снижение информативности процентного числа лимфоцитов в крови перед началом противоопухолевого лечения как показателя адаптационного статуса, то есть как бы «обесценивание» этого показателя в случаях достижения им «антистрессорных» значений, характерных для АР спокойной и повышенной активации или близких к ним, а также показателей, находившихся в диапазоне умеренного лимфоцитоза, которые в случае инфицирования коронавирусом в отсутствии онкологической патологии также рассматривались некоторыми авторами в качестве благоприятного признака [26]. Таким образом, в ряде случаев у мужчин основной группы процентное содержание лимфоцитов в крови, соответствующее антистрессорным адаптационным реакциям и нижним значениям зоны умеренного лимфоцитоза, вероятно, переставало отражать реальный адаптационный статус пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты указывают на заметное влияние предшествующего инфицирования бета-коронавирусом SARS-CoV-2 на течение немелкоклеточного РЛ и информативность процентного числа лимфоцитов как показателя адаптационного статуса, отражающего характер общих неспецифических адаптационных реакций и состояние системных механизмов противоопухолевой резистентности. Проявление такого влияния зависело от пола пациентов и приводило к нивелированию различий в состоянии злокачественного процесса и информативности процентного числа лимфоцитов в крови у больных мужского и женского пола, отмеченных в случаях отсутствия диагностированного COVID-19 до начала противоопухолевого лечения.

У женщин наблюдавшиеся изменения свидетельствовали об усугублении течения РЛ и системных нарушений, а также о снижении эффективности лечения. У мужчин рост числа случаев РЛ начальных стадий сопровождался тенденцией к повышению частоты прогрессирования процесса и годичной летальности, а также резким увеличением по сравнению с пациентами без диагностированного COVID-19 в анамнезе числа случаев сохранения нормальных и высоких значений процентного числа лимфоцитов до начала лечения при последующей годичной летальности. Это указывало на утрату информативности относительного числа лимфоцитов в крови как показателя адаптационного статуса у части больных РЛ мужского пола, что могло быть связано с изменением функционального состояния этих иммунокомпетентных вследствие инфицирования бетакоронавирусом SARS-CoV-2 на предшествующих этапах.

Практически у всех больных РЛ, переболевших COVID-19, выявление опухолей произошло при рентгенологических исследованиях по поводу коронавирусной инфекции. При этом резкий рост случаев РЛ ранних стадий по сравнению с наблюдавшимся в контрольных группах был отмечен только у мужчин. Это не позволяет исключить возможность ускорения перехода под влиянием COVID-19 предопухолевого состояния в легких в злокачественный процесс у пациентов мужского пола.

Результаты проведенного исследования расширяют имеющиеся представления о влиянии COVID-19 на течение злокачественного процесса в легких и состояние пациентов разного пола. Полученные сведения необходимо учитывать при оптимизации комплексного противоопухолевого лечения онкологических больных с помощью активационной терапии.

Список источников

1. Мерабишвили В. М., Арсеньев А. И., Тарков С. А., Барчук А. А., Щербakov А. М., Демин Е. В., Мерабишвили Э. Н. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета. Сибирский онкологический журнал. 2018;17(6):15–26. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26>
2. Сибилева О. Ю., Ромашкина Н. В. Эпидемиология рака легкого и роль молекулярно-генетического исследования в терапии заболевания (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2023;30(2):92–96.
3. Stücker I, Martin D, Neri M, Laurent-Puig P, Blons H, Antoine M, et al.; WELCA study group. Women Epidemiology Lung Cancer (WELCA) study: reproductive, hormonal, occupational risk factors and biobank. BMC Public Health. 2017 Apr 17;17(1):324. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4191-1>
4. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
5. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol. 2020 Jul 1;5(7):831–840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
6. Levine RL. Addressing the Long-term Effects of COVID-19. JAMA. 2022 Sep 6;328(9):823–824. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.14089>
7. Каприн А. Д., Гамеева Е. В., Поляков А. А., Корниецкая А. Л., Рубцова Н. А., Феденко А. А. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(3):5–22. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22>
8. Zhang Y, Li J, Li ZK, Yang X, Bai J, Liu L, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 on Clinical Characteristics in Patients With Lung Cancer: A Large Single-Centre Retrospective Study. Front Oncol. 2021 Aug 16;11:693002. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.693002>
9. Wang Z, Wang J, He J. Active and Effective Measures for the Care of Patients With Cancer During the COVID-19 Spread in China. JAMA Oncol. 2020 May 1;6(5):631–632. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1198>
10. Cioffi U, Chiarelli M, Testori A, De Simone M, Ciulla MM, Calderoni M, et al. Editorial on research topic: Surgery and COVID-19 in oncologic patients: What does the recent coronavirus pandemic taught us? Front Surg. 2023 Jan 10;9:1081959. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1081959>
11. Aramini B, Masciale V, Samarelli AV, Tonelli R, Cerri S, Clini E, et al. Biological effects of COVID-19 on lung cancer: Can we drive our decisions. Front Oncol. 2022 Oct 10;12:1029830. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1029830>
12. Yasumi M, Yamamoto Y, Kamijo K, Kamae T, Yamato M, Karasuno T. Tumor lysis syndrome followed by tumor regression after COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukemia. Int Cancer Conf J. 2023 Aug 23;13(1):22–25. <https://doi.org/10.1007/s13691-023-00631-9>
13. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. Lancet Oncol. 2020;21(8):1023–1034. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30388-0)

14. Шадрова О. М., Гребенкина Е. В., Гамаюнов С. В. Влияние пандемии COVID-19 на основные показатели состояния онкологической службы. *Онкология. Журнал им. П.А Герцена*. 2022;11(1):34–39. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221101134>
15. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organisms to injuries and intoxication. *Brit J Exp Path.* 1936;17:234–248.
16. Гаркави Л. Х., Уколова М. А., Квакина Е. Б. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма. *Диплом на открытие №158 Комитета Совета Министров СССР по делам изобретений и открытий. Открытия в СССР. М., 1975, с. 56–61.*
17. Гаркави Л. Х. Активационная терапия: антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. *Сборник лекций. М., 2006, 254 с.*
18. Гаркави Л. Х., Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Евстратова О. Ф., Бартенева Т. А., Гудцова Т. Н., и др. Противоопухолевое действие и другие регуляторные эффекты низкоинтенсивных факторов электромагнитной и химической природы в эксперименте. *Биофизика*. 2014;59(6):1161–1172.
19. Шихлярова А. И., Марьяновская Г. Ю., Барсукова Л. П., Захарюта Ф. М., Жукова Г. В., Коробейникова Е. П., и др. Методологические основы экспериментальной магнитотерапии опухолей (исторический очерк). *Cardiometry*. 2015;7:42–46. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.4246>
20. Кит О. И., Шихлярова А. И., Жукова Г. В., Марьяновская Г. Ю., Барсукова Л. П., Коробейникова Е. П., и др. Теоретические и прикладные аспекты активационной терапии. *Cardiometry*. 2015;7:22–29. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.2229>
21. Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Логинова Л. Н., Протасова Т. П. Эффекты комбинированного воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и комплексов незаменимых аминокислот у крыс-опухолосенителей старческого возраста. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020;1(4):38–46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>
22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
23. Вечорко В. И., Евсиков Е. М., Байкова О. А., Левчук Н. Н. Характер изменения гематологических показателей у больных COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;23(8):57–63. <https://doi.org/10.17116/profmed20202308157>
24. Naeim F, Rao NP, Song SX, Grody WW. Lymphocytopenia and Lymphocytosis. In: *Atlas of Hematopathology*. Academic Press Publ., 2013, pp. 627–633. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-385183-3.00057-7>
25. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Wang Q, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 27;5(1):33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4> Erratum in: *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Apr 29;5(1):61. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0159-1>
26. Ish P, Malhotra N, Agrawal S, Gupta N. Relative lymphocytosis in COVID-19 - a ray of hope. *Adv Respir Med*. 2020;88(3):287–288. <https://doi.org/10.5603/arm.a2020.0098>
27. Бережная Н. М., Чехун В. М. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова Думка; 2005, 791 с.
28. Di Ceglie I, Carnevale S, Rigatelli A, Grieco G, Molisso P, Jaillon S. Immune cell networking in solid tumors: focus on macrophages and neutrophils. *Front Immunol*. 2024 Feb 14;15:1341390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1341390>
29. Gee K, Yendamuri S. Lung cancer in females-sex-based differences from males in epidemiology, biology, and outcomes: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res*. 2024 Jan 31;13(1):163–178. <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-744>

References

1. Merabishvili VM, Arseniev AI, Tarkov SA, Barchuk AA, Shcherbakov AM, Demin EV, Merabishvili EN. Lung cancer morbidity and mortality. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(6):15–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26>
2. Sibileva OY, Romashkina NV. Lung cancer epidemiology and the role of molecular genetic testing in the therapy of the disease (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2023;30(2):92–96. (In Russ.).
3. Stücker I, Martin D, Neri M, Laurent-Puig P, Blons H, Antoine M, et al.; WELCA study group. Women Epidemiology Lung Cancer (WELCA) study: reproductive, hormonal, occupational risk factors and biobank. *BMC Public Health*. 2017 Apr 17;17(1):324. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4191-1>
4. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
5. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):831–840. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
6. Levine RL. Addressing the Long-term Effects of COVID-19. *JAMA*. 2022 Sep 6;328(9):823–824. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.14089>
7. Kaprin AD, Gameeva EV, Polyakov AA, Kornietskaya AL, Rubtsova NA, Fedenko AA. Impact of the COVID-19 pandemic on the oncological practice. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(3):5–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22>

8. Zhang Y, Li J, Li ZK, Yang X, Bai J, Liu L, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 on Clinical Characteristics in Patients With Lung Cancer: A Large Single-Centre Retrospective Study. *Front Oncol*. 2021 Aug 16;11:693002. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.693002>
9. Wang Z, Wang J, He J. Active and Effective Measures for the Care of Patients With Cancer During the COVID-19 Spread in China. *JAMA Oncol*. 2020 May 1;6(5):631–632. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1198>
10. Cioffi U, Chiarelli M, Testori A, De Simone M, Ciulla MM, Calderoni M, et al. Editorial on research topic: Surgery and COVID-19 in oncologic patients: What does the recent coronavirus pandemic taught us? *Front Surg*. 2023 Jan 10;9:1081959. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1081959>
11. Aramini B, Masciale V, Samarelli AV, Tonelli R, Cerri S, Clini E, et al. Biological effects of COVID-19 on lung cancer: Can we drive our decisions. *Front Oncol*. 2022 Oct 10;12:1029830. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1029830>
12. Yasumi M, Yamamoto Y, Kamijo K, Kamae T, Yamato M, Karasuno T. Tumor lysis syndrome followed by tumor regression after COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Int Cancer Conf J*. 2023 Aug 23;13(1):22–25. <https://doi.org/10.1007/s13691-023-00631-9>
13. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):1023–1034. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30388-0)
14. Shadrova OM, Grebenkina EV, Gamayunov SV. Impact of the COVID-19 pandemic on the main indicators of cancer service. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(1):34–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20221101134>
15. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organisms to injuries and intoxication. *Brit J Exp Path*. 1936;17:234–248.
16. Garkavi LKh, Ukolova MA, Kvakina EB. Regularity of development of qualitatively different general non-specific adaptive reactions of the organism. *Discovery Diploma No. 158 of the Committee of the Council of Ministers of the USSR on inventions and discoveries. Discoveries in the USSR. Moscow, 1975, pp. 56–61. (In Russ.)*.
17. Garkavi LKh. Activation therapy: Antistress reactions of activation and training, and their use for health improvement, prevention and treatment. *Moscow, 2006, 254 p. (In Russ.)*.
18. Garkavi LH, Zhukova GV, Shikhliarova AI, Evstratova OF, Barteneva TA, Gudzkova TN, et al. Antitumor action and other regulatory effects of low-intensity electromagnetic and chemical factors in an experiment. *Biophysics*. 2014;59(6):944–953.
19. Shikhlyarova AI, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, Zakharyuta FM, Zhukova GV, Korobeinikova EP, et al. Methodological fundamentals of experimental magnetotherapy of tumors (historical essay). *Cardiometry*. 2015;7:42–46. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.4246>
20. Kit OI, Shikhlyarova AI, Zhukova GV, Maryanovskaya GY, Barsukova LP, Korobeinikova EP, et al. Activation therapy: theoretical and applied aspects. *Cardiometry*. 2015;7:22–29. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2015.7.2229>
21. Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Loginova LN, Protasova TP. The effects of combined action of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and complexes of essential amino acids in tumor-bearing rats of old age. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(4):38–46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>
22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
23. Vechorko VI, Evisikov EM, Baikova OA, Levchuk NN. Character of hematological parameters change in patients with COVID-19. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2020;23(8):57–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20202308157>
24. Naeim F, Rao NP, Song SX, Grody WW. Lymphocytopenia and Lymphocytosis. In: *Atlas of Hematopathology*. Academic Press Publ., 2013, pp. 627–633. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-385183-3.00057-7>
25. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Wang Q, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Mar 27;5(1):33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4> Erratum in: *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Apr 29;5(1):61. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0159-1>
26. Ish P, Malhotra N, Agrawal S, Gupta N. Relative lymphocytosis in COVID-19 - a ray of hope. *Adv Respir Med*. 2020;88(3):287–288. <https://doi.org/10.5603/arm.a2020.0098>
27. Berezhnaya NM, Chekhun VM. Immunology of malignant growth. *Kyiv: «Naukova Dumka» Publ., 2005, 791 p. (In Russ.)*.
28. Di Ceglie I, Carnevale S, Rigatelli A, Grieco G, Molisso P, Jaillon S. Immune cell networking in solid tumors: focus on macrophages and neutrophils. *Front Immunol*. 2024 Feb 14;15:1341390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1341390>
29. Gee K, Yendamuri S. Lung cancer in females-sex-based differences from males in epidemiology, biology, and outcomes: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res*. 2024 Jan 31;13(1):163–178. <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-744>

Информация об авторах:

Жукова Галина Витальевна ✉ – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2016

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., заведующий отделением торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, Web of Science ResearcherID: AAZ-3638-2021

Шихлырова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Мирзоян Эллада Арменовна – к.м.н., научный сотрудник торакального отделения, врач-онколог отделения торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, Scopus Author ID: 57221118516, Web of Science Researcher ID: AAZ-2780-2021

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, Author ID: 794734, Scopus Author ID: 57192109933

Лисунова Зинаида Павловна – врач клинко-лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2015-1987>, SPIN: 5490-3199, AuthorID: 1248067

Аванесова Кристина Александровна – врач клинко-лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1324-6125>, SPIN: 6078-1650, AuthorID: 1209124

Information about authors:

Galina V. Zhukova ✉ – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, Author ID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, Web of Science ResearcherID: Y-4243-2016

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Dmitriy A. Kharagezov – Cand. Sci. (Medicine), MD, Head of the Thoracic Surgery Department, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, Web of Science ResearcherID: AAZ-3638-2021

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Researcher ID WoS: Y-6275-2018

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), MD, Head of the Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Researcher ID WoS: AAE-3540-2019

Ellada A. Mirzoyan – Cand. Sci. (Medicine), MD, Researcher at the Thoracic Department, oncologist at the Thoracic Oncology Department, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, Scopus Author ID: 57221118516, Web of Science Researcher ID: AAZ-2780-2021

Anton G. Milakin – MD, oncologist at the Thoracic Oncology Department, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, Author ID: 794734, Scopus Author ID: 57192109933

Zinaida P. Lisunova – MD, doctor at the clinical and laboratory diagnostics, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2015-1987>, SPIN: 5490-3199, AuthorID: 1248067

Kristina A. Avanesova – MD, doctor at the clinical and laboratory diagnostics, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1324-6125>, SPIN: 6078-1650, AuthorID: 1209124

Участие авторов:

Жукова Г. В. – анализ результатов исследования, поиск и анализ литературы по теме исследования, написание текста;
Франциянц Е. М. – инициация исследования в соответствии с темами госзадания, общее руководство, научное редактирование;
Харагезов Д. А. – анализ течения рака легкого у больных контрольных и основных групп;
Шихлярова А. И. – участие в анализе гематологических показателей исследованных больных, научное редактирование;
Каплиева И. В. – участие в анализе литературы по теме исследований, научное редактирование;
Мирзоян Э. А. – подготовка первичного материала исследований для анализа, оценка течения рака легких у отдельных больных;
Милакин А. Г. – участие в подготовке первичного материала исследований, в том числе, подготовка сведений о годичной выживаемости пациентов исследованных групп;
Лисунова З. П. – исследование гематологических показателей больных основных и контрольных групп;
Аванесова К. А. – исследование гематологических показателей больных основных и контрольных групп.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Zhukova G. V. – analysis of research results, search and analysis of literature on the research topic, writing the text;
Frantsiyants E. M. – initiation of research in accordance with the topics of the state task, general guidance, scientific editing;
Kharagezov D. A. – analysis of the course of lung cancer in patients of control and main groups;
Shikhlyarova A. I. – participation in the analysis of hematological parameters of the studied patients, scientific editing;
Kapliva I. V. – participation in the analysis of literature on the research topic, scientific editing;
Mirzoyan E. A. – preparation of primary research material for analysis, assessment of the course of lung cancer in individual patients;
Milakin A. G. – participation in the preparation of primary research material, including the preparation of information on the annual survival rate of patients in the studied groups;
Lisunova Z. P. – investigation of hematological parameters of patients of the main and control groups;
Avanesova K. A. – the study of hematological parameters of patients of the main and control groups.
All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.