

## ДИНАМІКА ЕКСПРЕСІЇ HER2 ПРИ ПРОГРЕСУВАННІ ГЕПАТИТУ С: ВІД F0 ДО ЦИРОЗУ

<sup>1</sup> ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, Україна

<sup>2</sup> ДУ «Головний медичний центр МВС України»

**Резюме.** Вірус гепатиту С є РНК-вмісним вірусом із високою мутаційною активністю, що зумовлює його здатність уникати імунної відповіді та сприяє хронізації інфекції [1]. У більшості інфікованих пацієнтів захворювання перебігає безсимптомно та переходить у хронічну форму, яка є однією з провідних причин розвитку фіброзу, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Хронічне запалення при гепатиті С призводить до активації зірчастих клітин печінки та надмірної продукції колагену, що лежить в основі процесів фіброзоутворення. Важливу роль у цих механізмах відіграє сигнальний шлях епідермального фактора росту, порушення регуляції якого асоціюється з прогресуванням фіброзу та розвитком гепатоцелюлярної карциноми.

Рецептор епідермального фактора росту HER2/ERBB2, відомий у клінічній онкології, останніми роками розглядається як потенційний учасник процесів регенерації та ремоделювання печінкової тканини [2]. Водночас дані щодо рівнів HER2 у сироватці крові пацієнтів із хронічним гепатитом С та різними стадіями фіброзу залишаються обмеженими. З огляду на недоліки традиційних методів оцінки фіброзу, зокрема інвазивність біопсії та варіабельність результатів еластографії, пошук нових серологічних маркерів прогресування фіброзу є актуальним і клінічно значущим напрямом сучасних досліджень.

**Мета дослідження:** проаналізувати сироваткову концентрацію HER2 у пацієнтів із хронічним гепатитом С залежно від тяжкості фібротичних змін печінки та оцінити діагностичну значущість даного маркера як індикатора прогресування патологічного процесу.

**Матеріали та методи:** обстежено пацієнтів з HCV-інфекцією, стратифікованих за стадіями фіброзу (F0–F4). Для визначення концентрації HER2 у сироватці крові пацієнтів використано імуноферментну тест-систему «Human ErbB2/HER2 ELISA Kit» (Sigma-Aldrich), ROC-аналіз та логістичну регресію.

**Результати:** встановлено чітку тенденцію до зростання частоти позитивних значень HER2 від F0 до F4. Логістична модель продемонструвала значущий вплив стадії фіброзу на ймовірність HER2-позитивності. ROC-аналіз підтвердив потенційну діагностичну цінність HER2 для виявлення цирозу.

**Висновки:** HER2 може розглядатися як додатковий серологічний маркер прогресування фіброзу при гепатиті С.

**Ключові слова:** гепатит С, фіброз, HER2.



# DYNAMICS OF HER2 EXPRESSION DURING HEPATITIS C PROGRESSION: FROM F0 TO CIRRHOSIS

<sup>1</sup> SI "The L. V. Hromashevsky Institute of Epidemiology and Infection Diseases of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> SI "Main Medical Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine"

**Summary.** Hepatitis C virus (HCV) is an RNA virus with high mutational activity, which enables it to evade the immune response and promotes the chronicity of infection. In most infected patients, the disease is asymptomatic and progresses to a chronic form, which is a leading cause of fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Chronic inflammation in hepatitis C leads to the activation of hepatic stellate cells and excessive collagen production, which underlies the fibrogenesis process. The epidermal growth factor signaling pathway plays a crucial role in these mechanisms; its dysregulation is associated with fibrosis progression and the development of hepatocellular carcinoma.

The epidermal growth factor receptor HER2/ERBB2, well-known in clinical oncology, has recently been considered a potential participant in liver tissue regeneration and remodeling processes. At the same time, data regarding serum HER2 levels in patients with chronic hepatitis C and various stages of fibrosis remain limited. Given the drawbacks of traditional fibrosis assessment methods – specifically the invasiveness of biopsy and the variability of elastography results – the search for new serological markers of fibrosis progression is a relevant and clinically significant direction of modern research.

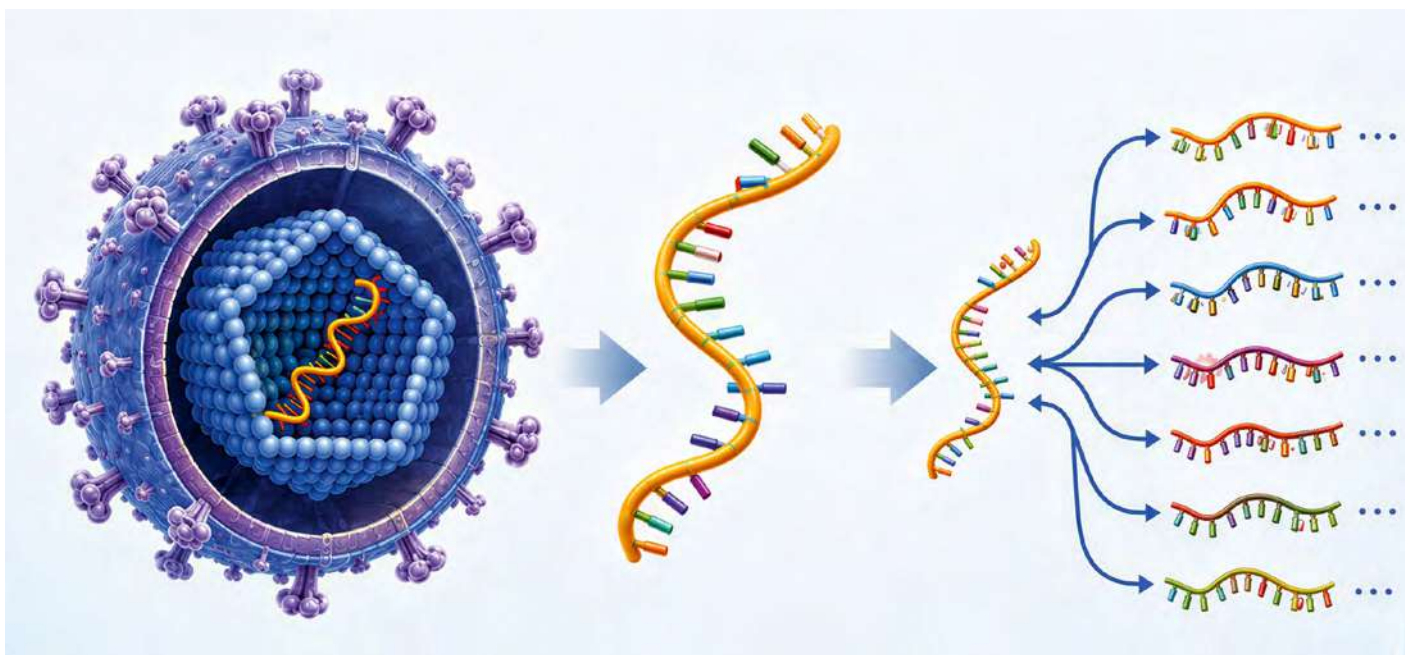
**Objective.** To analyze the serum concentration of HER2 in patients with chronic hepatitis C depending on the severity of fibrotic changes in the liver and to assess the diagnostic significance of this marker as an indicator of the progression of the pathological process.

**Materials and Methods.** Patients with HCV infection were examined and stratified by fibrosis stages (F0–F4). To determine the HER2 concentration in the patients' blood serum, the "Human ErbB2/HER2 ELISA Kit" (Sigma-Aldrich) was used, along with logistic regression and ROC analysis.

**Results.** A clear trend toward an increase in the frequency of positive HER2 values from F0 to F4 was established. The logistic model demonstrated a significant impact of the fibrosis stage on the probability of HER2 positivity. ROC analysis confirmed the potential diagnostic value of HER2 for detecting cirrhosis.

**Conclusions.** HER2 can be considered an additional serological marker of fibrosis progression in hepatitis C.

**Keywords:** hepatitis C, fibrosis, HER2.



**В**ірус гепатиту С належить до РНК-вмісних вірусів і вражає тканини печінки [1, 3]. Він характеризується високою мутаційною активністю, що дозволяє йому захищатися від впливу імунної системи людини. Інфекція передається переважно через кров. Найважливішими факторами передачі є нестерильне медичне приладдя та інструменти в салонах краси. Вірус також може поширюватися через донорські органи та при переливанні інфікованої плазми крові. Зараження під час незахищеного статевого акту або пологів трапляється нечасто.

Безсимптомно хворіють 85% пацієнтів. У більшості з них захворювання набуває хронічної форми. Хронічний гепатит С залишається однією з провідних причин розвитку фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [4, 5, 6]. Постійне запалення при хронічному гепатиті С стимулює активацію зірчастих клітин печінки (HSC), які продукують колаген, спричиняючи фіброз [7, 8]. EGF (Epidermal Growth Factor) може підсилювати цей процес [9]. Крім того, порушення регуляції EGF-сигнального шляху пов'язують із розвитком гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) на тлі цирозу, спричиненого HCV [10, 11]. Рецептор епідермального фактора росту HER2/ERBB2 добре відомий в онкології, зокрема при раку молочної залози та шлунка [12, 13]. Останніми роками з'являються дані про його залучення у процеси регенерації та ремоделювання тканин, зокрема печінки. Це відкриває можливість розглядати HER2 як потенційний маркер фіброзоутворення [14, 15, 16, 18, 19].

На сьогодні майже відсутні дослідження, які оцінюють рівні HER2 у сироватці пацієнтів із різними стадіями фіброзу при гепатиті. Моніторинг рівнів EGF або його рецепторів може сприяти оцінці активності хвороби, прогресування фіброзу та ризику розвитку ГЦК у пацієнтів із гепатитом С [17, 20], тому потреба у перевірці його діагностичної значущості є очевидною. Проблема раннього виявлення прогресування фіброзу зберігає високу актуальність, оскільки традиційні методи оцінки (біопсія, еластографія) мають обмеження щодо доступності, повторюваності та варіабельності результатів. У цьому контексті дослідження нових серологічних маркерів є стратегічно важливим напрямом.

**Мета дослідження:** проаналізувати сироваткову концентрацію HER2 у пацієнтів із хронічним гепатитом С залежно від тяжкості фібротичних змін печінки та оцінити діагностичну значущість даного маркера як індикатора прогресування патологічного процесу.

**Матеріали та методи.** До дослідної групи увійшли пацієнти з верифікованим діагнозом хронічного гепатиту С (ХГС), підтвердженим за допомогою молекулярно-генетичних та серологічних методів

Розподіл зразків за стадіями фіброзу за шкалою Metavir включали:

- Стадія F0 – 12 пацієнтів;
- Стадія F1 – 10 пацієнтів;
- Стадія F2 – 9 пацієнтів;
- Стадія F3 – 2 пацієнти;
- Стадія F4 (цироз) – 9 пацієнтів;

Донори крові (негативні сироватки крові на гепатит С, гепатит В та ВІЛ1/2) – 7.

Метод оцінки фіброзу: стадії фіброзу визначалися шляхом фіброеластографії або морфологічного аналізу біоптатів.

Концентрацію HER2 у сироватці визначали методом ІФА. Тест-система «Human ErbB2/HER2 ELISA Kit» імуоферментна для кількісного визначення ErbB2 людини в сироватці, плазмі, супернатантах культур клітин і сечі (Sigma-Aldrich).

**Статистичний аналіз** [21, 22]. ROC-аналіз. Для оцінки діагностичної ефективності сироваткового рівня HER2 у виявленні клінічно значущого фіброзу печінки застосовували аналіз робочих характеристик приймача (receiver operating characteristic, ROC). Залежною змінною була наявність клінічно значущого фіброзу ( $F \geq 2$ ), закодована як бінарна змінна (0 – F0–F1, 1 – F2–F4). Незалежною змінною виступав рівень HER2 у сироватці крові. ROC-криву будували шляхом послідовного порівняння чутливості та специфічності для різних порогових значень HER2. Діагностичну точність маркера оцінювали за площею під ROC-кривою (area under the curve, AUC) із розрахунком 95% довірчого інтервалу. Значення AUC інтерпретували як показник дискримінаційної здатності біомаркера. Оптимальне порогове значення HER2 визначали з використанням індексу Юдена (Youden index), який обчислювали за формулою:  $J = \text{чутливість} + \text{специфічність} - 1$ . Для обраного порогу розраховували показники чутливості та специфічності. Статистичну значущість ROC-аналізу оцінювали при рівні  $p < 0,05$ . ROC-аналіз проводили з побудовою ROC-кривої та розрахунком площі під кривою (AUC) із використанням стандартних статистичних методів.

Логістична регресія. Для оцінки асоціації між рівнем HER2 та наявністю клінічно значущого фіброзу печінки застосовували логістичну регресію. Залежною змінною була наявність клінічно значущого фіброзу ( $F \geq 2$ ), закодована як бінарна змінна (0 – відсутній, 1 – наявний). Незалежними змінними виступали рівень HER2 та клініко-демографічні показники. Спочатку проводили уніваріантний логістичний регресійний аналіз для визначення потенційних предикторів фіброзу. Змінні з рівнем статистичної значущості  $p < 0,10$  включали до мультиваріантної моделі логістичної регресії з метою оцінки незалежного впливу HER2 після корекції на можливі конфаундери. Результати логістичної регресії подано у вигляді відношення шансів (odds ratio, OR) з 95% довірчими інтервалами (95% CI). Статистично значущими вважали результати при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Частоту HER2-позитивності на різних стадіях фіброзу визначали методом ІФА, результати дослідження подано у табл. 1.

У донорів крові та пацієнтів зі стадією фіброзу F0 виявляли майже однаково низькі концентрації HER2: у пацієнтів зі стадією F0 – у межах 33–198 пг/мл, тоді як у

Таблиця 1. Частота HER2-позитивності на різних стадіях фіброзу

Група	Кількість зразків	Концентрація (пг/мл)	Середня концентрація (пг/мл)
F0	12	33–198	94
F1	10	37–2673	589
F2	9	522–2 350	1 158
F3	2	1 193–3 347	2 270
F4	9	279–4 717	2 011
Донори	7	75–170	127

донорів – 127 пг/мл. Наявність у частини пацієнтів зі стадією F1 концентрацій HER2, характерних для стадії F2–F3, може свідчити про раннє біологічне прогресування, яке ще не відображається морфологічними змінами. HER2 може бути більш чутливим маркером, ніж клінічна/гістологічна класифікація. У пацієнтів зі стадіями F3 і F4 спостерігалися найвищі середні значення, але при стадії F4 показники HER2 зміщуються вгору тільки частково, що може пояснюватися гетерогенністю останньої стадії та узгоджується з біологічними особливостями цирозу. Крім того, в окремих випадках рівень HER2 при стадії F4 був нижчим, ніж при стадії F3, що може свідчити про зниження експресії маркера на термінальному етапі захворювання. Висока роздільна здатність маркера HER2 у диференціації мінімальних (F0–F1) та значущих (F2–F4) стадій фіброзу свідчить про його значний потенціал як діагностичного та прогностичного інструменту для верифікації клінічно вираженого фіброгенезу печінки.

**ROC-аналіз.** Для оцінки діагностичної ефективності сироваткового рівня HER2 у виявленні клінічно значущого фіброзу печінки застосовували аналіз робочих характеристик приймача (receiver operating characteristic, ROC). На рис.1 подано ROC-криву для HER2.

ROC-аналіз продемонстрував високу діагностичну ефективність сироваткового рівня HER2 у виявленні клінічно значущого фіброзу печінки (F≥2). Площа під ROC-кривою (AUC) становила 0,95, що свідчить про відмінну дискримінаційну здатність маркера щодо розмежування пацієнтів із мінімальним та клінічно значущим фіброзом.

Аналіз ROC-кривої дозволив визначити оптимальне порогове значення HER2 на рівні близько 500 пг/мл. За цього порогу чутливість тесту становила приблизно 88%, а специфічність – близько 93%, що вказує на високий баланс між здатністю маркера правильно ідентифікувати пацієнтів із значущим фіброзом та виключати осіб без нього.

**Логістична регресія.** З огляду на результати ROC-аналізу, рівень HER2 було включено до подальшого логістичного регресійного аналізу з метою оцінки його предикторної значущості.

Логістична регресія є методом статистичного аналізу, який використовується для оцінки впливу незалежних змінних на ймовірність настання бінарної події. При цьому залежна змінна має дихотомічний характер, тоді як незалежні змінні можуть бути як кількісними, так і категоріальними.

Таблиця 2. Зв'язок між рівнем HER2 та наявністю клінічно значущого фіброзу (за допомогою логістичного регресійного аналізу)

Залежна змінна (бінарна) HER2-позитивність	Незалежна змінна стадія фіброзу як порядкова змінна	
	Стадія	Кодування
Поріг (cut off) взятий з ROC-аналізу	F0	0
	F1	1
	F2	2
0 – HER2<500 пг/мл	F3	3
	F4	4

Згідно з результатами логістичної регресії, рівняння моделі може бути представлено у вигляді:

$$\log\left(\frac{P}{1-P}\right) = \beta_0 + \beta_1 \times \text{Fibrosis stage}$$

де  $P$  – ймовірність наявності клінічно значущого фіброзу печінки (F≥2).

Результати логістичної регресії зазвичай подаються у вигляді відношення шансів (odds ratio), що дозволяє оцінити силу та напрям асоціації між досліджуваними факторами та результатом. У таблиці 3 наведено значення оцінки параметрів результату логістичної регресії, отримані на основі досліджуваних даних, де OR – відношення шансів, 95% CI OR – довірчий інтервал (CI не перетинає 1, результат статистично значущий), p-value – значення ймовірності (p<0,05).

Результати логістичного регресійного аналізу продемонстрували, що прогресування фіброзу на кожен наступну стадію асоціюється з трикратним збільшенням шансів виявлення високої концентрації HER2. В таблиці 4 подано ймовірність HER2-позитивності за стадіями фіброзу.

Ймовірність HER2-позитивності за стадіями показує чітке монотонне зростання без «плато».

Таблиця 3. Значення оцінки параметрів результату логістичної регресії

Параметр	Значення
$\beta$ (фіброз)	+1,15
Odds Ratio (OR)	3,16
95% CI OR	~1,9–5,4
p-value	<0,001

Таблиця 4. Ймовірність HER2-позитивності за стадіями

Стадія	Ймовірність HER2+
F0	~3–5%
F1	~15–25%
F2	~60–70%
F3	~80–90%
F4	>90%

### ROC-крива для HER2

Значний фіброз (F2–F4) проти мінімального F (F0–F1 та донори)

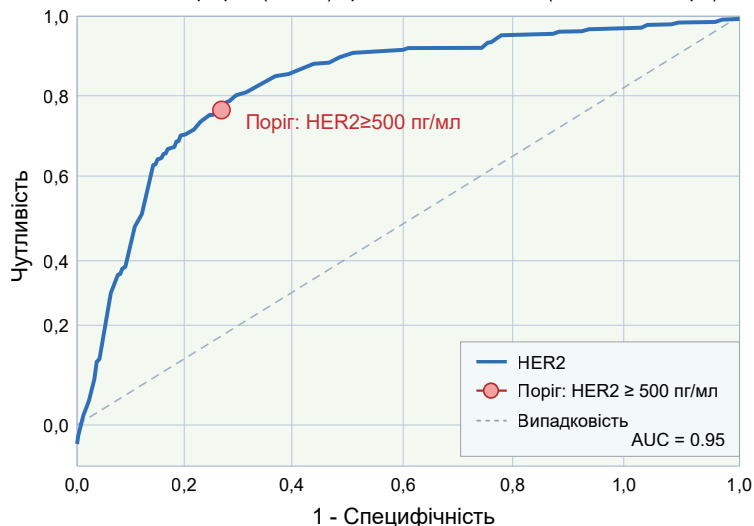


Рис. 1. ROC-крива HER2



експериментальними та молекулярно-біологічними даними щодо ролі ERBB-сигнальних шляхів у процесах клітинної проліферації, репарації та регенерації гепатоцитів. Активація HER2 як одного з ключових рецепторів родини ERBB може відображати компенсаторну відповідь печінки на тривале хронічне запалення та прогресуюче фіброзоутворення. У цьому контексті підвищення концентрації HER2 може розглядатися як маркер інтенсифікації регенеративних процесів, що супроводжують хронічне ушкодження печінкової паренхіми.

Відсутність статистично значущих відмінностей у групі пацієнтів зі стадією фіброзу F3, імовірно, зумовлена обмеженим обсягом вибірки

Логістична регресія виявила статистично значущий лінійний зв'язок між стадією фіброзу печінки та HER2-позитивністю. Імовірність підвищеного рівня HER2 ( $\geq 500$  пг/мл) зростала зі збільшенням стадії фіброзу (OR=3,16 на одну стадію;  $p < 0,001$ ), що свідчить про прогресивне підвищення концентрації HER2 у процесі фіброгенезу.

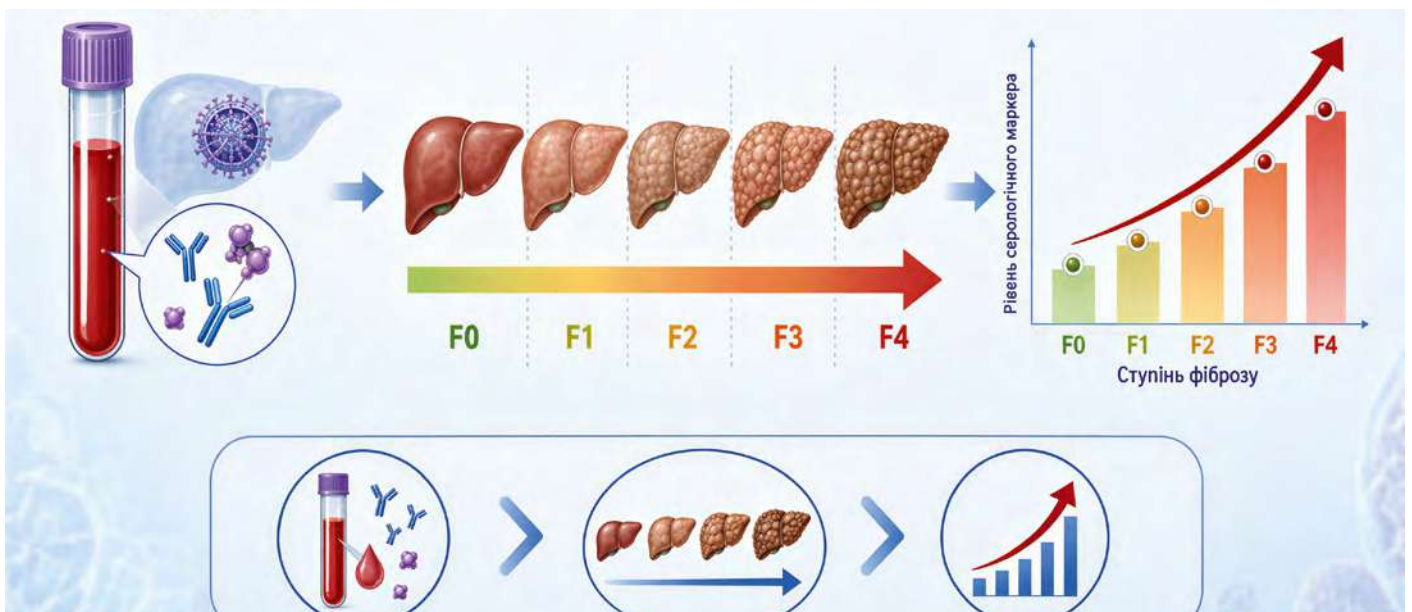
Проведене дослідження продемонструвало чітку тенденцію до підвищення рівнів HER2 у міру прогресування стадії фіброзу печінки у пацієнтів із хронічним гепатитом С. Зокрема, найбільш виражене зростання показника було зафіксовано між ранніми стадіями фіброзу (F1) та циротичними змінами (F4), що свідчить про можливу асоціацію між експресією HER2 та тяжкістю структурного ураження печінкової тканини.

Отримані результати узгоджуються з наявними

в цій підгрупі, що могло знизити статистичну цінність аналізу. Крім того, перехідні стадії фіброзу можуть характеризуватися гетерогенністю біологічних процесів, що додатково ускладнює виявлення чітких змін біомаркерів.

Загалом отримані дані свідчать про потенційну доцільність розгляду HER2 як перспективного додаткового серологічного біомаркера прогресування фіброзу при хронічному гепатиті С. Особливу клінічну цінність HER2 може мати для виявлення клінічно значущого фіброзу та стратифікації пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку цирозу, що є критично важливим для своєчасного вибору терапевтичної тактики та динамічного спостереження.

Водночас результати дослідження слід інтерпретувати з урахуванням його обмежень, зокрема відносно



невеликого обсягу вибірки та відсутності динамічного спостереження за змінами HER2 у часі. Подальші проспективні дослідження на більш репрезентативних когортах пацієнтів є необхідними для уточнення діагностичних порогових значень HER2, оцінки його прогностичної значущості та визначення можливостей інтеграції цього маркера у клінічні алгоритми оцінки фіброзу печінки при гепатиті С.

## Висновки

1. Концентрація HER2 у сироватці крові пацієнтів із гепатитом С достовірно зростає зі збільшенням стадії фіброзу печінки (F0–F4), що свідчить про тісний зв'язок маркера з прогресуванням хронічного ураження печінки.

2. Пацієнти зі стадіями F0 та донори мали низькі рівні HER2, що підтверджує відсутність активації відповідних сигнальних шляхів за відсутності або мінімального ступеня фіброзу.

3. У пацієнтів зі стадією F1 виявлено гетерогенність рівнів HER2, зокрема поодинокі високі значення, характерні для F2–F3. Це може свідчити про раннє біологічне прогресування фіброзу, яке ще не завжди фіксується морфологічними методами, та підкреслює потенційну чутливість HER2 як раннього серологічного маркера.

4. Стадії F2–F4 характеризувалися значно вищими концентраціями HER2, що дозволяє розглядати цей показник як маркер клінічно значущого фіброзу (F<sub>≥2</sub>).

5. ROC-аналіз підтвердив високу діагностичну ефективність HER2 у диференціації пацієнтів із мінімальним та значущим фіброзом (AUC≈0,95). Оптимальний поріг ≥500 пг/мл забезпечував високу чутливість і специфічність, що робить показник перспективним для клінічного використання.

6. Виявлено статистично значущий зв'язок між тяжкістю фіброзу та HER2-позитивністю. Згідно з побудованою моделлю, зростання стадії фіброзу на одиницю асоціюється з трикратним збільшенням шансів наявності HER2-позитивного статусу (OR=3,16; p<0,001). Ймовірність HER2-позитивності монотонно зростала від F0 до F4, що відображає прогресивну активацію EGF/ERBB-сигнального шляху в процесі фіброгенезу. Гетерогенність рівнів HER2 на стадії цирозу (F4) може бути зумовлена біологічними особливостями термінальної стадії захворювання, зокрема виснаженням регенеративного потенціалу печінки.

## Література

1. Testing Recommendations for Hepatitis C Virus Infection – HCV – Division of Viral Hepatitis. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 12 June 2019. Retrieved 11 January 2020.
2. Carpenter G., Wahl M. I. The Epidermal Growth Factor Family [Electronic resource]. Peptide Growth Factors and Their Receptors I. – Berlin, Heidelberg, 1990; Chapter: 69–171. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-49295-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-49295-2_4)
3. Zsofia Igloi, Arunas Kazlauskas, Kalle Saksela, Andrew Macdonald, Jamel Mankouri, Mark Harris. Hepatitis C virus NS5A protein blocks epidermal growth factor receptor degradation via a proline motif- dependent interaction. *Journal of General Virology*. 2015; 96(8): 2133–2144. <https://doi.org/10.1099/vir.0.000145>
4. Elisabete Cruz da Silva, Monique Dontenwill, Laurence Choulier [et al.]. Role of Integrins in Resistance to Therapies Targeting Growth

- Factor Receptors in Cancer. *Cancers* 2019, 11(5), 692; <https://doi.org/10.3390/cancers11050692>
5. Young-Hwa Chung, Jeong A. Kim, Byung-Cheol Song, Geun Chan Lee, Moon Soo Koh, Yung Sang Lee, Seung Gyu Lee, Dong Jin Suh. Expression of transforming growth factor- $\alpha$  mRNA in livers of patients with chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Cancer*. – 2000. – Vol. 89, no. 5. – P. 977–982. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20000901\)](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000901))
6. Afkar Abdel-Ghany Badawy, Ali El-Hindawi, Olfat Hammam, Mona Moussa, Samia Gabal, Noha Said Impact of epidermal growth factor receptor and transforming growth factor- $\alpha$  on hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *APMIS*. 2015; 123(10): 823–831. <https://doi.org/10.1111/apm.12431>
7. Fatma Shehata, Nihad Abdel Monem, Mohamed Sakr, Samar Kaseem, Mahmoud Balbaa. Epidermal growth factor, its receptor and transforming growth factor- $\beta$ 1 in the diagnosis of HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Medical Oncology*. 2013; 30(3): 673. [10.1007/s12032-013-0673-x](https://doi.org/10.1007/s12032-013-0673-x)
8. Divella Rosa, Antonella Daniele, Cosimo Gadaleta, Antonio Tufaro, Maria Teresa Venneri, Angelo Paradiso, Michele Quaranta Circulating transforming growth factor- $\beta$  and epidermal growth factor receptor as related to virus infection in liver carcinogenesis. *Anticancer research*. 2012; 32(1): 141–145. PMID: 22213299
9. Lupberger J., Zeisel M., Xiao F. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nature Medicine*. 2011; 17: 589–595. <https://doi.org/10.1038/nm.2341>
10. Patton J. B., George D., Chang K-Ok. Bile Acids Promote HCV Replication through the EGFR/ERK Pathway in Replicon-Harboring. *Intervirology*. 2011; 54(6): 339–348. <https://doi.org/10.1159/000321452>
11. Meyer K., Kwon Y. C., Liu S., Hagedorn C. H., Ray R. B., Ray R. Interferon- $\alpha$  inducible protein 6 impairs EGFR activation by CD81 and inhibits hepatitis C virus infection. *Scientific Reports*. 2015; 5(1):9012. <https://doi.org/10.1038/srep09012>
12. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics 2012. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2015; 65(2): 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
13. White D., Kanwal F., Jiao L., El-Serag H. B. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma [Electronic resource]. *Hepatocellular Carcinoma*, 2016; Chapter: 3–24. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-34214-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-34214-6_1)
14. El-Serag H. B. Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(12): 1118–1127. <https://doi.org/10.1056/nejma1001683>
15. Farazi P. A., DePinho R. A. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment *Nature Reviews Cancer*. 2006; 6(9): 674–687. <https://doi.org/10.1038/nrc1934>
16. Qiao Q., Zhang J., Wang W., Li Q. Over expression of transforming growth factor- $\alpha$  and epidermal growth factor receptor in human hepatic cirrhosis tissues. *Hepatogastroenterology*. 2008; 55 (81): 169–172. PMID: 18507100
17. Harada K., Shiota G., Kawasaki H. Transforming growth factor- $\alpha$  and epidermal growth factor receptor in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Liver International*. 1999; 19 (4): 318–325. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.1999.tb00056.x>
18. Kira S., Nakanishi T., Suemori S., Kitamoto M., Watanabe Y., Kajiyama G. Expression of transforming growth factor  $\alpha$  and epidermal growth factor receptor in human hepatocellular carcinoma. *Liver*. 1997; 17 (4): 177–182. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1997.tb00803.x>
19. Ito Y., Takeda T., Sakon M., Tsujimoto M., Higashiyama S., Noda K., Miyoshi E., Monden M., Matsuura N. Expression and clinical significance of ErbB receptor family in hepatocellular carcinoma *British Journal of Cancer*. 2001; 84: 1377–1383 <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1580>
20. Daveau M., Scotte M., François A., Coulouarn C., Ros G., Tallet Y., Hiron M., Hellot M. F., Salier J. P. Hepatocyte growth factor, transforming growth factor  $\alpha$ , and their receptors as combined markers of prognosis in hepatocellular carcinoma / Maryvonne Daveau [et al.] // *Molecular Carcinogenesis*. 2003; 36(3):130–141. <https://doi.org/10.1002/mc.10103>
21. Davis J., Goadrich M. The Relationship Between Precision-Recall and ROC Curves [Text] // *Proc. Of 23 International Conference on Machine Learning*. – Pittsburgh, PA, 2006. – 4000 p. – ISBN 0-8493-0192-0. <https://doi.org/10.1145/1143844.1143874>
22. Fawcett T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers / T. Fawcett // *Kluwer Academic Publishers*. – 2004: ISBN 3-540-66992-2. – *Pattern Recognition Letters* 31(8):1-38.

## Відомості про авторів:

**Трохимчук Т. Ю.** – к. б. н., с. н. с. лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».  
ORCID: 0009-0008-8208-0855

**Архипова М. А.** – к. б. н., с. н. с. лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».  
ORCID: 0000-0001-5860-2870

**Старосила Д. Б.** – к. б. н., в. о. завідувачки лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», завідувачка лабораторії ТОВ «НВК «Екофарм».  
ORCID: 0000-0003-0210-2361

**Васильченко О. В.** – к. х. н., н. с. лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».  
ORCID: 0000-0002-8631-6203

**Григор'єва С. М.** – к. мед. н., с. н. с. лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».  
ORCID: 0009-0003-7560-6429

**Рибалко С. Л.** – д. мед. н., професор завідувачка лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».  
ORCID: 0000-0002-1913-1380

**Дерябін О. М.** – н. с. лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».  
ORCID: 0000-0001-5702-0190

**Федорченко С. В.** – д. мед. н., завідувач відділу вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».  
ORCID: 0000-0001-7660-9734

**В'ялих Ж. Е.** – к. мед. н., лікар-лаборант ДУ «Головний медичний центр МВС України».  
ORCID: 0009-0003-0977-917X

**Мачерет Я. Ю.** – лікар-бактеріолог ДУ «Головний медичний центр МВС України».  
ORCID: 0009-0005-0583-1115

**Попова С. С.** – завідувачка лабораторного відділення, лікар-лаборант ДУ «Головний медичний центр МВС України».  
ORCID: 0009-0001-0229-049X

## Information about the authors:

**Trokhymchuk T. Yu.** – PhD in Biology, Senior Researcher, Laboratory of Experimental Chemotherapy of Viral Infections, SI "The L. V. Hromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine".  
ORCID: 0009-0008-8208-0855

**Arkhylova M. A.** – PhD in Biology, Senior Researcher, Laboratory of Experimental Chemotherapy of Viral Infections, SI "The L. V. Hromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine".  
ORCID: 0000-0001-5860-2870

**Starosyla D. B.** – PhD in Biology, Acting Head, Laboratory of Experimental Chemotherapy of Viral Infections SI "The L. V. Hromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine", Head of Laboratory, LLC "SPC "Ekopharm".  
ORCID: 0000-0003-0210-2361

**Vasylichenko O. V.** – PhD in Chemistry, Researcher, Laboratory of Experimental Chemotherapy of Viral Infections, SI "The L. V. Hromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine".  
ORCID: 0000-0002-8631-6203

**Grigorieva S. M.** – PhD in Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Experimental Chemotherapy of Viral Infections, SI "The L. V. Hromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine".  
ORCID: 0009-0003-7560-6429

**Rybalko S. L.** – Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Experimental Chemotherapy of Viral Infections, SI "The L. V. Hromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine".  
ORCID: 0000-0002-1913-1380

**Deriabin O. M.** – Researcher, Laboratory of Experimental Chemotherapy of Viral Infections, SI "The L. V. Hromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine".  
ORCID: 0000-0001-5702-0190

**Fedorchenko S. V.** – Doctor of Medicine, Head of the Department of Viral Hepatitis and AIDS, SI "The L. V. Hromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine".  
ORCID: 0000-0001-7660-9734

**Vialykh Zh.E.** – PhD in Medicine, Laboratory Physician of the SI "Main Medical Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine".  
ORCID: 0009-0003-0977-917X

**Macheret Ya. Yu.** – Bacteriologist of the SI "Main Medical Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine".  
ORCID: 0009-0005-0583-1115

**Popova S. S.** – Head of the Laboratory Department, Laboratory Physician of the SI "Main Medical Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine".  
ORCID: 0009-0001-0229-049X

Дата надходження статті: 23.02.2026 р. Дата рецензування: 05.03.2026 р. Дата публікації: 22.06.2026 р.

