



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005141013/15, 28.12.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
28.12.2005

(45) Опубликовано: 20.08.2007 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: MIZUMOTO H et al. Expression of matrix metalloproteinases in ovarian endometriomas: immunohistochemical study and enzyme immunoassay, Life Sci, 2002, Jun7; 71(3), p.259-273. ОРАЗМУРАДОВА Л.Д. Роль генетических и иммунных факторов в развитии эндометриозных кист яичников. Автореф. канд. дисс. - М., 2002. US 6607894 B1, 19.08.2003.

Адрес для переписки:

119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2, ММА  
им. И.М. Сеченова, отдел интеллектуальной  
собственности

(72) Автор(ы):

Сидорова Ираида Степановна (RU),  
Коган Евгения Алтаровна (RU),  
Унанян Ара Леонидович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
Московская медицинская академия им. И.М.  
Сеченова (RU)

RU  
2 304 782  
C1

## (54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВА ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ КИСТЫ ЯИЧНИКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области лабораторной диагностики и может быть использовано для прогнозирования риска рецидивирования эндометриозной кисты яичника. Сущность способа заключается в том, что иммуногистохимически определяют показатели экспрессии матриксной металлопротеиназы-7 и

ингибитора матриксной металлопротеиназы - TIMP-4, по величине которых прогнозируют рецидив эндометриозной кисты яичника. Техническим результатом является разработка более точного способа, позволяющего прогнозировать рецидивирование эндометриозной кисты яичника задолго до появления клинических признаков. 1 табл.

RU  
2 304 782  
C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 304 782** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) Int. Cl.

**G01N 33/573** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2005141013/15, 28.12.2005**

(24) Effective date for property rights: **28.12.2005**

(45) Date of publication: **20.08.2007 Bull. 23**

Mail address:

**119992, Moskva, ul. Trubetskaja, 8, str.2,  
MMA im. I.M. Sechenova, otdel  
intelektual'noj sobstvennosti**

(72) Inventor(s):

**Sidorova Iraida Stepanovna (RU),  
Kogan Evgenija Altarovna (RU),  
Unanjan Ara Leonidovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie  
vysshego professional'nogo obrazovanija  
Moskovskaja meditsinskaja akademija im. I.M.  
Sechenova (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTING THE RELAPSE OF ENDOMETRIOID OVARIAN CYST**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, laboratory diagnostics.

SUBSTANCE: the present innovation deals with predicting the risk of the relapse of endometrioid ovarian cyst due to immunohistochemical detecting the values of the expression of matrix metalloproteinase-7 and the

inhibitor of matrix metalloproteinase-TIMP-4 and according to these values one should predict the relapse of endometrioid ovarian cyst long before the appearance of clinical signs.

EFFECT: higher accuracy of prediction.  
3 ex, 1 tbl

RU 2 304 782 C1

RU 2 304 782 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к гинекологии.

Одним из способов прогнозирования рецидивирования эндометриоза является выявление и оценка следующих прогностически неблагоприятных факторов: невроз, проявляющийся в ипохондрии, раздражительной слабости, фобиях, повышенной тревожности, астении, выраженной интравертированности и интрапсихической неупорядоченности; температурный акцент более 0,6°C в органоспецифических точках влагалища; повышение средней электропроводности в тесте Ryodoraku более 70 мкА (Гончаренко В.П. Значение психотерапии и лазеропунктуры в комплексном лечении и медицинской реабилитации больных генитальным эндометриозом. Дисс. к.м.н. В. - 2000. - 185 с.).

Недостатком способа является невысокая точность, обусловленная выявлением, большей частью, общеклинических факторов риска, характерных не только при рецидивировании эндометриоза.

Наиболее близким к предлагаемому способу является прогнозирование рецидивирования эндометриозидных кист яичников на основании регистрации повышения содержания лептина (свыше 20 нг/мл) и интерлейкина 6 (свыше 10 пг/мл) в сыворотке крови больных спустя 3 месяца после операции. Автор считает, что даже при отсутствии клинических и инструментальных признаков заболевания повышение показателей свидетельствует о высоком риске рецидива заболевания (Орлов О.Н. Клиническое значение исследования лептина и интерлейкина-6 в диагностике и лечении эндометриоза яичников. Дисс... к.м.н. М. - 2005. - 131 с.).

Недостатком этого способа прогнозирования является небольшая точность, вероятно, обусловленная определением показателей в сыворотке крови, что менее информативно, чем определение тех же показателей в ткани эндометриоза яичников.

Задачей изобретения является повышение точности способа прогнозирования рецидива эндометриозидной кисты.

Поставленная задача решается способом, заключающимся в определении иммуногистохимических (ИГХ) показателей экспрессии матриксной металлопротеиназы-7 (MMP-7) и ингибитора матриксной металлопротеиназы-4 (TIMP-4) в ткани эндометриозидной кисты яичника, взятой после операции по удалению кисты, и при величине первого более 5 и второго менее 5 прогнозируют рецидив.

Практически способ осуществляют следующим образом. После операции резекции яичника или цистэктомии (удаления кисты) из удаленного препарата изготавливают парафиновые блоки. Далее изучают парафиновые срезы, включающие очаги эндометриоза, окрашенные гематоксилином и эозином по методу Ван Гизона. ИГХ реакции ставят по общепринятому протоколу. Демаскировку антигена проводят в СВЧ-печи при кипячении срезов в течение 20 минут при 600 Вт. С помощью моноклональных антител (Lab Vision, США) выявляли уровни экспрессии MMP-7 и TIMP-4. Проводились параллельные позитивные и негативные контрольные реакции. Результаты реакций определялись полуколичественным методом в баллах от 0 до 6 (Diagnostic immunopathology. Edit. Colvin R.B., Bhan A.K., M. Cluskey R.T. - 2 ed. - Raven Press, New York - 1995. - pg.820). Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Epi Info 5.0 (CDC; <http://www.CDC.GOV>).

Таблица 1

Бальная система оценки иммуногистохимических реакций.				
Число баллов	6 баллов	4 балла	2 балла	0 баллов
Яркость окраски	+++	++	+	-
Число окрашенных клеток	20% клеток и более	10-20% клеток	5-10% клеток	0 клеток

Иммуногистохимические исследования.

Все больные прооперированы в пролиферативную фазу цикла. Пациенткам после оперативного удаления кисты проводилось иммуногистохимическое исследование препарата с оценкой уровней экспрессии MMP-7 и TIMP-4. Затем ретроспективно больных разделили на две группы: I группа - 22 пациентки, у которых в течение одного года

после операции возникал рецидив эндометриоидной кисты; II группа - 42 пациентки с отсутствием рецидива эндометриоидной кисты (в течение одного года). Проводили сравнение выявленных в проспективных исследованиях показателей в двух группах.

5 Продукты реакций MMP-7 и TIMP-4 выявлялись в цитоплазме клеток стромы эндотелия сосудов, макрофагов, фибробластов, а также в эпителиальных клетках. TIMP-4 обнаруживался в фибробластах, макрофагах и эндотелии новообразованных сосудов стромы, а MMP-7 - преимущественно в эпителии эндометриоза яичника.

10 При оценке уровней экспрессии (подсчитывались средние арифметические показатели балльных оценок) были получены следующие результаты (таблица 2). Показатели экспрессии MMP-7 в очаге эндометриоза (соответственно в строме и в эпителии) оказались: в I группе -  $0,1 \pm 0,01$  и  $5,9 \pm 0,1$ ; во второй группе -  $0,1 \pm 0,01$  и  $2,1 \pm 0,1$ . Значения экспрессии TIMP-4 в ткани эндометриоидной кисты (в строме и в эпителии): в I группе -  $1,2 \pm 0,03$  и  $0,1 \pm 0,01$ ; во II группе -  $4,9 \pm 0,1$  и  $0,1 \pm 0,01$ .

15 Полученные результаты свидетельствуют о повышении уровня экспрессии MMP-7 в эпителии очагов эндометриоза I группы по сравнению со II группой ( $p < 0,05$ ). Одновременно с этим в строме очагов эндометриоза яичников I группы имеет место понижение уровня экспрессии TIMP-4 по сравнению с показателем во второй группе ( $P < 0,05$ ).

	I группа Ткань эндометриоидной кисты яичника (Рецидив)		II группа Ткань эндометриоидной кисты (Рецидив отсутствует)	
	Строма	Эпителий	Строма	Эпителий
MMP-7	$0,1 \pm 0,01$	$5,9 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,01$	$2,1 \pm 0,08$
TIMP IV	$1,1 \pm 0,03$	$0,1 \pm 0,01$	$5,4 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,01$

25 Таким образом, при показателе экспрессии MMP-7 более 5 и показателе экспрессии TIMP-4 менее 5 баллов прогнозируем рецидив эндометриоидной кисты. Используя предложенный способ, в 86% случаев прогноз рецидивирования подтвердился.

Пример 1

30 Больная С. (№16), 29 лет, была госпитализирована с жалобами на тянущие боли внизу живота, больше справа. Заключение врача ультразвуковой диагностики: ЭХО-признаки эндометриоидной кисты правого яичника.

В плановом порядке была произведена лапароскопическая операция удаления эндометриоидной кисты правого яичника.

Диагноз подтвержден морфологически.

35 После операции препарат в парафиновом блоке был отправлен на иммуногистохимическое исследование.

ИГХ показатели	Баллы
Матриксная металлопротеиназа-7	6
Ингибитор матриксной металлопротеиназы - TIMP-4	4

40 На основании полученных результатов был прогнозирован риск развития рецидива эндометриоидной кисты яичника.

К концу 1 года наблюдения после операции у пациентки диагностирован рецидив эндометриоидной кисты.

Пример 2

45 Больная Л. (№21), 23 года, была госпитализирована в стационар с направительным диагнозом эндометриоидная киста яичника. Жалоб не предъявляла. Заключение врача ультразвуковой диагностики: ЭХО-признаки эндометриоидной кисты правого яичника.

В плановом порядке была произведена лапароскопическая операция удаления эндометриоидной кисты правого яичника.

50 Диагноз подтвержден морфологически.

После операции препарат в парафиновом блоке был отправлен на иммуногистохимическое исследование.

ИГХ показатели	Баллы
Матриксная металлопротеиназа-7	2

Полученные данные указывают на отсутствие риска возникновения рецидива эндометриоидной кисты яичника.

5 Через год на профилактическом осмотре при проведении ультразвукового исследования никаких структурных изменений яичников не обнаружено, данных за рецидив эндометриоза не выявлено.

Пример 3

10 Больная Д. (№8), 31 лет, была госпитализирована с жалобами на тянущие боли внизу живота, усиливающиеся накануне и во время менструации. Заключение врача ультразвуковой диагностики: ЭХО-признаки эндометриоидной кисты левого яичника.

В плановом порядке была произведена лапароскопическая операция удаления эндометриоидной кисты правого яичника.

Диагноз подтвержден морфологически.

15 После операции препарат в парафиновом блоке был отправлен на иммуногистохимическое исследование.

ИГХ показатели	Баллы
Матриксная металлопротеиназа-7	6
Ингибитор матриксной металлопротеиназы - TIMP-4	2

20 На основании полученных результатов был прогнозирован высокий риск развития рецидива эндометриоидной кисты яичника.

Через 8 месяцев у пациентки диагностирован рецидив эндометриоидной кисты.

Предлагаемый способ позволяет прогнозировать рецидивирование эндометриоидной кисты задолго до появления клинических признаков, что делает возможным проведение 25 своевременной терапии и предотвращение повторного возникновения эндометриоидной кисты.

Точность прогнозирования в наших исследованиях - 86%, что выше, чем при известном способе (57%).

30 **Формула изобретения**

Способ прогнозирования риска рецидивирования эндометриоидной кисты яичника, включающий исследование биопрепарата, отличающийся тем, что иммуногистохимически определяют показатели экспрессии матриксной металлопротеиназы-7 и ингибитора 35 матриксной металлопротеиназы - TIMP-4, при величине первого более 5 и второго менее 5 баллов прогнозируют рецидив эндометриоидной кисты.

40

45

50