

14. Nogales F.F., Ruiz Avila I., Concha A., del Moral E. Immature endodermal teratoma of the ovary: embryologic correlations and immunohistochemistry. *Hum Pathol* 1993;24(4):364—70.
15. Heifetz S.A., Cushing B., Giller R. et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: report from the combined Pediatric Oncology Group/Childrens Cancer Group. *Am J Surg Pathol* 1998;22(9):1115—24.
16. Шабанов М.А. Роль эмбрионных телец в развитии сложных герминогенных опухолей и тератом. *Арх патол* 1991;53(8):16—22.
17. Вишневецкая Е.Е. Детская онкогинекология. Минск: Вышэйшая школа, 1997. с. 123—47.
18. Mostofi F.K., Sesterhenn I.A. Histopathological classification of testicular tumors. Testicular cancer an other tumors genitourinary tract. *Proc. 5th Couce int. School Urol. Erice (Sicily)*, 1983. N.Y. — London, 1985. p. 9—27.
19. Bonazzi C., Peccatori F., Colombo N. et al. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol* 1994;84(4):598—604.
20. Busmanis I., Tay S.K. Recurrent immature teratoma: lack of correlation between serum level and immunohistochemical detection of serum alpha-fetoprotein. *Pathology* 1998;30(1):77—9.
21. Kawai M., Furuhashi Y., Kano T. et al. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;39(2):160—6.
22. Rescorla F.G. Germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg* 1997;6(1):29—37.
23. Swartjes J.M., de Blok S., Blaauwgeers J.L. Abdominal wall metastases after surgical resection of an immature teratoma of the ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74(1):41—3.
24. Патель М.Д., Фельштейн В.А. Тератомы яичника: точность диагноза при эхографии. Ам сов рентгенол, Бостон 1997. Реферат журн 1999;(8):99.05—04.Н2.320.
25. Kase H., Kodama S., Kurata H. et al. Differential diagnosis of ovarian mature and immature teratoma. *Acta Obstet et Gynecol JPN* 1999;51(1):33—6.
26. Gershenson D.M. Management of early ovarian cancer germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994;55:62—72.
27. Gershenson D.M., Copeland L.J., Kavanagh G.G. et al. Treatment of malignant nondysgerminomatous germ cell tumors of ovary with vincristine, dactinomycin and cyclophosphamide. *Cancer* 1985;56:2756—61.
28. Kojs Z., Urbanski K., Mitus J. et al. Pure immature teratoma of the ovary: analysis of 22 cases. *Eur J Gynecol Oncol* 1997;18(6):534—6.
29. Kindermann G., Jung E.M., Maassen V., Bise K. Incidence of primary malignant lesions in clinically benign teratoma: on the problem of adequate surgical procedure. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996;56(8):438—40.
30. Wong L.C., Ngan N.Y., Ma H.K. Primary treatment with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in nondysgerminomatous germ cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1989;34:155—8.
31. Low J.J., Perrin L.C., Crandon A.J., Hacker N.F. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89(2):391—8.
32. Sen D.K., Sivanesaratnam V., Sivanathan R., Pathmanathan R. Immature teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1988;30(3):321—8.
33. Williams S.D., Blessing J.A., DiSaia P.J. et al. Second-look laparotomy in ovarian germ cell tumors: the gynecologic oncology group experience. *Gynecol Oncol* 1994;52(3):287—91.
34. Dimopoulos M.A., Papadopoulou M., Andreopoulou E. et al. Favorable outcome of ovarian germ cell malignancies treated with cisplatin or carboplatin-based chemotherapy: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1998;70(1):70—4.
35. Тюлядин С.А. Рак яичников. М., 1996.
36. Cortes-Funes H., Pronc L.C., Paz-Ares L. Treatment of germ-cell tumours of the ovary. 23-ed ESMO Congress. Athenes, Greece, Nov. 6—10, 1998. Educational book. p. 223—6.
37. Mitchell P.L., Al-Nasiri N., A'Hern R. et al. Treatment of nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors: an analysis of 69 cases. *Cancer* 1999;85(10):2232—44.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6, СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА, sFas, FasL И ЭНДОСТАТИНА У БОЛЬНЫХ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

Н.Е. Кушлинский, М.М. Высоцкий, Е.К. Дворова

Лаборатория клинической биохимии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ

EVIDENCE-BASED RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVELS OF IL-6, VEGF, sFas, FasL AND ENDOSTATIN IN PATIENTS WITH OVARIAN NEOPLASMS

N.Ye. Kushlinsky, M.M. Vysotsky, Ye.K. Dvorova

Laboratory of Clinical Biochemistry, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Therapeutics, Moscow State Medical Stomatological University

The paper deals with the study of the factors that regulate apoptosis and angiogenesis, by using biomolecular methods in patients with ovarian neoplasms. The investigation of these factors will furnish insights into the essence of the abnormalities underlying these diseases.

Key words: vascular endothelial growth factor, sFas, ovarian neoplasms, factors, FasL

Крайне неудовлетворительные результаты терапии больных раком яичников (РЯ), по данным литературы, связаны с тем, что ко времени установления диагноза у 70% пациенток опухоль диагностируется на поздних стадиях развития [1]. По мнению ряда авторов [2], снизить смертность от опухолей органов женской репродуктивной системы за счет совершенствования существующих методов лечения уже развившейся злокачественной опухоли в настоящее время практически невозможно. Необходимо изучение ранних этапов развития злокачественных опухолей и их возможных доброкачественных предшественников для планирования адекватного биологически обоснованного лечения [3]. В целях более углубленного понимания некоторых этапов патогенеза доброкачественных новообразований яичников (НЯ), выбора обоснованного объема операции требуется изучение биохимического «поведения» опухоли, а именно роли конкретных биологически активных веществ в механизмах регуляции скорости роста, пролиферативной активности, неоангиогенеза, апоптоза, а при РЯ — инвазивной способности и метастазирования [4]. Следует отметить, что большое внимание в последние годы исследователи уделяют изучению механизмов неоангиогенеза в первичных опухолях, так как в настоящее время уже не вызывает сомнения тот факт, что опухоль не может развиваться и расти без образования в ней новой сети сосудов. В результате изучения молекулярных механизмов неоангиогенеза в опухолях было продемонстрировано наличие целого ряда регуляторных ангиогенных и антиангиогенных факторов, которые обеспечивают формирование и развитие новых сосудов внутри самой опухоли, в том числе и при РЯ [5, 6]. При этом наиболее значимым стимулятором неоангиогенеза в опухолях, бесспорно, считается сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [7]. Наряду с активным исследованием механизмов неоангиогенеза в опухолях человека особое внимание в последние годы уделяется изучению апоптоза — регулируемой формы программированной смерти клетки с характерными морфологическими и биохимическими признаками. Нарушение процессов клеточной гибели может приводить к возникновению патологических состояний, к числу которых относятся и онкологические заболевания. Причиной устойчивости различных типов клеток к Fas-зависимому апоптозу может быть повышенная продукция растворимого Fas (sFas) этими клетками. sFas является продуктом альтернативного сплайсинга [8]. На опухолевый рост в яичниках оказывают влияние различные белки, в том числе и цитокины. Один из них — интерлейкин-6 (ИЛ-6). Экспрессия цитокина выявлена как в нормаль-

ных, так и в опухолевых клетках различной гистологической природы, функции его многочисленны и разнообразны. Фундаментальная роль и клиническая значимость апоптоза, неоангиогенеза в физиологических и патологических процессах в клетке только начинают интенсивно изучаться. Исследование факторов, регулирующих апоптоз и ангиогенез, с помощью молекулярно-биологических методов у больных с НЯ поможет проникнуть в суть патологических состояний, лежащих в основе этих заболеваний. Осознание роли активаторов и ингибиторов вышеуказанных процессов на разных этапах бластогенеза дает ключ к открытию новых диагностических маркеров, прогностических факторов и разработке новых патогенетически обоснованных методов лечения больных с НЯ.

Целью исследования являлось изучение зависимостей между сосудистым VEGF, эндостатином, ИЛ-6, растворимым Fas и Fas-лигандом у пациенток с НЯ.

Материалы и методы. Концентрацию sFas, VEGF определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия), концентрацию ИЛ-6 — с помощью наборов реактивов фирмы «R&D» (США). Концентрацию эндостатина в сыворотке крови у больных и здоровых женщин определяли иммуноферментным методом, разработанным в Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН [5].

Для изучения совместных зависимостей между молекулярно-биологическими показателями пациенток с НЯ отобрали группу из 84 женщин, у которых в сыворотке крови были определены все 5 указанных выше маркеров. Средний возраст больных этой группы равнялся $44,4 \pm 1,8$ года. Из них у 73 (86,9%) пациенток были доброкачественные новообразования (ДНЯ), у 11 (13,1%) — пограничные (ПНЯ) и злокачественные (ЗНЯ).

Результаты и обсуждение

По содержанию ИЛ-6 в крови пациентки были разделены на 2 подгруппы: 1) группа с показателем ИЛ-6 до 3 нг/мл; 2) группа с показателем ИЛ-6 3 нг/мл и более. Отмечены достоверные различия в частоте выявления низких (<3 нг/мл) и высоких (>3 нг/мл) уровней ИЛ-6 в этих группах больных с НЯ ($p=0,02$) и в группе контроля. Так, у больных с ПНЯ частота выявления низких уровней ИЛ-6 достигала 100%, у больных зрелой тератомой она равнялась 75%, у больных кистами — 71,4%, у больных цистаденомами — 64,7%, текоматозом — 50%. Наименьшая частота выявления низких уровней ИЛ-6 наблюдалась в группе больных РЯ — 12,5%. В группе контроля у 80% обследованных женщин были обнаружены низкие уровни ИЛ-6. Распределение уровней

ИЛ-6 в группе контроля достоверно различалось только по сравнению с группой больных РЯ ($p=0,0011$).

Изучив распределение VEGF в отобранной группе, всех обследованных пациенток ($n=84$) разделили на 2 подгруппы: 1) группа с показателями VEGF <300 нг/мл; 2) группа с показателями VEGF 300 нг/мл. Распределение уровней VEGF наиболее значимо различалось у больных с ДНЯ по сравнению с больными с ПНЯ и РЯ ($p=0,014$). Так, показатели VEGF <300 нг/мл в сыворотке крови были выявлены у 64,2% больных с ДНЯ и у 25% — ПНЯ и РЯ. В то же время уровни VEGF >300 нг/мл зафиксированы у 35,8% пациенток с ДНЯ и у 75% больных РЯ и ПНЯ. В группе контроля частота выявления VEGF в концентрации <300 нг/мл составила 100% и достоверно отличалась от частоты выявления этих показателей у больных РЯ и ПНЯ ($p=0,0001$).

Следовательно, уровни ИЛ-6, равные 3 нг/мл, и VEGF, равные 300 нг/мл, могут быть определены как пороговые.

С помощью многофакторных методов статистического анализа исследованы связи между показателями ИЛ-6, VEGF, sFas, FasL, эндостатина, одновременно определенных в сыворотке крови 84 больных с НЯ, а также у 16 женщин группы контроля. Провели множественный регрессионный анализ с целью изучения зависимости максимального размера выявленной опухоли от величины указанных биохимических показателей в сыворотке крови, а также состояния репродуктивной функции, числа аборт в анамнезе и длительности заболевания у больных с НЯ. Рассчитывали уравнение регрессии, стандартизованные регрессионные коэффициенты и их значимость. В группе пациенток с кистами яичников размер новообразования достоверно определялся только длительностью заболевания ($\beta=-0,38\pm 0,17$; $p=0,035$). У больных цистаденомами яичников при расчете величины новообразования значимым был только регрессионный коэффициент такого признака, как наличие другого гинекологического заболевания ($\beta=0,77\pm 0,18$; $p=0,001$). Для больных текоматозом яичников, зрелой тератомой яичников и ПНЯ не было получено значимой зависимости величины новообразования от указанных признаков. В группе пациенток с ЗНЯ и ПНЯ в уравнении регрессии достоверными оказались регрессионные коэффициенты таких признаков, как уровни эндостатина ($\beta=0,494\pm 0,18$; $p=0,027$) и sFas ($\beta=0,518\pm 0,25$; $p=0,022$). Для больных цистаденомами, особенно РЯ, была характерна прямая корреляционная зависимость между уровнями ИЛ-6 и VEGF: соответственно $r=0,6$; 95% доверительный интервал — ДИ 0,12—0,84; $p=0,018$ и $r=0,48$; $p=0,2$. В то же время при других

гистологических вариантах строения НЯ эта закономерность отсутствовала. При этом у больных цистаденомами яичников выявленная корреляционная зависимость была более выраженной при наличии в анамнезе болей в животе ($r=0,65$ [95% ДИ 0,11—0,88]; $p=0,022$). Следует отметить, что эта закономерность проявлялась у пациенток как с сохраненной менструальной функцией, так и в постменопаузе. Наличие в анамнезе абортов или их отсутствие не меняло выявленную зависимость. У пациенток с цистаденомами и РЯ и размерами опухоли <10 см величина корреляционной связи между показателями VEGF и ИЛ-6 составляла $r=0,62$ [95% ДИ 0,06—0,93] ($p=0,031$). У больных с тем же гистологическим строением и размерами опухоли ≥ 10 см наблюдали усиление выявленной зависимости до величины $r=0,76$ [95% ДИ 0,04—0,96] ($p=0,031$). При исследовании совместных уровней эндостатина и VEGF в сыворотке крови у больных НЯ установили наличие слабой прямой корреляционной зависимости между этими показателями в группах больных цистаденомами, зрелой тератомой и ПНЯ ($r=0,39$ [95% ДИ 0,19—0,66]; $p=0,04$). Достоверную корреляционную зависимость между уровнями VEGF и эндостатина обнаружили у пациенток с цистаденомой яичников и размерами новообразования ≥ 10 см ($r=0,83$ [95% ДИ 0,4—0,95]; $p=0,043$), в то же время у больных этой категории с небольшими размерами новообразования (<10 см) такой зависимости не наблюдалось.

Уровни эндостатина были связаны слабой отрицательной недостоверной корреляционной зависимостью с уровнями sFas в группе больных цистаденомами яичников ($r=-0,48$; $p=0,08$). У больных текоматозом яичников эта зависимость была значимой ($r=-0,97$ [95% ДИ 0,71—0,99]; $p=0,001$), в группе пациенток со зрелой тератомой коэффициент корреляции между этими показателями равнялся $r=-0,65$ ($p=0,06$). При этом данная зависимость у больных в этих группах имела место только при наличии другого сопутствующего гинекологического заболевания. В других группах пациенток эта зависимость отсутствовала, так же как и в группе контроля. Уровни эндостатина были связаны с уровнями FasL отрицательной недостоверной корреляционной зависимостью у больных с кистами яичников при наличии болей в животе ($r=-0,65$; $p=0,16$), а также другого гинекологического заболевания в анамнезе ($r=-0,45$; $p=0,3$), в других группах зависимости между этими показателями не выявлены. У больных цистаденомами, а также злокачественными и пограничными опухолями корреляционная зависимость между уровнями VEGF и Fas отсутствовала. В группе пациенток с кистами яичников с высокими уровнями ИЛ-6 выяви-

ли достоверную положительную зависимость между уровнями sFas и VEGF ($r=0,78$ [95% ДИ 0,28—0,94]; $p=0,008$), в то же время у больных с кистами яичников при низких уровнях ИЛ-6 эта зависимость отсутствовала.

FasL был связан с уровнями VEGF слабой прямой недостоверной корреляционной зависимостью у больных кистами яичников, при этом при наличии у этих пациенток более выраженной была более выраженной ($r=0,53$; $p=0,25$). Обнаружена прямая недостоверная корреляционная зависимость между уровнями ИЛ-6 и FasL у больных с НЯ в общей группе пациенток, имевших аборт в анамнезе ($r=0,59$; $p=0,096$).

У больных цистаденомами яичников в постменопаузе установили обратную недостоверную корреляционную зависимость между уровнями ИЛ-6 и sFas ($r=-0,42$; $p=0,2$).

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что в группе контроля выявлена достоверная корреляционная зависимость только между уровнями sFas и возрастом обследованных женщин. В то же время наблюдались новые корреляционные зависимости: между возрастом и уровнями VEGF, ИЛ-6 и эндостатина; между размером новообразования и уровнями VEGF, ИЛ-6, эндостатина, sFas, а также между показателями VEGF и ИЛ-6. При этом выявленные закономерности преимущественно проявлялись у пациенток при наличии абортов, другого гинекологического заболевания в анамнезе и болей в животе. У больных цистаденомами яичников с крупными размерами новообразования наблюдалось одновременное увеличение уровней ИЛ-6, VEGF и эндостатина. Кроме того, у пациенток с цистаденомами яичников с крупными размерами опухоли наблюдали тесную обратную корреляционную зависимость между уровнями ИЛ-6 и длительностью заболевания ($r=-0,95$ [95% ДИ 0,56—0,99]; $p=0,012$), при размере опухоли <10 см у больных данной группы эта корреляционная зависимость отсутствовала. Эти данные, вероятно, свидетельствуют о повышении уровня ИЛ-6 у больных цистаденомой яичников только при быстром росте новообразования и о продукции ряда цитокинов клетками опухоли.

Для выявления общей структуры связей некоторых клинических признаков заболевания (максимальный размер первичной опухоли, число родов и абортов в анамнезе, длительность и стадия заболевания) с уровнями биохимических показателей (ИЛ-6, VEGF, sFas, FasL, эндостатин), определенных в сыворотке крови, проводили факторный анализ.

В группе больных с ЗНЯ были отобраны 2 фактора. Процент объясняемой общей дисперсии первым фактором был высоким — 42,5. Наиболь-

шую коррелированность с первым общим фактором проявили следующие признаки: возраст, число абортов, стадия заболевания (показатели T, N, M); уровни ИЛ-6 и VEGF. Величина их факторных нагрузок равнялась 0,9, 0,86, 0,8, 0,7 и 0,7 соответственно. Наибольшую связанность со вторым общим фактором имели такие признаки, как максимальный размер новообразования и уровни FasL и sFas (величины нагрузок этих признаков составили 0,79, -0,92 и 0,7 соответственно). Доля общей дисперсии, объясненной вторым фактором, равнялась 24,3%. Проведенный анализ главных компонент показал, что наиболее характерной особенностью больных с ЗНЯ был рост уровней VEGF и ИЛ-6 в поздних стадиях заболевания, у пациенток более старшего возраста и с большим числом абортов в анамнезе. Другой особенностью было изменение уровней FasL и sFas с ростом максимального размера новообразования.

Для больных цистаденомами яичников число абортов в анамнезе и уровни эндостатина имели наибольшие нагрузки по первому фактору (0,82 и 0,8 соответственно). Этот фактор объяснял 36,8% наблюдаемой общей дисперсии. Наибольшие величины факторных нагрузок по второму фактору были у признаков уровни VEGF и длительность заболевания (0,84 и 0,88 соответственно). На долю второго фактора приходилось 20,4% наблюдаемой общей дисперсии. Наибольшую коррелированность с третьим общим фактором (12,5% наблюдаемой общей дисперсии) отметили у признака уровни sFas. Следовательно, эту группу больных характеризовало главным образом повышение уровней эндостатина с увеличением числа абортов в анамнезе и, в меньшей степени, рост уровней VEGF с ростом длительности заболевания.

У больных зрелой тератомой яичников возраст пациенток, длительность заболевания и уровни эндостатина имели сильную коррелированность с первым общим фактором (43,1% общей дисперсии). Уровни sFas, FasL и число абортов характеризовались высокими значениями нагрузок по второму фактору (26,5% общей дисперсии). Следовательно, у этих больных в большей степени отмечен рост уровней эндостатина с увеличением возраста пациенток и длительности заболевания и изменения уровней sFas, FasL с увеличением числа абортов в анамнезе.

Для больных с кистами яичников были вычислены 4 общих фактора, объясняющих 59,1% наблюдаемой дисперсии. При этом первый главный фактор объяснял только 22,8% общей дисперсии. Уровни эндостатина и число абортов имели высокие значения нагрузок по первому фактору (0,76 и 0,82 соответственно). Второй фактор объяснял 17% общей дисперсии. Наибольшую коррели-

лированность с ним проявили такие признаки, как уровни VEGF (-0,8) и возраст (-0,65). Остальные вычисленные факторы не приведены нами вследствие малых величин объясненной ими дисперсии. Следовательно, для больных с кистами яичников общие закономерности (из перечисленных признаков) не были выражены.

Группы с другими гистологическими диагнозами не были проанализированы многофакторными методами вследствие малочисленности наблюдений в них.

В группе контроля (20 практически здоровых женщин) посредством метода факторного анализа изучали указанные биохимические показатели и возраст обследованных женщин. В результате проведенных расчетов были выделены 2 главных фактора. При этом на долю первого общего фактора приходилось около половины (43,4%) общей дисперсии, наибольшая коррелированность с первым фактором наблюдалась у признаков sFas и возраст (0,95 и 0,94 соответственно). Коэффициенты коррелированности со вторым фактором таких признаков, как уровни ИЛ-6 и эндостатина, составили 0,86 и -0,86 соответственно. На долю второго общего фактора приходилось 25,7% наблюдаемой общей дисперсии.

Следовательно, рост VEGF и особенно ИЛ-6 был характерен для больных ЗНЯ, тогда как у большинства пациенток с другими гистологическими вариантами опухолей чаще отмечалось нарастание уровней эндостатина с увеличением числа аборт. В то же время наиболее характерной особенностью женщин из группы контроля был рост показателя sFas с увеличением возраста и рост эндостатина при уменьшении ИЛ-6.

С целью выяснения диагностической способности указанных биохимических показателей, определенных в сыворотке крови, проведен дискриминантный анализ. Вначале рассчитывали дискриминантную модель по биохимическим показателям для 2 групп (ДНЯ и ЗНЯ). Дискриминантным анализом из 5 биохимических показателей были выбраны только уровни VEGF. Качество

распознавания по уровню этого показателя составило 78,3% для больных с ДНЯ и 63,6% — с ЗНЯ, общее распознавание — 76,3% (p модели=0,0002). Затем в анализ были добавлены клинические признаки заболевания: возраст, размер новообразования, длительность заболевания, число родов, аборт и наличие другого сопутствующего гинекологического заболевания в анамнезе, состояние репродуктивной функции и длительность постменопаузы. Наилучшее решающее правило получено с использованием таких признаков, как максимальный размер новообразования в сантиметрах ($p=0,0019$), уровни VEGF в сыворотке крови ($p=0,02$), возраст пациентки ($p=0,075$), уровни ИЛ-6 в сыворотке крови ($p=0,08$). Качество распознавания (оценено методом скользящей проверки) составило 89,2% в группе больных с ДНЯ и 77,8% — в группе ЗНЯ. Общее число правильных распознаваний равнялось 87,8%. Уравнения дискриминантной функции для этих групп:

$$W_{\text{дня}} = \text{размер} \times 0,54145 + \text{VEGF} \times 0,00114 + \text{возраст} \times 0,1661 - \text{ИЛ-6} \times 0,0816 - 6,40488;$$

$$W_{\text{зня}} = \text{размер} \times 0,9213 + \text{VEGF} \times 0,0058 + \text{возраст} \times 0,1135 + \text{ИЛ-6} \times 0,2086 - 10,9562.$$

Таким образом, изучение уровней молекулярно-биологических факторов показало, что лишь в группе зрелых тератом имеются минимальные отклонения, допускающие выполнение органосберегающих объемов операций у всех пациенток репродуктивного возраста. Простые кисты также не отличаются агрессивностью и вряд ли являются источником малигнизации. Однако параовариальные кисты, текоматоз по своим патобиохимическим свойствам находятся ближе к опухолям. Следовательно, у больных с ПНЯ репродуктивного возраста допустимо проведение органосохраняющих операций при условии низких уровней VEGF и ИЛ-6. С возрастом потенциал малигнизации опухолей яичников нарастает. Подтверждаются предположения о взаимосвязи механизмов, регулирующих, с одной стороны, активность иммунной системы, с другой — прогрессирование опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. СПб.: Фолиант, 2004.
2. Комарова Л.Е. Скрининговые программы и их роль в профилактике и ранней диагностике рака. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1993.
3. Высоцкий М.М. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе опухолей яичников и их роль в выборе объема операции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2006.
4. Полушкина И.Н., Степанова Е.В., Дбар Ж.Н. Молекулярно-биологические маркеры, характеризующие апоптоз, пролиферацию и ангиогенез при раке яичников. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2004;(4): 60—4.
5. Герштейн Е.С., Щербаков А.М., Алиева С.К. и др. Фактор роста эндотелия сосудов в опухолях и сыворотке крови больных раком молочной железы. Бюлл экспер биол 2003;135(1):99—102.
6. Черноглазова Е.В., Дбар Ж.Н., Степанова Е.В. Молекулярные механизмы опухолевого неопластического ангиогенеза. Успехи совр биол 2004;124(5):480—8.
7. Барышников А.Ю., Степанова Е.В., Личиницер М.Р. Оценка ангиогенеза опухолей. Успехи совр биол 2000;120(6):599—604.
8. Абраменко И.В., Фильченков А.А. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогноза и оптимизации схем терапии. Вopr онкол 2003;49(1):21—30.