

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ VEGF В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ТКАНИ ОПУХОЛИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Я.З. Плиева

соискатель,
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва)

В.Д. Ермилова

к.м.н., вед. науч. сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Д.Н. Кушлинский

к.м.н., онкогинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

А.А. Алферов

аспирант, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Минздрава России (Москва)

С.В. Хохлова

д.м.н., ст. науч. сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Р.Э. Кузнецов

д.м.н., руководитель отделения гинекологии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина»
Департамента здравоохранения города Москвы (Москва)

Д.О. Уткин

соискатель, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Минздрава России (Москва)

И.В. Терешкина

к.м.н., соискатель, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Минздрава России (Москва)

Е.К. Дворова

инженер-статист, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)
E-mail: biochimia@yandex.ru

Представлены результаты сравнительного иммуноферментного исследования VEGF в сыворотке крови и гомогенатах опухоли 54 первичных больных раком яичников. Выявлено, что медиана VEGF в сыворотке крови больных раком яичников высокодостоверно выше, чем в контроле, не связана с возрастом пациенток и их репродуктивным статусом, сопутствующими соматическими и гинекологическими заболеваниями. Содержание сывороточного VEGF достоверно повышалось при увеличении стадии рака яичников и при наличии диссеминации опухолевого процесса по брюшине, но при этом не отражало наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, асцита и не было связано с гистологическим строением опухолей. Обнаружена прямая достоверная корреляционная зависимость между содержанием VEGF в сыворотке крови и ткани опухоли больных раком яичников. Не установлено связи содержания тканевого VEGF с возрастом пациенток, репродуктивной функцией, сопутствующими соматическими и гинекологическими заболеваниями, но выявлено статистически незначимое повышение медиан тканевого VEGF при увеличении стадии заболевания и концентрации CA-125 в сыворотке крови. Достоверно большее содержание тканевого VEGF отмечено при наличии диссеминации опухолевого процесса по брюшине, однако не установлено связи содержания VEGF с наличием асцита, опухолевых клеток в смывах из брюшной полости и с гистологическим строением опухоли.

Ключевые слова: рак яичников, VEGF, сыворотка крови, ткань опухоли.

Рак яичников представляет собой гетерогенную по гистологическому строению группу опухолей с множественными генетическими и эпигенетическими нарушениями [1–6], характеризуется крайне агрессивным клиническим течением, низ-

кой эффективностью терапии и высокими показателями летальности [7].

С целью более углубленного понимания основ развития новообразований яичников в условиях свершившейся опухолевой трансформации кле-

ток, важно изучение конкретных молекул, связанных с механизмами регуляции скорости роста, пролиферативной активности, апоптоза, неоангиогенеза, инвазивной способности, метастазирования и их роли в прогнозе заболевания, а также с последующим выявлением новых мишеней таргетной ангиогенной терапии [8–12].

Одним из наиболее перспективных разделов клинической и экспериментальной онкологии является изучение механизмов неоангиогенеза при развитии опухолей, в том числе рака яичников [13, 14]. Экспериментальные факты и клинические наблюдения подтверждают зависимость метастазирования опухоли от активности неоангиогенеза и его ключевого активатора – фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [15–17]. Однако данные литературы по изучению изоформ VEGF и его рецепторов в опухолях больных новообразованиями яичников неоднозначны [13]. Кроме того, в литературе представлены единичные работы по одновременному изучению экспрессии VEGF в опухоли и сыворотке крови.

Цель исследования – сравнительный анализ VEGF в сыворотке крови у больных раком яичников и здоровых женщин, а также в ткани первичных опухолей с учетом основных клинико-морфологических характеристик заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 54 ранее не леченные больные раком яичников в возрасте от 23 до 74 лет (средний возраст $53,2 \pm 1,9$ лет). Обследованы в репродуктивном возрасте 26 (48,2%) больных раком яичников, 23 (42,6%) – в постменопаузе, у 5 (9,2%) пациенток отмечена дисменорея. Группу контроля составили 120 практически здоровых женщин соответствующего возраста.

Среди обследованных преобладали больные раком яичников без других сопутствующих гинекологических заболеваний – 39 (72,2%). У 15 пациенток выявлены сопутствующие гинекологические патологии: 8 (14,8%) – миома матки, 4 (7,4%) – киста яичников, 2 (3,7%) – бесплодие, у 1 больной – дисфункция яичников.

Содержание СА-125 в сыворотке крови больных раком яичников определено у 54 больных раком яичников.

Больные раком яичников находились в различных стадиях опухолевого процесса: Ia – 4 (7,4%), Ib – 1 (1,8%), Ic – 9 (16,7%), IIa – 3 (5,6%), IIb – 2 (3,7%), IIIa – 2 (3,7%), IIIb – 2 (3,7%), IIIc –

23 (42,6%), IV – 8 (14,8%). Серозный рак яичников выявлен у 35 (64,8%) больных, муцинозный – 5 (9,2%), эндометриоидный – 6 (11,1%), светлоклеточный – 3 (5,6%), редкие варианты – 5 (9,3%).

Диссеминация по брюшине обнаружена у 39 (72,2%) больных раком яичников, асцит – у 19 (35,2%) пациенток. Опухолевые клетки в смывах из брюшной полости выявлены у 37 из 49 (75,5%) больных раком яичников.

Все больные получили лечение: 4 (7,4%) – хирургическое, 5 (9,3%) – полихимиотерапия с последующей операцией, 3 (5,6%) – полихимиотерапия как до, так и после оперативного лечения. Большинству больных раком яичников – 34 (63,0%) выполнено хирургическое лечение с последующей химиотерапией, еще 8 (14,8%) сделана операция и проведены полихимиотерапия и лучевое лечение.

Отдаленные результаты лечения за 5-летний срок наблюдения оценены у 48 из 54 (88,9%) больных раком яичников.

Статистический анализ результатов исследования. Основные характеристики и статистические критерии при их сравнении выбирали после изучения распределения признака и его сравнения с распределением Гаусса по критерию Колмогорова–Смирнова. Для числовых признаков с распределением, соответствующим распределению Гаусса, вычисляли средние значения, стандартное отклонение. Достоверность различий p рассчитывали дисперсионным анализом, причем при количестве групп более двух – с учетом множественности сравнений (по критерию Scheffe). Для анализа связанных значений применяли T-test.

Для признаков с распределением, значительно отличающимся от нормального, рассчитывали медиану, квартили и применяли непараметрические методы сравнения несвязанных признаков (Kruskal–Wallis Anova & Median test при количестве сравниваемых групп более двух и Mann–Whitney при сопоставлении двух групп). Для связанных значений применяли критерий Wilcoxon matched pairstest.

При сравнении частот строили таблицы сопряженности признаков. Для расчета p использовали точный критерий Фишера (при небольших объемах групп) и непараметрический критерий χ^2 -2. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Также проводили корреляционный анализ Pearson (Spearman для непараметрических данных) с расчетом коэффициента корреляции и уровня его значимости. Выживаемость оценивали

по методу Kaplan&Meier, сравнение кривых выживаемости рассчитывали с помощью Log-Rank-test.

При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований», (ICH Guidelines// Good Clin. Pract. J. 1998; 5(4): 27–37).

Все вычисления проводили на персональном компьютере с помощью математических пакетов «Statistica» и SPSS в отделе информационных технологий НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

VEGF в сыворотке крови. Уровни VEGF в сыворотке крови больных раком яичников колебались в широких пределах от 349 до 1290 пг/мл и были высокодостоверно ($p < 0,0001$) выше по сравнению с таковыми показателями у практически здоровых женщин (табл. 1).

Ориентируясь на уровни данного маркера в группе контроля, значения сывороточного VEGF дополнительно разбили на интервалы: менее 350 пг/мл, 350–504 пг/мл, 505–865 пг/мл и от 866 пг/мл и более (табл. 2).

Таблица 1. Содержание VEGF в сыворотке крови больных раком яичников и практически здоровых женщин группы контроля

Группа	n	VEGF в сыворотке крови, пг/мл			p
		Пределы колебания	Медиана; квантили	95%ДИ	
Контроль	120	77,4–1270	350; 215–505	120–866	< 0,0001
Рак яичников	54	349–1289	606; 540–745	370–1200	

Таблица 2. Распределение больных раком яичников и здоровых женщин по уровням VEGF в сыворотке крови

Группа	n	VEGF в сыворотке крови, пг/мл				p
		<350	350–504	505–865	≥866	
Контроль	120	60 (50,0%)	30 (25,0%)	25 (20,8%)	5 (4,2%)	< 0,0001
Рак яичников	54	1 (1,9%)	10 (18,5%)	35 (64,8%)	8 (14,8%)	

Таким образом, если у 50% здоровых женщин значения сывороточного VEGF были менее 350 пг/мл, то такие значения у больных раком яичников выявлены только в 1,9% наблюдений. Значения VEGF в интервале от 350 до 504 пг/мл встречались примерно одинаково часто как в контроле (25% – у четверти здоровых женщин), так и у больных раком яичников (18,5% – примерно у каждой пятой больной). В то же время повышенные значения VEGF (от 505 до 866 пг/мл) выявлены у 20,8% или у каждой пятой женщины группы контроля, но обнаружены у 64,8% больных раком яичников, то есть в 2/3 всех наблюдений. Очень высокие значения VEGF были мало информативны и выявлены у 4,2% здоровых женщин и у 14,8% больных раком яичников.

Таким образом, наиболее информативными уровнями, разделяющими изучаемые группы, были значения сывороточного VEGF менее 350 пг/мл (медиана показателя в контроле) и более 505 пг/мл (верхняя квартиль показателя в контроле) (рис. 1). Чувствительность теста по порогу 505 пг/мл со-

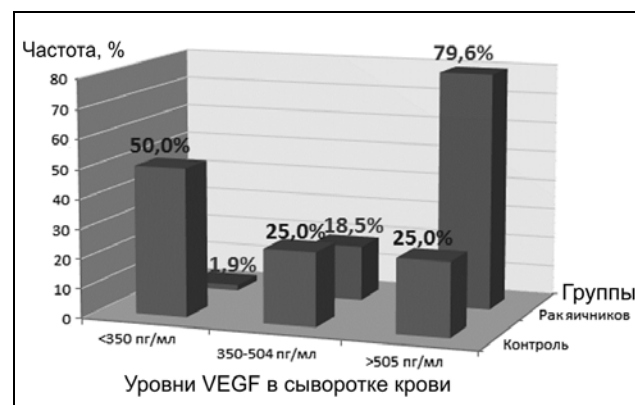


Рис. 1. Распределение больных раком яичников и здоровых женщин группы контроля по уровням VEGF в сыворотке крови

ставила 79,6%, специфичность – 75,0%. Следует отметить, что при выявлении уровней сывороточного VEGF менее 350 пг/мл рак яичников у женщин был маловероятен.

Еще один разделяющий уровень сывороточного VEGF в группах больных раком яичников и кон-

троля – значение показателя, полученное с помощью построения кривых ROC и равное 510 пг/мл, его диагностические характеристики составили: чувствительность 75,0%, специфичность 78,2% (рис. 2). Таким образом, в качестве порогового значения сывороточного VEGF, разделяющего класс больных раком яичников и группу контроля, можно применять уровень маркера 505–510 пг/мл.

Не установлена корреляционная зависимость между содержанием VEGF в сыворотке крови больных раком яичников и возрастом пациенток ($r=0,08$; $p=0,6$). Дисперсионный анализ выявил наименьшее содержание маркера в группе больных раком яичников в возрасте до 40 лет (медиана 541 пг/мл) и наибольшее – в группе пациенток от 40 до 49 лет (медиана 678 пг/мл). При дальнейшем увеличении возраста пациенток содержание сы-

вороточного VEGF вновь снижалось, достигая значения 560 пг/мл по медиане в группе пациенток от 70 лет и старше (табл. 3).

Практически не различалось содержание VEGF в группе больных раком яичников с сохраненной менструальной функцией (медиана 609 пг/мл) и у пациенток в постменопаузе (медиана 608 пг/мл). Не получено достоверных различий в содержании VEGF в сыворотке крови больных раком яичников с различными соматическими заболеваниями (медиана 567 пг/мл – у 11 больных с сердечно-сосудистыми нарушениями; 570 пг/мл – у 10 больных без сопутствующих соматических патологий; 611 пг/мл – у 22 пациенток с заболеваниями желудочно-кишечного тракта). Не установлено связи VEGF в сыворотке крови больных раком яичников с наличием других гинекологических патологий ($p > 0,9$), эти данные нами не приводятся.

Не обнаружено корреляционной зависимости между содержанием VEGF и СА-125 в сыворотке крови больных раком яичников ($r = -0,03$; $p = 0,8$). В то же время дисперсионным анализом установлено, что наименьшие уровни VEGF выявлены в группе пациенток с минимальными значениями СА-125 менее 35 Ед/л (медиана 446 пг/мл), а наибольшие – при высоких уровнях СА-125 от 300 Ед/л и более (медиана 612 пг/мл), однако различия статистически незначимы.

Результаты анализа содержания VEGF в сыворотке крови больных раком яичников со стадией опухолевого процесса приведены в табл. 4. В связи с малым количеством наблюдений Ib, IIb, IIIb стадий и не отличающимися уровнями VEGF в этих группах от Ia, IIa, IIIa стадий эти группы были объединены. Наименьшие уровни сывороточного VEGF обнаружены в группе больных раком яичников с начальной стадией Ia-Ib (медиана 480 пг/мл), но были заметно выше уже при Ic стадии (медиана 580 пг/мл). Наибольшие значения VEGF в сыворотке крови выявлены при IIIc стадии (медиана 710 пг/мл), а при IV стадии значения маркера вновь несколько снижались. Несмотря на небольшое число наблюдений ранних стадий получены значимые отличия концентраций VEGF IIIc стадии от I-II стадий ($p < 0,05$). Частота превышения порогового уровня VEGF, равного 505 пг/мл, была очень низкой (20%) в группе больных с Ia-Ib стадиями, но повышалась до 88,9% уже при Ic стадии, различия частот статистически значимы ($p=0,008$). Таким образом, концентрации сывороточного VEGF отражали стадию рака яичников.

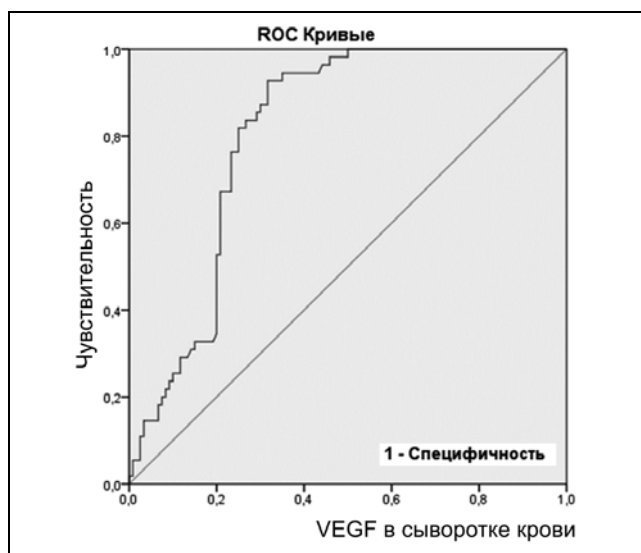


Рис. 2. ROC-кривая для уровней VEGF в сыворотке крови, рассчитанная для больных раком яичников и группы контроля

Таблица 3. Содержание VEGF в сыворотке крови больных раком яичников в зависимости от их возраста

Возраст, лет	n	VEGF в сыворотке крови, пг/мл		Частота значений VEGF ≥ 505 пг/мл
		Медиана	Квартили	
До 40	1	541	446–598	5 (55,6%)
40–49	2	678	620–824	9 (100%)
50–59	3	608	544–820	17 (85,0%)
60–69	4	601	579–744	7 (87,5%)
70 и более	5	560	471–701	5 (62,5%)
p	–	1vs2,3=0,059		0,1

Таблица 4. Содержание VEGF в сыворотке крови больных раком яичников в зависимости от стадии заболевания

Стадия рака яичников	n	VEGF в сыворотке крови, пг/мл		Частота значений VEGF ≥ 505 пг/мл
		Медиана	Квартили	
Ia-Ib ¹	5	480	446–501	1 (20,0%)
Ic ²	9	590	550–609	8 (88,9%)
IIa-IIb ³	5	517	408–579	2 (40,0%)
IIIa-IIIb ⁴	4	605	455–964	3 (75,0%)
IIIc ⁵	23	710	591–902	21 (91,3%)
IV ⁶	8	611	569–693	7 (87,5%)
p	–	^{1,2,3} $5 < 0,05$		0,008

Таблица 5. Содержание VEGF в сыворотке крови больных раком яичников в зависимости от наличия метастазов в большом сальнике

Метастазы в большом сальнике	n	VEGF в сыворотке крови, пг/мл		Частота значений VEGF ≥ 505 пг/мл
		Медиана	Квартили	
Не обнаружены	23	550	467–608	15 (65,2%)
Обнаружены	31	670	585–898	28 (90,3%)
p	–	0,0005		0,024

Таблица 6. Содержание VEGF в сыворотке крови больных раком яичников в зависимости от гистологического строения опухоли

Гистологическое строение опухоли	n	VEGF в сыворотке крови, пг/мл		Частота значений VEGF ≥ 505 пг/мл
		Медиана	Квартили	
Серозный	35	612	580–806	31 (88,6%)
Муцинозный	5	590	501–609	3 (60,0%)
Эндометриоидный	6	554	548–586	5 (83,3%)
Светлоклеточный	3	708	567–910	3 (100%)
Редкие варианты	5	439	349–598	0
p	–	$> 0,05$		0,01

Установлено недостоверное повышение медианы концентрации VEGF в сыворотке крови больных раком яичников при увеличении размеров опухоли по данным УЗИ, с 446 пг/мл при размере менее 5 см до 605 пг/мл при двустороннем поражении, различия статистически незначимы.

В группе больных раком яичников с метастазами в большой сальник концентрация сывороточного VEGF была достоверно выше (медиана

670 пг/мл), чем в группе без таковых (медиана 550 пг/мл; $p = 0,0005$) (табл. 5). Следовательно, повышенные значения VEGF в сыворотке крови больных раком яичников могут указывать на наличие метастазов в большом сальнике.

При сравнительном анализе концентраций сывороточного VEGF в группе с наличием и отсутствием диссеминации по брюшине также получены достоверные различия медиан (612 против 550 пг/мл соответственно, $p = 0,023$). Концентрации сывороточного VEGF в группе пациенток с наличием и отсутствием асцита достоверно не различались (609 против 591 пг/мл соответственно, $p = 0,32$). Не обнаружено значимых различий в содержании сывороточного VEGF в группах больных раком яичников при наличии и отсутствии опухолевых клеток в смывах из брюшной полости. Выявлены значимые различия концентраций сывороточного VEGF в группах больных раком яичников при наличии ($n = 12$) и отсутствии ($n = 42$) метастазов в печени (798 и 595 пг/мл соответственно, $p < 0,05$).

Не обнаружено связи между уровнями сывороточного VEGF в группах больных раком яичников с гистологическим строением опухоли (табл. 6).

VEGF в опухоли больных раком яичников. Обнаружена прямая достоверная корреляционная зависимость между содержанием VEGF в сыворотке крови и гомогенатах опухоли больных раком яичников ($r = 0,65$; $p < 0,0001$). Данная корреляционная зависимость была характерна для больных в возрасте от 40 до 70 лет ($r = 0,79$; $p = 0,0001$), тогда как в возрастной группе пациенток до 40 лет эта зависимость была слабой и недостоверной ($r = 0,2$; $p = 0,6$), в группе больных старше 70 лет она отсутствовала ($r = 0,3$; $p = 0,4$).

Кроме того, в группе больных раком яичников с Ia, Ib стадиями, а также с IV стадией указанная корреляционная зависимость оказалась недостоверной и обратной, но выражено линейной в группе больных с Ic-III стадиями ($r = 0,85$; $p = 0,0001$).

Следует отметить, что преобладали значения тканевого VEGF менее 200 нг/мг белка – 19 (35,2%) случаев, в 10 (18,5%) опухолях значения белка были в пределах 200–400 нг/мг белка, в 12 (22,2%) – в диапазоне от 401 по 800 нг/мг белка и еще в 10 (18,5%) выявлено высокое содержание VEGF – от 801 нг/мл и более.

Медиана содержания тканевого VEGF в опухолях больных раком яичников составила 335 нг/мг белка, нижняя и верхняя квартиль равнялись

156 и 590 нг/мг белка соответственно, пределы показателя составили 41–1804 нг/мг белка.

В соответствии с этими результатами больных раком яичников дополнительно разделили на группы по содержанию тканевого VEGF: менее 156 нг/мг белка ($n=12$), 156–334 нг/мг белка ($n=15$), 335–589 нг/мг белка ($n=12$), от 590 нг/мг белка и более ($n=15$).

В группе из 10 пациенток с сывороточным VEGF в пределах 350–504 пг/мл по 4 (40%) наблюдения показатели маркера в ткани опухоли были в диапазонах менее 156 и 156–335 нг/мг белка, по 1 наблюдению (10%) – в диапазонах 335–590 и более 590 нг/мг белка. В группе из 35 больных с сывороточным VEGF от 505 до 866 пг/мл в 7 (20%) опухолях содержание VEGF в опухоли было менее 156 нг/мг белка, по 11 (31,4%) наблюдений отмечалось в диапазонах 156–335 и 335–590 нг/мг белка и в 6 случаях (17,1%) выявлено высокое содержание тканевого VEGF – от 590 нг/мг белка и более. При высоком сывороточном VEGF от 866 пг/мл и более у всех 8 пациенток тканевой VEGF также был высоким и составил более 590 нг/мг белка.

Не выявили корреляционной зависимости между содержанием VEGF в ткани опухоли больных раком яичников и возрастом пациенток ($r = 0,11$; $p = 0,4$). При этом дисперсионный анализ показал наименьшее содержание маркера в группе больных раком яичников в возрасте до 40 лет (медиана 168 нг/мг белка) и наибольшее – в группе пациенток 40–49 лет (медиана 560 нг/мг белка). При дальнейшем увеличении возраста больных раком яичников содержание тканевого VEGF вновь снижалось, достигая значения 383 нг/мг белка по медиане в группе пациенток от 70 лет и старше.

Содержание тканевого VEGF в группе больных раком яичников с сохраненной менструальной функцией (медиана 317 нг/мг белка) не отли-

чалось значимо от такового у пациенток в постменопаузе (медиана 407 нг/мг белка; $p = 0,7$).

Не получено достоверных различий в содержании VEGF в ткани опухоли больных раком яичников с различными соматическими и гинекологическими заболеваниями.

Не установлено корреляционной зависимости между содержанием VEGF в опухоли и СА-125 в сыворотке крови больных раком яичников ($r = 0,14$; $p = 0,3$). В то же время дисперсионным анализом установлено, что наименьшие уровни VEGF обнаружены в группе пациенток со значениями СА-125 менее 100 Ед/л (медиана 221 нг/мг белка), а наибольшие – при высоких уровнях СА-125 от 100 Ед/л и более (медиана 407 нг/мг белка), однако различия статистически незначимы. Следовательно, уровни тканевого VEGF и СА-125 в сыворотке крови можно считать независимыми факторами рака яичников.

Анализ содержания VEGF в ткани опухоли больных раком яичников с различными стадиями заболевания показал, что, несмотря на увеличение медианы концентрации тканевого VEGF при повышении стадии рака яичников, показатель не отражал статистически значимо стадию заболевания из-за большого разброса значений маркера. При анализе концентраций тканевого VEGF в группе с наличием и отсутствием диссеминации опухоли по брюшине получены достоверные различия медиан (612 против 550 нг/мг белка соответственно, $p = 0,023$). Уровни тканевого VEGF в группе с наличием и отсутствием асцита достоверно не отличались. Не отмечено значимых различий в содержании тканевого VEGF в группах больных раком яичников при наличии и отсутствии опухолевых клеток в смывах из брюшной полости. Не обнаружено значимых различий в содержании тканевого VEGF в группах больных раком яичников с различным гистологическим строением опухоли (табл. 7).

Таблица 7. Содержание VEGF в ткани опухоли больных раком яичников в зависимости от гистологического строения опухоли

Гистологическое строение опухоли	n	VEGF в ткани опухоли, нг/мг белка		Частота значений VEGF ≥ 505 нг/мг белка
		Медиана	Квартили	
Серозный ¹	35	489	168–690	12 (34,3%)
Муцинозный ²	5	201	154–478	2 (20,0%)
Эндометриоидный ³	6	184	134–236	0
Светлоклеточный ⁴	3	858	407–1289	2 (66,7%)
Редкие варианты	5	87	41–404	0
p	–	¹ $vs^3=0,062$		0,16

ВЫВОДЫ

1. Медиана VEGF в сыворотке крови больных раком яичников была высокодостоверно выше, чем в контроле, не связана с возрастом пациенток и их репродуктивным статусом, сопутствующими соматическими и гинекологическими заболеваниями.
2. Содержание сывороточного VEGF достоверно повышалось при увеличении стадии рака яичников, при выявлении метастазов опухоли в большом сальнике и при наличии диссеминации по брюшине, однако оно не отражало наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, наличие асцита и гистологический вариант опухоли.
3. Обнаружена прямая достоверная корреляционная зависимость между содержанием VEGF в сыворотке крови и ткани опухоли больных раком яичников ($r=0,65$; $p<0,0001$).
4. Не установлено связи содержания тканевого VEGF с возрастом пациенток, менструальным статусом, сопутствующими соматическими и гинекологическими заболеваниями, но обнаружено статистически незначимое повышение медиан тканевого VEGF при увеличении стадии заболевания, концентрации СА-125 в сыворотке крови.
5. Достоверно большее содержание тканевого VEGF выявлено при наличии диссеминации опухолевого процесса по брюшине и не установлено связи содержания VEGF с наличием асцита, опухолевых клеток в смывах из брюшной полости и с гистологическим строением опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Карселадзе А.И.* Клинико-морфологическая диагностика опухолей яичников. Архив патологии (приложение). 2005. 64 с. (Karseladze A.I. Kliniko-morfologicheskaya diagnostika opukholey yaichnikov. Arkhiv patologii (prilozheniye). 2005;64 s.)
2. *Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Адамян Л.В., Кушлинский Н.Е.* МикроРНК как биологические маркеры рака яичников // Молекулярная медицина. 2016. Т. 14. № 5. С. 3–14. (Gershteyn Ye.S., Kushlinskiy D.N., Adamyan L.V., Kushlinskii N.Ye. MikroRNK kak biologicheskkiye marker raka yaichnikov. Molekulyarnaya meditsina. 2016;14(5): 3–14.)
3. *Hata K., Watanabe Y., Nakai H., Hata T., Hoshiiai H.* Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene in epithelial ovarian cancer: an approach to anti-VEGF therapy // *Anticancer Res.* 2011. V. 31. № 2.P. 731–737.
4. *Koukourakis M.I., Limberis V., Tentis I., Kontomanolis E., Kortsaris A., Sivridis E., Giatromanolaki A.* Serum VEGF levels and tissue activation of VEGFR2/KDR receptors in patients with breast and gynecologic cancer // *Cytokine.* 2011. V. 53. № 3.P. 370–375.
5. *Bottos A., Bardelli A.* Oncogenes and angiogenesis: a way to personalize anti-angiogenic therapy? // *Cell Mol. Life Sci.* 2013. V. 70. №21.P. 4131–4140.
6. *Braga E.A., Fridman M.V., Kushlinskii N.E.* Molecular Mechanisms of Ovarian Carcinoma Metastasis: Key Genes and Regulatory MicroRNAs // *Biochemistry (Moscow).* 2017. V. 82. № 5. P. 529–541.
7. *Жордания К.И., Хохлова С.В.* Ранний рак: наш взгляд на проблему // *Онкогинекология.* 2012. № 1.С. 51–58 (Zhordania K.I., Khokhlova S.V. Ranniy rak: nash vzglyad na problemu. Onkoginekologiya. 2012;1: 51–58.)
8. *Кушлинский Д.Н., Герштейн Е.С., Ермилова В.Д., Левкина Н.В., Терешкина И.В., Лактионов К.П., Адамян Л.В.* Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы 1-го и 2-го типа в сыворотке крови больных новообразованиями яичников // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2012. № С. 10. 30–35 (Kushlinskiy D.N., Gershteyn Ye.S., Yermilova V.D., Levkina N.V., Tereshkina I.V., Laktionov K.P., Adamyan L.V. Faktor rosta endoteliya sosudov i yego retseptory 1-go i 2-go tipa vsyvorotke krovi bol'nykh novoobrazovaniyami yaichnikov. Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii. 2012;10: 30–35).
9. *Хохлова С.В.* Роль ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста в лечении рака яичников // *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2010. № 3. С. 35–44 (Khokhlova S.V. Rol' ingibitorov sosudistogo endotelial'nogo faktora rosta v lechenii raka yaichnikov. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2010;3: 35–44).
10. *Shaw D., Clamp A., Jayson G.C.* Angiogenesis as a target for the treatment of ovarian cancer // *Curr. Opin. Oncol.* 2013. V. 25. № 5. P. 558–565.
11. *Siddiqui G.K., Elmasry K., Wong Te Fong A.C., Perrett C., Morris R., Crow G.C., Maclean A.B.* Prognostic significance of intratumoral vascular endothelial growth factor as a marker of tumour angiogenesis in epithelial ovarian cancer // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2010. V. 31. № 2. С. 156–159.
12. *Takahashi S.* Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy // *Biol. Pharm. Bull.* 2011. V. 34. № 12. P. 1785–1788.
13. *Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н.* Факторы роста эндотелия сосудов при различных онкологических заболеваниях / В кн.: «Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования (под ред. Н.Е. Кушлинского и М.А. Красильникова). М. Издательство РАМН. 2017:231–268 (Gershteyn Ye.S., Kushlinskiy D.N. Faktory rosta endoteliya sosudov pri razlichnykh onkologicheskikh zabolovaniyakh. V kn.: «Biologicheskkiye markery opukholey: fundamental'nyye i klinicheskkiye issledovaniya (Pod red. N.Ye. Kushlinskii i M.A. Krasil'nikov). M. Izdatel'stvo RAMN. 2017:231–268).
14. *Bellou S., Pentheroudakis G., Murphy C., Fotsis T.* Anti-angiogenesis in cancer therapy: Hercules and hydra // *Cancer Lett.* 2013. V. 338. № 2.P. 219–228.
15. *Folkman J.* Angiogenesis. In: *Harrison's Textbook of Internal Medicine, 15th Edition.* Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., eds. New York: McGraw-Hill. 2001. P. 517–530.

16. Claesson-Welsh L., Welsh M. VEGFA and tumour angiogenesis // J. Intern. Med. 2013. V. 273. № 2. С. 114–127.
17. Keyhani E., Muhammadnejad A., Behjati F., Sirati F., Khodadadi F., Karimlou M., Moghaddam F.A., Pazhoomand R. Angiogenesis markers in breast cancer—potentially useful tools for priority setting of anti-angiogenic agents // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2014. V. 14. № 12. P. 7651–7656.

Поступила 28 августа 2017 г.

THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CONTENT VEGF IN THE SERUM BLOOD AND TISSUE OF TUMORS OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

© Authors, 2017

Ya.Z. Plieva

applicant, Moscow State Medical-Stomatological University after name. A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

V.D. Ermilova

Ph.D. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

D.N. Kushlinsky

Ph.D. (Med.), oncogynecologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

A.A. Alferov

Post-graduate Student, Moscow State Medical Stomatological University after name A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

S.V. Khokhlova

Dr.Sc. (Med.), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

R.E. Kuznetsov

Dr.Sc. (Med.), Head of the Gynecology Department of the State Clinical Hospital «City Clinical Hospital. S.P. Botkin» Department of Health of Moscow (Moscow)

D.O. Utkin

Applicant, Moscow State Medical-Stomatological University after name A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

I.V. Tereshkina

Ph.D. (Med.), Applicant, Moscow State Medical-Stomatological University after name A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

E.K. Dvorova

Statistic Engineer, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)
E-mail: biochimia@yandex.ru

The results of a comparative immunoenzymatic study of VEGF in blood serum and tumor homogenates from 54 primary patients with ovarian cancer are presented. The control group consisted of 120 practically healthy women of the same age and reproductive status. It was found that the median VEGF in the serum of patients with ovarian cancer was highly higher than in the control, it is not related to the age of the patients and their reproductive status, accompanying somatic and gynecological diseases. At the same time, the serum VEGF content significantly increased with an increase in the stage of ovarian cancer and in the presence of dissemination of the tumor process along the peritoneum. At the same time, the serum VEGF content in patients with ovarian cancer did not reflect the presence of tumor cells in abdominal washings and the presence of ascites, was not associated with the histological structure of the tumors. A direct, reliable correlation was found between the content of VEGF in the serum and tumor tissue of patients with ovarian cancer. There was no association of tissue VEGF content with the age of the patients, the reproductive function, concomitant somatic and gynecological diseases, but a statistically insignificant increase in median tissue VEGF was observed with an increase in the stage of the disease and CA-125 concentration in serum. A significantly higher content of tissue VEGF was detected in the presence of dissemination of the tumor process on the peritoneum, but there was no correlation of the VEGF content with the presence of ascites, tumor cells in abdominal washings and with the histological structure of the tumor.

Key words: ovarian cancer, VEGF, serum, tumor tissue.