

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.14-006.6-06:616-0.08.815:616-099:577.112

ПРИНЬКОВА
Татьяна Юрьевна

**ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЕ БЕЛКИ,
ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ЭНДОГЕННОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ В ДООПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКЕ
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

по специальности 03.01.04 – биохимия

Минск 2014

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет» и ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научные руководители: **Таганович Анатолий Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Прохорова Виолетта Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий диагностическим отделом с группой лучевой диагностики ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: **Лелевич Владимир Валерьянович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Смолякова Раиса Михайловна, доктор биологических наук, доцент, заведующий отделом канцерогенеза с морфологической группой ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Оппонирующая организация: УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 16 мая 2014 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» (220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. (8-017) 2725598, e-mail: rector@bsmu.by)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» апреля 2014 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат медицинских наук, доцент



А.И. Герасимович

ВВЕДЕНИЕ

Рак тела матки (РТМ) – одна из самых актуальных проблем в онкогинекологии, поскольку во всех экономически развитых странах мира отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от данной патологии. В Республике Беларусь РТМ занимает второе место среди онкологических болезней женщин, уступая лишь раку молочной железы, и первое место – среди всей онкогинекологической патологии. За период с 2000 по 2012 гг. заболеваемость РТМ в Беларуси выросла на 51% и составила 34,6 на 100 000 женщин [Океанов А.Е., 2012].

Прогноз при РТМ и выживаемость пациенток во многом зависят от стадии заболевания на момент постановки диагноза и от возможности раннего выявления опухолевой прогрессии. В частности, такая информация является определяющей при выборе индивидуальной тактики лечения (объема операции, комплекса неоадьювантных и адьювантных мероприятий). Несмотря на широкий спектр методов ранней уточняющей диагностики, не удается избежать ошибок в установлении клинической стадии РТМ. Существующие на сегодняшний день критерии, основанные на выполнении инструментальных методов диагностики, не позволяют с уверенностью судить о распространенности опухоли до начала хирургического лечения [Минько Б.А., 2009; Пашов А.И., 2004; Сафронов А.В., 2004]. Следствием подобных затруднений и неадекватно выполненного в дальнейшем лечения является прогрессирование заболевания и снижение выживаемости пациенток. Поэтому актуальным является поиск информативных критериев неблагоприятного течения РТМ, которые позволили бы до начала хирургического лечения составить представление о реальном распространении опухоли и выявить пациенток с высоким риском опухолевой прогрессии.

Одним из приемлемых подходов является изучение показателей биологической активности опухоли, выявляемых малоинвазивными лабораторными методами. В последнее время поиск предикторов, позволяющих судить о степени агрессивности опухоли на дооперационном этапе лечения РТМ, сосредоточен на изучении раковых антигенов, факторов роста, адгезии, цитокинов, хемокинов, гормонов [Kanat-Pektas M., 2010; Frumovitz M., 2004; Абелев Г.И., 2008]. Однако до настоящего времени он также не принес ожидаемого результата.

Отсутствие четких методологических подходов, основанных на комплексном изучении информативных лабораторных признаков для оценки распространенности опухоли и риска опухолевой прогрессии РТМ до начала хирургического лечения побудило нас предпринять данное исследование.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертация выполнялась в рамках задания 02.11. «Разработать и внедрить систему лабораторных прогностических критериев биологической активности опухоли у пациенток, страдающих раком тела матки, и эффективности их лечения на основе показателей ростовых факторов и рецепторов в крови» подпрограммы «Онкология» государственной научно-технической программы «Новые технологии диагностики и лечения» (№ государственной регистрации 20112811, срок выполнения – 2011–2017 гг.). Диссертационная работа соответствует приоритетному направлению фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011–2015 гг. (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 19 апреля 2010 г. № 585), а именно: «Лечебные, диагностические, профилактические и реабилитационные технологии в медицине, аппараты и приборы медицинского назначения: 4.2 новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, онкологических и других социально значимых заболеваний».

Цель и задачи исследования

Цель работы: определить закономерности изменения уровня опухолеассоциированных белков, показателей гемостаза и эндогенной интоксикации в крови пациенток, страдающих раком тела матки, с тем, чтобы разработать диагностически значимые критерии оценки биологической активности опухоли на дооперационном этапе лечения.

Достижение поставленной цели предусматривало решение следующих задач:

1. Установить характер изменения уровня опухолеассоциированных белков (CA-125, VEGF, sICAM-1, TNF- α), рецепторов (p55, p185), показателей гемостаза (фибриноген, фактор Виллебранда, D-димеры) и опухолевой интоксикации (карбонильные производные белков, продукты липидной пероксидации, молекулы средней массы, связывающая способность альбумина) в крови пациенток, страдающих раком тела матки.

2. Провести сравнительный анализ изменений исследованных показателей с учетом распространенности опухоли и риска опухолевой прогрессии.

3. Оценить диагностическую эффективность изучаемых параметров крови в качестве предикторов распространенности и риска прогрессирования опухоли.

4. Разработать алгоритмы определения диагностически значимых параметров крови для распознавания у пациенток распространенного опухолево-

го процесса и риска прогрессирования рака тела матки на дооперационном этапе лечения.

Объект исследования: сыворотка и плазма крови 107 пациенток, страдающих раком тела матки, до начала лечения.

Предмет исследования: опухолеассоциированные белки (CA-125, VEGF, sICAM-1, TNF- α), рецепторы (p55, p185), показатели свертывания крови (фибриноген, фактор Виллебранда, D-димеры, параметры теста генерации тромбина) и эндогенной интоксикации (карбонильные производные белков; продукты перекисного окисления липидов, молекулы средней массы, связывающая способность альбумина) в крови пациенток, страдающих раком тела матки. Выбор объекта и предмета исследования обусловлен поставленной целью и задачами работы.

Положения, выносимые на защиту:

1. В крови пациенток с нераспространенным (I–II стадии) раком тела матки уровень опухолеассоциированных белков и растворимых рецепторов, продуктов перекисного окисления липидов и белков, продуктов деградации фибрина, молекул средней массы и связывающей способности альбумина отличается от такового у пациенток с распространенным (III–IV стадии) раком тела матки.

2. Результаты определения в сыворотке крови концентрации фактора межклеточной адгезии sICAM-1, рецептора эпидермального фактора роста p185, карбонильных производных белков и связывающей способности альбумина позволяют с высокой диагностической эффективностью выявлять пациенток с распространенным раком тела матки на дооперационном этапе лечения.

3. У пациенток с IA стадией рака тела матки и низким риском опухолевой прогрессии (G1-2) и у пациенток с промежуточным и высоким риском опухолевой прогрессии (стадии 1A G3 и 1B G1-3) имеется значительная разница содержания в сыворотке крови опухолеассоциированных белков, растворимого рецептора p185, продуктов липидной перекисидации и связывающей способности альбумина.

4. Результаты определения в сыворотке крови фактора межклеточной адгезии sICAM-1 и рецептора эпидермального фактора роста p185 позволяют с высокой диагностической эффективностью выявлять пациенток, страдающих раком тела матки I стадии, с промежуточным и высоким риском опухолевой прогрессии на дооперационном этапе лечения.

Личный вклад соискателя

Автором совместно с научными руководителями выбрана тема, сформулированы цель и задачи исследования, определен объем исследования. Самостоятельно проведен анализ и составлен обзор научной литературы

(личное участие 100%), выполнены экспериментальные исследования (личное участие 85%), проанализированы клинические и лабораторные данные (личное участие 95%), проведена их компьютерная графическая и статистическая обработка, полученные результаты изложены в виде диссертационной работы (личное участие 100%). Соавторы отдельных работ оказывали консультативно-методическую помощь. Выводы, положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации обсуждены и сформулированы совместно с научными руководителями. Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в статьях [1–13] и тезисах докладов [14–17].

Общеклинически обследование пациентов и забор экспериментального материала осуществлялись сотрудниками Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». Автор выражает глубокую благодарность сотрудникам диагностического отдела с группой лучевой диагностики Государственного учреждения «Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Т.П. Цырусъ, Л.М. Шишло, Н.Н. Колядко за оказание технической помощи в проведении исследования.

Разработана инструкция по применению, которая утверждена в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь [18]. Имеются акты внедрения результатов исследования в работу учреждений здравоохранения и образования. Получено уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента [19].

Апробация результатов диссертации

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на конференциях республиканского и международного значения: международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (г. Гомель, 24–25 февраля 2011 г.), конференции «Патогенез социально значимых заболеваний человека (г. Минск, 2011 г.), IV съезде онкологов Беларуси (г. Минск, 3–5 ноября 2011 г.), XVII Российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 12–4 ноября 2013 г.) и ежегодных научных сессиях БГМУ (г. Минск, 2011, 2013 гг.).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ (в том числе 2 без соавторов), из них 9 статей в научных журналах, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь, рецензируемых ВАК (4,1 авторского листа), в которых изложены главные результаты диссертации, 4 – в рецензируемых сборниках научных трудов, 4 – в материалах конференций и тезисах докладов (2,8 авторских листа). Общий объем опублико-

ванных материалов по теме диссертации составил 6,9 авторского листа, из которых в единоличном авторстве – 1,1 авторского листа).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и обсуждения результатов собственных исследований (2 главы), заключения, библиографического списка, включающего 225 источников литературы (51 – русскоязычных, 174 – зарубежных авторов) и списка публикаций соискателя – 17 работ, приложения. Работа содержит 36 таблиц и 22 рисунка, изложена на 122 страницах печатного текста (основной текст – 70 страниц, таблицы, рисунки, приложения – 32, списки использованных источников и публикаций соискателя – 20 страниц).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Клинический материал исследования составили данные обследования 107 пациенток, страдающих РТМ, и прошедших курс специального лечения на базе ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» МЗ РБ в период с 2010 по 2013 годы. Во всех случаях гистологическим методом подтверждена эндометриоидная аденокарцинома различной степени дифференцировки. Возраст пациенток колебался в пределах от 24 до 90 лет (медиана – 59 лет). Определение стадии и степени дифференцировки опухоли проводили по результатам хирургического вмешательства на основании послеоперационного морфологического исследования.

Для оценки взаимосвязи исследуемых лабораторных показателей со степенью распространенности опухолевого процесса были сформированы 2 группы пациенток, страдающих РТМ. Первую группу составили 87 пациенток с нераспространенным РТМ (I–II стадии); во вторую группу вошли 20 пациенток с распространенным РТМ (III–IV стадии). Медиана возраста женщин в первой группе составила 59,0 лет; во второй группе – 59,7 лет.

Пациентки с I стадией РТМ, в свою очередь, были разделены на 2 подгруппы в соответствии со степенью риска развития локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов, то есть, риска прогрессирования РТМ. Первая подгруппа включала 55 пациенток с низким риском (IA стадия, G1-2), вторая подгруппа – 20 пациенток с промежуточным (IA стадия G3; IB стадия G1-2) и высоким риском опухолевой прогрессии (IB стадия G3). Пациентки обеих подгрупп были сопоставимы по возрасту.

Для сравнения определяемых показателей использовали сыворотку крови 20 сопоставимых по возрасту практически здоровых женщин без он-

кологической патологии на момент обследования, составлявших контрольную группу.

У всех пациенток до начала стационарного курса лечения в сыворотке крови определяли концентрацию фактора ангиогенеза (VEGF), фактора межклеточной адгезии (sICAM-1), провоспалительного цитокина (TNF- α), рецепторов p55, p185 методом иммуноферментного анализа на автоматическом планшетном иммуноферментном анализаторе открытого типа Alisei «Seac» (Италия) с использованием наборов реагентов производства «Bender-MedSystems» (Австрия) и «DRG», США. Концентрацию опухолеассоциированного антигена CA-125 определяли на автоматическом анализаторе Elecsys 1010 «Roche» с использованием реагентов фирмы «Roche» (ФРГ).

Уровень показателей вторичного гемостаза исследовали хронометрическим (фибриноген) и иммунотурбидиметрическими методами (D-димеры, фактор Виллебранда) на автоматическом анализаторе гемостаза STA Compact «Diagnostica Stago» (Франция) с использованием наборов реагентов STA Liatest («Roche», ФРГ). Измерение параметров теста генерации тромбина проводили флюорометрическим методом на микроплашетном флюориметре Fluorocan Ascent («Thermo Electron», Финляндия) с использованием флюорогенного субстрата, буфера Fluca-kit, калибратора тромбина Thrombin calibrator, PPP-реагента («TrombinoScope BV», Нидерланды). Оценивали следующие показатели тромбограммы: лаг-фаза – показатель, характеризующий фазу инициации генерации тромбина, соответствует времени свертывания крови (минуты); T_{max} – время до достижения максимального количества тромбина (минуты); S_{max} – максимальное количество тромбина (нмоль); ЭПТ – эндогенный потенциал тромбина – площадь под кривой тромбограммы (нмоль·мин).

Оценку процессов перекисного окисления липидов проводили по накоплению вторичных продуктов липидной перекисидации, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРП) [Гончаренко М.С., 1985]. Об уровне карбонильных производных белков (КПБ) судили по реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов, которые регистрировали спектрофотометрически [Дубинина Е.Е., 2006]. Концентрацию молекул средней массы (МСМ) определяли методом Н.И. Габриэлян, который основан на измерении оптической плотности веществ низкой и средней молекулярной массы, остающихся после осаждения из сыворотки крови крупномолекулярных белков действием трихлоруксусной кислоты [Габриэлян Н.И., 1981].

Структурно-функциональное состояние альбумина определяли методом ЭПР-спектроскопии сыворотки крови с использованием спин-меченой доксилстеариновой кислоты. Регистрацию спектров осуществляли на ЭПР-спектрометре EPRA-9300 (АДАНИ, Беларусь). Оценивали интегральный па-

раметр α (ЭПР- α), который отражает степень «загруженности» центров связывания альбумина.

Результаты исследования обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с использованием пакетов статистического анализа данных Statistica 7.0 («Statsoft», США), MedCalc («MedCalc Software», Бельгия). Количественные значения показателей не подчинялись нормальному закону распределения и представлены медианой (Me) и интерквартильными размахами (Q1; Q3). Оценку достоверности различий между независимыми группами проводили с использованием критерия Манна–Уитни (U-тест). Для изучения связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (R).

Оценку интегральной диагностической информативности лабораторных тестов проводили с помощью метода построения характеристических кривых (ROC-анализ). Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода бинарной логистической регрессии. Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной статистики Вальда χ^2 , а также величиной стандартизованного коэффициента регрессии. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия. Общую оценку согласия модели и реальных данных производили с использованием теста согласия Хосмера–Лемешева. Работоспособность моделей проверяли на экзаменационных выборках. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5%.

Отбор и обоснование предикторов распространенности опухоли у женщин, страдающих раком тела матки

На первом этапе исследования мы анализировали уровень опухолеассоциированных белков, показателей свертывания крови и эндогенной интоксикации в крови пациенток, страдающих РТМ, по сравнению с группой клинически здоровых женщин, а также в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

В результате проведенного анализа было установлено, что в сыворотке крови пациенток, страдающих РТМ, значительно увеличена по сравнению со значениями этих показателей у здоровых женщин, концентрация VEGF и sICAM-1, МСМ и ТБКРП ($p < 0,05$). Для пациенток, страдающих РТМ, характерно повышение коагуляционного потенциала крови, на что указывает достоверное увеличение концентрации фибриногена, ФВ, возрастание уровня D-димеров ($p < 0,05$), изменение параметров теста генерации тромбина, в частности, повышение эндогенного потенциала тромбина ($p < 0,05$). Снижается количество свободных мест связывания лигандов на молекулах альбумина, на что указывает увеличение ЭПР параметра α ($p < 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1 – Изменение концентрации опухолеассоциированных белков, показателей свертывания крови и эндогенной интоксикации в крови пациенток, страдающих раком тела матки, с разной степенью распространенности опухоли

Исследуемые показатели	Контроль, n=20 Me (Q1; Q3)	Рак тела матки, n=107		p
		стадия I–II (n=87) Me (Q1; Q3)	стадия III–IV (n=20) Me (Q1; Q3)	
VEGF, нг/л	205,5 (150,0; 274,0)	298,4* (222,3; 437,6)	447,3* (333,4; 610,8)	0,0046
p55, мкг/л	1,93 (1,67; 2,41)	2,10 (1,80; 2,76)	3,19* (2,36; 4,76)	0,0001
sICAM-1, мкг/л	195,4 (169,2; 223,1)	340,4* (281,7; 400,5)	620,4* (465,3; 708,5)	<0,0001
TNF- α , нг/л	5,85 (4,90; 7,20)	8,43* (4,35; 14,65)	11,43 (0,00; 40,63)	0,4970
СА-125, кЕд/л	14,74 (11,09; 20,63)	17,63 (12,77; 23,88)	53,77* (20,03; 115,65)	0,0001
p185, мкг/л	11,23 (8,83; 13,43)	11,22 (3,78; 16,74)	17,35* (12,52; 24,54)	0,0004
Фибриноген, г/л	2,29 (1,95; 2,58)	3,38* (3,02; 3,90)	3,69* (3,27; 4,08)	0,1503
Фактор Виллебранда, %	65,5 (48,0; 97,0)	138,0* (113,0; 161,0)	139,5* (120,5; 160,0)	0,6895
D-димеры, мг/л	0,27 (0,15; 0,37)	0,38* (0,32; 0,42)	0,47* (0,38; 0,48)	0,0322
lag-фаза, мин	2,67 (2,33; 3,00)	3,75* (3,17; 4,44)	3,71* (3,02; 4,22)	0,5624
ЭПТ, нмоль·мин	1117 (995; 1201)	1275* (1168; 1445)	1203 (1064; 1339)	0,2736
C _{max} , нмоль/л	249,5 (228,5; 257,3)	207,7 (194,4; 282,3)	201,1 (159,7; 232,6)	0,1481
T _{max} , мин	4,78 (4,40; 5,22)	6,80* (6,17; 8,00)	6,74* (6,20; 8,05)	0,6091
МСМ, опт. ед.	0,26 (0,25; 0,29)	0,31* (0,27; 0,37)	0,27 (0,24; 0,31)	0,0128
ТБКРП, мкмоль/л	2,50 (1,99; 3,01)	4,23* (3,27; 5,71)	7,57* (3,91; 9,40)	0,0023
КПБ, ммоль/л	1,02 (0,78; 1,22)	1,05 (0,76; 1,52)	0,76 (0,58; 1,00)	0,0072
ЭПР- α , отн. ед.	0,64 (0,53; 0,72)	0,79* (0,61; 0,95)	1,62* (1,10; 1,77)	<0,0001

Примечание: Me – медиана; Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль; n – объем выборки; * – различия достоверны по сравнению с контролем (p<0,05); p – уровень значимости различий между группами «стадия I–II» и «стадия III–IV»; сокращения названий исследуемых показателей (см. раздел «Материал и методы исследования»).

При этом у пациенток с распространенным РТМ (III-IV стадии) концентрация опухолеассоциированных белков (VEGF, sICAM-1, СА-125), рецепторов p185 и p55, значения параметра ЭПР- α , концентрация D-димеров, ТБКРП существенно выше, а уровень КПБ и МСМ ниже, чем в группе пациенток с нераспространенным РТМ (I-II стадии) ($p < 0,05$).

На следующем этапе показатели, значения которых существенно изменялись в зависимости от распространенности РТМ, подвергали корреляционному анализу. Для большинства вышеназванных показателей внутри- и внеклеточного метаболизма определяется корреляционная связь со стадией или распространенностью патологического процесса. Наиболее сильная она для sICAM-1 ($R=0,60$), умеренная – для ЭПР- α ($R=0,50$), СА-125 ($R=0,37$), VEGF ($R=0,37$), p55 ($R=0,33$), p185 ($R=0,39$), слабой силы – для ТБКРП ($R=0,26$), КПБ ($R=-0,22$), D-димеров ($R=0,25$) ($p < 0,05$).

Обнаруженная взаимосвязь дала основание включить параметры sICAM-1, ЭПР- α , СА-125, VEGF, p55, p185, ТБКРП, КПБ, D-димеры в ROC-анализ. Установлено, что определение этих показателей в крови пациенток, страдающих РТМ, обладает хорошей прогностической способностью (площадь под ROC-кривой находилась в пределах от 0,7 до 0,9). Однако, диагностическая эффективность каждого из показателей в отдельности для определения степени распространенности РТМ, вычисленная на основе их диагностической чувствительности и специфичности, находилась в пределах 54,2–84,1%.

С целью повысить диагностическую эффективность на следующем этапе мы попытались выяснить, как исследуемые параметры могут влиять на результирующий признак (распространенность опухоли) в совокупности. Для этого был применен метод бинарной логистической регрессии. Используя выделенные на предыдущем этапе исследования показатели, была разработана достоверная статистическая модель в виде регрессионного уравнения (P1), позволяющая прогнозировать вероятность наличия у пациентки распространенного РТМ ($\chi^2=60,4$ $p < 0,0001$). Для ее создания мы использовали метод пошагового включения предикторов, позволяющий выбрать из всех факторных признаков те, которые оказывают существенное влияние на результирующую переменную.

Наиболее существенными прогностическими факторами, внесшими максимальный вклад в регрессионную модель, были концентрация sICAM-1, p185, КПБ в сыворотке крови, а также величина параметра ЭПР- α .

$$P1 = \frac{\exp(-5,96 + 2,29 \times \text{ЭПР}\alpha + 0,008 \times \text{sICAM1} + 0,091 \times \text{p185} - 4,13 \times \text{КПБ})}{1 + \exp(-5,96 + 2,29 \times \text{ЭПР}\alpha + 0,008 \times \text{sICAM1} + 0,09 \times \text{p185} - 4,13 \times \text{КПБ})}$$

где P1 – вероятность прогнозирования распространенного РТМ; exp – основание натурального логарифма – 2,718; ЭПР- α , sICAM-1, p185, КПБ – значе-

ния соответствующих показателей сыворотки крови пациенток, страдающих РТМ.

Для оценки эффективности созданной модели был проведен ROC-анализ с построением кривой (рисунок 1). Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,955, что соответствует «отличному» качеству созданной модели согласно экспертной шкале AUC [Zweig M.H., 1993].

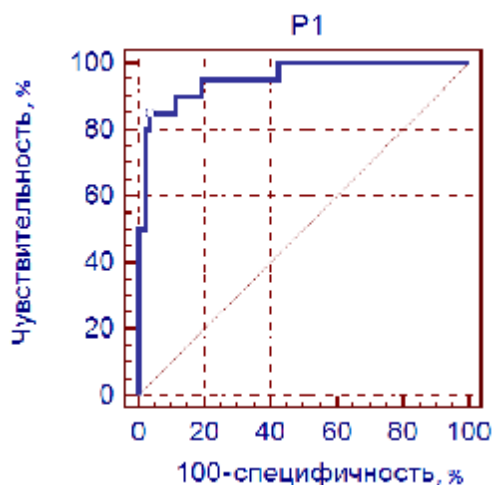


Рисунок 1 – График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии P1

При помощи анализа ROC-кривой установлено оптимальное значение порога классификации – 0,41. Если значение $P1 > 0,41$, прогнозируется наличие у пациентки распространенного РТМ, соответствующего III–IV стадиям, при $P1 < 0,41$ прогнозируется наличие нераспространенного опухолевого процесса, соответствующего I–II стадиям. Диагностическая чувствительность созданной модели составила 96,5%, диагностическая специфичность – 85%, диагностическая эффективность – 94,4%, прогностическая ценность положительного результата – 85%, прогностическая ценность отрицательного результата – 96,5%.

Модель проверяли на состоятельность на экзаменационной группе, состоящей из 22 пациенток с различной степенью распространенности РТМ. При сопоставлении результатов диагностической процедуры с послеоперационной морфологической верификацией диагноза, установлено, что 13 пациенток из 15 (86,7%) правильно отнесены к группе с нераспространенным РТМ (I–II стадии), 6 из 7 (85,7%) правильно отнесены к группе с распространенным РТМ (III–IV стадии). Таким образом, чувствительность метода составила 85,7%, специфичность – 86,7%. Общая доля правильно классифицированных (по распространенности опухоли) случаев РТМ на основе результатов применения уравнения P1 составила 86,3%. То есть, из общего

числа пациенток 86,3% были правильно отнесены в соответствующие группы по степени распространенности опухолевого процесса.

Отбор и обоснование предикторов риска опухолевой прогрессии у женщин, страдающих раком тела матки I стадии

Результаты анализа концентрации опухолеассоциированных белков, показателей гемостаза и эндогенной интоксикации в крови пациенток, страдающих РТМ I стадии, выявили значительное увеличение уровня опухолеассоциированных белков: сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF – на 37%, молекулы межклеточной адгезии sICAM-1 – на 64% по сравнению с контрольной группой женщин ($p < 0,05$). Об увеличении коагуляционного потенциала крови у данной категории пациенток свидетельствует возрастание концентрации фибриногена, ФВ, уровня D-димеров, повышение ЭПТ ($p < 0,05$). Результаты исследования демонстрируют характерную разницу уровня показателей эндогенной интоксикации организма в крови, имеющуюся уже на начальной стадии развития РТМ, по сравнению со здоровыми женщинами. На это указывает увеличение в крови пациенток концентрации продуктов липидной пероксидации, МСМ, сокращение свободных мест связывания лигандов на молекулах альбумина (таблица 2).

Таблица 2 – Изменение концентрации опухолеассоциированных белков, показателей свертывания крови и эндогенной интоксикации в крови пациенток, страдающих раком тела матки I стадии, с разной степенью риска опухолевой прогрессии

Исследуемые показатели	Контроль, n=20	Рак тела матки I стадии, n=75		p
		Группа 1 (низкий риск) n=55	Группа 2 (промежуточный и высокий риск), n=20	
		Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	
VEGF, нг/л	205,5 (150,0; 274,0)	269,7* (200,0; 385,3)	368,3* (240,0; 504,5)	0,0043
p55, мкг/л	1,93 (1,67; 2,41)	2,15 (1,85; 2,71)	1,95 (1,65; 2,25)	0,2306
sICAM-1, мкг/л	195,4 (169,2; 223,1)	304,6* (265,5; 359,8)	383,5* (309,4; 484,6)	0,0018
TNF- α , нг/л	5,85 (4,90; 7,20)	6,43 (2,37; 11,46)	10,75* (8,35; 16,90)	0,0149
CA-125, кЕд/л	14,74 (11,09; 20,63)	15,98 (11,40; 21,09)	19,67* (15,25; 24,31)	0,1102
p185, мкг/л	11,23 (8,83; 13,43)	5,47* (2,85; 13,27)	15,11* (11,84; 20,16)	0,0002
Фибриноген, г/л	2,29 (1,95; 2,58)	3,28* (2,93; 3,76)	3,38* (3,02; 4,02)	0,6993

Исследуемые показатели	Контроль, n=20	Рак тела матки I стадии, n=75		p
		Группа 1 (низкий риск) n=55	Группа 2 (промежуточный и высокий риск), n=20	
		Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	
Фактор Виллебранда, %	65,5 (48,0; 97,0)	127,0* (99,0; 161,0)	154,5* (125,5; 161,5)	0,0638
D-димеры, мг/л	0,27 (0,15; 0,37)	0,34* (0,28; 0,39)	0,38* (0,36; 0,55)	0,0621
lag-фаза, мин	2,67 (2,33; 3,00)	3,75* (3,33; 4,00)	3,49* (2,37; 4,17)	0,1465
ЭПТ, нмоль·мин	1117 (995; 1201)	1254* (1168; 1489)	1280* (1158; 1376)	0,5323
C _{max} , нмоль/л	249,5 (228,5; 257,3)	207,7 (199,8; 282,3)	210,1 (167,0; 293,2)	0,8075
T _{max} , мин	4,78 (4,40; 5,22)	6,80* (6,17; 7,50)	6,21* (4,99; 8,34)	0,2214
МСМ, опт. ед.	0,26 (0,25; 0,29)	0,33* (0,27; 0,37)	0,31* (0,27; 0,35)	0,3316
ТБКРП, мкмоль/л	2,50 (1,99; 3,01)	4,17* (3,01; 5,45)	5,19* (3,88; 5,93)	0,0429
КПБ, ммоль/л	1,02 (0,78; 1,22)	1,09 (0,70; 1,61)	1,02 (0,84; 1,45)	0,8446
ЭПР-α, отн. ед.	0,64 (0,53; 0,72)	0,71* (0,58; 0,88)	0,88* (0,78; 1,05)	0,0149

Примечание: Me – медиана; Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль; n – объем выборки; * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$); p – уровень значимости различий между группами 1 (низкий риск) и 2 (промежуточный и высокий риск); сокращения названий исследуемых показателей (см. раздел «Материал и методы исследования»).

У пациенток с высоким и промежуточным риском прогрессирования РТМ концентрация опухолеассоциированных белков (VEGF, sICAM-1, TNF-α), рецептора p185, величина параметра ЭПР-α и концентрация ТБКРП в сыворотке крови достоверно выше, чем в группе пациенток с низким риском ($p < 0,05$) (таблица 2). Изменения, имевшие место в системе гемостаза, у пациенток с I клинической стадией РТМ по сравнению с контролем были одинаково выражены в анализируемых группах риска опухолевой прогрессии.

Показатели, значения которых существенно отличались в группах риска опухолевой прогрессии, подвергали корреляционному анализу. Выявлена умеренная прямая корреляционная связь между уровнем sICAM-1 ($R=0,33$), p185 ($R=0,43$) и риском опухолевой прогрессии при РТМ. Слабая прямая корреляция с риском опухолевой прогрессии присутствует для показателя ЭПР-α ($R=0,28$), уровня VEGF ($R=0,24$), ТБКРП ($R=0,23$), p185 ($R=0,39$) и TNF-α ($R=0,29$) ($p < 0,05$).

На следующем этапе, по аналогии с предыдущим алгоритмом исследования, параметры, которые имели наиболее тесную взаимосвязь с риском опухолевой прогрессии, мы включали в ROC-анализ, с целью оценки их диагностической информативности в качестве предикторов высокого и промежуточного риска опухолевой прогрессии. Параметры sICAM-1 и p185 по результатам ROC-анализа демонстрировали «хорошую», согласно экспертной шкале AUC, диагностическую способность (площадь под ROC-кривой находилась в пределах от 0,7 до 0,8); ТБКРП, TNF- α , ЭПР и VEGF – «удовлетворительную» (площадь под ROC-кривой находилась в пределах от 0,6 до 0,7). Показатель диагностической эффективности анализируемых в отдельности тестов не превысил 75%. Ни один из них не обладал высокой диагностической чувствительностью и специфичностью одновременно.

В целях повышения эффективности прогнозирования риска опухолевой прогрессии и улучшения отдаленных результатов лечения пациенток страдающих РТМ с I клинической стадией, создана математическая модель, разработанная на основе информативных лабораторных показателей, в виде регрессионного уравнения P2 ($\chi^2=16,04$ $p<0,0001$). Для ее построения также был использован метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель.

Значимыми прогностическими факторами, которые вносили максимальный вклад в регрессионную модель, оказались концентрация фактора межклеточной адгезии sICAM-1 и рецептора эпидермального фактора роста p185.

$$P2 = \frac{\exp(-4,73 + 0,0082 \times p185 + 0,0076 \times sICAM1)}{1 + \exp(-4,73 + 0,0082 \times p185 + 0,0076 \times sICAM1)},$$

где P2 – вероятность прогнозирования промежуточного или высокого риска опухолевой прогрессии у пациенток, страдающих РТМ I стадии; \exp – основание натурального логарифма – 2,718; sICAM-1, p185 – значения соответствующих показателей сыворотки крови пациенток, страдающих РТМ I стадии.

Для оценки эффективности созданной модели проводили ROC-анализ с построением кривой (рисунок 2). Площадь под ROC-кривой составила 0,844, что соответствует «очень хорошему» качеству созданной модели согласно экспертной шкале AUC. При помощи анализа ROC-кривой установлено оптимальное значение порога классификации – 0,21. Наступление события (прогрессирование РТМ) считается вероятным при значении $P2>0,21$. Если значение $P2>0,21$, можно прогнозировать у пациентки, страдающей РТМ I стадии, высокий или промежуточный риск опухолевой прогрессии, при $P2<0,21$ прогнозируется низкий риск. Диагностическая чувствительность созданной модели составила 72,7%, диагностическая специфичность – 85,7%, диагностическая эффективность – 76,7%, прогностическая ценность поло-

жительного результата – 55,9%, прогностическая ценность отрицательного результата – 97,6%.

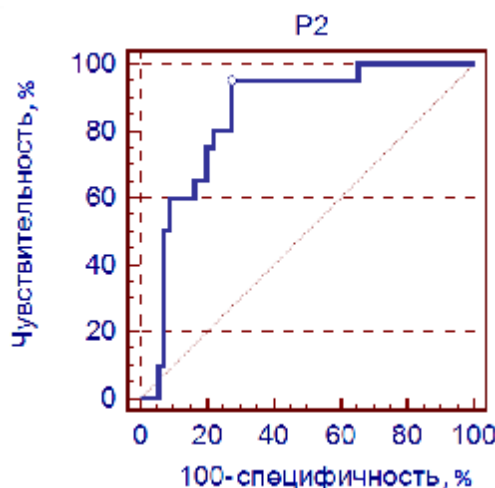


Рисунок 2 – График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии P2

При проверке модели на работоспособность использовали экзаменационную выборку, состоящую из 47 пациенток с I клинической стадией РТМ и различной степенью риска опухолевой прогрессии. При сопоставлении результатов диагностической процедуры с послеоперационной морфологической верификацией диагноза, установлено, что 24 пациентки из 33 (72,7%) правильно отнесены к группе с низким риском опухолевой прогрессии; 12 из 14 (85,7%) правильно отнесены к группе с промежуточным и высоким риском. Чувствительность метода составила 72,7%, специфичность – 85,7%. Общий процент правильно классифицированных (по степени риска опухолевой прогрессии) случаев РТМ I стадии на основании результатов применения уравнения P2 составил 78,7%. Можно заключить, что построенная логистическая модель устойчиво работает на экзаменационной выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Для пациенток, страдающих раком тела матки, по сравнению со здоровыми женщинами той же возрастной категории в крови характерен более высокий уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста, растворимого фактора межклеточной адгезии sICAM-1, пептидов средней массы, продуктов перекисного окисления липидов. У них увеличен коагуляционный потенциал крови: высокие концентрация фибриногена, фактора Виллебранда, эндогенный потенциал тромбина; имеются признаки ограничения транспортной способности альбумина [1, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15].

2. У пациенток с распространенным раком тела матки (III-IV стадии) по сравнению с пациентками с нераспространенным опухолевым процессом (I-II стадии) в крови выше уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста, фактора межклеточной адгезии sICAM-1, углеводного антигена СА-125, растворимых рецепторов эпидермального фактора роста p185 и фактора некроза опухоли α – p55, D-димеров, продуктов перекисного окисления липидов; снижена связывающая способность альбумина, концентрация карбонильных производных белков и пептидов средней массы. Наиболее сильна корреляционная связь со стадией рака тела матки результатов определения sICAM-1, умеренная связь характерна для показателя связывающей способности альбумина, СА-125, VEGF, p55, p185, слабая связь – для продуктов перекисного окисления липидов, карбонильных производных белков, D-димеров [1, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 13].

3. Результаты определения концентрации sICAM-1, VEGF, СА-125, p55, p185, D-димеров, продуктов перекисного окисления липидов, величины ЭПР- α в крови пациенток, страдающих раком тела матки, превышающие пороговые значения 430,8 мкг/л, 438,1 нг/л, 26,05 кЕд/л, 2,97 мкг/л, 15,2 мкг/л, 0,43 мг/л, 67 мкмоль/л, 1,13 отн. ед., соответственно, и концентрация карбонильных производных белков в случае, если она $\leq 1,11$ ммоль/л, могут являться предикторами рака тела матки III-IV стадии. Диагностическая эффективность тестов составляет 54,2–84,1%. [5, 8, 13].

4. Для пациенток с I стадией рака тела матки, имеющих промежуточный и высокий риск опухолевой прогрессии (IA G3, IB G1-3), по сравнению с пациентками с низким риском прогрессирования опухоли (IA G1-2) характерны более высокая концентрация в крови сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF, фактора межклеточной адгезии sICAM-1, фактора некроза опухоли α , рецептора эпидермального фактора роста p185, продуктов перекисного окисления липидов; имеются признаки ограничения транспортной способности альбумина. Умеренная прямая корреляционная связь с риском опухолевой прогрессии выявлена для результатов определения sICAM-1; слабая для ЭПР- α , VEGF, продуктов перекисного окисления липидов, фактора некроза опухоли α [4, 6, 7, 9, 11, 15, 17].

5. Результаты определения концентрации sICAM-1, VEGF, TNF- α , p185, продуктов перекисного окисления липидов, величины ЭПР- α в крови, превышающие пороговые значения 365,8 мкг/л, 345,5 нг/л, 8,43 нг/л, 8,58 мкг/л, 3,21 мкмоль/л, 0,73 отн. ед., могут являться предикторами высокого или промежуточного риска опухолевой прогрессии у пациенток, страдающих раком тела матки I стадии. Диагностическая эффективность тестов составляет 49,3–74,7% [7, 9, 16, 17].

6. Математическая модель оценки распространенности рака тела матки одновременно учитывает результаты определения в сыворотке крови sICAM-1, p185, ЭПР- α , карбонильных производных белков и обладает диагностической эффективностью 94,4%. Математическая модель оценки риска опухолевой прогрессии при раке тела матки I стадии одновременно учитывает результаты определения в сыворотке крови sICAM-1, p185 и обладает диагностической эффективностью 78,7%. Обе созданные модели рекомендуются к использованию для дооперационной лабораторной диагностики рака тела матки [7, 9, 16, 17, 18, 19].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Разработанные математические модели являются дополнительным критерием оценки распространенности и риска прогрессирования рака тела матки на дооперационном этапе и рекомендуются к использованию в учреждениях здравоохранения онкологического профиля для формирования в дальнейшем стратегии индивидуального противоопухолевого лечения. По результатам исследования составлена инструкция по применению «Метод оценки распространенности опухолевого процесса у пациенток, страдающих раком тела матки, по лабораторным показателям», которая утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь (№ 082-0813 от 04.10.2013 г.) и используется в ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» [18].

2. Обнаруженные различия уровня опухолеассоциированных белков, показателей свертывания крови, эндогенной интоксикации и их взаимосвязь в оценке биологической активности опухоли у пациенток, страдающих раком тела матки, используются в учебном процессе при преподавании биологической химии и онкологии в УО «Белорусский государственный медицинский университет» и УО «Белорусская государственная медицинская академия постдипломного образования» (акты внедрения результатов НИР от 29.10.2013 г. и от 10.12.2013 г.). Эти сведения рекомендуются к более широкому использованию в учебном процессе учреждений образования Министерства здравоохранения Республики Беларусь и при проведении научных исследований.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Изменение уровня фактора ангиогенеза – VEGF и фактора межклеточной адгезии ICAM-1 в сыворотке крови больных раком тела матки / А.Д. Таганович, В.И. Прохорова, **Т.Ю. Принькова**, Л.А. Шишло // Медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 103–106.

2. **Принькова, Т.Ю.** Роль опухолеассоциированных антигенов и показателей опухолевой интоксикации в дооперационном прогнозировании течения рака тела матки / **Т.Ю. Принькова**, А.Д. Таганович // Медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 7–11.

3. Значение исследования показателей оценки гемостатического потенциала крови (фибриногена, фактора Виллебранда и D-димеров) как потенциальных лабораторных критериев распространенности и дифференцировки опухоли при раке тела матки / **Т.Ю. Принькова**, В.И. Прохорова, Т.П. Цырусъ, Н.Н. Колядко, А.Д. Таганович // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2012. – № 3. – С. 112–120.

4. Лабораторные показатели эндогенной интоксикации при раке тела матки и значение их определения для оценки стадии и степени дифференцировки опухоли / **Т.Ю. Принькова**, В.И. Прохорова, Е.А. Хотько, Т.П. Цырусъ, Л.М. Шишло, А.Д. Таганович // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2012. – № 4. – С. 79–87.

5. К вопросу о диагностической значимости определения концентрации фактора некроза опухоли- α и его растворимого рецептора р55 в сыворотке крови при раке тела матки / **Т.Ю. Принькова**, В.И. Прохорова, Т.П. Цырусъ, Л.М. Шишло, А.Д. Таганович // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2013. – № 1. – С. 76–83.

6. Показатели опухолеассоциированных белков, системы гемостаза и эндогенной интоксикации в оценке степени дифференцировки опухоли при раке тела матки / **Т.Ю. Принькова**, В.И. Прохорова, С.А. Мавричев, Т.П. Цырусъ, Е.А. Хотько, А.Д. Таганович // Онкологический журнал. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 65–71.

7. Информативность тестов определения опухолеассоциированных белков, показателей системы гемостаза и эндогенной интоксикации в оценке опухолевой прогрессии при раке тела матки / **Т.Ю. Принькова**, В.И. Прохорова, Т.П. Цырусъ, Л.М. Шишло, Н.Н. Колядко, Е.А. Хотько, А.Д. Таганович // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2013. – № 2. – С. 68–77.

8. Использование определения опухолеассоциированных белков, показателей системы гемостаза и эндогенной интоксикации для оценки распространенности рака тела матки / **Т.Ю. Принькова**, В.И. Прохорова,

С.А. Мавричев, Т.П. Цырусъ, А.Д. Таганович // *Здравоохранение*. – 2013. – № 9. – С. 38–46.

9. Анализ некоторых показателей метаболизма для отбора предикторов опухолевой прогрессии при раке тела матки I стадии / А.Д. Таганович, **Т.Ю. Принькова**, С.А. Мавричев, Т.П. Цырусъ, В.И. Прохорова // *Здравоохранение*. – 2013. – № 11. – С.4–9.

Статьи в сборниках научных трудов

10. **Принькова, Т.Ю.** Содержание опухолеассоциированных белков (VEGF и ICAM-1) в крови больных раком тела матки в зависимости от степени распространенности опухоли / **Т.Ю. Принькова** // *Труды молодых ученых 2011: сб. науч. работ / Бел. гос. мед. ун-т; под общ. ред. А.В. Сикорского*. – Минск, 2011. – С. 122–126.

11. Система предиктивных факторов для прогнозирования степени злокачественности и распространенности опухолевого процесса / В.И. Прохорова, Т.П. Цырусъ, Л.А. Державец, Л.М. Шишло, С.В. Лаппо, Н.Н. Колядко, О.В. Готько, **Т.Ю. Принькова** // *Достижения медицинской науки Беларуси: реценз. науч.-практ. ежегодник*. – Минск, 2011. – С. 15–17.

12. Изменение показателей системы гемостаза в зависимости от распространенности и степени дифференцировки опухоли / **Т.Ю. Принькова**, В.И. Прохорова, Т.П. Цырусъ, Н.Н. Колядко, А.Д. Таганович // *Достижения медицинской науки Беларуси: реценз. науч.-практ. ежегодник*. – Минск, 2012. – С. 122–123.

13. **Принькова, Т.Ю.** Использование лабораторных показателей в дооперационной оценке распространенности рака тела матки / **Т.Ю. Принькова** // *Новые исследования молодых ученых 2013: сб. науч. работ / Бел. гос. мед. ун-т; под общ. ред. А.В. Сикорского, О.К. Кулаги*. – Минск, 2013. – С. 65–69.

Тезисы докладов

14. Васкулоэндотелиальный фактор роста и адгезивные молекулы у больных раком тела матки / В.И. Прохорова, Т.П. Цырусъ, Л.А. Державец, С.В. Лаппо, Л.М. Шишло, **Т.Ю. Принькова** // *Актуальные проблемы медицины: материалы республ. науч.-практ. конф., г. Гомель, 24–25 февраля 2011 г.* – 2011. – С. 197–199.

15. Прогнозирование опухолевой прогрессии с использованием показателей цитокиновых факторов роста в биологических жидкостях онкологических больных / В.И. Прохорова, Т.П. Цырусъ, Л.А. Державец, Л.М. Шишло, С.В. Лаппо, Н.Н. Колядко, О.В. Готько, **Т.Ю. Принькова** // *Патогенез соци-*

ально значимых заболеваний человека: материалы конф., БГМУ, 2011 / Бел. гос. мед. ун-т / под общ. ред. С.Л. Кабака. – Минск: БГМУ, 2011. – С. 75–79.

16. Информативность цитокинов в оценке групп риска пациенток, страдающих раком тела матки / В.И. Прохорова, Т.П. Цырусъ, **Т.Ю. Принькова**, С.А. Мавричев, Л.М. Шишло // Материалы XVII Российского онкологического конгресса, г. Москва, 12–14 ноября 2013 года // Злокачественные опухоли. – Минск, 2013. – № 2. – С. 150–151.

17. Опухолеассоциированные белки, показатели свертывания крови и эндогенной интоксикации в оценке опухолевой прогрессии у женщин, страдающих раком тела матки / **Т.Ю. Принькова**, В.И. Прохорова, Т.П. Цырусъ, Л.М. Шишло, Н.Н. Колядко, А.Д. Таганович // Инновации в медицине и фармации 2013: материалы науч.-практ. конф. молодых ученых / под ред. А.В. Сикорского, О.К. Кулаги, А.В. Стахейко, Т.В. Тереховой. – Минск: БГМУ, 2013. – С. 58–67.

Инструкция по применению

18. Метод оценки распространенности опухолевого процесса у пациенток, страдающих раком тела матки, по лабораторным показателям: инструкция по применению № 082-0813: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 04.10.2013 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь; сост. **Т.Ю. Принькова**, В.И. Прохорова, Т.П. Цырусъ, С.А. Мавричев, А.Д. Таганович. – Минск, 2013. – 7 с.

Уведомление о положительном результате предварительной экспертизы заявки на выдачу патента на изобретение

19. Способ оценки распространенности опухоли при раке тела матки на дооперативном этапе лечения / **Т.Ю. Принькова**, А.Д. Таганович, В.И. Прохорова, Т.П. Цырусъ, Л.М. Шишло; заявители УО «Бел. гос. мед. ун-т». – Уведомление о положительном результате предварительной экспертизы заявки на выдачу патента на изобретение № а 20130802 от 30.09.2013; заявл. 25.06.13.

РЭЗЮМЭ

Прынькова Таццяна Юр'еўна

Пухлінаасацыяваная бялкі, паказчыкі сгортвання крыві і эндагеннай інтаксікацыі ў дааперацыйнай ацэнцы прагрэсавання рака цела маткі

Ключавыя словы: рак цела маткі, распаўсюджанасць пухліны, пухлінная прагрэсія, узровень VEGF, sICAM-1, TNF- α , CA-125, p55, p185 у сыварватцы крыві, прадукты перакіснага акіслення ліпідаў і бялкоў, малекулы сярэдняй масы, звязваючая здольнасць альбуміна, гемастаз.

Мэта даследавання: выявіць заканамернасці змянення ўзроўню пухлінаасацыяваных бялкоў, паказчыкаў гемастазу і эндагеннай інтаксікацыі ў крыві пацыентак, якія пакутуюць на рак цела маткі, з тым, каб распрацаваць дыягнастычна значныя крытэрыі ацэнкі біялагічнай актыўнасці пухліны на дааперацыйным этапе лячэння.

Метады даследавання: імунаферментныя, імунатурбідыметрычныя, спектрафотаметрычныя, флюараметрычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: устаноўлена, што ў крыві пацыентак з распаўсюджаным ракам цела маткі (III–IV стадыі) і ў пацыентак з прамежкавай і высокай рызыкай пухліннай прагрэсіі павялічаны ўзровень пухлінаасацыяваных бялкоў VEGF, sICAM-1, TNF- α , CA-125, рэцэптараў p185 і p55, прадуктаў дэградацыі фібрына, прадуктаў перакіснага акіслення ліпідаў і бялкоў; зніжана канцэнтрацыя пептыдаў сярэдняй масы; маюцца прыкметы абмежавання транспартнай здольнасці альбуміна ў параўнанні з пацыенткамі з нераспаўсюджаным пухлінным працэсам (I–II стадыі) і пацыенткамі з нізкай рызыкай пухліннай прагрэсіі. Ступень выяўленасці гэтых змяненняў нарастае па меры павелічэння рызыкі прагрэсавання захворвання і карэлюе са стадыяй пухліннага працэсу. Выкарыстоўваючы метады бінарнай папрокавай лагістычнай рэгрэсіі, створаны дзве матэматычныя мадэлі, якія дазваляюць на дааперацыйным этапе прагназаваць распаўсюджаны рак цела маткі (III–IV стадыі) на падставе вызначэння ў крыві канцэнтрацыі sICAM-1, p185, карбанільных вытворных бялкоў і звязваючай здольнасці альбуміна; а таксама прамежкавую і высокую рызыку пухліннай прагрэсіі ў пацыентак з I клінічнай стадыяй хваробы на падставе вызначэння ў крыві sICAM-1 і p185. Працэнт правільнага прагнозу па прапанаваных ураўненнях складае 94,4% і 78,7% адпаведна.

Ступень выкарыстання: 1 інструкцыя па ўжыванні і 3 акты ўкаранення.

Галіна прымянення: клінічная лабараторная дыягностыка, анкалогія.

РЕЗЮМЕ

Принькова Татьяна Юрьевна

Опухлеассоциированные белки, показатели свертывания крови и эндогенной интоксикации в дооперационной оценке прогрессирования рака тела матки

Ключевые слова: рак тела матки, распространенность опухоли, опухолевая прогрессия, уровень VEGF, sICAM-1, TNF- α , CA-125, p55, p185 в сыворотке крови, продукты перекисного окисления липидов и белков, молекулы средней массы, связывающая способность альбумина, гемостаз.

Цель исследования: определить закономерности изменения уровня опухлеассоциированных белков, показателей гемостаза и эндогенной интоксикации в крови пациенток, страдающих раком тела матки, с тем, чтобы разработать диагностически значимые критерии оценки биологической активности опухоли на дооперационном этапе лечения.

Методы исследования: иммуноферментные, иммунотурбидиметрические, спектрофотометрические, флюорометрические.

Полученные результаты и их новизна: установлено, что в крови пациенток с распространенным раком тела матки (III–IV стадии) и у пациенток с промежуточным и высоким риском опухолевой прогрессии увеличен уровень опухлеассоциированных белков VEGF, sICAM-1, TNF- α , CA-125, рецепторов p185 и p55, продуктов деградации фибрина, продуктов перекисного окисления липидов и белков; снижена концентрация пептидов средней массы; имеются признаки ограничения транспортной способности альбумина по сравнению с пациентками с нераспространенным опухолевыми процессом (I–II стадии) и пациентками с низким риском опухолевой прогрессии. Степень выраженности этих изменений нарастает по мере увеличения риска прогрессирования заболевания и коррелирует со стадией опухолевого процесса. Используя метод бинарной пошаговой логистической регрессии, созданы две математические модели, которые позволяют на дооперационном этапе прогнозировать распространенный рак тела матки (III–IV стадии) на основании определения в крови концентрации sICAM-1, p185, карбонильных производных белков и связывающей способности альбумина; а также промежуточный и высокий риск опухолевой прогрессии у пациенток с I клинической стадией болезни на основании определения в крови sICAM-1 и p185. Процент правильного прогноза по предложенным уравнениям составляет 94,4% и 78,7% соответственно.

Степень использования: 1 инструкция по применению, 3 акта внедрения результатов.

Область применения: клиническая лабораторная диагностика, онкология.

SUMMARY

Prinkova Tatiana Yuryevna

Tumor-associated proteins, parameters of haemostasis and endogenous intoxication in preoperative assessment of tumor progression in uterine body cancer patients

Key words: uterine body cancer, tumor extent, tumor progression, serum level of VEGF, sICAM-1, TNF- α , CA-125, p55, p185, lipid peroxidation substrates, protein carbonyl, middle molecular peptides, albumin binding capacity, haemostasis.

Objective of the research: to identify the mechanisms of changes in the level of tumor-associated proteins, parameters of hemostasis and endogenous intoxication in the blood of patients with uterine body cancer in order to develop a significant diagnostic criteria for assessing the biological activity of tumor previous to surgical treatment.

Methods of the research: immunoassay, immunoturbidimetric, spectrophotometric, fluorometric.

The results obtained and their novelty: increasing of the serum level of tumor-associated proteins VEGF, sICAM-1, TNF- α , CA-125, receptors p185 and p55, fibrin degradation products, lipid peroxidation substrates, protein carbonyl; lowering the concentration of middle molecular peptides and albumin binding capacity were revealed in patients with advanced uterine body cancer (III–IV stages) and patients with intermediate or high risk of tumor progression compared to patients with non-advanced tumor process (I–II stages) and patients with low risk of tumor progression. Severity of these changes increases with the risk of disease progression and correlates with tumor stage. Using the method of stepwise binary logistic regression two mathematical models were developed. These models allow predict advanced uterine body cancer (III–IV stage) based on the measuring concentration of sICAM-1, p185, protein carbonyl and albumin binding capacity in the blood, as well as intermediate and high risk of tumor progression in patients with clinical stage I of the disease based on the determination of serum level of sICAM-1 and p185 in preoperative uterine body cancer patients. Percentage of correct prediction using the proposed equations is 94.4% and 78.7%, respectively.

Scope of employment: 1 practical guideline and 3 implementation acts.

Field of application: clinical laboratory diagnostics, oncology.

Подписано в печать 20.03.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,32. Тираж 60 экз. Заказ 169.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.