

На правах рукописи

МЕРКУРЬЕВА
Ольга Николаевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРА
АНГИОГЕНЕЗА ЭНДОСТАТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ
ПЕРВИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ**

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Кушлинский Николай Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

Раскин Григорий Александрович – доктор медицинских наук, доцент, общество с ограниченной ответственностью «Медицинский институт имени Сергея Березина», заместитель главного врача по лабораторной медицине, врач-патологоанатом;

Новик Алексей Викторович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный отдел онкоиммунологии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «14» октября 2025 г. в 14:30 часов на заседании диссертационного совета 04.1.001.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 197345, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д.54 и на сайте: <https://nrcerm.ru>

Автореферат разослан «__»_____2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Санников Максим Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Одной из актуальных проблем современной лабораторной медицины и онкологии является поиск новых диагностических и прогностических сывороточных маркеров, которые могут быть использованы для уточнения диагноза, оценки прогноза выживаемости и стратификации риска метастазирования опухоли. Регуляторы опухолевого ангиогенеза представляют собой перспективную группу биологических маркеров, которые активно исследуются при различных новообразованиях, в том числе при опухолях костей [Yang S.Y. et al., 2021; Hidman J. et al., 2023; Saman H. et al., 2020; Dou B. et al., 2021].

Первичные опухоли костей – достаточно редкая патология [Валиев А.К. и соавт., 2023]. Их особенностями являются раннее развитие отдаленных метастазов, необходимость радикальной резекции опухоли, резистентность к химиотерапии, неблагоприятный прогноз выживаемости, подъем заболеваемости в детском и подростковом возрасте [Forsyth R., Hogendoorn P.C.W., 2022]. Эти факторы повышают медико-социальную значимость ранней диагностики и стратификации риска у пациентов с помощью новых лабораторных маркеров, которые позволяют выбрать индивидуальную тактику лечения и тем самым повысить качество медицинской помощи.

Ангиогенез имеет решающее значение для опухолевого роста и метастазирования, поскольку пролиферация и миграция эндотелиальных клеток приводит к образованию новых сосудов, которые обеспечивают опухолевые клетки кислородом и питанием, тем самым способствуют распространению злокачественного процесса [Hanahan D., 2022]. В настоящее время в практической онкологии большой интерес представляет ряд новых сывороточных маркеров, которые регулируют васкуляризацию опухоли и являются перспективными мишенями для неинвазивной диагностики и таргетной терапии. К ним относятся не только активаторы ангиогенеза (фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, инсулиноподобные факторы роста и др.), но и антиангиогенные факторы, подавляющие рост новых сосудов, одним из которых является эндостатин [Li K. et al., 2018; Xu H. et al., 2019].

Эндостатин – ингибитор эндогенного опухолевого ангиогенеза, полипептид из 183 аминокислот, образующийся в результате протеолиза коллагена XVIII типа [Wickström S.A. et al., 2005]. Выявлены различные механизмы противоопухолевой активности эндостатина: он не только снижает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, но и участвует в регуляции клеточного цикла, стимулирует апоптоз, подавляет сигнальные пути, которые важны для клеточной пролиферации и дифференцировки [Xu M. et al., 2013; Kim Y.M. et al., 2002; Wan Y.Y. et al., 2013; Polakis P., 2000]. Эти многочисленные эффекты эндостатина подчеркивают его существенную роль в поддержании ангиогенного баланса и позволяют рассматривать в качестве предиктора метастазирования опухоли и выживаемости онкологических пациентов, а также в качестве компонента

антиангиогенной терапии. В настоящее время ведутся активные разработки новых лекарственных препаратов на основе рекомбинантного эндостатина, которые могут способствовать более широкому применению этого ингибитора ангиогенеза в клинической онкологии [Anakha J. et al., 2023; Pathak A. et al., 2024; Siu W. Lin G., 2023].

Ряд работ российских и зарубежных авторов посвящен оценке диагностической и прогностической значимости регуляторов ангиогенеза при опухолях различных локализаций, в том числе при поражении костей [Бабкина И.В. и соавт., 2016; Xu C.J. et al., 2010; Zhou W.B. et al., 2009]. Однако имеющиеся сегодня в научных публикациях сведения о сывороточных концентрациях эндостатина у пациентов с опухолями костей и их корреляциях с клиническими, лабораторными и морфологическими параметрами опухоли довольно противоречивы. На данный момент недостаточно изучено влияние сывороточного эндостатина на отдаленные результаты лечения больных опухолями костей. В литературе практически не освещен вопрос о прогностическом потенциале этого маркера, не проводился сравнительный анализ эндостатина с другими ангиогенными факторами.

Решение указанных вопросов позволит оценить клинико-лабораторное значение определения сывороточного уровня эндостатина у пациентов с первичными опухолями костей, а также перспективы его применения в качестве биомаркера в практической онкоортопедии.

Степень разработанности темы исследования

На протяжении нескольких последних десятилетий проводятся многочисленные исследования регуляторов ангиогенеза, их прогностического и терапевтического потенциала при онкологических заболеваниях. После того, как в 1971 году J. Folkman сформулировал концепцию антиангиогенеза и его роли в процессе подавления опухолевого роста, наряду с достаточно изученными ростовыми факторами (VEGF, IGF, FGF) внимание исследователей стали привлекать и их антагонисты, в том числе ингибитор ангиогенеза эндостатин, выделенный O'Reilly M.S и соавт. из гемангиоэндотелиомы мыши в 1997 году [Liu Z.L. et al., 2023]. За прошедшие годы были описаны множественные пути влияния эндостатина на эндотелиальные клетки, что позволило понять молекулярные механизмы его антиангиогенного воздействия [Méndez-Valdés G. et al., 2023].

Проведены экспериментальные исследования на моделях животных и клеточных культурах, которые подтвердили высокую эффективность антиангиогенной терапии с использованием эндостатина [Kaya M. et al., 2007; Xu H. et al., 2011]. Человеческий рекомбинантный эндостатин продемонстрировал высокую клиническую эффективность в составе комплексной противоопухолевой терапии и одобрен в некоторых странах для лечения ряда онкологических заболеваний [Ni Q. et al., 2009; Walia A. et al., 2015].

В нескольких работах были обнаружены более высокие концентрации эндостатина в сыворотке крови при различных злокачественных

новообразованиях, таких как рак молочной железы, рак шейки матки, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточная карцинома, саркомы мягких тканей, рак желудка, назофарингеальная карцинома, гепатоцеллюлярный рак [Tejerina-Miranda S. et al., 2024; Wang N. et al., 2021; Qiu B. et al., 2012; Mo H.Y. et al., 2013; Ni Q. et al., 2009]. В литературе представлены также единичные исследования эндостатина в сыворотке крови больных новообразованиями костей [Бабкина И.В. и соавт., 2009; Chen Z. et al., 2012; Urunbaev S. et al., 2014], которые в недостаточной степени раскрывают роль эндостатина как диагностического и прогностического маркера при данной патологии. В связи с чем необходимо дальнейшее изучение этих вопросов в рамках данного диссертационного исследования.

Цель исследования – оценить клинико-лабораторное значение сывороточного уровня эндостатина и перспективы его применения в качестве предиктора прогноза общей и безметастатической выживаемости пациентов с первичными опухолями костей.

Задачи исследования

1. Определить содержание эндостатина в сыворотке крови больных первичными злокачественными и промежуточными опухолями костей до проведения специфического противоопухолевого лечения и сравнить с концентрацией эндостатина в сыворотке крови здоровых доноров.
2. Проанализировать сывороточные уровни эндостатина в группах пациентов, выделенных с учетом клинико-морфологических характеристик новообразований костей.
3. Сравнить показатели клинической информативности эндостатина и других регуляторов ангиогенеза.
4. Оценить влияние исходного сывороточного уровня эндостатина на показатели общей и безметастатической выживаемости больных первичными опухолями костей.

Научная новизна

Впервые у пациентов с первичными опухолями костей измерены сывороточные уровни ингибитора ангиогенеза эндостатина в комплексе с другими ангиогенными факторами (VEGF, VEGF-R1, VEGFR-2, IGF-1, IGF-2) с учетом основных клинических параметров и морфологического варианта опухоли. Выявлены прямые корреляционные связи между содержанием эндостатина, IGF-2, VEGF-R1 и VEGF-R2 в сыворотке крови пациентов, а также зависимость сывороточного уровня эндостатина от возраста, размера опухоли и стадии опухолевого процесса.

Впервые определены показатели клинической информативности эндостатина и других факторов ангиогенеза (чувствительность, специфичность, пороговый уровень), дана их сравнительная характеристика.

Проанализированы отдаленные результаты лечения больных саркомами костей с учетом исходного сывороточного уровня эндостатина до начала противоопухолевого лечения. Доказано, что пациенты с повышенным уровнем

эндостатина (более 140,5 нг/мл) имеют статистически значимо сниженные показатели общей выживаемости. Разработана прогностическая модель для расчета индивидуального прогноза выживаемости пациентов на основе исходного сывороточного уровня эндостатина.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате работы получены новые теоретические данные, подтверждающие гипотезу выработки эндостатина эндотелиальными клетками по механизму отрицательной обратной связи с целью компенсации патологического неоангиогенеза. На основании изучения роли эндостатина в поддержании ангиогенного баланса можно сделать теоретический вывод о том, что у больных опухолями костей сывороточные уровни ингибитора ангиогенеза эндостатина и факторов роста изменяются в одном направлении – статистически значимо повышаются по сравнению с контрольной группой несмотря на то, что они оказывают противоположный эффект на эндотелий сосудов опухоли. При этом повышение концентраций проангиогенных факторов более значительно по сравнению с повышением концентрации эндостатина, что свидетельствует о смещении ангиогенного баланса в сторону активации ангиогенеза.

Выявленные пороговые значения эндостатина позволяют усовершенствовать алгоритм комплексного клиничко-лабораторного обследования пациентов с опухолями костей. Разработанная прогностическая модель для расчета прогноза выживаемости пациентов с учетом исходного сывороточного уровня эндостатина до начала лечения обуславливает целесообразность определения этого маркера в сыворотке больных и его практическое использование в качестве предиктора при стратификации риска у пациентов с первичными опухолями костей. Предложена шкала оценки риска смерти через определенные временные интервалы на основании исходного сывороточного уровня эндостатина, которая может быть использована для выделения группы высокого риска и оптимизации тактики лечения.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование в соответствии со своим дизайном представляет собой наблюдательное (обсервационное) аналитическое исследование. Методология исследования базировалась на определении сывороточного уровня эндостатина в исследуемой и контрольной группе с помощью тест-систем для иммуноферментного анализа и последующей сравнительной оценке полученных данных с учетом клиничко-морфологических характеристик заболевания.

Для решения поставленных задач применялись следующие методы: клинический (анализ медицинской документации, в т.ч. результатов морфологических исследований), лабораторные (иммуноферментное определение сывороточных уровней эндостатина, VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2, IGF-1, IGF-2), методы статистического анализа (описательная статистика, ROC-анализ, анализ выживаемости и построение прогностических моделей).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Содержание ингибитора ангиогенеза эндостатина в сыворотке крови больных первичными опухолями костей статистически значимо выше по сравнению с группой здоровых доноров.
2. Сывороточный уровень эндостатина зависит от возраста пациента, размера опухоли и стадии опухолевого процесса и не зависит от типа пораженной кости, морфологического варианта и локализации опухоли, степени дифференцировки и наличия отдаленных метастазов.
3. Повышенный сывороточный уровень эндостатина статистически значимо ассоциирован с неблагоприятным прогнозом выживаемости больных злокачественными новообразованиями костей. Разработана модель для оценки прогноза общей выживаемости больных саркомами костей с учетом исходного содержания эндостатина в сыворотке крови.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы основана на математическом расчете достаточного объема репрезентативной выборки для исследуемой и контрольной группы, строгом соответствии запланированному дизайну исследования и использовании современных лабораторных, клинических и статистических методов. Глубокий анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования позволяет интерпретировать результаты работы в контексте современных научных взглядов и теоретических концепций.

Апробация диссертационной работы

Материалы диссертации представлены на VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии (Москва, 2021), XVII Международной (XXVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2022), VIII Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2022), VIII Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2022), XXVIII Всероссийской научно-практической конференции «Наукоемкие лабораторные технологии для клинической медицины» (Москва, 2023), V Юбилейном Международном Форуме онкологии и радиотерапии ForLife (Москва, 2023), V Всероссийской конференции «Опухолевые маркеры: молекулярно-генетические и клинические аспекты» (Республика Алтай, с. Майма, 2023), IX Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2023), Форуме университетской науки (Москва, 2024).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в диагностический процесс централизованного научно-клинического лабораторного отдела консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Материалы диссертации используются на курсах повышения квалификации, проводимых кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики научно-образовательного института непрерывного профессионального образования имени Н.Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе темы, постановке целей и задач, разработке дизайна исследования, сборе биологического материала и лабораторном определении факторов ангиогенеза в образцах сыворотки пациентов и здоровых доноров. Диссертантом лично проведен поиск отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации, выполнен систематический обзор и метаанализ литературных данных. На основании ретроспективного анализа первичной медицинской документации и проведенных лабораторных исследований сформирована база данных с результатами диссертационной работы. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка данных, графическое представление и интерпретация результатов исследования, подготовлены рукописи публикаций и доклады на научно-практических конференциях.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из которых 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика по направлению исследования согласно пунктам:

- 1) определение качественных и количественных характеристик химических параметров биологических материалов;
- 2) определение диагностической информативности лабораторных тестов;
- 3) клинико-лабораторные методы исследования для определения тяжести, периода и срока болезни, прогноза.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 41 рисунком и 21 таблицей. Список литературы включает 180 публикации, из них 21 – отечественных авторов и 159 – зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика пациентов и группы контроля

В исследование включены 150 пациентов с новообразованиями костей и 53 практически здоровых донора. У всех больных опухоль кости диагностирована впервые. Морфологическая верификация диагноза проводилась в соответствии с Международной классификацией опухолей костей (ВОЗ, 2020). Исследуемая и

контрольная группы были сопоставимы по возрасту и полу, поскольку медианы возраста участников, а также процентные доли мужчин и женщин в обеих группах статистически значимо не отличались (таблица 1).

Таблица 1 – Демографическая характеристика пациентов с саркомами костей и группы здоровых доноров

Характеристика	Пациенты с опухолями костей (исследуемая группа) n=150	Здоровые доноры (контрольная группа) n=53	p
Возраст Me [Q25; Q75], годы	27,0 [18,0;42,0]	24,0 [19,0;30,0]	p=0,094
Мужчины, n (%)	94 (62,7)	31(58,5)	p=0,591
Женщины, n (%)	56 (37,3)	22 (41,5)	

В исследуемую группу вошли 132 пациента с злокачественными новообразованиями (остеосаркома – 58, хондросаркома – 41, саркома Юинга – 28, недифференцированная плеоморфная саркома – 5), и 18 пациентов с промежуточными (редко метастазирующими) опухолями кости (гигантоклеточная опухоль).

Клинико-морфологическая характеристика новообразования включала в себя определение морфологического варианта и степени злокачественности, а также оценку по системе TNM. На основании двух последних критериев определяли стадию (Stage) опухолей костей. На рисунке 1 показано распределение пациентов с учетом степени злокачественности опухоли.

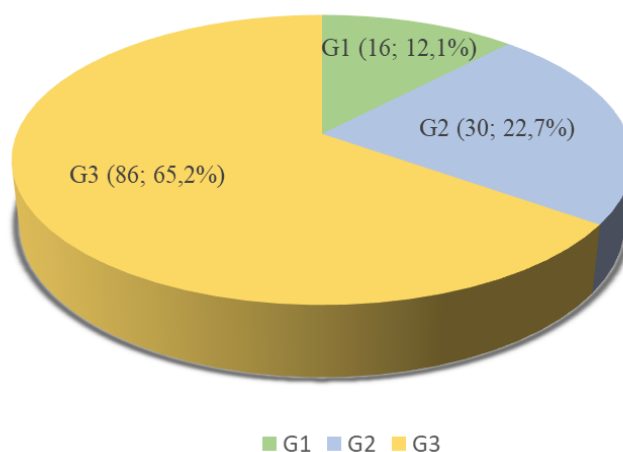


Рисунок 1 – Распределение пациентов с учетом степени злокачественности опухоли: G1 – низкая, G2 и G3 – высокая

Среди пациентов с саркомами костей 6 человек (4,5%) имели стадию IA, 16 (12,1%) – IB, 11 (8,3%) – IIA, 57 (43,3%) – IIB, 2 (1,5%) – III, 11 (8,3%) – IVA, 3 (2,3%) – IVB. Также в исследуемую группу вошли 26 пациентов (19,7%) с опухолями костей таза, которые в соответствии с восьмым изданием классификации TNM не стадировали.

На момент взятия биоматериала отдаленные метастазы уже были выявлены у 19 больных, что составило 14,4% от всех пациентов с злокачественными опухолями.

Дизайн исследования

Основные этапы исследования, а также критерии включения, невключения и исключения пациентов представлены на рисунке 2.

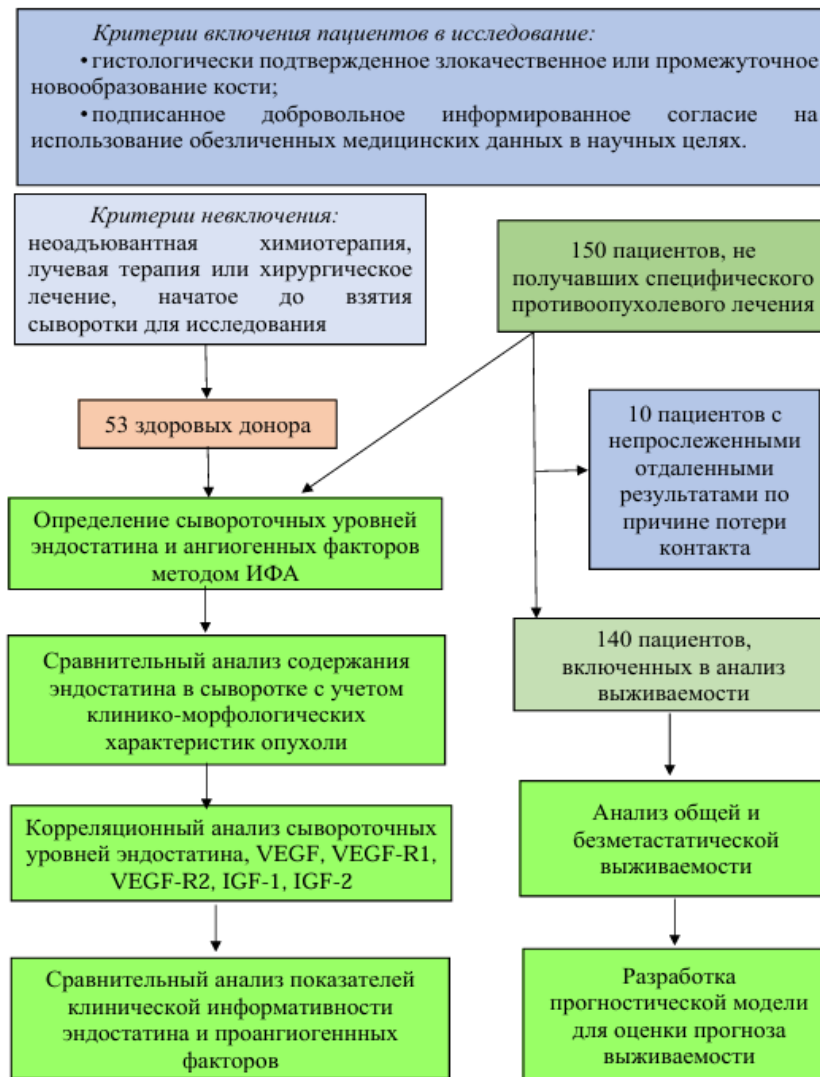


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Лабораторные методы исследования

Измерения сывороточных уровней эндостатина и других регуляторов ангиогенеза (VEGF, VEGF-R1, VEGF-R2, IGF-1, IGF-2) проводились методом гетерогенного (твердофазного) неконкурентного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов Human Endostatin Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, США), Human VEGF Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, США), Human VEGFR1/Flt-1 Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, США), Human VEGFR2/KDR Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, США), DSL IGF-I ELISA Kit (Diagnostic Systems Laboratories Inc., США), DSL IGF-II ELISA Kit (Diagnostic Systems Laboratories Inc., США) и автоматического иммуноферментного анализатора BEP

2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проведен с использованием программного обеспечения IBM SPSS v.26.0, Medcalc 10.0 и Microsoft Excel 2010 (США). Объем выборки для основной и контрольной группы был рассчитан с помощью программы G*Power 3.1.9.7. Перед сравнительным анализом количественных переменных в исследуемых группах проверялось соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми количественными показателями в двух группах использовался U-критерий Манна–Уитни. Для трех и более групп применялся непараметрический аналог дисперсионного анализа — критерий Краскела-Уоллиса с апостериорными парными сравнениями. Для сравнения качественных и порядковых переменных использовался критерий Пирсона χ^2 и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Силу связи оценивали по шкале Чеддока. С целью определения диагностической чувствительности и специфичности эндостатина и других факторов ангиогенеза проведен ROC-анализ с определением пороговых значений. Для расчета общей и безметастатической выживаемости строили таблицы дожития и кривые Каплана-Майера. С целью выявления предикторов выживаемости использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса с определением статистической значимости (p), отношения рисков (hazard ratio, HR) и доверительных интервалов (95% ДИ). Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание эндостатина в сыворотке крови больных первичными новообразованиями костей.

Сывороточный уровень эндостатина у пациентов с опухолями костей статистически значимо повышен по сравнению с контрольной группой: медианы составили 141,2 нг/мл (Q1-Q3:118,4 – 174,3 нг/мл) и 110,7 нг/мл (Q1-Q3:104,3 – 131,0) соответственно ($p < 0,001$). Не выявили статистически значимых различий по сывороточному уровню эндостатина между мужчинами и женщинами с новообразованиями костей, а также между здоровыми мужчинами и женщинами ($p = 0,362$ и $p = 0,933$ соответственно). Однако содержание эндостатина в сыворотке у больных мужчин было статистически значимо выше, чем у здоровых лиц мужского пола ($p = 0,001$). Группы больных и здоровых женщин статистически значимо не отличались между собой ($p = 0,081$).

Также выявлено статистически значимое повышение уровня эндостатина в подгруппах пациентов с злокачественными и промежуточными новообразованиями по сравнению с контрольной группой. Однако различия между больными в зависимости от потенциала злокачественности

новообразования не были статистически значимыми (рисунок 3).

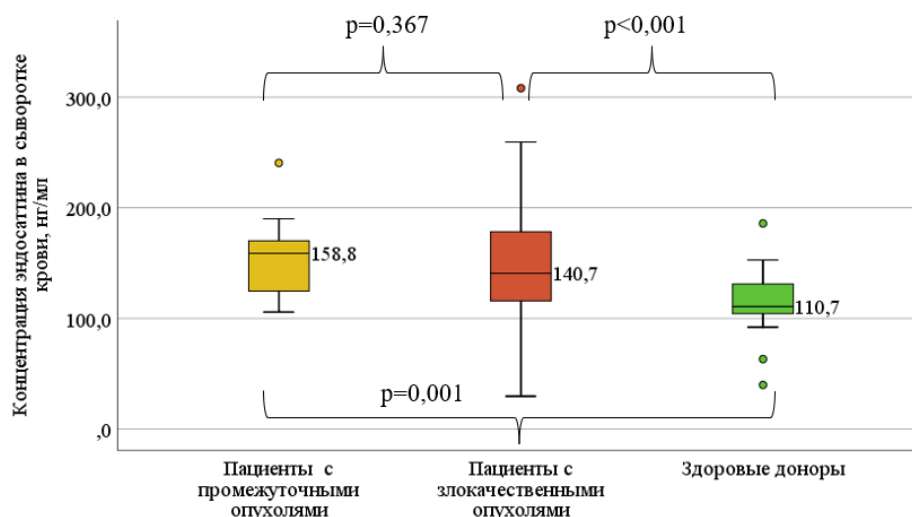


Рисунок 3 – Концентрация эндостатина в сыворотке крови здоровых доноров и больных опухолями костей в зависимости от потенциала злокачественности новообразования

Сывороточные уровни эндостатина в группах пациентов с различными клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

Подгруппы пациентов, выделенные на основании морфологического варианта опухоли, статистически значимо не отличались между собой по сывороточному уровню эндостатина (таблица 2).

Таблица 2 – Концентрации эндостатина в сыворотке крови здоровых доноров и пациентов с различными морфологическими вариантами опухоли

№ п/п	Морфологический вариант опухоли	N	Концентрация эндостатина в сыворотке крови, нг/мл				
			Me	Q25 – Q75	Min	Max	p
1	ОС	58	139,1	109,7 – 168,4	29,7	259,4	p ₁₋₂ =0,157 p ₁₋₃ =0,460 p ₁₋₄ =0,524 p ₁₋₅ =0,224 p ₁₋₆ =0,011*
2	НПС	5	180,4	140,8 – 194,6	129,7	200,7	
3	СЮ	28	139,8	116,1 – 197,1	97,7	228,5	
4	ХС	41	142,3	118,6 – 174,3	80,4	308,1	
5	ГКО	18	158,8	124,6 – 170,1	105,9	240,6	
6	Здоровые доноры	33	110,7	104,3 – 131,0	39,9	185,8	p ₂₋₃ =0,313 p ₂₋₄ =0,263 p ₂₋₅ =0,511 p ₂₋₆ =0,055 p ₃₋₄ =0,871 p ₃₋₅ =0,601 p ₃₋₆ =0,006* p ₄₋₅ =0,484 p ₄₋₆ =0,003* p ₅₋₆ =0,004*

* различия между группами статистически значимы

Как видно из таблицы 2 для каждой подгруппы за исключением пациентов с недифференцированной плеоморфной саркомой выявлены статистически значимые отличия от группы здоровых доноров.

Установлено, что с увеличением значения критерия Т медиана концентраций эндостатина в сыворотке увеличивается. Однако выявленные различия между подгруппами пациентов с различными значениями критерия Т не были статистически значимыми ($p=0,176$). Не обнаружили статистически значимых отличий по сывороточному уровню эндостатина между пациентами, имеющими отдаленные метастазы и пациентами без метастазов ($p=0,387$). Медианы сывороточных концентраций эндостатина в подгруппах пациентов с различными стадиями опухолевого процесса статистически значимо не отличались ($p=0,084$).

Также не выявлено различий между тремя подгруппами пациентов в зависимости от степени дифференцировки опухоли ($p=0,329$), но у больных с умеренно и низко дифференцированными опухолями отличия от здоровых доноров были статистически значимыми (таблица 3).

Таблица 3. – Содержание эндостатина в сыворотке крови здоровых доноров и пациентов в зависимости от степени дифференцировки опухоли

№ п/п	Степень дифференцировки	N	Концентрация эндостатина в сыворотке крови, нг/мл				
			Me	Q25 – Q75	Min	Max	p
1	Grade 1	16	127,6	108,1 – 157,4	82,7	251,0	$p_{1-2}=0,925$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{1-4}=0,684$ $p_{2-3}=1,000$ $p_{2-4}=0,002^*$ $p_{3-4}<0,001^*$
2	Grade 2	30	142,7	120,9 – 176,1	81,0	308,1	
3	Grade 3	86	140,9	115,0 – 194,6	29,7	259,4	
4	Здоровые доноры	33	110,7	104,3 – 131,0	39,9	185,8	

* различия между группами статистически значимы

Оценка связи сывороточных концентраций эндостатина с клинико-морфологическими параметрами и проангиогенными факторами.

С помощью корреляционного анализа оценили связи между содержанием эндостатина в сыворотке крови больных опухолями костей и клинико-морфологическими характеристиками опухоли, а именно: размером опухоли, критерием Т по системе TNM, степенью дифференцировки (G), стадией опухолевого процесса, а также возрастом пациентов.

Выявленная прямая корреляционная связь между возрастом и содержанием эндостатина в сыворотке крови имела слабую тесноту по шкале Чеддока (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,160$, $p=0,031$).

Корреляционная связь между размером опухоли и сывороточным уровнем эндостатина – прямая, слабая по шкале Чеддока, статистически значимая

($\rho=0,288$, $p=0,007$).

Также прямая слабая связь наблюдалась между сывороточным уровнем эндостатина и стадией опухолевого процесса ($\rho=0,259$, $p=0,007$).

Корреляционная связь между содержанием эндостатина в сыворотке и степенью дифференцировки опухоли (G) не была статистически значимой ($p=0,433$).

Отмечается тенденция к ассоциации критерия T с концентрацией эндостатина в сыворотке крови больных, однако уровень статистической значимости достигнут не был.

С помощью регрессионного анализа получены уравнения, отражающие зависимость сывороточного уровня эндостатина от вышеперечисленных факторов. Результаты корреляционного и регрессионного анализа для каждого из изучаемых акторов приведены в таблице 4.

Таблица 4. – Зависимости сывороточного уровня эндостатина от клинко-морфологических характеристик опухоли и возраста обследуемых

Характеристика	Корреляционный анализ		Регрессионный анализ		
	ρ	p	R^2	Уравнение зависимости	p
Размер опухоли	0,288	0,007*	0,079	$Y_{\text{энд}} = 131,232 + 2,245 * X_{\text{разм}}$	0,008*
Критерий T	0,162	0,063	0,029	$Y_{\text{энд}} = 117,739 + 17,192 * X_T$	0,050
Grade, G	0,069	0,433	0,007	$Y_{\text{энд}} = 135,577 + 5,509 * X_G$	0,350
Стадия опухолевого процесса	0,259	0,007*	0,058	$Y_{\text{энд}} = 119,914 + 8,294 * X_{\text{стад}}$	0,013*
Возраст	0,160	0,031*	0,050	$Y_{\text{энд}} = 124,814 + 0,618 * X_{\text{возр}}$	0,002*

* зависимость статистически значима

Установлена статистически значимая прямая умеренная корреляционная связь сывороточного уровня эндостатина у больных опухолями костей с сывороточным уровнем IGF-2 ($\rho=0,325$, $p=0,018$). Корреляционная связь концентраций эндостатина и VEGF в сыворотке крови, оцененная с помощью коэффициента корреляции Спирмена, была статистически не значима ($p=0,478$), также как и корреляционная связь концентраций эндостатина и IGF-1 ($p=0,550$).

У больных опухолями костей дополнительно были измерены сывороточные уровни рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1-го и 2-го типа (VEGF-R1, VEGF-R2). Оба параметра статистически значимо коррелировали с содержанием эндостатина в сыворотке крови больных, при этом для VEGF-R1 выявлена прямая умеренная корреляционная связь ($\rho=0,376$, $p=0,006$), а для VEGF-R2 – прямая заметная корреляционная связь ($\rho=0,563$, $p<0,001$).

Результаты корреляционного и регрессионного анализа связей эндостатина и исследуемых ростовых факторов резюмированы в таблице 5.

Таблица 5 – Зависимости между сывороточными концентрациями эндостатина и других регуляторов ангиогенеза

Регуляторы ангиогенеза	Корреляционный анализ		Регрессионный анализ		
	ρ	p	R^2	Уравнение зависимости	p
VEGF	-0,68	0,478	0,010	$Y_{\text{энд}} = 162,679 - 0,008X_{\text{VEGF}}$	0,286
VEGF-R1	0,367	0,006*	0,096	$Y_{\text{энд}} = 137,591 + 0,410X_{\text{VEGF-R1}}$	0,024*
VEGF-R2	0,563	<0,001*	0,205	$Y_{\text{энд}} = 91,493 + 0,008X_{\text{VEGF-R2}}$	0,001*
IGF-1	0,084	0,550	0,010	$Y_{\text{энд}} = 176,660 + 0,038X_{\text{IGF-1}}$	0,481
IGF-2	0,325	0,018*	0,110	$Y_{\text{энд}} = 123,607 + 0,031X_{\text{IGF-2}}$	0,015*

* зависимость статистически значима

Сравнительный анализ клинической информативности эндостатина и активаторов ангиогенеза.

С целью определения клинической информативности эндостатина, VEGF, IGF-1, IGF-2 был проведен ROC-анализ с определением порогового значения, чувствительности и специфичности каждого маркера. В таблице 6 представлены показатели клинической информативности и пороговые уровни исследуемых факторов ангиогенеза.

Таблица 6 – Показатели клинической информативности эндостатина, VEGF, IGF-1 и IGF-2, полученные по результатам ROC-анализа

Показатель	Эндостатин	VEGF	IGF-1	IGF-2
Пороговое значение	120,1 нг/мл	269,4 пг/мл	185,7 нг/мл	1705,0 нг/мл
Se	73,3%	72,1%	67,9%	81,1 %
Sp	69,7%	65,4%	82,4%	94,1%
Индекс Юдена	0,430	0,375	0,503	0,752

Таким образом, эндостатин уступал по чувствительности только IGF-2, а по специфичности – IGF-1 и IGF-2, и превосходил VEGF по обоим показателям клинической информативности.

На рисунке 4 приведены ROC-кривые, демонстрирующие связь сывороточных уровней эндостатина и проангиогенных факторов с наличием первичных опухолей костей.

ROC-анализ также был проведен среди пациентов с саркомами костей с целью поиска пороговых значений изучаемых маркеров, которые могли бы классифицировать пациентов с отдаленными метастазами от больных, у которых метастазов нет. Однако ни одна из полученных моделей классификации не была статистически значима ($p_{\text{эндост}} = 0,387$, $p_{\text{VEGF}} = 0,380$, $p_{\text{IGF-1}} = 0,405$, $p_{\text{IGF-2}} = 0,405$).

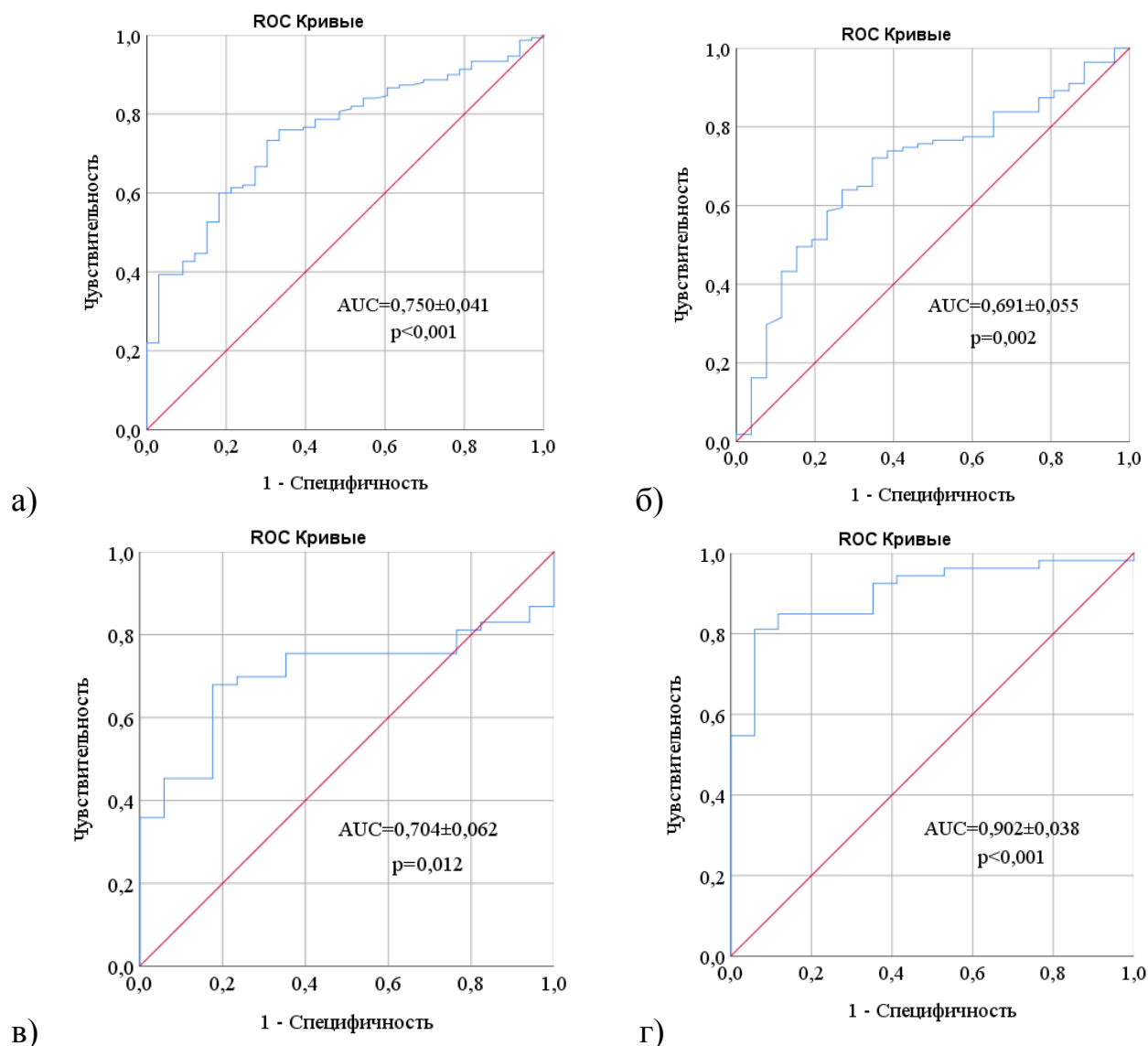


Рисунок 4 – ROC-кривые, соответствующие взаимосвязи сывороточного уровня а) эндостатина, б) VEGF, в) IGF-1, г) IGF-2 и наличия первичных опухолей костей.

Концентрация эндостатина в сыворотке крови как предиктор выживаемости пациентов с опухолями костей.

Проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 140 больных с морфологически верифицированным диагнозом опухоли кости. У 125 больных диагностирована саркома кости, еще 15 пациентов имели гистологически подтвержденный диагноз промежуточной опухоли (ГКО). Пациенты находились под наблюдением от 1 до 231 мес. Медиана периода прослеженности составила 30,0 мес (Q1-Q3: 12,5–181,5).

Анализ общей выживаемости с помощью таблиц дожития показал, что максимально высокий риск смерти наблюдали у пациентов в течение первых двух лет после постановки диагноза: на первом году наблюдения отметили 14

летальных исходов из 52 (26,9%), на втором – 16 (30,8%). Как видно на кривой Каплана-Майера, общая выживаемость обследуемых пациентов через 5 лет составила 58,5%, через 10 лет – 55,1%, через 15 лет – 53,9% (рисунок 5).

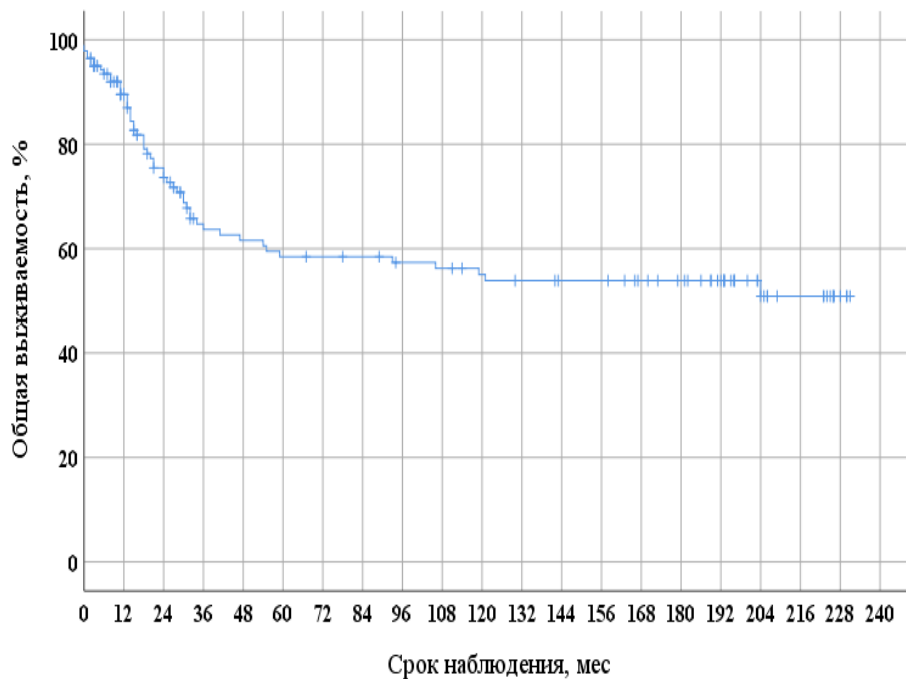


Рисунок 5 – Кривая Каплана-Майера для общей выживаемости больных опухолями костей

Средний срок жизни больных в исследуемой группе равнялся $137,7 \pm 9,8$ месяцев (95% ДИ: 118,5–156,8 мес). Время наблюдения не позволило рассчитать медиану общей выживаемости у обследуемых больных, так как летальный исход за все время наблюдения наступил менее чем у половины включенных в исследование пациентов. Из 140 человек, у которых удалось проследить отдаленные результаты, смерть зафиксирована в 52 случаях, что составило 37,1%. Все 15 пациентов с промежуточными опухолями кости были живы на момент завершения исследования. В подгруппе больных саркомами костей рассчитали показатели общей и безметастатической выживаемости. Средний срок жизни больных злокачественными опухолями костей равнялся $123,2 \pm 10,6$ месяцев (95% ДИ: 102,5–144,0 мес). Медиана общей выживаемости в данной подгруппе составила $106,0 \pm 65,6$ (95% ДИ: 0,0 – 234,5 мес).

За время наблюдения зафиксировано 44 случая выявления отдаленных метастазов, что составило 35,2%. У 18 человек метастазы были обнаружены сразу при постановке диагноза, еще у 13 пациентов метастазирование опухоли произошло в течение первого года наблюдения.

На рисунке 6 представлена кривая безметастатической выживаемости больных саркомами костей.

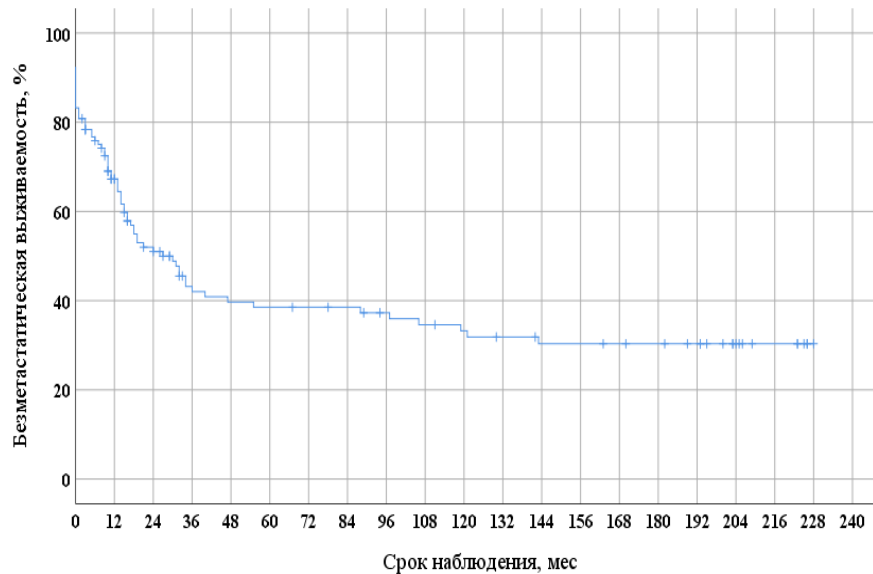


Рисунок 6 – Кривая Каплана-Майера для безметастатической выживаемости больных злокачественными новообразованиями костей

Влияние исходного сывороточного уровня эндостатина до начала специфического противоопухолевого лечения на показатели общей выживаемости больных саркомами оценили с помощью logrank критерия Мантеля-Кокса. Для этого всех пациентов с злокачественными опухолями костей поделили на две группы: с сывороточным уровнем эндостатина меньше медианы ($<140,5$ нг/мл) и с сывороточным уровнем эндостатина, равным или превышающим медиану ($\geq 140,5$ нг/мл). В первой группе показатели общей выживаемости были статистически значимо выше ($p=0,005$), что можно увидеть при сравнении кривых Каплана-Майера (рисунок 7).

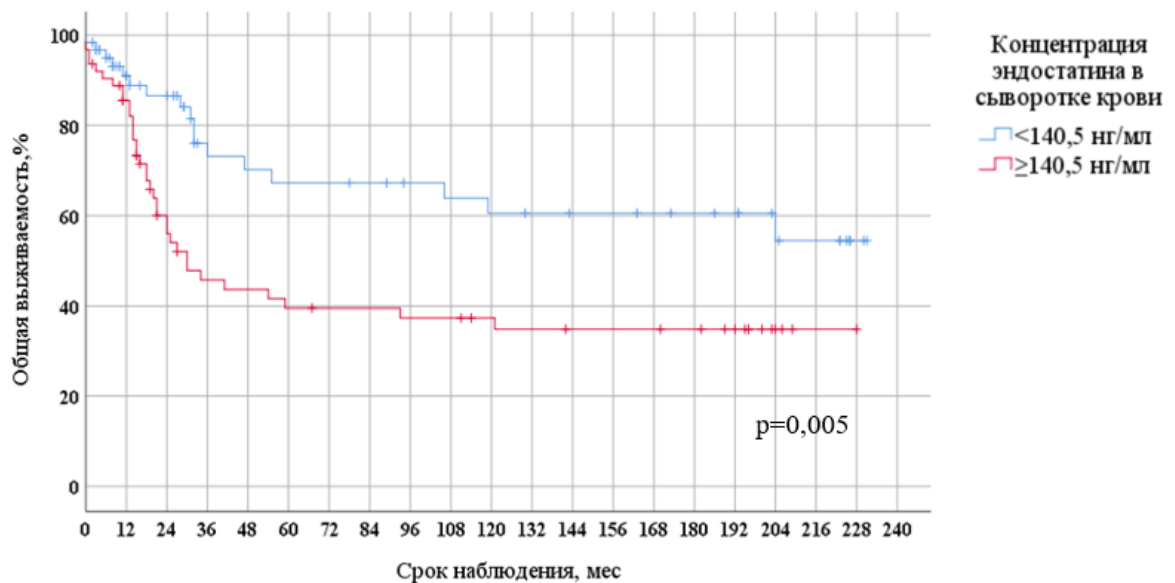


Рисунок 7. – Кривые Каплана-Майера для общей выживаемости больных саркомами костей в зависимости от исходного сывороточного уровня эндостатина

Следует отметить, что в группе пациентов с уровнем эндостатина $\geq 140,5$ нг/мл летальные исходы наступали вдвое чаще, чем в группе больных с сывороточным уровнем эндостатина $< 140,5$ нг/мл (35 и 17 случаев соответственно).

В группе пациентов с повышенным уровнем эндостатина в сыворотке крови ($\geq 140,5$ нг/мл) также были рассчитаны более низкие показатели безметастатической выживаемости, однако полученные различия не достигли необходимого уровня статистической значимости ($p=0,055$, рисунок 8).

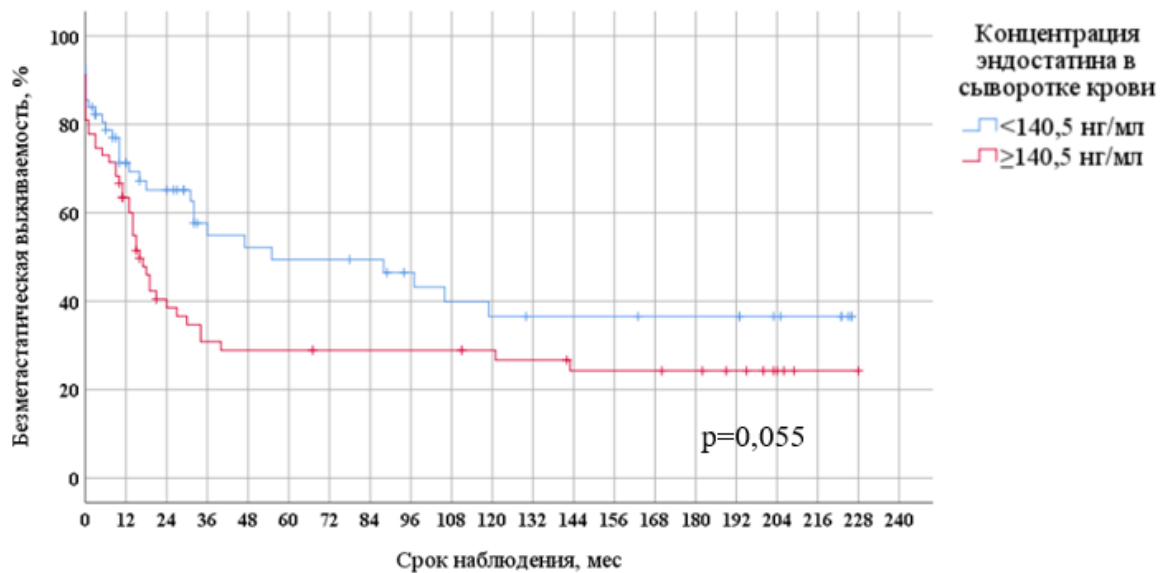


Рисунок 8 — Кривые Каплана-Майера для безметастатической выживаемости больных саркомами костей в зависимости от исходного сывороточного уровня эндостатина

С целью оценки комплексного влияния исходных сывороточных уровней эндостатина и проангиогенных факторов на общую и безметастатическую выживаемость больных злокачественными опухолями костей построили две модели пропорциональных рисков Кокса. В качестве предикторов в модели включали сывороточную концентрацию эндостатина, VEGF, IGF-1, IGF-2. При оценке комплексного влияния сывороточных концентраций вышеперечисленных маркеров на общую выживаемость пациентов с саркомами костей отмечалось статистически значимое снижение выживаемости при увеличении сывороточного уровня эндостатина ($HR=1,012$; $p=0,018$). Влияние VEGF, IGF-1 и IGF-2 на риск смерти обследуемых больных не было статистически значимым ($p=0,869$, $p=0,992$, $p=0,484$ соответственно).

Таким образом, с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая статистически значимая модель пропорциональных рисков (1):

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0,012 \times X), \text{ где}$$

$h_i(t)$ — прогнозируемый риск смерти для i -того пациента (%);

$h_0(t)$ — базовый риск смерти за определенный временной период t (%);

X — исходный сывороточный уровень эндостатина (нг/мл)

Модель (1) была статистически значима ($p=0,017$).

Путем преобразования уравнения указанной выше модели (1) получили формулу для расчета сывороточной концентрации эндостатина, при которой риск смерти достигает $h_i\%$ для различных временных интервалов:

$$X = \frac{\ln\left(\frac{h_i}{h_0(t)}\right)}{0,012} \quad (2), \text{ где}$$

$h_i(t)$ – прогнозируемый риск смерти для i -того пациента (%);

$h_0(t)$ – базовый риск смерти за определенный временной период t (%);

X – исходный сывороточный уровень эндостатина (нг/мл)

При оценке комплексного влияния эндостатина, VEGF, IGF-1 и IGF-2 на риск развития отдаленных метастазов у больных злокачественными опухолями костей методом регрессии Кокса полученная модель пропорциональных рисков не была статистически значимой ($p=0,098$). Изменения общей выживаемости и риска метастазирования у пациентов с саркомами костей в зависимости от каждого из исследуемых регуляторов ангиогенеза указаны в таблице 7.

Таблица 7 – Многофакторный регрессионный анализ Кокса регуляторов ангиогенеза, влияющих на общую выживаемость и риск метастазирования у больных саркомами костей

Фактор, регулирующий ангиогенез	Риск смерти			Риск метастазирования		
	HR	95% ДИ	p	HR	95% ДИ	p
Эндостатин, нг/мл	1,012	1,002 – 1,022	0,018*	0,996	0,981 – 1,012	0,640
VEGF, пг/мл	1,000	0,999 – 1,002	0,869	1,001	1,000 – 1,002	0,104
IGF-1, нг/мл	0,999	0,995 – 1,005	0,992	1,001	0,995 – 1,006	0,765
IGF-2, нг/мл	1,000	0,999 – 1,001	0,480	1,001	0,999 – 1,002	0,317

* влияние фактора риска статистически значимо

ВЫВОДЫ

1. Содержание ингибитора ангиогенеза эндостатина в сыворотке крови больных первичными опухолями костей статистически значимо выше по сравнению с группой здоровых доноров.

2. Не обнаружено статистически значимых различий в подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от типа пораженной кости, морфологического варианта, степени дифференцировки и локализации опухоли, наличия отдаленных метастазов.

3. Корреляционный анализ показал слабые прямые связи между содержанием эндостатина в сыворотке и возрастом обследуемых, размером опухоли и стадией опухолевого процесса, а также умеренные прямые связи с содержанием IGF-2, VEGF-R1 и заметную прямую связь с уровнем VEGF-R2.

4. По результатам проведенного ROC-анализа пороговое значение эндостатина, превышение которого при наличии клиничко-морфологических признаков статистически значимо ассоциировано с новообразованиями костей, составило 120,1 нг/мл (чувствительность и специфичность 73,3% и 69,7% соответственно).

5. Пациенты с повышенным уровнем эндостатина в сыворотке (более 140,5 нг/мл) имели статистически значимо более низкие показатели общей выживаемости по сравнению с пациентами, у которых данных сывороточный уровень не достигался.

6. Разработана прогностическая модель для оценки риска смерти пациентов с опухолями костей на основании исходного сывороточного уровня эндостатина до начала специфического противоопухолевого лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты диссертационного исследования позволяют сформулировать практические рекомендации для врачей клинической лабораторной диагностики, биологов, медицинских биохимиков и научных сотрудников, занимающихся разработкой алгоритмов лабораторного обследования онкологических больных, а также для химиотерапевтов и хирургов-онкологов, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь.

1. Определение сывороточного уровня ингибитора ангиогенеза эндостатина до начала специфического противоопухолевого лечения целесообразно для прогнозирования общей выживаемости пациентов с опухолями костей, поскольку сывороточная концентрация эндостатина более 140,5 нг/мл является маркером неблагоприятного прогноза течения заболевания.

2. Рекомендуется включить в программы повышения квалификации врачей клинической лабораторной диагностики и практикующих онкологов учебные модули, посвященные клиничко-лабораторному значению сывороточных уровней эндостатина и проангиогенных факторов у больных опухолями костей.

ПРЕСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение темы является перспективным направлением в разработке новых диагностических алгоритмов для онкологических больных, позволяющих использовать сывороточные маркеры в комплексной оценке состояния пациента и прогнозе выживаемости. Необходимо изучить влияние сывороточного эндостатина на показатели безрецидивной выживаемости, а также провести сравнительный анализ до и после хирургического лечения с целью оценки информативности сывороточного эндостатина как маркера эффективности оперативного вмешательства. В качестве еще одной не решенной в рамках данного исследования задачи можно рассмотреть оценку уровней экспрессии эндостатина в ткани опухоли. Это позволит дать полную характеристику клиничко-лабораторного значения данного маркера у больных новообразованиями костей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертационных работ

1. **Меркурьева, О.Н.** Клинико-лабораторное значение эндостатина в сыворотке крови подростков с саркомами костей/ О.Н. Меркурьева, И.В. Бабкина, И.В. Булычева, П.Л. Прищеп, О.М. Романцова, С.Р. Варфоломеева, Н.Е. Кушлинский // Технологии живых систем. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 24-32.
2. **Меркурьева, О.Н.** Эндостатин – биомаркер ангиогенеза у больных опухолями костей: систематический обзор и метаанализ/ О.Н. Меркурьева, Н.Е. Кушлинский // Технологии живых систем. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 6-16.
3. **Меркурьева, О.Н.** Факторы ангиогенеза как предикторы выживаемости пациентов с саркомами костей / О.Н. Меркурьева, П.Л. Прищеп, И.Н. Кузнецов, Н.Ю. Соколов, С.Р. Варфоломеева, Н.Е. Кушлинский // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2024. – Т. 27, № 10. – С. 19-26.
4. **Меркурьева, О.Н.** Сравнительный анализ показателей клинической информативности сывороточных уровней эндостатина и фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с саркомами костей / О.Н. Меркурьева, И.Н. Кузнецов, И.В. Бабкина, Д.В. Рогожин, Е.А. Сушенцов, Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский // Молекулярная медицина. – 2024. – № 5. – С. 40-47.

Тезисы докладов в материалах конференций

5. **Меркурьева, О.Н.** Диагностическая и прогностическая значимость ингибитора ангиогенеза эндостатина у пациентов с саркомами костей / О.Н. Меркурьева, А.А. Алферов, Ю.Б. Кузьмин, И.В. Бабкина, И.В. Булычева, Н.Е. Кушлинский // Материалы VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии (Москва, 21-23 декабря 2021 г.) // Успехи молекулярной онкологии. – 2021. – Т. 8, № 4. – С. 58-59.
6. **Меркурьева, О.Н.** Регуляторы ангиогенеза в оценке прогноза метастазирования злокачественных опухолей костей / О.Н. Меркурьева, Ю.Б. Кузьмин, И.В. Бабкина, И.В. Булычева, Е.А. Сушенцов, И.Н. Кузнецов, А.А. Алферов // Сборник тезисов XVII Международной (XXVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва. – 2022. – С. 386.
7. **Меркурьева, О.Н.** Ангиогенный статус у пациентов с саркомами костей / О.Н. Меркурьева, И.В. Бабкина, И.В. Булычева, И.Н. Кузнецов, Е.А.

Сушенцов // Материалы XXVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая лаборатория: вклад в борьбу с пандемией». – Москва. – 2022. – С. 88.

8. **Меркурьева, О.Н.** Сывороточный уровень эндостатина как предиктор выживаемости пациентов с саркомами костей / О.Н. Меркурьева, А.А. Алферов, Ю.Б. Кузьмин, И.В. Булычева, И.В. Бабкина // Материалы VIII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2022» // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, № 3. – С. 321-322.

9. **Меркурьева, О.Н.** Сывороточный уровень эндостатина у пациентов с саркомами костей / О.Н. Меркурьева, И.В. Бабкина, И.В. Булычева, Е.И. Карамышева, И.Н. Кузнецов, Е.А. Сушенцов // Материалы конференции «Опухолевые маркеры: фундаментальные и клинические аспекты (2-6 августа 2022 г)». – Москва. – 2022. – С. 85-86.

10. **Меркурьева, О.Н.** Оценка клинической информативности сывороточного уровня эндостатина у больных опухолями костей / О.Н. Меркурьева, И.В. Бабкина, А.А. Алферов, Ю.Б. Кузьмин, О.И. Вашкетова, Е.А. Сушенцов, И.В. Булычева // Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины. – Москва. – 2022. – С. 11-12.

11. **Меркурьева, О.Н.** Про- и антиангиогенные факторы в диагностике и прогнозе остеосарком у детей / О.Н. Меркурьева, Е.А. Тен, П.Л. Прищеп, Д.В. Рогожин, С.Р. Варфоломеева // Научные лабораторные технологии для клинической медицины: Материалы XXVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 20–22 марта 2023 года / Под редакцией В. В. Долгова. – Москва. – 2023. – С. 124-125.

12. **Меркурьева, О.Н.** Активаторы и ингибиторы ангиогенеза в сыворотке крови больных опухолями костей / О.Н. Меркурьева, Ю.Б. Кузьмин, А.А. Алферов, И.В. Бабкина // Материалы IX Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2023» // Вопросы онкологии. – 2023. – Т.69, №3. – С. 327-328.

13. **Меркурьева, О.Н.** Эндостатин в сыворотке крови детей с опухолями костей / О.Н. Меркурьева, П.Л. Прищеп, И.В. Бабкина, И.В. Булычева, И.Н. Кузнецов, Е.А. Сушенцов // Тезисы докладов V Всероссийской конференции «Опухолевые маркеры: молекулярно-генетические и клинические аспекты» (26-29 июля 2023 г)». – Москва. – 2023. – С. 60-61.

14. **Меркурьева, О.Н.** Сравнительный анализ информативности факторов ангиогенеза при опухолях костей / О.Н. Меркурьева, И.В. Бабкина, А.А. Алферов, Ю.Б. Кузьмин, И.В. Булычева // Материалы научно-практических конференций в рамках IX Российского конгресса лабораторной медицины. – Москва. – 2023. – С. 102-103.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГКО – гигантоклеточная опухоль
НПС – недифференцированная плеоморфная саркома
ОС – остеосаркома
СЮ – саркома Юинга
ХС – хондросаркома
AUC – area under curve (площадь под ROC-кривой)
ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay (твердофазный иммуноферментный анализ)
FGF – fibroblast growth factor (фактор роста фибробластов)
HR – hazard ratio (отношение рисков)
IGF-1 – insulin-like growth factor-1 (инсулиноподобный фактор роста 1-го типа)
IGF-2 – insulin-like growth factor-2 (инсулиноподобный фактор роста 2-го типа)
Se – Sensitivity (чувствительность)
Sp – Specificity (специфичность)
VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)
VEGF-R1 – vascular endothelial growth factor receptor-1 (рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1-го типа)
VEGF-R2 – vascular endothelial growth factor receptor-2 (рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа)