



Диагностика раннего колоректального рака с помощью SHAP-диаграмм комбинированных моделей электро- вязкоупругих параметров эритроцитов и уровня жирных кислот их мембран*

Кручинина М. В.^{1,2}, Громов А. А.¹, Шашков М. В.³, Соколова А. С.⁴, Яковина И. Н.⁵

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (ул. Б. Богаткова, д. 175/1, г. Новосибирск, 630089, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г. К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук», (пр. Академика Лаврентьева, 5, г. Новосибирск, 630090, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук», (пр. Академика Лаврентьева, 9, г. Новосибирск, 630090, Россия)

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный технический университет», (пр. К. Маркса, 20, Новосибирск, 630073, Россия)

Для цитирования: Кручинина М. В., Громов А. А., Шашков М. В., Соколова А. С., Яковина И. Н. Диагностика раннего колоректального рака с помощью SHAP-диаграмм комбинированных моделей электро- вязкоупругих параметров эритроцитов и уровня жирных кислот их мембран. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 19–27. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-19-27

✉ Для переписки:

Кручинина

Маргарита

Витальевна

kruchmargo

@yandex.ru

Кручинина Маргарита Витальевна, д.м.н., доцент; ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией гастроэнтерологии; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

Громов Андрей Александрович, к.м.н.; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

Шашков Михаил Вадимович, кандидат химических наук; научный сотрудник аналитической лаборатории

Соколова Анастасия Сергеевна, кандидат химических наук; научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ

Яковина Ирина Николаевна, кандидат технических наук, доцент кафедры электропривода и автоматизации промышленных установок

Резюме

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. I–II).

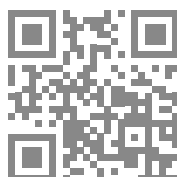
Цель работы: исследовать возможности комбинированных моделей, включающих электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов, уровни жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови для повышения точности диагностики раннего колоректального рака (КРР).

Материалы и методы. Обследованы 65 пациентов с 1–2 стадиями КРР (средний возраст $63,3 \pm 9,6$ лет), 25 человек с аде- номатозными полипами (АП) и 35 человека группы сравнения. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов исследованы методом диэлектрофореза в частотном диапазоне 5×10^4 – 10^6 Гц; уровни жирных кислот (ЖК) в мембранах эритроцитов, сыворотке крови — с применением газовой хроматографии/масс-спектрометрии (Agilent 7000B (США). При создании комбинированных моделей использованы методы машинного обучения, для их интерпретации и оценки степени вклада параметров в их состав был использован метод построения SHAP-диаграмм.

Результаты. Применение комбинированных моделей позволило достичь высокую диагностическую точность различения: для пары «здоровые против пациенты с АП» при проведении ROC-анализа AUC составила 1,0 (чувствительность 1,0, специфичность 1,0). Данная модель включала параметры: диаметр эритроцитов на частоте 10^6 Гц, доля деформированных клеток, обобщенный показатель жесткости, амплитуда деформации клеток на частоте 10^6 Гц, скорость движения эритроцитов к электродам, электропроводность клеток, уровень арахидоновой кислоты, индекс агрегации на частоте 5×10^4 Гц, поляризуемость на частоте 1×10^6 Гц, суммарное содержание эйкозапентаеновой и докозагексаеновой (п3), уровень докозатетраеновой ЖК (п6).

Для пары «здоровые против пациенты с 1–2 стадиями КРР» AUC также достигла 1,0 (повышение AUC с 0,916 при использовании только ЖК до 1,0 в комбинированных моделях) (чувствительность 1,0, специфичность 1,0); наиболее значимыми для различения оказались: электропроводность, емкость клеток, эритроцитарный уровень пальмитолеиновой С16:1;9 ЖК, положение равновесной частоты, обобщенный показатель жесткости, амплитуда деформации клеток на частоте 10^6 Гц, степень деформации клеток на частоте 5×10^5 Гц, величина дипольного момента, суммарное содержание

EDN: CRYPOS



сывороточных насыщенных ЖК, доля деформированных клеток, сывороточные уровни миристиновой, пальмитиновой ЖК, скорость движения эритроцитов к электродам, уровень докозапентаеновой C22:5n-3 в сыворотке крови.

Для пары «пациенты с 1–2 стадиями КРР против пациенты с АП» AUC составила 0,98 (чувствительность 0,92, специфичность 1,0). Данная модель состояла из показателей: диаметр эритроцитов на разных частотах электрического поля, уровня докодиеновой ЖК(n6) в мембранах эритроцитов, доли дискоцитарных форм, содержания стеариновой ЖК в эритроцитах, сывороточного уровня пальмитолеиновой C16:1;9 ЖК, суммарное содержание насыщенных ЖК, индексы агрегации на низких частотах НПП, уровень пентадекановой ЖК в мембранах эритроцитов, сывороточное содержание стеариновой ЖК и поляризуемость клеток на частоте 10⁶ Гц.

Заключение. Создание комбинированных моделей, состоящих из электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов, уровней жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови с использованием методов машинного обучения и построения SHAP-диаграмм обеспечивает высокую точность диагностики предрака и раннего колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальный рак, аденоматозные полипы, диагностика, комбинированные модели, электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов, жирные кислоты, SHAP-диаграммы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-19-27>

Diagnosis of early colorectal cancer using SHAP diagrams of combined models of electroviscoelastic parameters of erythrocytes and the level of fatty acids in their membranes*

M. V. Kruchinina^{1,2}, A. A. Gromov¹, M. V. Shashkov³, A. S. Sokolova⁴, I. N. Yakovina⁵

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, (175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russia)

² Novosibirsk State Medical University, (52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia)

³ Federal Research Center Boreskov Institute of Catalysis, (5, Academic Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia);

⁴ Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS, (9, Academic Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia);

⁵ Novosibirsk State Technical University, (20, K. Marx Ave., Novosibirsk, 630073, Russia)

For citation: Kruchinina M. V., Gromov A. A., Shashkov M. V., Sokolova A. S., Yakovina I. N. Diagnosis of early colorectal cancer using SHAP diagrams of combined models of electroviscoelastic parameters of erythrocytes and the level of fatty acids in their membranes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 19–27. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-19-27

✉ *Corresponding author:*

Margarita V. Kruchinina
kruchmargo
@yandex.ru

Margarita V. Kruchinina, MD, associate Professor; Head, Leading researcher of Laboratory of Gastroenterology; Professor of Department for Propaedeutics of Internal Medicine; ORCID: 0000–0003–0077–3823

Andrei A. Gromov, PhD, Senior researcher of Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies on Internal Diseases; ORCID: 0000–0001–9254–4192

Mikhail V. Shashkov, PhD, Researcher at the Analytical Laboratory

Sokolova Anastasia Sergeevna, PhD, Researcher at the Laboratory of Physiologically Active Substances

Irina N. Yakovina, PhD, Associate Professor of the Department of Electric Drive and Automation of Industrial Installations

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. I–II).

The purpose of the work: to investigate the possibilities of combined models including electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes, fatty acid levels of erythrocyte membranes, blood serum to improve the accuracy of early colorectal cancer (CRC) diagnosis.

Materials and methods. 65 patients with stages 1–2 of CRC (mean age 63.3±9.6 years), 25 people with adenomatous polyps (AP) and 35 people of the comparison group were examined. The electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes were studied by dielectrophoresis in the frequency range 5×10⁴–10⁶Hz; the levels of fatty acids (FA) in erythrocyte membranes, blood serum — using gas chromatography/mass spectrometry (Agilent 7000B (USA)). When creating combined models, machine learning methods were used, for their interpretation and assessment of the degree of contribution of parameters to their composition, the method of constructing SHAP diagrams was used.

Results. The use of combined models made it possible to achieve high diagnostic accuracy of distinction: for the pair “healthy versus patients with AP” during ROC analysis, the AUC was 1,0 (sensitivity 1,0, specificity 1,0). This model included parameters: diameter of erythrocytes at a frequency of 10^6 Hz, proportion of deformed cells, summerized rigidity, amplitude of cell deformation at a frequency of 10^6 Hz, speed of movement of erythrocytes to electrodes, electrical conductivity of cells, level of arachidonic acid, aggregation index at a frequency of 5×10^4 Hz, polarizability at a frequency of 10^6 Hz, total content of eicosapentaenoic and docosahexaenoic (n3), level of docosatetraenoic FA (n6).

For the pair “healthy vs patients with 1–2 stages of CRC”, the AUC also reached 1,0 (an increase in AUC from 0.916 when using only FA to 1.0 in combined models) (sensitivity 1,0, specificity 1,0); the most significant for the distinction were: electrical conductivity, cell capacity, erythrocyte level of palmitoleic C16:1;9 FA, the position of the crossover frequency, summerized rigidity, the amplitude of cell deformation at a frequency of 10^6 Hz, the degree of cell deformation at a frequency of 5×10^5 Hz, the level of the dipole moment, the total content of serum saturated FA, the proportion of deformed cells, serum levels myristic, palmitic FA, the rate of movement of erythrocytes to the electrodes, the level of docozapentaenoic C22:5n-3 in the blood serum.

For the pair “patients with 1–2 stages of CRC versus patients with AP”, the AUC was 0,98 (sensitivity 0,92, specificity 1,0). This model consisted of indicators: the diameter of erythrocytes at different frequencies of the electric field, the level of decadienic FA (n6) in erythrocyte membranes, the proportion of discocytic forms, the content of stearic FA in erythrocytes, the serum level of palmitoleic C16:1;9 FA, the total content of saturated FA, aggregation indices at low frequencies of NUAEF, the level of pentadecanoic FA in erythrocyte membranes, serum stearic acid content and cell polarizability at a frequency of 10^6 Hz.

Conclusion. The creation of combined models consisting of electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes, fatty acid levels of erythrocyte membranes, blood serum using machine learning methods and the construction of SHAP diagrams ensures high accuracy in the diagnosis of precancerous and early colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, adenomatous polyps, diagnostics, combined models, electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes, fatty acids, SHAP diagrams

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Колоректальный рак является второй по значимости причиной смертности от рака в промышленно развитых странах, на его долю приходится 10% от общего бремени рака, при этом в западных странах индивидуальный пожизненный риск составляет примерно 6% [1–4]. Хотя раннее выявление с помощью скрининга значительно снижает смертность и существует множество вариантов скрининга, около 40% пациентов, подлежащих скринингу в соответствии с рекомендациями, его не проходят [5–7].

Повсеместное внедрение колоноскопии для скрининга колоректального рака для всех лиц в возрасте 50–74 лет потребует наличия возможностей для скрининга 250 миллионов человек в течение 10-летнего периода в Северной Америке и Европе. Приверженность или охват скринингом на колоректальный рак особенно низки среди недостаточно обслуживаемых групп населения, в том числе лиц с низким доходом [8–11]. Новые стратегии для улучшения охвата скринингом в целом и усилия по внедрению передовых методов ранней диагностики среди недостаточно обслуживаемых групп населения являются приоритетными для здравоохранения и снижения заболеваемости и смертности, связанных с колоректальным раком.

В связи с рядом ограничений использования колоноскопии (инвазивность, риск осложнений, необходимость качественной подготовки кишечника, высокая стоимость, не достаточная доступность для населения), исследований кала на скрытую кровь (периодичность истечения крови из

новообразования или его отсутствие), продолжают поиски биомаркеров, обладающих высокой чувствительностью, специфичностью, воспроизводимостью, доступностью и приемлемостью для пациентов [8]. В настоящее время исследуются маркеры ДНК с аберрантным метилированием (кровь и кал), маркеры на основе кала (включая иммунохимический тест кала – ДНК); различные анализы маркеров на основе крови находятся в стадии разработки (белковые маркеры, гликопротеины, включая муцины, бесклеточные тесты ДНК). При этом обсуждаются как диагностические возможности отдельных маркеров, так и их панелей [12].

Ранее проведенные нами исследования возможностей использования электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов методом диэлектрофореза [13, 14], жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов [15, 16, 17] показали высокий потенциал в различении пациентов с КРР от здоровых лиц, стадий КРР, в установлении наличия метастазов разных локализаций. Тем не менее, выявлены ограничения в диагностической точности созданных моделей, состоящих только из структурно-функциональных параметров эритроцитов или включающих только относительное содержание жирных кислот [13–17].

Цель работы: исследовать возможности комбинированных моделей, включающих электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов, уровни жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови для повышения точности диагностики раннего колоректального рака.

Материалы и методы

Обследованы 65 пациентов с 1–2 стадиями КРР – I стадия – в 12, II – в 53 случаях (средний возраст $63,3 \pm 9,6$ лет (30 мужчин, 35 женщины), 25 человек с аденоматозными полипами (средний возраст $59,6 \pm 10,6$ лет, 12 мужчин, 13 женщин) и 35 человек группы сравнения, сопоставимых по возрасту и полу (средний возраст $61,7 \pm 7,5$ лет, 18 мужчин, 17 женщин). Обследованы больные, поступившие в ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер» с гистологически подтвержденным колоректальным раком (аденокарцинома). Пациенты с КРР были диагностированы в соответствии с комбинированными клиническими критериями, включая данные визуализации, маркеры опухоли в сыворотке крови и кале с дополнительным подтверждением диагноза гистопатологическим анализом (у большинства выявлена умеренно-дифференцированная аденокарцинома, в 6 случаях – высокой, в 3 – низкой степени дифференцирования). Всем пациентам опухоль толстой кишки была диагностирована впервые.

Определение стадии опухоли толстой кишки уточнено после операции с исследованием патологического образца и с учетом наличия метастазирования в регионарные лимфатические узлы или обнаружения отдаленных метастазов в соответствии с классификацией по TNM.

Выявленные опухоли и аденоматозные полипы локализовались в различных отделах толстой кишки: в проксимальной части кишки (в слепой кишке ($n = 7$ – опухоли), восходящем ($n = 2$ – опухоли, $n = 1$ – полипы) и поперечно-ободочном ($n = 4$ – опухоли, $n = 3$ – полипы) отделах толстой кишки), в дистальной ободочной кишке (нисходящей ($n = 6$ – полипы) и сигмовидной ($n = 17$ – опухоли, $n = 8$ – полипы)), в прямой кишке ($n = 32$ – опухоли, $n = 3$ – полипы). У 3 пациентов с КРР и 4 больных с полипами диагностирована первично-множественная локализация образований в толстой кишке.

В качестве группы сравнения были отобраны пациенты, которым при обследовании в ГБУЗ НСО «НООД» и НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД» были исключены злокачественные новообразования, без манифестирующей патологии внутренних органов. Пациенты исключались из исследования, если они получали какие-либо добавки омега-3 полиненасыщенных жирных кислот или статины, имели гиперлипидемию, которая могла потребовать лекарственной коррекции, при наличии каких-либо значительных отклонений по данным исследования общего анализа крови или биохимии или при обнаружении холестериновых камней в желчном пузыре, поскольку эти факторы оказывают существенное влияние на профиль ЖК сыворотки крови и мембран эритроцитов [18]. Обследованные группы сравнения вели здоровый образ жизни, не курили, употребляли алкоголь в дозах, не превышающих 20 г в сутки в пересчете на чистый этанол, не чаще 1–2 раз в течение месяца.

Исследование одобрено комитетом биомедицинской этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины

(29.11.2016; протокол № 123). Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Забор крови у пациентов и ее исследование проводили при поступлении в стационар до проведения всех видов терапии после ночного голодания (12–14 ч): 8–9 мл – в пробирку без антикоагулянта для получения сыворотки и 8–9 мл – в пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия (0,129 моль/л, соотношение цитрата к количеству крови 1: 9) для последующего получения взвеси эритроцитов. Для получения сыворотки проводили центрифугирование цельной крови при 2000 об./мин. в течение 20 минут, затем сыворотку переносили в пробирку меньшего объема для исследования.

Исследование состава жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов (с их предварительным выделением) проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии – ГХ/МС системы на основе трех квадруполов Agilent 7000B (США). Концентрации жирных кислот выражали в относительных процентах. Предел обнаружения жирной кислоты ~1 мкг на образец. Кроме содержания отдельных ЖК, определяли суммарное содержание насыщенных, ненасыщенных, полиненасыщенных (ПНЖК), омега-3 ПНЖК, омега-6 ПНЖК, их соотношения [19]. Подробное описание пробоподготовки для определения состава жирных кислот представлено в работе [20].

Всем пациентам и лицам группы сравнения было проведено исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов *методом диэлектрофореза* с помощью оптической системы детекции клеток (автоматизированной специализированной установки) в частотном диапазоне от 5×10^4 до 10^6 МГц. Особенности конструкции и проведение измерений на установке, подготовка взвесей эритроцитов для проведения исследования подробно описаны в монографии [21]. В ходе измерений оценивали средний диаметр эритроцитов (м), диаметр клеток на разных частотах электрического поля (м), доли дискоцитов, сфероцитов, деформированных клеток (%), поляризуемость клеток на разных частотах диапазона (м^3), относительную поляризуемость (соотношение величины показателя на 10^6 Гц к 10^5 Гц), обобщенные показатели жесткости (Н/м), вязкости (Па·с), электропроводность мембран (См/м), индексы деструкции (%) и агрегации (усл. ед.) (на разных частотах диапазона), амплитуду деформации эритроцитов на частоте 10^6 Гц (м), степень деформации клеток на частоте 5×10^5 Гц (%), емкость мембран эритроцитов (Ф), скорость движения клеток к электродам (мкм/с), положение равновесной частоты (Гц), величину дипольного момента (Кл·м). Для распознавания образа клеток и компьютерной обработки данных использовали пакет оригинальных программ CELLFIND. Ошибка воспроизводимости метода составила 7–12%.

Статистическая обработка. При построении комбинированных моделей использованы методы машинного обучения. Основные результаты, получены с использованием метода градиентного бустинга (библиотека CatBoost, язык

программирования Python). Для интерпретации полученных моделей и оценки степени вклада параметров в их состав был использован метод построения SHAP-диаграмм [22].

Для построения диагностических моделей были созданы графики SHAP в исследуемых парах групп

пациентов «группа сравнения – группа пациентов с аденоматозными полипами», «группа сравнения – пациенты с 1–2 стадиями КРР», «группа пациентов с полипами – группа с 1–2 стадиями КРР». Диагностическая точность полученных моделей оценивалась с помощью ROC-анализа.

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании для диагностических целей предложено использовать комбинированные модели, предполагающие включение наиболее значимых для различения между группами уровней электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в сочетании с содержанием жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов. В проведенных ранее работах показано, что совокупность электрических и вязкоупругих показателей эритроцитов позволили дифференцировать пациентов с КРР от здоровых лиц с AUC 0,953, чувствительностью 0,967, специфичностью 0,914 [14]; модель, включающая уровни жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови, обеспечила AUC 0,916, чувствительностью 0,950, специфичностью 0,900 для различения 1–2 стадий КРР от здоровых лиц [17]. Диагностическая точность различения пациентов с ранним колоректальным раком от лиц с предраком; больных с аденоматозными полипами от здоровых лиц при использовании только структурно-функциональных параметров эритроцитов или только уровней жирных кислот с созданием линейных регрессионных моделей оказалась недостаточной (от 0,5 до 0,65 по основным критериям оценки качества моделей).

Поскольку отдельное рассмотрение уровней жирных кислот и вязкоупругих параметров эритроцитов в качестве составляющих диагностических панелей показало наличие ряда ограничений по диагностической точности [13, 14], были созданы пилотные комбинированные модели (с проверкой не на всем множестве, а на проверочном), включающие электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов и уровни жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови, для различения следующих пар групп «здоровые лица – пациенты с аденоматозными полипами», «здоровые лица – пациенты с 1–2 стадиями КРР», «пациенты с полипами – 1–2 стадии КРР». На рисунке 1 (на цветной вклейке в журнал) представлены как степень вклада показателей в дифференцирование между группами, так и сила связей, а также характер влияния (негативный или позитивный) в процессе различения.

Как следует из данных рисунка 1, являющего результатом комплексной статистической обработки на проверочном множестве с использованием графика SHAP, в комбинированной модели для различения здоровых лиц от пациентов с аденоматозными полипами оказались значимыми следующие показатели: диаметр эритроцитов на частоте 10^6 Гц, доля деформированных клеток, обобщенный показатель жесткости, амплитуда деформации клеток на частоте 10^6 Гц, скорость движения эритроцитов к электродам, электропроводность клеток, уровень арахидоновой кислоты, индекс агрегации на

частоте 5×10^4 Гц, поляризуемость на частоте 10^6 Гц, суммарное содержание двух омега-3 ПНЖК – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой и уровень докозатетраеновой омега-6 ЖК. Значимость ряда параметров эритроцитов, отражающих их морфологию – диаметр, доля деформированных клеток, поляризуемость; поверхностный заряд – скорость движения клеток к электродам, индекс агрегации; вязкоупругие характеристики – амплитуда деформации, обобщенная жесткость, а также состояние мембран – электропроводность – свидетельствуют о том, что уже на уровне предрака (аденоматозных полипов) изменяется метаболический, цитокиновый «паттерн», что отражают измененные структурно-функциональные характеристики эритроцитов [23]. Значимость роли омега-6 арахидоновой кислоты связано с ее метаболизмом с синтезом таких эйкозаноидов, как простагландин E2, тромбоксан A2, лейкотриен B4 и простаглицлины, которые обычно связывают с воспалением, канцерогенезом, ангиогенезом, клеточной пролиферацией и ингибированием апоптоза [24, 25]. Предполагается, что каскад арахидоновой кислоты играет ключевую роль в развитии колоректального рака. COX-2, ключевой провоспалительный фермент, является ответственным за образование простагландинов из арахидоновой кислоты и способствует прогрессированию КРР [26]. Более того, известно, что COX-2 чрезмерно экспрессирован в большей части случаев предрака, КРР и воспалительных заболеваний кишечника. Противоречивое влияние омега-3 и омега-6 ПНЖК в развитии КРР может быть обусловлено их различной ролью в зависимости от уровня в составе мембранных фосфолипидов. Исследования показали, что омега-3 ПНЖК в мембране могут конкурировать с омега-6 ПНЖК в качестве субстратов ферментов циклооксигеназы и липоксигеназы. Они также могут уменьшить продукцию производных омега-6 – эйкозаноидов, таких как PGE2, которая требуется для нормальной функции Т-клеток, однако при высокой концентрации омега-3 их эффект будет иммуносупрессивным. Высокие уровни омега-3 ПНЖК нарушают липидные «плоты» с последующим изменением белковой композиции липидного слоя внутренней части мембраны и ингибирует реакции Т-клеток. Кроме того, ROS, которые являются клеточными последствиями окислительного стресса, могут вызвать окисление ДНК, что приводит к повреждению всех четырех оснований в молекуле дезоксирибозы, вызывая появление генетических мутаций и инициирование колоректального канцерогенеза [27]. Вероятно, этими обстоятельствами определяется значимость полиненасыщенных омега-3 и омега-6 жирных кислот

Таблица 1.
Характеристики параметров диагностической точности комбинированных моделей

Модель	Группа "negative"	Группа "positive"	Диагностическая точность	Специфичность	Чувствительность	AUC
M1	Группа с аденоматозными полипами	Группа сравнения	1,00	1,00	1,00	1,00
M2	Группа с 1–2 стадиями KPP	Группа сравнения	1,00	1,00	1,00	1,00
M3	Группа с 1–2 стадиями KPP	Группа с аденоматозными полипами	0,944	1,00	0,92	0,98

уже на уровне предрака – аденоматозных полипов в созданной комбинированной модели.

В различении пациентов с 1–2 стадиями KPP от здоровых лиц (рисунок 2 Б) наиболее значимым оказался вклад следующих показателей: электропроводность, емкость клеток, эритроцитарный уровень пальмитолеиновой C16:1;9 ЖК, положение равновесной частоты, обобщенный показатель жесткости, амплитуда деформации клеток на частоте 10^6 Гц, степень деформации клеток на частоте 5×10^5 Гц, величина дипольного момента, суммарное содержание сывороточных насыщенных ЖК, доля деформированных клеток, сывороточные уровни миристиновой, пальмитиновой ЖК, скорость движения эритроцитов к электродам, уровень докозапентаеновой C22:5 n-3 в сыворотке крови.

Следует заметить, что для различения раннего KPP от здоровых оказались значимыми параметры эритроцитов, отражающие структуру их мембран, наряду с показателями, отражающими способность клеток к деформации. Одним из возможных объяснений изменения данных показателей эритроцитов при раннем KPP может быть сбой работы специфического белка ATF6, влияющего на клеточные мембраны, что приводит к инициации клеточного стресса и запуску канцерогенеза [28]. В исследовании Li Y. et al. показано, что целый ряд параметров эритроцитов, тесно связанных с их морфологией и способностью к деформации, включая средний корпускулярный объем клеток, содержание гемоглобина в эритроците, распределение клеток по размеру, оказались ассоциированы с прогнозом, выживаемостью при KPP [29]. Роль насыщенных жирных кислот в различении KPP 1–2 степени от здоровых лиц определяется рядом обстоятельств. Снижение насыщенных ЖК происходит в результате их расхода в процессе ацилирования, посттрансляционной модификации секретируемых сигнальных белков Hedgehog (Hh), Wnt, что приводит к значительному возрастанию активности последних с последующим влиянием на пролиферацию, дифференциацию и миграцию клеток [30]. Расходование миристиновой кислоты происходит и для синтеза фермента N-миристоилтрансферазы, необходимого для работы антиоксиданта FSP1, который защищает раковые клетки от ферроптоза (гибели клеток в присутствии железа из-за разрушения липидов в составе мембраны), что обеспечивает устойчивость опухолевых клеток [31]. Очевидно, вносит вклад и повышенная активность фермента стеарил-КоА-десатуразы-1 (жирный ацил- Δ^9 -десатурирующий фермент),

который превращает насыщенные жирные кислоты в мононенасыщенные жирные кислоты [32]. Вклад стеарил-КоА-десатуразы в распространение клеток рака зависит от мононенасыщенных ЖК (МНЖК) (в том числе, пальмитолеиновой), подавляющих передачу сигналов PTEN/Akt и регулирующего эпителиально-мезенхимальный переход. PTEN, классический ген-супрессор опухолей, является наиболее важным негативным регулятором сигнального пути PI3K/Akt [33]. Показано, что потеря функции PTEN способствует прогрессированию KPP. Снижение уровня МНЖК по данным настоящего исследования может быть обусловлено их избыточным расходом в связи с подавлением сигнальных путей PI3K/Akt [34].

Дифференцирование пациентов с 1–2 стадиями KPP от больных с аденоматозными полипами (рисунок 2 В) реализовано при использовании в пилотной модели величин диаметра эритроцитов на разных частотах электрического поля, уровни докодиеновой омега-6 ЖК в мембранах эритроцитов, доли дискоцитарных форм, содержания стеариновой ЖК в эритроцитах, сывороточного уровня пальмитолеиновой C16:1;9 ЖК, суммарное содержание насыщенных ЖК, индексы агрегации на низких частотах НПЭП, уровень пентадекановой ЖК в мембранах эритроцитов, сывороточное содержание стеариновой ЖК и поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц.

В различении предрака и 1–2 стадий KPP оказались существенными такие параметры, как размеры клеток, их дискоцитарная форма, способность к агрегации, тесно связанная с уровнем поверхностного заряда клеток, поляризуемость эритроцитов. Вышеописанные показатели клеток красной крови ассоциированы с уровнем внутриклеточных макроэргических соединений [35], что, вероятно, значимо для прогрессирования KPP. Роль насыщенных, мононенасыщенных, омега-6 полиненасыщенных ЖК в данной модели, возможно, определяется вышеописанными метаболическими путями, связанными с процессом канцерогенеза [36].

Применение этих комбинированных моделей позволило повысить диагностическую точность: для пары «здоровые против аденоматозных полипов» при проведении ROC-анализа AUC составила 1,0; для пары «здоровые против 1–2 стадии KPP» AUC также достигла 1,0; для пары «1–2 стадии KPP против полипов» AUC равна 0,98 (рисунок 2, таблица 1). Высокие результаты полученных значений диагностической точности, специфичности

и чувствительности объясняются малыми объемами проверочных выборок и вычислительной особенностью применяемых методов машинного обучения. Следует отметить, что построение данных пилотных моделей предполагало использование только проверочного множества в ходе статистической обработки, дальнейший анализ на всем множестве может привести к определенной модификации полученных результатов.

В проведенных нами ранее исследованиях построение SHAP-графиков на основе только электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов позволило достичь 100% диагностической точности при различении пациентов с аденоматозными полипами, ранними стадиями KPP от здоровых лиц, 98,7% точности – при дифференцировании пациентов с полипами от больных с ранними стадиями KPP [37], что сопоставимо с результатами настоящей работы при использовании комбинированных моделей. Комбинированные модели продемонстрировали преимущества по диагностической точности по сравнению с линейными регрессионными моделями с включением только электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов или только уровней жирных кислот (в модели, включающей только уровни жирных кислот AUC при различении 1–2 стадий KPP от здоровых лиц составила 0,916 против 1,0 в комби-

нированной модели, специфичность 0,9 против 1,0, чувствительность 0,95 против 1,0 в комбинированной модели) [13, 17].

Таким образом, применение комбинированных моделей, состоящих из электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов и уровней жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови, полученных при статистическом анализе на проверочном множестве с построением SHAP-диаграмм позволило достичь высокую диагностическую точность различения: для пары «здоровые обследуемые против пациенты с аденоматозными полипами» при проведении ROC-анализа AUC составила 1,0 (чувствительность 1,0, специфичность 1,0); для пары «здоровые обследуемые против пациенты с 1–2 стадиями KPP» AUC также достигла 1,0 (чувствительность 1,0, специфичность 1,0); для пары «пациенты с 1–2 стадиями KPP против пациенты с аденоматозными полипами» AUC равна 0,98 (чувствительность 0,92, специфичность 1,0).

Использование комбинированных моделей с построением SHAP-диаграмм обеспечило повышение диагностической точности в различении раннего колоректального рака от здоровых лиц по сравнению с линейными регрессионными моделями, включающими только уровни жирных кислот (AUC – с 0,916 до 1,0; специфичности – с 0,9 до 1,0; чувствительности – с 0,95 до 1,0).

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», Рег. № 122031700094–5.

Work funding

The work was carried out within the framework of the topic of the state assignment “Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”, Reg. No. 122031700094–5.

Литература | References

1. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Siegel R. L., Fedewa S. A., Anderson W. F., et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974–2013. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(8): djw322. doi: 10.1093/jnci/djw322.
3. Cronin K. A., Lake A. J., Scott S., et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: national cancer statistics. *Cancer.* 2018;124(13):2785–2800. doi: 10.1002/cncr.31551.
4. Araghi M., Soerjomataram I., Jenkins M., et al. Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *Int J Cancer.* 2019;144(12):2992–3000. doi: 10.1002/ijc.32055.
5. Rex D. K., Boland C. R., Dominitz J. A., et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2017;153(1):307–323. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.013.
6. US preventive services task force, Bibbins-Domingo K., Grossman D. C., Curry S. J., et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2016;315(23):2564–2575. doi: 10.1001/jama.2016.5989.
7. Wolf A. M. D., Fontham E. T. H., Church T. R., et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250–281. doi: 10.3322/caac.21457.
8. Araghi M., Fidler M. M., Arnold M., et al. The future burden of colorectal cancer among US blacks and whites. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(7):791–793. doi: 10.1093/jnci/djx287.
9. Carethers J. M. Screening for colorectal cancer in African Americans: determinants and rationale for an earlier age to commence screening. *Dig Dis Sci.* 2015;60(3):711–21. doi: 10.1007/s10620-014-3443-5.
10. Sineshaw H. M., Ng K., Flanders W. D., et al. Factors that contribute to differences in survival of black vs

- white patients with colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2018;154(4):906–915.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.005.
11. Fedewa S. A., Flanders W. D., Ward K. C., et al. Racial and ethnic disparities in interval colorectal cancer incidence: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2017;166(12):857–866. doi: 10.7326/M16–1154.
 12. Bresalier R. S., Grady W. M., Markowitz S. D., et al. Biomarkers for early detection of colorectal cancer: the early detection research network, a framework for clinical translation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(12):2431–2440. doi: 10.1158/1055–9965.EPI-20-0234.
 13. Prudnikova Ya. I., Kruchinina M. V., Gromov A. A., et al. Diagnostics of colorectal cancer: possibilities of pilot models based on electrical and viscoelastic characteristics red blood cells. Collection of materials of the section of young scientists of the Russian scientific and practical conference dedicated to the 40th anniversary of the Research Institute of Oncology of the Tomsk NIMC “Fundamental and clinical Oncology: achievements and prospects of development” edited by E. L. Choinzonov, N. V. Cherdyntseva, V. I. Chernov. Tomsk: Publishing House Vol. un-ta, 2019: 186–190. (in Russ.)
 Прудникова Я. И., Кручинина М. В., Громов А. А., и соавт. Диагностика колоректального рака: возможности пилотных моделей на основе электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов. Сборник материалов секции молодых ученых Российской научно-практической конференции, посвященной 40-летию НИИ онкологии Томского НИМЦ «Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития» под ред. Е. Л. Чойнзона, Н. В. Чердынцевой, В. И. Чернова. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2019: 186–190.
 14. Kruchinina M. V., Prudnikova Ya. I., Gromov A. A., et al. New opportunities for colorectal cancer diagnostics using an optical cell detection system based on dielectrophoresis. *Optics and Spectroscopy*. 2019; 126 (5): 652–657. (In Russ.) doi: 10.21883/000000000000.
 Кручинина М. В., Прудникова Я. И., Громов А. А., и соавт. Новые возможности диагностики колоректального рака с помощью оптической системы детекции клеток на основе диэлектрфореза. *Оптика и спектроскопия*. 2019; 126 (5): 652–657. doi: 10.21883/000000000000.
 15. Kruchinina M. V., Kruchinin V. N., Prudnikova Ya. I. et al. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membranes and serum of patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(2):50–61. (In Russ.) doi: 10.17650/2313–805X-2018–5–2–50–61.
 Кручинина М. В., Кручинин В. Н., Прудникова Я. И., и соавт. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(2):50–61. doi: 10.17650/2313–805X-2018–5–2–50–61.
 16. Kruchinina M. V., Osipenko M. F., Kruchinin V. N., et al. Feature of composition of fatty acids of erythrocyte membranes in patients with colorectal cancer of different stages. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(7):102–111. (In Russ.)
 Кручинина М. В., Осипенко М. Ф., Кручинин В. Н., и соавт. Особенности состава жирных кислот мембран эритроцитов у пациентов с колоректальным раком различных стадий. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(7):102–111.
 17. Kruchinina M. V., Kruchinin V. N., Gromov A. A., et al. Fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum as biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Siberian journal of oncology*. 2022;21(2):65–80. (In Russ.) doi: 10.21294/1814–4861–2022–21–2–65–80.
 Кручинина М. В., Кручинин В. Н., Громов А. А., и соавт. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови как биомаркеры для диагностики ранних стадий колоректального рака. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(2):65–80. doi: 10.21294/1814–4861–2022–21–2–65–80.
 18. Arab L., Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr*. 2002; 5: 865–871. doi: 10.1079/phn2002391
 19. Kang J. X., Wang J. A simplified method for analysis of polyunsaturated fatty acids. *BMC biochemistry*. 2005; 6: 5–13. doi: 10.1186/1471–2091–6–5
 20. Shashkov M. V., Sidelnikov V. N. Properties of columns with several pyridinium and imidazolium ionic liquid stationary phases. *Journal of chromatography A*. 2013; 1309: 56–63. doi: 10.1016/j.chroma.2013.08.030
 21. Generalov V. M., Kruchinina M. V., Durymanov A. G., et al. Dielectrophoresis in the diagnosis of infectious and non-infectious diseases. Novosibirsk: Publishing house “CERIS”. 2011. 172 p. (In Russ.)
 Генералов В. М., Кручинина М. В., Дурыманов А. Г., и соавт. Диэлектрфорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. Новосибирск: Изд-во «ЦЭРИС». 2011. 172 с.
 22. Slack D., Hilgard S., Jia E., et al. Fooling lime and shap: adversarial attacks on post hoc explanation methods. *AIES '20: Proceedings of the AAAI/ACM Conference on AI, Ethics, and Society*. 2020: 180–186. doi: 10.1145/3375627.3375830.
 23. Dielectrophoresis in biology and medicine: An educational and methodical manual / V. M. Generalov, M. V. Kruchinina, Gromov A. A., Shuvalov G. V. Novosibirsk: Publishing House of NSTU, 2017. 179 p. (In Russ.)
 Диэлектрфорез в биологии и медицине: Учеб.-метод пособие / В. М. Генералов, М. В. Кручинина, Громов А. А., Шувалов Г. В. Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2017. 179 с.
 24. May-Wilson S., Sud A., Law P. J., et al. Pro-inflammatory fatty acid profile and colorectal cancer risk: A Mendelian randomisation analysis. *European journal of cancer*. 2017. 84: 228–238. doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.034.
 25. Michalak A., Mosinska P., Fichna J. Polyunsaturated fatty acids and their derivatives: therapeutic value for inflammatory, functional gastrointestinal disorders, and colorectal cancer. *Frontiers in Pharmacology*. 2016. 7: 459–467. doi: 10.3389/fphar.2016.00459.
 26. Tae C. H., Kim S. E., Jung S. A., et al. Involvement of adiponectin in early stage of colorectal carcinogenesis. *BMC cancer*. 2014. 14: 811–819. doi: 10.1186/1471–2407–14–811.
 27. Ohmori H., Fujii K., Kadochi Y., et al. Elaidic acid, a trans-fatty acid, enhances the metastasis of colorectal cancer cells. *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. 2017. 84(3): 144–151. doi: 10.1159/000449205.
 28. Coleman O. I., Lobner E. M., Bierwirth S., et al. Activated ATF6 induces intestinal dysbiosis and innate immune response to promote colorectal tumorigenesis. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1539–1552.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.028.
 29. Li Y., Wu H., Xing C., et al. Prognostic evaluation of colorectal cancer using three new comprehensive indexes related to infection, anemia and coagulation derived

- from peripheral blood. *J Cancer*. 2020;11(13):3834–3845. doi: 10.7150/jca.42409.
30. Ghuman S., Van Hemelrijck M., Garmo H., et al. Serum inflammatory markers and colorectal cancer risk and survival. *British journal of cancer*. 2017. 116(10): 1358–1365. doi: 10.1038/bjc.2017.96.
 31. Han S., Schroeder E. A., Silva-Garcia C.G., et al. Mono-unsaturated fatty acids link H3K4me3 modifiers to *C. elegans* lifespan. *Nature*. 2017. 544(7649): 185–190. doi: 10.1038/nature21686.
 32. Shashkov M. V., Sidelnikov V. N. Properties of columns with several pyridinium and imidazolium ionic liquid stationary phases. *Journal of chromatography A*. 2013. 1309: 56–63. doi: 10.1016/j.chroma.2013.08.030.
 33. Kang J. X., Wang J. A simplified method for analysis of polyunsaturated fatty acids. *BMC biochemistry*. 2005. 6: 5–13. doi: 10.1186/1471-2091-6-5.
 34. Zhang P., Wen X., Gu F., et al. Role of serum polyunsaturated fatty acids in the development of colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):15900–9.
 35. Novitsky V. V., Ryazantseva N. V., Stepovaya E. A. Physiology and pathophysiology of erythrocyte. Tomsk: Tomsk Publishing House. un-ta, 2004. 202 p. (In Russ.)
 - Новицкий В. В., Рязанцева Н. В., Степовая Е. А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 2004. 202 с.
 36. La Vecchia S, Sebastián C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;98:63–70. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.05.018.
 37. Kruchinina M. V., Gromov A. A., Shcherbakova L. V., et al. Electric and viscoelastic parameters of erythrocytes in models for diagnostics of adenomatous polyps and stages of colorectal cancer in optical detection of cells in an inhomogeneous alternating electric field. *Optics and Spectroscopy*. 2021; 129(6): 684–697. (In Russ.) doi: 10.21883/OS.2021.06.50978.2–21.
- Кручинина М. В., Громов А. А., Щербаклова Л. В., и соавт. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов в моделях для диагностики аденоматозных полипов и стадий колоректального рака при оптической детекции клеток в неоднородном переменном электрическом поле. *Оптика и Спектроскопия*. 2021; 129(6): 684–697. doi: 10.21883/OS.2021.06.50978.2–21.

К статье

Диагностика раннего колоректального рака с помощью SHAP-диаграмм комбинированных моделей электро- вязкоупругих параметров эритроцитов и уровня жирных кислот их мембран (стр. 19–27)

To article

Diagnosis of early colorectal cancer using SHAP diagrams of combined models of electroviscoelastic parameters of erythrocytes and the level of fatty acids in their membranes (p. 19–27)

Рисунок 1.

SHAP-диаграммы с оценкой степени значимости вклада параметров разработанных комбинированных моделей, в составе которых используются электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, уровни жирных кислот сыворотки крови и мембран эритроцитов для различения (сверху вниз):

- А. здоровых лиц от пациентов с аденоматозными полипами;
Б. здоровых лиц от пациентов с 1–2 стадиями КРР;
В. пациентов с полипами от пациентов с 1–2 стадиями КРР

Пояснение к рисунку 1:

Параметры модели ранжируются сверху вниз в порядке убывания важности вклада в целевую переменную (negative или positive класс). Вклад параметров модели в целевую переменную разделяется центральной вертикальной линией и соответствует нулевому значению (без явной выраженности в диагностируемые классы), слева negative класс (отрицательные значения до «-1»), справа – positive (положительные значения до 1). Значения признаков: чем краснее точки, тем большее значение имеет признак в этой точке. Количество точек наблюдения на интервалах значений соответствует распределению значений для признаков negative и positive классов.

Figure 1.

SHAP diagrams with an assessment of the degree of significance of the contribution of the parameters of the developed combined models, which use electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes, serum fatty acid levels and erythrocyte membranes to distinguish (from top to bottom):

- A. healthy individuals from patients with adenomatous polyps;
B. healthy individuals from patients with 1–2 stages of CRC;
C. patients with polyps from patients with 1–2 stages of CRC

Explanation of Figure 1:

The model parameters are ranked from top to bottom in descending order of importance of the contribution to the target variable (negative or positive class). The contribution of the model parameters to the target variable is separated by a central vertical line and corresponds to a zero value (without explicit expression in the diagnosed classes), on the left negative class (negative values up to “-1”), on the right positive (positive values up to 1). Feature values: The redder the dots, the more important the feature at this point is. The number of observation points on the value intervals corresponds to the distribution of values for the negative and positive class attributes.

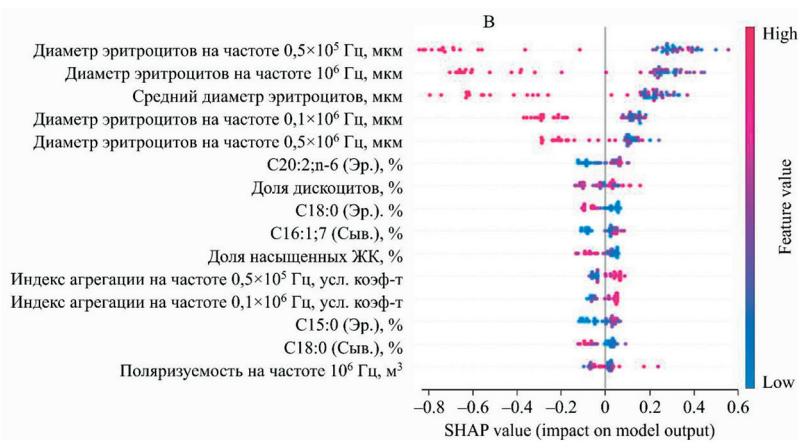
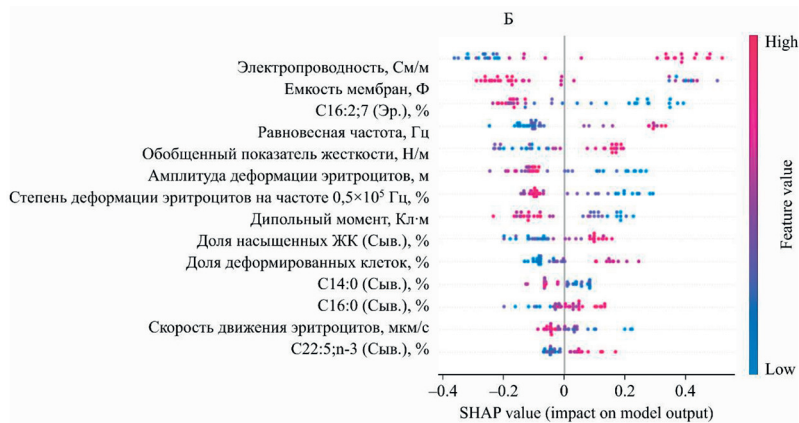
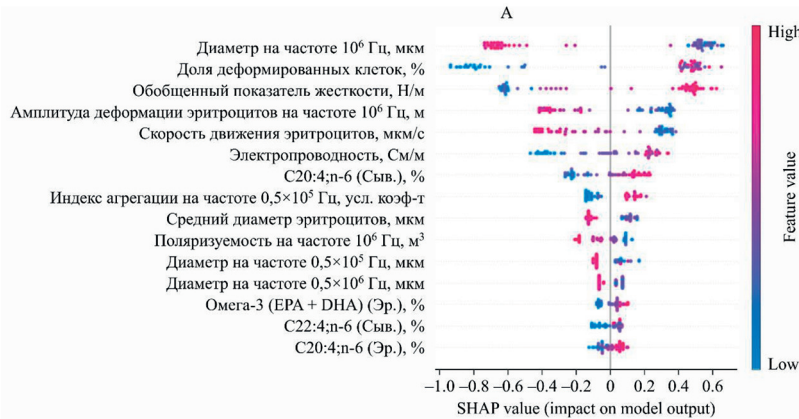


Рисунок 2.

ROC кривые для комбинированных моделей (вязкоупругие параметры эритроцитов + уровни жирных кислот), значимых для различения здоровых лиц от пациентов с аденоматозными полипами, от больных с 1–2 стадиями КРР, между пациентами с аденоматозными полипами и 1–2 стадиями КРР.

Figure 2.

ROC curves for combined models (viscoelastic parameters of erythrocytes + fatty acid levels), significant for distinguishing healthy individuals from patients with adenomatous polyps, from patients with 1–2 stages of CRC, between patients with adenomatous polyps and 1–2 stages of CRC.

