

УДК 614.2 + 303.4

¹Айнур ОРАЗАСВА, ¹Джамалбек ТУСУПОВ, ²Сергій ПАВЛОВ,
²Сергій Тимчик, ³Наталія САВІНА, ²Олександр БЕЗКРЕВНИЙ

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ГЕНОТИПУ ХВОРИХ РМЗ ПО BRCA1 І TP53 І ГІСТОЛОГІЧНОГО ТИПУ ПУХЛИНИ НА ОСНОВІ МЕТОДУ МНОЖИННОЇ РЕГРЕСІЇ

¹*L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan*

²*Вінницький національний технічний університет*

³*Національний університ водного господарства та природокористування*

Анотація. У статті проведено аналіз зростання захворюваності на РМЗ, що особливо чітко проявився в останні два десятиліття, вимагає особливого залучення всіх фахівців і дослідників у цьому напрямку. Виявлення хворих зі спадковими формами РМЗ дозволяє формувати стратегії ранньої діагностики, профілактики та лікування. В результаті проведеного аналізу отримано рівняння множинної регресії. Статистична значущість рівняння перевірена за допомогою коефіцієнта детермінації та критерію Фішера. Швидка діагностика повинна поєднуватись з ефективним лікуванням раку, для якого у багатьох випадках потрібна спеціалізована онкологічна допомога певного рівня. Завдяки створенню централізованих служб в онкологічних закладах або лікарнях, які використовують як модель все, що стосується раку молочної залози, лікування раку молочної залози може бути оптимізовано при одночасному поліпшенні лікування інших видів раку.

Ключові слова: множинна регресія, статистична значущість рівняння, рання діагностика, рак молочної залози, генотип хворих на РМЗ

DOI: 10.31649/1681-7893-2021-41-1-59-68

Актуальність. У сучасних умовах рак молочної залози (РМЗ) є найбільш загально поширеним новоутворенням в жіночій популяції практично всіх країн світу. У 2020 році рак молочної залози був діагностований у 2,3 мільйона жінок, при цьому у світі було зареєстровано 685 000 випадків смерті від цієї хвороби. За даними ВООЗ на кінець 2020 р., живими залишалися 7,8 мільйона жінок, у яких за останні п'ять років був діагностований рак молочної залози, а це означає, що даний вид раку є найпоширенішим онкологічним захворюванням у світі. Число втрачених років здорового життя (DALYs) жінок із цим діагнозом у світі перевищує аналогічний показник щодо будь-якого іншого виду раку у жінок. Рак молочної залози зустрічається у всіх країнах світу у жінок будь-якого віку після досягнення статевої зрілості, однак у старшому віці рівень захворюваності зростає [1,2,3].

РМЗ є найбільш часто зустрічається онкопатологією у жінок та в республіці Казахстан [4,5,6]. Загалом у 2018 році було зареєстровано понад 2 мільйони нових випадків [4]. У Казахстані в 2016 році було виявлено 4653 нових випадків РМЗ, понад 33000 тисяч жінок із раком молочної залози перебувають на обліку в онкологів. У Казахстані рак молочної залози у структурі смерті від злоякісних новоутворень посідає третє місце [5,6].

Показники смертності від раку молочної залози в період з 1930-х до 1970-х років практично не змінювалися. Підвищення виживання почалося в 1980-ті рр. у країнах, у яких були програми раннього виявлення разом із різними методами лікування з метою викорінення інвазивного раку молочної залози [1,5,6,7].

Постановка проблеми. Лікування раку молочної залози може бути високоефективним, особливо у тому випадку, коли хворобу вдається виявити на ранній стадії. Лікування раку молочної залози часто є комбінованим, що включає хірургічну операцію з видалення пухлини, променеву терапію та медикаментозне лікування (гормональну терапію, хіміотерапію та/або таргетну біологічну терапію), які спрямовані на лікування мікроскопічних форм раку, що поширилися по кровотоку. Такий підхід до лікування, що дозволяє запобігти розростанню та поширенню пухлини, рятує життя [1,2,5,6].

Певні успадковані високо пенетрантні мутації в генах значно збільшують ризик розвитку раку молочної залози, причому найдомінантнішими є мутації в генах BRCA1, BRCA2 і PALB-2 [1,3,7,8,12]. Якщо у жінки виявлені мутації у цих головних генах їй слід задуматися про стратегії зниження ризику,

наприклад, про хірургічну операцію з видалення обох молочних залоз. Сам розгляд можливості проведення такої вкрай інвазивної процедури стосується лише дуже обмеженої кількості жінок, причому необхідно провести ретельну оцінку такого підходу, зважаючи на всі можливі альтернативні методи та уникаючи поспішності у прийнятті рішення [1,2,5,6,7].

Використання моделей прогнозування у сучасній практичній медицині є одним із перспективних напрямків [1]. Передбачення ризику розвитку раку молочної залози шляхом впливу поліморфізмів генів BRCA1 та TP53 та їх поєднань на клінічний перебіг та ранні результати лікування хворих на РМЗ дає можливість для об'єктивної оцінки ефективності або недоліків обраного протоколу лікування, що дуже важливо для покращення якості лікування за даною патологією [9,10, 11, 13,15].

Мета дослідження. Розробити модель взаємозв'язку генотипу хворих на РМЗ по BRCA1 та TP53 та гістологічного типу пухлини у загальній групі на основі методу множинної регресії.

Метод.

З аналізу літературних джерел можна дійти невтішного висновку, що використання лінійного регресійного аналізу дозволяє прогнозувати значення залежної змінної за відомими значеннями однієї чи кількох змінних-предикторів. Але однією з ключових умов, необхідні виконання лінійного регресійного аналізу, є кількісний, а точніше інтервальний характер залежної змінної. У той же час, існує безліч ситуацій, коли змінна відгуку, значення якої ми хотіли б передбачити на підставі тих чи інших предикторів, є бінарною (дихотомічною) [11,17].

У цих ситуаціях логістичний регресійний аналіз є аналізом вибору. Множинний логістичний регресійний аналіз можливість аналізувати взаємозв'язок між бінарною змінною відгуком (залежною змінною) та будь-якими, кількісними чи якісними, змінними-предикторами (незалежними змінними); дозволяє прогнозувати, до якої із двох груп належить досліджуваний випадок залежно від відомих значень змінних-предикторів. Таким чином, логістична регресія - це та ж множинна регресія з тією лише різницею, що залежна змінна категоріальна, а незалежні змінні можуть бути будь-якими [11,17].

Рівняння множинної регресії може бути представлено у вигляді:

$$Y = f(\beta, X) + \varepsilon$$

де $X = X(X_1, X_2, \dots, X_m)$ - вектор незалежних (пояснюючих) змінних; β - вектор параметрів (що підлягають визначенню); ε - випадкова помилка (відхилення); Y - залежна (що пояснюється) змінна.

Теоретичне лінійне рівняння множинної регресії має вигляд:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m + \varepsilon$$

β_0 - вільний член, що визначає значення Y , у випадку, коли всі змінні, що пояснюються X_j дорівнюють 0.

Для виконання множинного лінійного регресійного аналізу потрібне дотримання цілого ряду умов:

- Математичне очікування випадкового відхилення ε_i дорівнює 0 для всіх спостережень ($M(\varepsilon_i) = 0$).
- Гомоскедастичність (постійність дисперсій відхилень). Дисперсія випадкових відхилень ε_i постійна: $D(\varepsilon_i) = D(\varepsilon_j) = S^2$ для будь-яких i та j .
- Відсутність автокореляції.
- Бажаний результат у залежній змінній має бути закодований одиницею, тому що в логістичній регресії ймовірність виникнення події приймається за одиницю ($P(Y=1)$);
- Незалежність спостережень;
- відсутність мультиколінеарності, тобто. ситуацій, коли незалежні змінні сильно корелюють між собою ($r > 0,9$);
- Випадкове відхилення має бути незалежно від пояснюючих змінних: $Y_{\varepsilon_{ixi}} = 0$.
- Модель є лінійною щодо параметрів.
- Помилки ε_i мають нормальний розподіл. Виконаність цієї передумови важлива для перевірки статистичних гіпотез та побудови довірчих інтервалів.

Емпіричне рівняння множинної регресії представимо у вигляді:

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_1 X_1 + \dots + b_m X_m + e$$

Тут b_0, b_1, \dots, b_m - оцінки теоретичних значень $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_m$ коефіцієнтів регресії (емпіричні коефіцієнти регресії); e - оцінка відхилення ϵ .

При виконанні передумов МНК щодо помилок ϵ_i , оцінки b_0, b_1, \dots, b_m параметрів $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_m$ множинної лінійної регресії за МНК є незміщеними, ефективними та заможними (тобто BLUE-оцінками).

Методика та аналіз результатів.

Сімейна історія раку молочної залози збільшує ризик розвитку цього захворювання, однак у більшості жінок з діагностованим раком молочної залози немає відомостей про факти захворювання на цей вид раку близьких родичів. Відсутність підтвердженої сімейної історії раку молочної залози необов'язково означає, що жінка наражається на менший ризик.

Стратегії, спрямовані на поліпшення підсумкових результатів лікування раку молочної залози, залежать від корінного зміцнення системи охорони здоров'я з метою застосування тих методів лікування, ефективність яких вже доведена. Вони також мають велике значення для ведення інших онкологічних та неонкологічних неінфекційних захворювань (НДЗ). Наприклад, важливо мати надійні механізми направлення пацієнтів із закладів первинної медико-санітарної допомоги до районних лікарень і далі – до спеціалізованих онкологічних центрів.

У таблиці 1 представлені дані про зв'язки виявлених мутацій у генах хворих на BRCA1 та TP53 з гістологічним типом РМЗ, що проживають у Сімейському регіоні Казахстану [12].

Таблиця 1 – Взаємозв'язки генотипу хворих на РМЗ по BRCA1 та TP53 та гістологічного типу пухлини у загальній групі

Форма РМЖ	Генотип							
	нет мутаций (n=75)		мутантный генотип BRCA1 (n=74)		мутантный генотип TP53 (n=30)		сочетания мутаций BRCA1 и TP53 (n=11)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Инфильтрирующий протоковый рак (n=134)	62	82,7	51	68,9	16	53,3	5	45,5
Медуллярный рак (n=13)	3	4,0	6	8,1	3	10,0	1	9,1
Папиллярный рак (n=10)	3	4,0	4	5,4	2	6,7	1	9,1
Инфильтрирующий дольковый рак (n=8)	3	4,0	2	2,7	3	10,0	0	0,0
Секреторный рак (n=8)	1	1,3	4	5,4	2	6,7	1	9,1
Плоскоклеточный рак (n=7)	0	0,0	3	4,1	2	6,7	2	18,2
Аденокистозный рак (n=6)	3	4,0	2	2,7	1	3,3	0	0,0
Тубулярный рак (n=4)	0	0,0	2	2,7	1	3,3	1	9,1

Визначимо вектор оцінок коефіцієнтів регресії. Згідно з методом найменших квадратів, вектор s виходить із виразу: $s = (X^T X)^{-1} X^T Y$.

1	82.7	68.9	53.3	45.5
1	4	8.1	10	9.1
1	4	5.4	6.7	9.1
1	4	2.7	10	0
1	1.3	5.4	6.7	9.1
1	0	4.1	6.7	18.2
1	4	2.7	3.3	0
1	0	2.7	3.3	9.1

Матриця Y

134
13
10
8
8
7
6
4

Матриця X^T

1	1	1	1	1	1	1	1
82.7	4	4	4	1.3	0	4	0
68.9	8.1	5.4	2.7	5.4	4.1	2.7	2.7
53.3	10	6.7	10	6.7	6.7	3.3	3.3
45.5	9.1	9.1	0	9.1	18.2	0	9.1

Перемножуємо матриці, (X^TX)

8	100	100	100	100.1
100	6904.98	5780.65	4536.62	3847.48
100	5780.65	4909.82	3898.02	3406.13
100	4536.62	3898.02	3197.34	2790.06
100.1	3847.48	3406.13	2790.06	2732.73

В матриці, (X^TX) число 8, що лежить на перетині 1-го рядка та 1-го стовпця, отримано як сума творів елементів 1-го рядка матриці X^T та 1-го стовбця матриці X.

Перемножаємо матриці, (X^TY)

190
11240.2
9512.4
7552.7
6542.9

Знаходимо зворотну матрицю $(X^T X)^{-1}$

0.9196	0.06595	0.02378	-0.1379	-0.01536
0.06595	0.04526	-0.06303	-0.00255	0.01503
0.02378	-0.06303	0.1104	-0.02295	-0.02627
-0.1379	-0.00255	-0.02295	0.03411	0.00242
-0.01536	0.01503	-0.02627	0.00242	0.01004

Вектор оцінок коефіцієнтів регресії дорівнює

$$Y(X) = (X^T X)^{-1} X^T Y$$

0.02114
0.7455
0.7506
0.2966
0.1055

Рівняння регресії (оцінка рівняння регресії)

$$Y = 0.02114 + 0.7455X_1 + 0.7506X_2 + 0.2966X_3 + 0.1055X_4$$

Інтерпретація коефіцієнтів регресії. Константа оцінює агрегований вплив інших (крім врахованих у моделі x_i) факторів на результат Y та означає, що Y при відсутності x_i склала б 0.02114.

Коефіцієнт b_1 вказує, що зі збільшенням x_1 на 1, Y збільшується на 0.7455. Коефіцієнт b_2 вказує, що зі збільшенням x_2 на 1, Y збільшується на 0.7506. Коефіцієнт b_3 вказує, що зі збільшенням x_3 на 1, Y збільшується на 0.2966. Коефіцієнт b_4 вказує, що зі збільшенням x_4 на 1, Y збільшується на 0.1055.

Аналіз параметрів рівняння множинної регресії.

Перейдемо до статистичного аналізу отриманого рівняння регресії: перевірки значущості рівняння та його коефіцієнтів, дослідженню абсолютних та відносних помилок апроксимації.

Для незміщеної оцінки дисперсії виконаємо наступні обчислення:

незміщена помилка $\varepsilon = Y - Y(x) = Y - X*s$ (абсолютна помилка апроксимації)

Y	Y(x)	$\varepsilon = Y - Y(x)$	ε^2	$(Y - Y_{cp})^2$	$ \varepsilon : Y $
134	133.999	0.000658	0	12155.063	5.0E-6
13	13.009	-0.00907	8.2E-5	115.563	0.000698
10	10.004	-0.00375	1.4E-5	189.063	0.000375
8	7.995	0.00469	2.2E-5	248.063	0.000586
8	7.991	0.00906	8.2E-5	248.063	0.00113
7	7.006	-0.00635	4.0E-5	280.563	0.000907
6	6.008	-0.00841	7.1E-5	315.063	0.0014
4	3.987	0.0132	0.000174	390.063	0.00329
			0.000486	13941.5	0.0084

Середня помилка апроксимації

$$A = \frac{\sum |\varepsilon: Y|}{n} \cdot 100\% = \frac{0.0084}{8} \cdot 100\% = 0.1\%$$

Оцінка дисперсії дорівнює:

$$s_e^2 = (Y - Y(X))^T (Y - Y(X)) = 0.000486$$

Незміщена оцінка дисперсії дорівнює:

$$s^2 = \frac{1}{n - m - 1} \cdot s_e^2 = \frac{1}{8 - 4 - 1} \cdot 0.000486 = 0.000162$$

Оцінка середньоквадратичного відхилення (стандартна помилка для оцінки Y):

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{0.000162} = 0.0127$$

Знайдемо оцінку коварійної матриці вектору $k = S^2 \cdot (X^T X)^{-1}$

0.000149	1.1E-5	4.0E-6	-2.2 E-5	-2.0 E-6
1.1 E-5	7.0 E-6	-1.0 E-5	0	2.0 E-6
4.0 E-6	-1.0 E-5	1.8 E-5	-4.0 E-6	-4.0 E-6
-2.2 E-5	0	-4.0 E-6	6.0 E-6	0
-2.0 E-6	2.0 E-6	-4.0 E-6	0	2.0 E-6

Дисперсії параметрів моделі визначаються співвідношенням $S^2_i = K_{ii}$, тобто це елементи, що лежать на головній діагоналі

$$s_{b0} = \sqrt{0.000149} = 0.0122$$

$$s_{b1} = \sqrt{7.0 \cdot 10^{-6}} = 0.00271$$

$$s_{b2} = \sqrt{1.8 \cdot 10^{-5}} = 0.00423$$

$$s_{b3} = \sqrt{6.0 \cdot 10^{-6}} = 0.00235$$

$$s_{b4} = \sqrt{2.0 \cdot 10^{-6}} = 0.00127$$

Перевірка загальної якості рівняння множинної регресії.

Оцінка значущості рівняння множинної регресії здійснюється шляхом перевірки гіпотези про рівність нулю коефіцієнт детермінації розрахованого за даними генеральної сукупності: R^2 или $b_1 = b_2 = \dots = b_m = 0$ (Гіпотеза про незначущість рівняння регресії, розрахованого за даними генеральної сукупності).

Для її перевірки використовують F-критерій Фішера.

При цьому обчислюють фактичне (спостерігається) значення F-критерію через коефіцієнт детермінації R^2 , розрахований за даними конкретного спостереження.

По таблицях розподілу Фішера-Снідкорр знаходять критичне значення F-критерію ($F_{кр}$). Для цього задаються рівнем значущості α (зазвичай його беруть рівним 0,05) та двома числами ступенів свободи $k_1=m$ и $k_2=n-m-1$.

F-статистика. Критерій Фішера.

$$R^2 = 1 - \frac{s_e^2}{\sum (y_i - \bar{y})^2} = 1 - \frac{0.000486}{13941.5} = 1$$

Перевіримо гіпотезу про загальну значущість - гіпотезу про одночасну рівність нулю всіх коефіцієнтів регресії при пояснюючих змінних:

$$H_0: R^2 = 0; \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_m = 0.$$

$$H_1: R^2 \neq 0.$$

Перевірка цієї гіпотези здійснюється за допомогою F-статистики розподілу Фішера (правобічна перевірка).

Якщо $F < F_{кр} = F_{\alpha; n-m-1}$, то немає підстав для відхилення гіпотези H_0 .

$$F = \frac{R^2}{1 - R^2} \cdot \frac{n - m - 1}{m} = \frac{1}{1 - 1} \cdot \frac{8 - 4 - 1}{4} = 21533857.156$$

Табличне значення при степенях свободи $k_1 = 4$ и $k_2 = n - m - 1 = 8 - 4 - 1 = 3$,
 $k_p(4;3) = 9.12$

Оскільки фактичне значення $F > F_{kp}$, то коефіцієнт детермінації статистично значущий і рівняння регресії статистично надійне (тобто коефіцієнти b_i спільно значимі).

Приблизно в половині випадків рак молочної залози вражає жінок, у яких немає будь-якого фактора ризику розвитку раку молочної залози, що піддається визначенню, за винятком статевої приналежності (жінки) і віку (старше 40 років). Деякі фактори збільшують ризик розвитку раку молочної залози, наприклад, таких факторів відноситься збільшення віку, ожиріння, шкідливе вживання алкоголю, сімейна історія раку молочної залози, що відзначалося в минулому вплив радіації, репродуктивна історія (наприклад, вік початку менструацій і вік першої вагітності), вживання тютюну та гормональна терапія в період постменопаузи [12].

Поведінкові моделі та відповідні заходи, що знижують ризик розвитку раку молочної залози, включають:

- тривале грудне вигодовування;
- регулярна фізична активність;
- контроль ваги;
- недопущення шкідливого вживання алкоголю;
- запобігання впливу тютюнового диму;
- відмова від тривалого використання гормонів;
- запобігання надмірному впливу радіації.

На жаль, навіть якби всі фактори ризику, що потенційно піддаються зміні, можна було контролювати, це зменшило б ризик розвитку раку молочної залози не більше ніж на 30%.

Статева приналежність (жіноча стать) є найсерйознішим фактором ризику розвитку раку грудей. На обличчя чоловічої статі припадає приблизно 0,5-1% всіх випадків раку грудей. Лікування раку грудної залози у чоловіків проводиться відповідно до тих самих принципів ведення захворювання, що і у разі раку молочної залози у жінок.

Висновки

- Зростання захворюваності на РМЗ, що особливо виразно проявилось в останні два десятиліття, вимагає особливого залучення всіх фахівців і дослідників у даному напрямку. Виявлення хворих із спадковими формами РМЗ дозволяє формувати стратегії ранньої діагностики, профілактики та лікування [15-27].
- Тому генетична консультація стає невід'ємною частиною діагностичного та профілактичного процесу в онкології. Таким чином, можливості медико-генетичного обстеження дозволяють у стислий термін виявити характеристики генетичних порушень, встановити діагноз, визначити ризики розвитку злоякісного новоутворення у обстеженого та його найближчих родичів [12].
- В результаті проведеного аналізу отримано рівняння множинної регресії: $Y = 0.02114 + 0.7455X_1 + 0.7506X_2 + 0.2966X_3 + 0.1055X_4$.
- Можлива інтерпретація параметрів моделі: збільшення X_1 (генотипу – немає мутацій) на 1 од. призводить до збільшення Y (форма РМЗ) в середньому на 0.745 од. збільшення X_2 (мутанний генотип BRCA1) на 1 од. призводить до збільшення Y (форма РМЗ) в середньому на 0.751 од. збільшення X_3 (мутанний генотип TP53) на 1 од. призводить до збільшення Y (форма РМЗ) в середньому на 0.297 од. збільшення X_4 (поєднання мутацій BRCA1 і TP53) на 1 од. призводить до збільшення Y (форма РМЗ) в середньому на 0.106 од.
- Статистична значущість рівняння перевірена за допомогою коефіцієнта детермінації та критерію Фішера. Встановлено, що у досліджуваній ситуації 100% загальної варіабельності Y пояснюється зміною факторів X_j .
- Швидка діагностика повинна поєднуватись з ефективним лікуванням раку, для якого у багатьох випадках потрібна спеціалізована онкологічна допомога певного рівня. Завдяки створенню централізованих служб в онкологічних закладах або лікарнях, які використовують як модель все,

що стосується раку молочної залози, лікування раку молочної залози може бути оптимізовано при одночасному поліпшенні лікування інших видів раку.

Література

1. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24(10): 1495-506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26359465>.
2. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
3. Stoltenberg M, Spence D, Daubman BR, Greaves N, Edwards R, Bromfield B, et al. The central role of provider training in implementing resource-stratified guidelines for palliative care in low-income and middle-income countries: Lessons from the Jamaica Cancer Care and Research Institute in the Caribbean and Universidad Catolica in Latin America. *Cancer.* 2020; 126 Suppl 10: 2448-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348569>
4. www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/breast-cancer-statistics
5. https://www.rocche-kz.com/ru_KZ/Zaboljevanija/Onkologija/Rak-molotchnoye-zhjeljezy.html
6. Кайдарова Д.Р., Чингисова Ж.К., Шатковская О.В., и соавт. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2016 год (статистические материалы). – Алматы, 2018.
7. www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/types-treatment
8. Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Dunstan Yataco JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer.* 2020; 126 Suppl 10: 2379-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348566>
9. Mutebi M, Anderson BO, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal G, Ali Z, et al. Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. *Cancer.* 2020; 126 Suppl 10: 2365-78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348571>
10. Velazquez Berumen A, Jimenez Moyao G, Rodriguez NM, Ilbawi AM, Migliore A, Shulman LN. Defining priority medical devices for cancer management: a WHO initiative. *Lancet Oncol.* 2018; 19(12): e709-e19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30507437>.
11. Екатерина Е. Шарашова, Камила К. Холматова, Мария А. Горбатова, Андрей М. Гржибовский. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS, *Наука и Здравоохранение, № 4, 2017. – С. 5-26.*
12. Апсаликов Б. А. Частота мутаций и влияние на клиническое течение генетических факторов ристка при семейном раке молочной железы, диссертация на соискание степени доктора философии (PhD), Республика Казахстан, Семей, 2016, С. 57-60.
13. Ilbawi AM, Velazquez-Berumen A. World Health Organization List of Priority Medical Devices for Cancer Management to Promote Universal Coverage. *Clin Lab Med.* 2018; 38(1): 151-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29412879>
14. McCormack V, McKenzie F, Foerster M, Zietsman A, Galukande M, Adisa C, et al. Breast cancer survival and survival gap apportionment in sub-Saharan Africa (ABC-DO): a prospective cohort study. *The Lancet Global health.* 2020; 8(9): e1203-e12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32827482>
15. Rositch AF, Unger-Saldana K, DeBoer RJ, Ng'ang'a A, Weiner BJ. The role of dissemination and implementation science in global breast cancer control programs: Frameworks, methods, and examples. *Cancer.* 2020; 126 Suppl 10: 2394-404. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348574>
16. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>.
17. A. P. Yastremskii, A. I. Izvin, A. G. Sannikov, S. D. Zakharov. Predicting the paratonsillar abscess development probability using logistic regression method, *Russian Otorhinolaryngology* 2019; 18; 2(99). P. 95-102.

18. Wójcik, W., Pavlov, S., Kalimoldayev, M. (2019). Information Technology in Medical Diagnostics II. London: Taylor & Francis Group, CRC Press, Balkema book. – 336 Pages, <https://doi.org/10.1201/9780429057618>. eBook ISBN 9780429057618.
19. Pavlov S. V. Information Technology in Medical Diagnostics //Waldemar Wójcik, Andrzej Smolarz, July 11, 2017 by CRC Press - 210 Pages. <https://doi.org/10.1201/9781315098050>. eBook ISBN 9781315098050.
20. Nataliia I. Zabolotna, Heorhii H. Okarskyi, Sergei V. Pavlov, Vladyslava V. Sholota, Olexander F. Turskyi, Zbigniew Omiotek, Saltanat Amirgaliyeva, Ulzhalgas Zhunissova, and Sandugash Orazalieva "ROC analysis of informativeness of mapping of the ellipticity distributions of blood plasma films laser images polarization in the evaluation of pathological changes in the breast", Proc. SPIE 11456, Optical Fibers and Their Applications 2020, 114560I (12 June 2020).
21. Volodymyr D. Mishalov, Viktor T. Bachinsky, Oleg Ya. Vanchuliak, Alina Y. Zavolovitch, Yuliya V. Sarkisova, Alexander G. Ushenko, Sergii V. Pavlov, and etc. "Jones matrix mapping of polycrystalline networks of layers of main types of amino acids", Proc. SPIE 11176, Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High-Energy Physics Experiments 2019, 1117606 (6 November
22. Pavlov S.V. The complex degree of coherence of the laser images of blood plasma and the diagnostics of oncological changes of human tissues // O.V. Dubolazov, A.G. Ushenko, S.V. Pavlov, and etc. // Information Technology in Medical Diagnostics II. CRC Press, Balkema book, 2019 Taylor & Francis Group, London, UK, PP. 185-194;
23. O.V. Dubolazov, A.G. Ushenko, Y.A. Ushenko, M.Yu. Sakhnovskiy, P.M. Grygoryshyn, N. Pavlyukovich, O.V. Pavlyukovich, V.T. Bachynskiy, S.V. Pavlov, V.D. Mishalov, Z. Omiotek & O. Mamyrbayev. Laser Müller matrix diagnostics of changes in the optical anisotropy of biological tissues/ Information Technology in Medical Diagnostics II. CRC Press, Balkema book, 2019 Taylor & Francis Group, London, UK, PP. 195-203;
24. Pavlov S.V. Laser microscopy of polycrystalline human blood plasma films/ O.V. Dubolazov, A.G. Ushenko, S.V. Pavlov, and etc. // Information Technology in Medical Diagnostics II. CRC Press, Balkema book, 2019 Taylor & Francis Group, London, UK, PP. 205-217.
25. Olexander V. Dubolazov, Alexander G. Ushenko, Sergii V. Pavlov, and etc. Degree of local depolarization of laser radiation fields sorted by multi-layer birefringence networks of protein crystals // Proc. SPIE 10808, Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High-Energy Physics Experiments 2018, 108080N; doi: 10.1117/12.2501517.
26. Natalia I. Zabolotna, Sergei V. Pavlov, Oleksandr V. Karas, and Vladyslava V. Sholota. Processing and analysis of images in the multifunctional classification laser polarimetry system of biological objects // Proc. SPIE 10750, Reflection, Scattering, and Diffraction from Surfaces VI, 107500N; doi: 10.1117/12.2320209.
27. Ronald H. Rovira; Stanislav Ye. Tuzhansky; Sergii V. Pavlov; Sergii N. Savenkov; Ivan S. Kolomiets, et al. Polarimetric characterisation of histological section of skin with pathological changes, Proc. SPIE 10031, Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High-Energy Physics Experiments 2016, 100313E (September 28, 2016); doi:10.1117/12.2249373; Index SNIP – 0,37. <http://dx.doi.org/10.1117/12.2249373>.
28. Morozov, A.S., Tussupov, D.A. Minimal Predicates for Δ -Definability. Algebra and Logicthis, 2020, 59(4), pp. 328–340.
29. Sadirmekova, Z.B., Tusupov, J.A., Sambetbayeva, M.A., Nurgulzhanova, A.N., Doshtaev, K.Z. Development of the methodology for metadata extraction from documents in the course of information system integration using the ontological model of the subject field. International Journal of Emerging Trends in Engineering Researchthis, 2020, 8(9), pp. 6231–6239.
30. Sadirmekova, Z.B., Zhizhimov, O.L., Tusupov, D.A., Madina, A.S. Requirements for information systems to support scientific and educational activities. CEUR Workshop Proceedingsthis, 2020, 2569, pp. 44–47

Оразаєва Айнур – магістр, докторантка, Євразійський національний університет ім. Л.Н. Гумільова, Нур-Султан, Казахстан, e-mail: oaris.83@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2899-9886

Тусупов Джамалбек – доктор фізико-математичних наук, професор, Євразійський національний університет ім. Л.Н. Гумільова, Нур-Султан, Казахстан, E-mail: tussupov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9179-0428

Павлов Сергій – доктор технічних наук, професор кафедри біомедичної інженерії та оптико-електронних систем, Вінницький національний технічний університет, psv@vntu.edu.ua, ORCID: 0000-0002-0051-5560

Тимчик Сергій – кандидат технічних наук, доцент професор кафедри біомедичної інженерії та оптико-електронних систем, Вінницький національний технічний університет, tymchuk@vntu.edu.ua, ORCID: 0000-0003-2977-1602

Савіна Наталія – доктор економічних наук, професор, проректорка з наукової роботи та міжнародних зв'язків, Національний університет водного господарства та природокористування, Рівне, e-mail: n.b.savina@nuwm.edu.ua, ORCID: 0000-0001-8339-1219

Безкрєвний Олександр – магістр, асистент професор кафедри біомедичної інженерії та оптико-електронних систем, Вінницький національний технічний університет, alexvntu@gmail.com

Orazayeva, Ainur – M.Sc., doctoral student L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan, e-mail: oaris.83@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2899-9886.

Tussupov, Jamalbek A. – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, professor L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan, Satpayev str.,2, E-mail: tussupov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9179-0428

Pavlov Sergii – D.Sc., professor of Biomedical Engineering and Optic-Electronic Systems Departments, Vinnytsia National Technical University, psv@vntu.edu.ua, ORCID: 0000-0002-0051-5560

Тимчик Сергій Васильович – Candidate of science, docent of Biomedical Engineering and Optic-Electronic Systems Departments, Vinnytsia National Technical University, tymchuk@vntu.edu.ua, ORCID: 0000-0003-2977-1602

Savina Nataliia – D.Sc., professor, vice-rector for Research and International Relations, National University of Water and Environmental Engineering, Rivne, e-mail: n.b.savina@nuwm.edu.ua, ORCID: 0000-0001-8339-1219

Bezkrivnyi Oleksandr – M.Sc., assistant of Biomedical Engineering and Optic-Electronic Systems Departments, Vinnytsia National Technical University, alexvntu@gmail.com