Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

295007 Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4

Отдел интеллектуальной собственности

Начальник отдела:
Бондаренко Даниил Владимирович
Тел. раб. +7(3652)51 08 69
Тел. моб. +7(978) 618 63 17
E-mail:work.daniil@mail.ru

г. Симферополь, ул. Ялтинская, 20, каб. 308

КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО

Отдел интеллектуальной собственности

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ № 1

2026 г.

Патент на изобретение № 2856683

Авторы;
Алиев Казим Алиевич,
Макалиш Татьяна Павловна,
Зяблицкая Евгения Юрьевна

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкологии, и может быть использовано для оценки прогноза вероятной резистентности к неоадъювантной химиотерапии у больных местнораспространенным раком молочной железы для оптимизации выбора тактики ведения пациентов. Существенные признаки изобретения проявили в заявляемой совокупности новые свойства, явным образом не вытекающие из уровня техники в данной области и неочевидные для специалиста. Разработка способа прогнозирования резистентности к неоадъювантной химиотерапии при местно-распространенном раке молочной железы путем применения иммунофенотипирования ткани опухоли и определения статуса опухоли по результатам оценки суммарной экспрессии трех биомаркеров - эндотелиального фактора роста (VEGF-A), фактора тканевой гипоксии (HIF-1α) и ангиопоэтина 2 (ANGP2) для определения предиктивного эффекта применяемой терапии, даст возможность предоставлять персонифицированную терапию для больных раком молочной железы и получать положительный ответ на терапию с использованием оптимально подобранного противоопухолевого средства, что позволит увеличить продолжительность жизни с улучшением ее качества, а, следовательно, решить вышеуказанную проблему.

Технический результат заключается в повышении точности прогноза оценки эффективности таргетной терапии у пациенток с раком молочной железы для оптимизации противоопухолевого лечения с меньшими побочными эффектами и обеспечивающего пролонгирование выживаемости.

Сущность заявляемого изобретения заключается в том, что в способе прогнозирования резистентности к неоадъювантной химиотерапии у больных местнораспространенным раком молочной железы, включающем проведение иммуногистохимического исследования во фрагменте ткани опухоли из биологического образца, полученного от пациентки, определение прогностических биомаркеров, согласно изобретению, в качестве прогностических биомаркеров используют эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), фактор тканевой гипоксии (HIF-1α) и ангиопоэтин 2 (ANGP2), оценивают интенсивность окрашивания биомаркера VEGF-A в клетках опухоли по шкале: 0 - отсутствие окрашивания, 1 - слабое окрашивание, 2 -средняя интенсивность окрашивания, 3 - интенсивное окрашивание, подсчитывают число окрашенных клеток, экспрессирующих VEGF-A в строме окружающей ткани, оценивают в ткани опухоли и в окружающей опухоль строме экспрессию маркеров HIF-1α а и ANGP2 с подсчетом числа окрашенных клеток, на основании подсчетов присваивают баллы по следующим критериям: для VEGF-A при интенсивности окрашивания 0-1 и числе позитивно-окрашенных клеток в строме окружающей ткани в поле зрения 15 клеток и более присваивают балл 2; при интенсивности окрашивания 0-1 и числе позитивно-окрашенных клеток в строме окружающей ткани в поле зрения 0-14, или интенсивности окрашивания клеток опухоли 2-3 и числе позитивно-окрашенных клеток в строме окружающей ткани в поле зрения 15 и более присваивают балл 1; при интенсивности окрашивания 2-3 и числе позитивно-окрашенных клеток в строме окружающей ткани в поле зрения 0-14 присваивают балл 0; для ANGP2 при числе позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 30 и более и в окружающей опухоль строме 20 и более присваивают балл 2; при числе позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 30 и более и в окружающей опухоль строме 0-19, или позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 0-29 и в окружающей опухоль строме 20 и более присваивают балл 1; при числе позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 0-29 и в окружающей опухоль строме 0-19 присваивают балл 0; для HIF- 1α при числе позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 10 и более и в окружающей опухоль строме 5 и более клеток присваивают балл 2; при числе позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 10 и более и в окружающей опухоль строме 1-4, или позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 0-9 и в окружающей опухоль строме 5 и более присваивают балл 1; при обнаружении позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 0-9 и в окружающей опухоль строме 0-4 присваивают балл 0; далее полученные баллы суммируют; при сумме 0-3 балла определяют, что опухоль является негативной по данным маркерам и прогнозируют низкую вероятность резистентности к неоадъювантной химиотерапии, при суммарном количестве баллов 4 и более определяют, что опухоль является позитивной по данным маркерам и прогнозируют высокую вероятность резистентности к неоадъювантной химиотерапии.

Способ заключается в следующем.
Биопсийный и операционный материал фиксируют на протяжении 12-36 часов в нейтральном забуференном формалине, укладывают в гистологические кассеты и подвергают гистологической проводке в гистологическом процессоре Logos по рекомендованному производителем протоколу. Из парафинового блока изготавливают тонкие срезы, окрашивают их гематоксилином и эозином в ручном стандартном протоколе согласно инструкции к реагентам (Биовитрум, Россия) Из парафинового блока изготавливают тонкие срезы, окрашивают их гематоксилином и эозином в ручном стандартном протоколе согласно инструкции к реагентам (Биовитрум, Россия).

Формула изобретения

Способ прогнозирования резистентности к неоадъювантной химиотерапии у больных местнораспространенным раком молочной железы, включающий проведение иммуногистохимического исследования во фрагменте ткани опухоли из биологического образца, полученного от пациентки, определение прогностических биомаркеров, отличающийся тем, что в качестве прогностических биомаркеров используют эндотелиальный фактор роста (VEGF-A), фактор тканевой гипоксии (HIF-1α) и ангиопоэтин 2 (ANGP2), оценивают интенсивность окрашивания биомаркера VEGF-A в клетках опухоли по шкале: 0 - отсутствие окрашивания, 1 - слабое окрашивание, 2 - средняя интенсивность окрашивания, 3 - интенсивное окрашивание, подсчитывают число окрашенных клеток, экспрессирующих VEGF-A в строме окружающей ткани, оценивают в ткани опухоли и в окружающей опухоль строме экспрессию маркеров HIF-1α и ANGP2 с подсчетом числа окрашенных клеток, на основании подсчетов присваивают баллы по следующим критериям: для VEGF-A при интенсивности окрашивания 0-1 и числе позитивно-окрашенных клеток в строме окружающей ткани в поле зрения 15 клеток и более присваивают балл 2; при интенсивности окрашивания 0-1 и числе позитивно-окрашенных клеток в строме окружающей ткани в поле зрения 0-14, или интенсивности окрашивания клеток опухоли 2-3 и числе позитивно-окрашенных клеток в строме окружающей ткани в поле зрения 15 и более присваивают балл 1; при интенсивности окрашивания 2-3 и числе позитивно-окрашенных клеток в строме окружающей ткани в поле зрения 0-14 присваивают балл 0; для ANGP2 при числе позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 30 и более и в окружающей опухоль строме 20 и более присваивают балл 2; при числе позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 30 и более и в окружающей опухоль строме 0-19 или позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 0-29 и в окружающей опухоль строме 20 и более присваивают балл 1; при числе позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 0-29 и в окружающей опухоль строме 0-19 присваивают балл 0; для HIF-1α при числе позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 10 и более и в окружающей опухоль строме 5 и более клеток присваивают балл 2; при числе позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 10 и более и в окружающей опухоль строме 1-4 или позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 0-9 и в окружающей опухоль строме 5 и более присваивают балл 1; при обнаружении позитивно-окрашенных клеток в опухоли в поле зрения 0-9 и в окружающей опухоль строме 0-4 присваивают балл 0; далее полученные баллы суммируют; при сумме 0-3 балла определяют, что опухоль является негативной по данным маркерам и прогнозируют низкую вероятность резистентности к неоадъювантной химиотерапии, при суммарном количестве баллов 4 и более определяют, что опухоль является позитивной по данным маркерам и прогнозируют высокую вероятность резистентности к неоадъювантной химиотерапии.