

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-100-106

УДК 616–073 584

## Диагностика рака поджелудочной железы методом инфракрасной спектроскопии сыворотки крови

Красникова О. В.<sup>1</sup>, Гордецов А. С.<sup>1</sup>, Пузанков А. А.<sup>2</sup><sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Россия<sup>2</sup> Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, 603005, Нижний Новгород, Нижневолжская наб., 2, Россия

## Pancreatic cancer diagnosis by infrared serum spectroscopy

O. V. Krasnikova<sup>1</sup>, A. S. Gordetsov<sup>1</sup>, A. A. Puzankov<sup>2</sup><sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Square, 10/1<sup>2</sup> Privolzhsky district medical center Federal Medical and Biological Agency of Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Nizhnevolskaya emb., 2

**Для цитирования:** Красникова О. В., Гордецов А. С., Пузанков А. А. Диагностика рака поджелудочной железы методом инфракрасной спектроскопии сыворотки крови. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;176(4): 100–106. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-100-106

**For citation:** Krasnikova O. V., Gordetsov A. S., Puzankov A. A. Pancreatic cancer diagnosis by infrared serum spectroscopy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4): 100–106. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-100-106

✉ Corresponding author:

**Красникова  
Ольга Владимировна**  
Olga V. Krasnikova  
lala-g@yandex.ru

**Красникова Ольга Владимировна**, кафедра общей химии, доцент, кандидат биологических наук

**Гордецов Александр Сергеевич**, заведующий кафедрой, профессор, доктор химических наук

**Пузанков Алексей Алексеевич**, заведующий эндоскопическим отделением ОЛД, врач-эндоскопист высшей категории, врач-хирург первой категории

Olga V. Krasnikova, Department of General Chemistry, Associate Professor

Alexander S. Gordetsov, Department of General Chemistry, Professor

Alexey A. Puzankov, endoscopist, surgeon

## Резюме

**Введение.** Актуальной во всем мире остается проблема дифференциальной диагностики рака поджелудочной железы (РПЖ) и острого панкреатита. Имеющиеся клинические, лабораторные, инструментальные дооперационные, а зачастую и интраоперационные, в том числе и морфологические, данные далеко не всегда позволяют достаточно точно определить природу очагового поражения поджелудочной железы.

**Цель исследования.** Разработать метод ранней диагностики рака поджелудочной железы методом ИК-спектроскопии сыворотки крови.

**Материалы и методы.** Методом ИК-спектроскопии сыворотки крови обследовано 30 пациентов с заболеванием поджелудочной железы: 20 пациентов с острым панкреатитом, 10 пациентов с РПЖ. Группу контроля составили здоровые добровольцы (20 человек) без заболеваний поджелудочной железы.

Исследование проводили методом инфракрасной (ИК) спектроскопии образца крови пациента в области спектров поглощения 1200–1000 см<sup>–1</sup> [31]. В качестве диагностических параметров выбрали отношения высот пиков полос поглощения друг на друга: 1165 / 1150 (Параметр 1), 1165 / 1090 (Параметр 2), 1165 / 1080 (Параметр 3), 1165 / 1070 (Параметр 4), 1165 / 1050 (Параметр 5).

**Результаты.** Значения параметров ИК-спектров сыворотки крови больных с РПЖ достоверно ниже значений соответствующих параметров при остром панкреатите на 42% (П1), 54% (П2), 53% (П3), 59% (П4), 57% (П5) соответственно ( $p \leq 0.05$ ). Такое резкое отличие ИК-спектроскопических параметров позволило визуализировать метод и создать дифференциально-диагностические профили болезней поджелудочной железы.

**Выводы.** Изменение содержания фосфорсодержащих соединений (АТФ, АДФ, АМФ) в крови при остром панкреатите и РПЖ вызывает изменения спектроскопических характеристик. Метод ИК – спектроскопии позволяет дифференцировать данные заболевания поджелудочной железы. ИК-спектроскопические параметры позволяют сформировать дифференциально-диагностические образы рака поджелудочной железы и острого панкреатита и визуализировать математические расчеты. Предложенный способ является неинвазивным, то есть позволяет без внутреннего вмешательства в организм больного провести диагностику острого панкреатита и рака поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** ИК-спектроскопия, диагностика, рак поджелудочной железы, острый панкреатит

## Summary

**Relevance.** The problem of the differential diagnosis of pancreatic cancer (PCa) and acute pancreatitis remains relevant throughout the world. The available clinical, laboratory, instrumental preoperative, and often intraoperative, including morphological, data do not always allow us to accurately determine the nature of the focal lesion of the pancreas.

**Purpose of the study.** To develop a method for the early diagnosis of pancreatic cancer by the method of infrared spectroscopy of blood serum.

**Materials and methods.** By the method of infrared spectroscopy of blood serum, 30 patients with pancreatic disease were examined: 20 patients with acute pancreatitis, 10 patients with prostate cancer. The control group consisted of healthy volunteers (20 people) without diseases of the pancreas.

The study was carried out by infrared (IR) spectroscopy of a patient's blood sample in the region of absorption spectra of 1200–1000 cm<sup>-1</sup> [31]. As diagnostic parameters, we chose the ratio of the heights of the peaks of the absorption bands on each other: 1165/1150 (Parameter 1), 1165/1090 (Parameter 2), 1165/1080 (Parameter 3), 1165/1070 (Parameter 4), 1165/1050 (Parameter 5).

**Results.** The values of the parameters of the IR spectra of the blood serum of patients with PCa are significantly lower than the values of the corresponding parameters in acute pancreatitis by 42% (P1), 54% (P2), 53% (P3), 59% (P4), 57% (P5), respectively ( $p \leq 0.05$ ). Such a sharp difference in IR spectroscopic parameters allowed us to visualize the method and create differential diagnostic profiles of pancreatic diseases.

**Conclusions.** A change in the content of phosphorus-containing compounds (ATP, ADP, AMP) in the blood during acute pancreatitis and PCa causes changes in spectroscopic characteristics. The method of IR spectroscopy allows us to differentiate these diseases of the pancreas. IR spectroscopic parameters allow the formation of differential diagnostic images of pancreatic cancer and acute pancreatitis and visualize mathematical calculations. The proposed method is non-invasive, that is, it allows without internal intervention in the patient's body to diagnose acute pancreatitis and pancreatic cancer.

**Keywords:** IR spectroscopy, diagnosis, pancreatic cancer, acute pancreatitis

Ранняя диагностика заболеваний – важная проблема современной медицины. Наиболее остро стоит вопрос диагностики злокачественных новообразований.

Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями неуклонно растет, например, в 2016 г. в Российской Федерации впервые выявлено 599 348 случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2015 г. составил 1,7%. Показатель активного выявления злокачественных новообразований составил 22,4% (2015 г. – 21,0%). Максимальные показатели несвоевременной диагностики отмечаются при новообразованиях поджелудочной железы [1–3].

Рак поджелудочной железы (РПЖ) представляет собой группу первичных злокачественных опухолей, которые локализуются в протоках и ацинусах поджелудочной железы [4]. Существуют различные виды опухолей поджелудочной железы, но в 95% случаев встречается аденокарцинома. В 80% случаев они локализуются в головке органа. Средний возраст пациентов составляет 55 лет. Опухоль в 1,5–2 чаще выявляется у мужчин, чем у женщин [5].

Основными факторами риска возникновения аденокарцином являются: курение, хронические панкреатиты в анамнезе, длительно текущий сахарный диабет (в основном у женщин) [6,7]. Средний размер опухоли к моменту первой диагностики составляет 5 см.

Начальные симптомы РПЖ (снижение массы тела, слабость, утомляемость, боли в животе, тошнота, рвота, анорексия) – неспецифичны. По мере

прогрессирования заболевания симптоматика становится более выраженной. Только у 30% больных диагноз устанавливается в течение 2 мес. после манифестации заболевания. Медиана выживаемости составляет 16 недель. Однолетняя выживаемость отмечается у 17% больных, 5-летняя – у 1% пациентов [8].

Диагноз основывается на оценке данных анамнеза и физикального осмотра, а также на результатах определения маркеров РПЖ; эндоскопической ультрасонографии, КТ, МРТ брюшной полости, ретроградной эндоскопической холангиопанкреатографии, лапароскопии, аспирационной биопсии [9–13].

Использование компьютерной томографии органов брюшной полости для скрининга РПЖ является дорогим методом. Ультразвуковая томография – более дешевый и доступный метод для практического здравоохранения, однако визуализация поджелудочной железы при неподготовленном кишечнике и у тучных больных является непростой задачей даже для опытного специалиста. Использование сывороточных маркеров могло быть дешевым и доступным для диагностики раннего РПЖ, однако строго специфичных маркеров для РПЖ риска не существует. Сыворотка крови представляет собой наиболее подходящий биологический материал для измерения опухолевых маркеров в связи с относительно легкой доступностью для многократных заборов. Маркер СА19–9 используется для диагностики и мониторинга РПЖ более 20 лет и в настоящее время считается «золотым стандартом».

Чувствительность СА19–9 и специфичность варьируют от 70 до 90%. От 5 до 10% населения не экспрессирует Lewis антигены и, таким образом, опухолевые клетки не будут нести на мембране антиген. Повышенные уровни маркера могут быть при панкреатите, холангите, других воспалительных заболеваниях и злокачественных новообразованиях. Кроме того, по данным японского Регистра рака поджелудочной железы (Pancreatic Cancer Registry), только половина опухолей размером менее 2 см проявляются повышением уровня СА 19–9 [54]. В настоящее время ведется активный поиск опухолевоассоциированного маркера для РПЖ, который обладал бы более высокой специфичностью и чувствительностью по сравнению с СА19–9. Также исследуются маркеры СА-242, СА 125, СА 72–4, АФП, Tu M2-PK, СА 50, уровень которых повышается при раке поджелудочной железы [14–21].

Вместе с тем, актуальной является проблема дифференциальной диагностики РПЖ и острого панкреатита (ОП). Данные литературы показывают, что клинические, лабораторные, инструментальные дооперационные, а зачастую и интраоперационные, в том числе и морфологические, данные далеко не всегда позволяют достаточно точно определить природу очагового поражения поджелудочной железы. Поэтому вопрос хирургической тактики при отсутствии морфологического подтверждения рака во время операции остается открытым [22–23].

В этой ситуации, как гипердиагностика, так и недооценка патологии могут привести к серьезным последствиям: выполнению ненужной расширенной панкреато-дуоденальной резекции по поводу панкреатита, который можно лечить консервативно, или смерти больного при не диагностированном опухолевом процессе без оперативного лечения [24–26].

## Материалы и методы

Исследование было проведено у 30 пациентов: 20 пациентов с острым панкреатитом, 10 пациентов с раком поджелудочной железы, диагноз которым был предварительно поставлен с использованием клинических методов диагностики. Группу контроля составили здоровые добровольцы (20 человек) без заболеваний поджелудочной железы.

Исследование проводили методом инфракрасной (ИК) спектроскопии образца крови пациента в области спектров поглощения  $1200\text{--}1000\text{ см}^{-1}$  [31]. Определяли высоту пиков полос поглощения с максимумами при 1165, 1150, 1090, 1080, 1070,  $1050\text{ см}^{-1}$ . В качестве диагностических параметров выбрали отношения высот пиков полос поглощения друг на друга: 1165 / 1150 (Параметр 1), 1165 /

Анатомическое расположение поджелудочной железы определяет объективные трудности при получении материала для морфологической верификации диагноза, зачастую опухоль развивается на фоне предшествующего панкреатита, или же развитие рака приводит к вторичному изменению окружающей паренхимы [27]. Это обуславливает дополнительные трудности, искажая характерную эндосонографическую картину и изменяя клиническое течение заболевания.

Имеется ряд работ, посвященных изучению обмена веществ при РПЖ и панкреатите. Обмен веществ у пациентов с РПЖ, панкреатитом и в контроле исследовали методами непрямой калориметрии и биоимпеданса. Показано, что при раннем РПЖ повышалось окисление жира и понижалось окисление углеводов, а при панкреатите все было наоборот. Не установлено различий в окислении белка, но при прогрессировании РПЖ окисление белка увеличивалось [28–30].

Метаболиты обмена веществ опухолевого процесса поджелудочной железы – белки, жиры, углеводы в крови могут быть определены с помощью метода ИК-спектроскопии [31], поэтому данный метод можно использовать для диагностики РПЖ с целью поиска биологических маркеров данного заболевания на ранних стадиях, когда клиническая картина еще не определена.

Это подтверждается нашими [32–39] и мировыми исследованиями, причем имеются только единичные зарубежные работы, посвященные изучению методом ИК-спектроскопии биохимии поджелудочной железы при неоплазии и доставке лекарств к ней при воздействии химиотерапевтических агентов [40–42].

**Цель исследования:** разработка метода ранней диагностики рака поджелудочной железы методом ИК-спектроскопии сыворотки крови.

1090 (Параметр 2), 1165 / 1080 (Параметр 3), 1165 / 1070 (Параметр 4), 1165 / 1050 (Параметр 5).

Полученные данные были обработаны с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel с использованием методов одномерной статистики. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего. Достоверность различий средних значений определяли по  $t$  – критерию Стьюдента, используя поправку Бонферрони. Парные внутригрупповые и межгрупповые сравнения средних определяли также по критериям Вилкоксона и Манна–Уитни. Выборки считались принадлежащими к разным генеральным совокупностям при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты исследования

Результаты компьютерной математической обработки ИК – спектров крови приведены в таблице (Таб. 1).

Как видно из представленных в таблице результатов, при остром панкреатите по сравнению

с нормой значения параметров ИК-спектров сыворотки крови изменяются следующим образом: увеличиваются значения параметров 1 и 5, на 31% (П1), на 56% (П5); уменьшаются значения параметров

	Параметр 1	Параметр 2	Параметр 3	Параметр 4	Параметр 5	
Группа контроля	0,54 ± 0,06	1,4 ± 0,15	1,34 ± 0,09	0,82 ± 0,05	0,64 ± 0,15	Control group
Группа пациентов с острым панкреатитом	0,71 ± 0,20	1,09 ± 0,11	1,10 ± 0,10	0,78 ± 0,32	1,00 ± 0,32	A group of patients with acute pancreatitis
Группа пациентов с раком поджелудочной железы	0,41 ± 0,07*	0,50 ± 0,30*	0,52 ± 0,23*	0,32 ± 0,11*	0,43 ± 0,23*	Pancreatic Cancer Patient Group
	Parameter 1	Parameter 2	Parameter 3	Parameter 4	Parameter 5	

2, 3, 4 на 22% (П2) ( $p \leq 0.05$ ), на 18% (П3) ( $p \leq 0.05$ ), на 5% (П4).

Для группы пациентов с РПЖ значения параметров ИК-спектров по сравнению с контрольной группой уменьшаются на 24% (П1) ( $p \leq 0.05$ ), 64% (П2) ( $p \leq 0.05$ ), 61% (П3) ( $p \leq 0.05$ ), 60% (П4) ( $p \leq 0.05$ ), 33% (П5).

Абсолютно достоверное отличие значений параметров ИК-спектров сыворотки крови от острого панкреатита наблюдаются при РПЖ: значения всех

пяти параметров ниже на 42% (П1), 54% (П2), 53% (П3), 59% (П4), 57% (П5) соответственно ( $p \leq 0.05$ ).

На основании полученных данных построены дифференциально – диагностические профили «острого панкреатита» и «рака поджелудочной железы»:

Как видно из рисунка 1 диагностические «образы болезней» принципиально отличаются – меняется объем геометрической фигуры – площадь фигуры острого панкреатита в разы больше площади профиля рака поджелудочной железы.

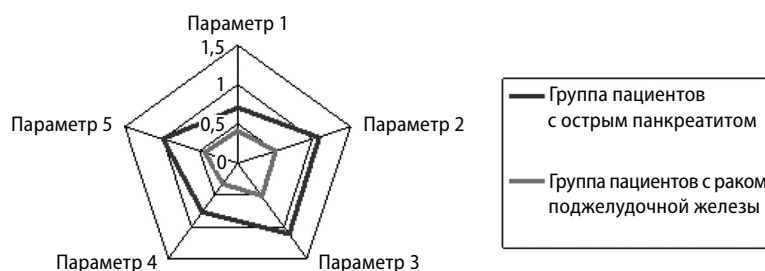


Таблица 1

Изменение параметров ИК – спектров крови при заболеваниях поджелудочной железы

**Примечание:**

\* – различия достоверны с группой пациентов с острым панкреатитом ( $p \leq 0.05$ )

Table 1

Changing the parameters of the IR – spectra of blood in diseases of the pancreas

**Note:**

\* – the differences are significant with a group of patients with acute pancreatitis ( $p \leq 0.05$ )

Рисунок 1.

Динамика изменения параметров ИК-спектров крови пациентов с заболеваниями поджелудочной железы

Figure 1.

The dynamics of changes in the parameters of the IR spectra the blood of patients with pancreatic diseases

## Обсуждение полученных результатов

Метод ИК-спектроскопии сыворотки крови основан на изменении спектральных характеристик крови больного в зависимости от наличия и вида патологии.

Аналитически информативными показателями в данном методе являются полосы поглощения ИК-спектра, соответствующие связям фосфор-кислород (Р-О) фосфорсодержащих соединений [31].

Так, в работе [43] отмечено, что в роли фосфорсодержащих веществ, имеющих пики полос поглощения с максимумами в области ИК-спектра 1200–1000 см<sup>-1</sup> могут выступать нуклеозидтри-(ди, моно)-фосфорные кислоты и их производные, а именно, АТФ, АДФ, АМФ, а также неорганические фосфаты.

Известно, что полоса поглощения при 1165 см<sup>-1</sup> является частью спектра нуклеозидтрифосфатов (аденозинтрифосфата АТФ, гуанозинтрифосфата ГТФ, уридинтрифосфата УТФ, тимидинтрифосфата ТТФ), при 1150 см<sup>-1</sup> частью спектра нуклеозиддифосфатов (аденозиндифосфата АДФ, гуанозиндифосфата ГДФ, уридиндифосфата УДФ, тимидиндифосфата ТДФ), при 1070 см<sup>-1</sup> – является частью спектра монофосфатов (аденозинмонофосфата АМФ, гуанозинмонофосфата ГМФ и др.) [43].

В настоящем исследовании установлено, что параметр 1 (1165/1150) для пациентов с острым панкреатитом выше по сравнению с нормой на 31%,

у пациентов с РПЖ ниже на 24%. Такое изменение вызвано нарушением энергетического обмена при заболеваниях поджелудочной железы, и как видно по динамике изменений параметров, выбранные нозологии характеризуются абсолютно разным изменением фосфорсодержащих продуктов: при остром панкреатите увеличивается количество АТФ, снижается содержание АДФ, при РПЖ наоборот, количество АДФ нарастает на фоне снижения концентрации АТФ. Причем для острого панкреатита это незначительные изменения, тогда как для рака они достоверны.

Снижение значений параметра 4 (1165/1070) при остром панкреатите и РПЖ на 5% и 60% соответственно, свидетельствует об увеличении содержания АМФ в крови больных на фоне АТФ. Причем при остром панкреатите эти изменения несутся, а для РПЖ достоверны и ярко выражены.

Таким образом, при РПЖ сильно нарушен энергетический обмен: возрастает концентрация АДФ и АМФ на фоне снижения количества АТФ.

Такие изменения концентраций фосфорсодержащих соединений в сыворотке крови, приводят к преобразованию структуры ИК-спектра биологического образца, а именно крови, математическая обработка которого позволяет выявить эти изменения и расчитать прогностические параметры, позволяющие

диагностировать тот или иной вид заболевания поджелудочной железы, а прием визуализации болезней с помощью дифференциально-диагностических

профилей обеспечит врачу простоту и скорость обследования пациентов с заболеваниями поджелудочной железы.

## Выводы

1. ИК-спектры сыворотки крови больных с заболеваниями поджелудочной железы, а именно с острым панкреатитом, с РПЖ отличаются от ИК-спектров здоровых людей.
2. При остром панкреатите увеличиваются значения параметров 1 и 5, на 31% (П1), на 56% (П5); уменьшаются значения параметров 2,3,4 на 22% (П2) ( $p \leq 0.05$ ), на 18% (П3) ( $p \leq 0.05$ ), на 5% (П4).
3. При РПЖ значения параметров ИК-спектров по сравнению с контрольной группой уменьшаются на 24% (П1) ( $p \leq 0.05$ ), 64% (П2) ( $p \leq 0.05$ ), 61% (П3) ( $p \leq 0.05$ ), 60% (П4) ( $p \leq 0.05$ ), 33% (П5).
4. Достоверное отличие значений всех пяти параметров ИК-спектров сыворотки крови при РПЖ от острого панкреатита на 42% (П1), 54%

(П2), 53% (П3), 59% (П4), 57% (П5) соответственно ( $p \leq 0.05$ ) позволяет дифференцировать данные заболевания.

5. При РПЖ происходит нарушение энергетического обмена, а именно, по сравнению с нормой возрастает концентрация АДФ и АМФ на фоне снижения количества АТФ.
6. Метод создания дифференциально-диагностических профилей, основанный на использовании значений параметров ИК-спектров при разных физиологических состояниях, позволяет визуализировать математические расчеты и сделать метод ИК-спектроскопии сыворотки крови удобным для врача-специалиста в его клинической и лабораторной практике.

## Литература | References

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2017. – 236 с. ISBN 978–5–85502–231–5.  
*Kaprina A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V.* The status of cancer care for the population of Russia in 2016. Moscow, MNII them. P. A. Herzen, 2017. 236 p. ISBN 978–5–85502–231–5.
2. Кабанов М. Ю., Соловьев И. А., Семенов К. В., Амбарцумян С. В. Рак поджелудочной железы – современные взгляды на проблему. *Анналы хирургической гепатологии.* – 2012. – Т. 17. – № 4. – С. 106–108.  
*Kabanov M. Yu., Soloviev I. A., Sementsov K. V. et al.* Pancreatic cancer – modern views on the problem. *Annals of surgical hepatology.* 2012, vol. 17, no. 4, pp. 106–108.
3. Кошель А. П., Клоков С. С., Миронова Е. Б. Диагностика и лечение рака поджелудочной железы. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2012. – № 4 (43). – С. 56–59.  
*Koshel A. P., Klovov S. S., Mironova E. B.* Diagnosis and treatment of pancreatic cancer. *Reconstructive and plastic surgery issues.* 2012, no. 4 (43), pp. 56–59.
4. Циммерман Я. С. Рак поджелудочной железы: terra incognita современной гастроэнтерологии. *Клиническая медицина.* – 2015. – № 10. – С. 5–13.  
*Zimmerman J. S.* Pancreatic cancer: terra incognita of modern gastroenterology. *Clinical medicine.* 2015, no. 10, pp. 5–13.
5. Медицинская учебная литература. Патопфизиология. Патопфизиология эндокринной функции поджелудочной желез, 2012. – Том 2.  
*Medical educational literature. Pathophysiology. Pathophysiology of endocrine pancreatic function,* 2012, vol. 2. Available at: <https://auno.kz/patofiziologiya-tom-2/205-patofiziologiya-yendokrinnoj-funkcii.html>
6. Косюра С. Д., Павловская Е. В., Стародубова А. В., Строчкова Т. В. Поражение поджелудочной железы при ожирении. *Лечебное дело.* – 2016. – № 3. – С. 100–104.  
*Kosyura S. D., Pavlovskaya E. V., Starodubova A. V. et al.* Damage to the pancreas in obesity. *Medical business,* 2016, no. 3, pp. 100–104.
7. Huser N., Assfalg V., Hartmann D. Diagnosis and surgical treatment of pancreatic cancer. *Experimental and clinical gastroenterology,* 2011, no. 7, pp. 102–111.
8. Eun S. L., Jeong M. L. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(24): 7864–7877.
9. Lisikhin A. A., Maryin E. M., Ponomarenko A. V. Diagnosis of malignant tumors based on blood counts. *International Student Scientific Herald,* 2016, no. 4–3; URL: <http://www.eduherald.ru/en/article/view?id=16255>
10. Селезнев С. Б., Есина Д. И., Куликов Е. В. Клиническая морфология поджелудочной железы собак при ультразвуковой диагностике. *Вестник РУДН, серия Агрономия и животноводство.* – 2014. – № 2. – С. 39–50.  
*Seleznev S. B., Yesina D. I., Kulikov E. V.* Clinical morphology of the pancreas of dogs with ultrasound diagnosis. *Bulletin of RUDN University, a series of Agronomy and livestock.* 2014, no. 2, pp. 39–50.
11. Шепотин И. Б., Лукашенко А. В., Колесник Е. А., Розумий Д. А. Рак поджелудочной железы: критерии резектабельности. *Клиническая онкология.* – 2011. – № 4. – С. 18–25.  
*Shepotin I. B., Lukashenko A. V., Kolesnik E. A. et al.* Pancreatic cancer: criteria for resectability. *Clinical Oncology,* 2011, no. 4, pp. 18–25.
12. Труфанов Г. Е., Бойков И. В., Рязанов В. В., Ипатов В. В. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в характеристике рецидивов злокачественных новообразований органов грудной клетки и брюшной полости. *Трансляционная медицина.* – 2016. – № 3 (5). – С. 95–102.  
*Trufanov G. E., Boykov I. V., Ryazanov V. V. et al.* Combined positron emission and computed tomography in the characterization of relapses of malignant neoplasms of the chest and abdominal organs. *Translational medicine.* 2016, no. 3 (5), pp. 95–102.

13. Wood L. D., Itoi T., Takaori K. Pancreatic cancer. The Lancet, 2016, vol. 388, no. 10039, pp. 73–85.
14. Никулин М. П., Сельчук, В. Ю. Чистяков С. С., Ибрагимов Т. Ф., Титова Г. В. Эпидемиологические данные. РМЖ «Медицинское обозрение», – 2018. – № 3. – С. 1726.  
Nikulin M. P., Selchuk, V. Yu. Chistyakov S. S. et al. Epidemiological data. Breast cancer “Medical Review”. 2018. no. 3, pp. 1726.
15. Черноусов А. Ф., Мусаев Г. Х., Хоробрых Т. В., Бекизов А. Б. Теломераза как универсальный маркер злокачественных новообразований поджелудочной железы. Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2011. – № 1. – С. 4–9.  
Chernousov A. F., Musaev G. Kh., Khorobrykh T. V. et al. Telomerase as a universal marker of pancreatic cancer. Bulletin of surgical gastroenterology. 2011, no. 1, pp. 4–9
16. Чесноков М. С., Шавочкина Д. А., Горев А. Д., Лазаревич Н. Л. Молекулярные биомаркеры протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и возможности их использования в клинической практике. Молекулярная медицина. – 2013. – № 6. – С. 21–26.  
Chesnokov M. S., Shavochkina D. A., Gorev A. D. et al. Molecular biomarkers of ductal pancreatic adenocarcinoma and the possibility of their use in clinical practice. Molecular medicine. 2013, no. 6, pp. 21–26.
17. Тюлькина Д. В., Плешкан В. В., Алексеенко И. В., Копанцева М. Р. Экспрессия гена FAR в нефроболастных клеточных линиях человека- создание моделей опухоль-ассоциированных фибробластов. Доклады академии наук. – 2016. – Т. 470. – № 1. – С. 105–107.  
Tyulkina D. V., Pleshkan V. V., Alekseenko I. V. et al. Expression of the FAR gene in human non-fibroblast cell lines – creation of tumor-associated fibroblast models. Reports of the Academy of Sciences. 2016, vol. 470, no. 1, pp. 105–107.
18. Степанова Е. В., Файнштейн И. А. Экспрессия молекулярно-биологических маркеров при аденокарциномах поджелудочной железы. Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – № 3. – Т. 10. – С. 91–94.  
Stepanova E. V., Feinstein I. A. Expression of molecular biological markers for pancreatic adenocarcinomas. Russian biotherapeutic magazine. 2011, vol. 10, no. 3, pp. 91–94.
19. Sukhwinder K., Lynette M., Smith M. A Combination of MUC5AC and CA19–9 Improves the Diagnosis of Pancreatic Cancer: A Multicenter Study. The American Journal of Gastroenterology, 2017, vol. 112, pp. 172–183.
20. Jenkinson C., Elliott V., Menon U. Evaluation in pre-diagnosis samples discounts ICAM-1 and TIMP-1 as biomarkers for earlier diagnosis of pancreatic cancer. Journal of Proteomics, 2015, vol. 113, pp. 400–402.
21. Zhang Y., Yang J., Li H. Tumor markers CA19–9, CA242 and CEA in the diagnosis of pancreatic cancer: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med., 2015, vol. 8(7), pp. 11683–11691.
22. Лазебник Л. Б., Винокурова Л. В., Яшина Н. И., Быстровская Е. В. Хронический панкреатит и рак поджелудочной железы. Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 7. – С. 3–9.  
Lazebnik L. B., Vinokurova L. V., Yashina N. I. et al. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Experimental clinical gastroenterology. 2012, no. 7, pp. 3–9.
23. Issa Y., Kempeneers M. A., H. Santvoort C. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. European Radiology, 2017. vol. 27, no. 9, pp. 3820–3844.
24. Gulik T. M., Reeders J. J., Bosma A. Gouma. Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. Gastrointestinal Endoscopy, 1997, no. 5, pp. 46.
25. Ивашкин В. Т., Ивашкин К. В., Охлобыстин А. В. Хронический панкреатит: вопросы остаются. РЖГГК. – 2015. – № 4. – С. 6–14.  
Ivashkin V. T., Ivashkin K. V., Okhlobystin A. V. Chronic pancreatitis: questions remain. RZHGGK. 2015, no. 4, pp. 6–14.
26. Kuwahara T., Hirooka Y., Kawashima H. Quantitative diagnosis of chronic pancreatitis using EUS elastography. Journal of Gastroenterology, 2017, vol. 52, no. 5, pp. 868–874.
27. Gulik T. M., Moojen T. M., Geenen R., Rauws E. A. Differential diagnosis of focal pancreatitis and pancreatic cancer. Ann Ital Chir., 1999, vol. 70 (2), pp. 217–222.
28. Schulz R., Gille C., Dignass A., Wiedenmann B., Rosewicz S. Prospective study comparing the metabolic status in pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. Clin. Nutr., 2001, pp. 20. GB. ISSN0261–5614
29. Цымбальук В. Ю., Кокуева О. В., Новоселя Н. В., Цымбальук И. Ю., Серёда С. А. Состояние углеводного обмена и инкретинового статуса при патологии панкреатодуоденальной зоны. Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 3–4. – С. 117–118.  
Tsybalyuk V. Yu., Kokueva O. V., Novoselya N. V., Tsybalyuk I. Yu., Sereda S. A. The state of carbohydrate metabolism and incretin status in the pathology of pancreatoduodenal zone. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2010. no. 3–4, pp. 117–118.
30. Кучук Э. Н., Висмонт Ф. И. Патологическая физиология системы пищеварения: учеб.-метод. пособие. – Минск: БГМУ. – 2010. – 34 с. ISBN978–985–528–247–2  
Kuchuk E. N., Wismont F. I. Pathological physiology of the digestive system: textbook. Method. allowance. Minsk: BSMU, 2010. 34 p. ISBN978–985–528–247–2
31. Гордецов А. С. Инфракрасная спектроскопия биологических жидкостей и тканей. Современные технологии в медицине. – 2010. – № 1. – С. 84–98.  
Gordetsov A. S. Infrared spectroscopy of biological fluids and tissues. Modern technologies in medicine, 2010, no. 1, pp. 84–98.
32. Гордецов А. С., Петров М. С., Кукош М. В., Учугина А. Ф., Емельянов Н. В. Способ дифференциальной диагностики деструктивного панкреатита. Патент РФ № 2253868, МПК G01N33/49. – 2005.  
Gordetsov A. S., Petrov M. S., Kukosh M. V., et al. A method for the differential diagnosis of destructive pancreatitis. RF patent № 2253868, IPC G01N33 / 49, 2005.
33. Petrov M. S., Gordetsov A. S. A method for predicting the outcome of destructive pancreatitis. RF patent No. 2277243, IPC G01N33 / 49, 2006.
34. Петров М. С., Кукош М. В., Гордецов А. С., Емельянов Н. В. Спектральный анализ сыворотки крови в комплексной оценке тяжести состояния больных острым панкреатитом. Нижегородский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 26–30.  
Petrov M. S., Kukosh M. V., Gordetsov A. S. et al. Spectral analysis of blood serum in a comprehensive assessment of the severity of the condition of patients with acute

- pancreatitis. Nizhny Novgorod Medical Journal. 2004, no. 4, pp. 26–30.
35. *Petrov M. S., Gordetsov A. S., Kukosh M. V.* Usefulness of spectral analysis in the stratification cation severity of acute pancreatitis. *European Journal of Clinical Investigation*, 2005, vol. 35(12), pp. 20.
  36. *Petrov M. S., Gordetsov A. S., Kukosh M. V.* Early prediction of severity in acute pancreatitis using infrared spectroscopy of serum. *Pancreatology*, 2007, no. 7, pp. 451–458.
  37. *Петров М. С.* Диагностика и оценка тяжести острого панкреатита методом инфракрасной спектроскопии. Дис. ... канд. мед наук. Н. Новгород; 2005.  
*Petrov M. S.* Diagnosis and assessment of the severity of acute pancreatitis by infrared spectrometry. Dis. ... cand. medical sciences. N. Novgorod, 2005, 23 p
  38. *Гордецов А. С., Красникова О. В., Пузанков А. А., Емельянов Н. В.* Способ дифференциальной диагностики заболеваний поджелудочной железы: пат. 2602689 Рос. Федерация: МПК G01N33/52. – 2016.  
*Gordetsov A. S., Krasnikova O. V., Puzankov A. A. et al.* Method for differential diagnosis of pancreatic diseases: Pat. 2602689 Ros. Federation: IPC G01N33/52, 2016.
  39. *Красникова, О. В. Гордецов А. С.* Новые возможности дифференциальной диагностики заболеваний поджелудочной железы методом инфракрасной спектроскопии. Современные проблемы инновационного развития науки сборник статей Международной научно-практической конференции: в 3 частях. – 2017. – С. 253–255.  
*Krasnikova, O. V. Gordetsov A. S.* New opportunities for differential diagnosis of pancreatic diseases using infrared spectroscopy. Modern problems of innovative development of science, collection of articles of the International scientific-practical conference: in 3 parts, 2017, pp. 253–255.
  40. *Nord C., Eriksson M., Dicker A., Eriksson A., Grong E.* Biochemical profiling of diabetes disease progression by multivariate vibrational microspectroscopy of the pancreas. *Scientific reports*, 2017, vol. 7, no. 6646, pp. 1–12.
  41. *Xing L., Shi Q., Zheng K., Shen M.* Ultrasound-Mediated Microbubble Destruction (UMMD) Facilitates the Delivery of CA19–9 Targeted and Paclitaxel Loaded mPEG-PLGA-PLL Nanoparticles in Pancreatic Cancer. *Theranostics*, 2016, vol. 6(10), pp. 1573–1587.
  42. *Yia H., Choi Y., Kang K., Hong J.* A 3D-printed local drug delivery patch for pancreatic cancer growth suppression. *Journal of Controlled Release*, 2016, vol. 238, pp. 231–241.
  43. *Krasnikova O. V.* Physiological analysis of infrared spectra of animal blood plasma is normal and in experimental oncogenesis: Diss. ... cand. biol. sciences. Nizhny Novgorod: NNSU, 2012. – 133 p