



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007123039/15, 14.06.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.06.2007

(45) Опубликовано: 10.01.2009 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: REDDI AL et al. Enzyme-linked PNA lectin-binding assay of serum T-antigen in patients with SCC of the uterine cervix., Cancer Lett. 2000 Feb 28; 149(1-2): 207-11, PMID: 10737726 [PubMed - indexed for MEDLINE] . SU 699694 A1, 15.01.1993. RU 2251699 C1, 10.05.2005. MOLINA R et al. Prospective evaluation of squamous cell carcinoma and carcinoembryonic (см. прод.)

Адрес для переписки:

690022, г.Владивосток, пр-кт 100-летия
Владивостоку, 159, Тихоокеанский институт
биоорганической химии ДВО РАН, зав.
патентным отделом Н.И. Стадниченко

(72) Автор(ы):

Булгаков Александр Александрович (RU),
Родионова Ольга Михайловна (RU),
Апанасевич Владимир Иосифович (RU),
Петрова Ирина Юрьевна (RU),
Елисейкина Марина Геннадьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
"Владивостокский государственный медицинский
университет Федерального агентства по
здравоохранению и социальному развитию"
(ГБОУ ВПО ВГМУ Росздора) (RU),
Тихоокеанский институт биоорганической химии
Дальневосточного отделения Российской
академии наук (ТИБОХ ДВО РАН) (RU),
Институт биологии моря Дальневосточного
отделения Российской академии наук (ИБМ ДВО
РАН) (RU)

(54) СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к диагностике злокачественных новообразований и клинической биохимии. Для осуществления способа путем лектин-иммуноферментного анализа исследуют вагинальный секрет, в котором определяют концентрацию лектин-связанных РЭА/РЭА-подобных антигенов (ЛСА). При этом в качестве лектина используют маннан-связывающий лектин, полученный из целомической жидкости дальневосточного трепанга *Apostichopus japonicus*

(56) (продолжение):

antigen as prognostic factors in patients with cervical cancer, Tumour Biol. 2003 May-Jun; 24(3): 156-64. PMID: 14610320 [PubMed - indexed for MEDLINE]. MARKOWSKA J. Tumor markers in cervical cancer, Ginekol Pol. 2007 Sep; 78(9): 715-8. PMID: 18159826 [PubMed - indexed for MEDLINE].

(МСП-Т). В случае выявления ЛСА в пределах $11,4 \pm 7,5$ U/ml диагностируют рак шейки матки. Использование изобретения позволяет выявлять злокачественные заболевания шейки матки на доклинических этапах при отрицательных результатах других видов обследования, формировать группы риска по развитию рака шейки матки и осуществлять динамический мониторинг состояния эпителия шейки матки у женщин, входящих в группы риска.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 343 485** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
G01N 33/53 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2007123039/15, 14.06.2007**

(24) Effective date for property rights: **14.06.2007**

(45) Date of publication: **10.01.2009 Bull. 1**

Mail address:

**690022, g.Vladivostok, pr-kt 100-letija
Vladivostoku, 159, Tikhookeanskij institut
bioorganicheskoj khimii DVO RAN, zav.
patentnym otdelom N.I. Stadnichenko**

(72) Inventor(s):

**Bulgakov Aleksandr Aleksandrovich (RU),
Rodionova Ol'ga Mikhajlovna (RU),
Apanasevich Vladimir Iosifovich (RU),
Petrova Irina Jur'evna (RU),
Elisejkina Marina Gennad'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovanija
"Vladivostokskij gosudarstvennyj meditsinskij
universitet Federal'nogo agentstva po
zdravookhraneniju i sotsial'nomu razvitiju"
(GOU VPO VGMU Roszdrava) (RU),
Tikhookeanskij institut bioorganicheskoj
khimii Dal'nevostochnogo otdelenija
Rossijskoj akademii nauk (TIBOKh DVO RAN)**

(RU).

**Institut biologii morja Dal'nevostochnogo
otdelenija Rossijskoj akademii nauk (IBM DVO
RAN) (RU)**

(54) **METHOD OF DIAGNOSTICS OF UTERI CERVIX CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention concerns medicine, namely to diagnostics of malignant new growths and clinical biochemistry. For realisation of a way by the enzyme multiplied immunoassay investigatea vaginal secretion in which define concentration of the lectin-connected CEA/ CEA-like antigenes (LSA). Thus in quality of lectine use mannan-connecting lectine, obtained from coelomic liquid of Far East trepang *Apostichopus*

japonicus (MSL). In case of LSA revealing within 11.4 ± 7.5 U/ml diagnose cervix uteri cancer.

EFFECT: possibility reception to reveal malignant cervix uteri diseases on preclinical stages at negative results of other kinds of inspection, to form risk groups on development of cervix uteri cancer and to carry out dynamic monitoring of cervix uteri epithelial tissue condition at the women entering into groups of risk.

3 ex

RU 2 343 485 C1

RU 2 343 485 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к диагностике злокачественных новообразований и клинической биохимии.

Диагностика рака шейки матки (РШМ) в начальных стадиях представляет большие трудности. Как правило, на ранних стадиях заболевания клинических симптомов нет или
5 они связаны с сопутствующими воспалительными, фоновыми заболеваниями [Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. - СПб.: Фолиант, 2002. - 539 с.]. Для диагностики рака шейки матки применяют следующие методы: кольпоскопический, цитологический, гистологический.

Кольпоскопия относится к методам визуальной оценки состояния эктоцервикса с
10 выявлением очагов поражения для осуществления прицельной биопсии. Чувствительность и специфичность кольпоскопического метода варьирует в пределах 41,8%-87,8% и 78,8%-93,2%, соответственно [Evangelos P. Agnantis expanded cytological referral criteria for colposcopy in cervical screening: Comparison with human Papillomavirus testing / Gynecologic Oncology. - 2001. - Vol.82, N 2. - P.355-359]. Метод простой, легко
15 доступный, не требует больших материальных затрат. Существенными недостатками этого метода являются: субъективность в оценке результатов, требуется высокая квалификация врача, а также невозможность диагностики злокачественных поражений, локализованных в области цервикального канала, составляющих большинство патологий шейки матки [Шуваева Н.И., Коротких И.Н. Клиника, диагностика рака цервикального канала:
20 методические рекомендации. - М., 1984. - 10 с.].

Для ранней диагностики рака шейки матки широко используется цитологический метод исследования мазков, полученных с поверхности шейки матки и цервикального канала. Метод прост, легко доступен. Вместе с тем, цитологический метод не является совершенным. Согласно обобщенным данным, чувствительность рутинного
25 цитологического метода колеблется от 5% до 83,3%, а специфичность 36-76,9% [Подистов Ю.И. Сопоставление результатов цитологического исследования и данных молекулярно-биологического метода HYBRID CAPTURE II у больных предраком шейки матки / Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - №8. - С.43-45]. К недостаткам цитологического метода относятся: технические ошибки, связанные с нарушением техники
30 получения мазков, субъективность в оценке цитологических результатов, инвазивность метода.

Решающим методом диагностики рака шейки матки является биопсия с последующим гистологическим исследованием [Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. - СПб.: Фолиант, 2002. - 539 с.]. С целью получения материала для гистологического
35 исследования применяют прицельную биопсию и конизацию шейки матки. При отрицательных результатах биопсии наиболее эффективным методом является конизация шейки матки. Метод является инвазивным и не может быть использован при массовых обследованиях населения. Недостатком гистологического исследования является также невозможность многократного применения данного метода диагностики при обследовании
40 одной и той же пациентки [Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. - СПб.: Sotis, 2000. - 332 с.].

В последние годы в скрининге рака шейки матки все большее внимание уделяется использованию определения уровня маркеров опухолевого роста в крови. Наиболее информативными опухолевыми маркерами в диагностике рака шейки матки в настоящее
45 время признаны антигены SCC (антиген плоскоклеточного рака) и РЭА (раково-эмбриональный антиген). Определение этих антигенов основано на взаимодействии специфических моно- или поликлональных антител с антигенными детерминантами белковой природы.

Для мониторинга течения заболевания, прогноза и эффективности проводимого лечения
50 применяется антиген плоскоклеточного карциномы (SCC). Диагностическая чувствительность SCC при плоскоклеточном РШМ составляет 60-87%, специфичность 41-91% [Gaarenstroom, K.N. Can initial serum Cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis // Gynecol

Oncol. - 2000. - Vol.77. - P.164-170]. Многочисленные исследования показывают повышение уровня SCC в зависимости от стадии процесса, размеров опухоли, глубины инвазии. Считается, что повышение уровня SCC связано со стадией заболевания, но не прогнозирует метастазирование в лимфоузлы, и не является маркерами раннего выявления РШМ [Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? / Katja N. et.al. // Gynecol. Oncology. - 2000. - Vol.77, N 1. - P.164-170].

РЭА является универсальным опухолевым маркером [CEA, CA 50 and CA 242 in patients surviving colorectal cancer without recurrent disease / B. Engaras, et. al. // Eur. J. Surg. Oncology. - 2001. - Vol.27, N 1. - P.43-48]. Широкое использование определения РЭА в диагностике РШМ ограничивается низкой чувствительностью. При высокой специфичности определения РЭА - 98% чувствительность составляет около 33%. Повышение уровня РЭА отмечается при дисплазии тяжелой степени, плоскоклеточном раке шейки матки, при прогрессии опухоли или метастазах [Baaron T. Increased carcinoembryonic antigen expression in cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and in cervical squamous cell carcinoma // Hum. Pathol. - 2000. - Vol.31, N 11. - P.1357-1362]. Использование РЭА в классическом определении (из сыворотки крови) актуально лишь в качестве мониторинга излеченности заболевания.

В настоящее время с целью диагностики РШМ изучаются вирусные и тканевые биомаркеры. К таковым относятся: онкобелки Е6 и Е7, белок р 53, пролиферативные маркеры (Ki 67), плоидность ядер, генные исследования, HPV типизирующие методы. Но определение этих маркеров в практическом здравоохранении на сегодняшний день не нашло широкого применения, а используется преимущественно в лабораторной практике [Автаңдилов Г.Г. Плоидометрическая диагностика предраковых процессов и рака шейки матки по цитологическим препаратам // Клиническая лаб. диагностика. - 2004. - №11. - С.45-47].

Известно использование лектинов для диагностики рака, которое реализуется по двум основным направлениям. Первое направление осуществляется при выявлении лектинами углеводных детерминант в сыворотке крови на твердой фазе (лектин-ферментные и лектин-иммуноферментные методы) или геле, и второе направление заключается во взаимодействии лектинов с соответствующими лигандами, экспрессированными на поверхности клеток, получаемых путем смывов, выделением из крови, а также на срезах биопсийного материала.

Так, определение индекса фукозилирования альфа-фетопротейна сыворотки крови рекомендовано для ранней диагностики рака печени при патологиях этого органа [The fucosylation of alfa-fetoprotein and its usefulness in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma / Yutaka Aoyagi, et. al. // Cancer, 1988. - Vol.61. - N.4. P.769-774]. Индекс фукозилирования рассчитывался как соотношение лектин-реактивных видов альфа-фетопротейна к его общей концентрации, определенной иммуно-ферментным методом. Чувствительность анализа, основанного на определении индекса фукозилирования для пациентов с диагнозом рака печени, составила 69%, специфичность анализа для доброкачественных заболеваний составила 96%. Определение индекса фукозилирования альфа-фетопротейна в сыворотке крови является полезным маркером для ранней диагностики рака печени, особенно на ранних стадиях у пациента с хроническим циррозом печени. Вместе с тем необходимо отметить инвазивность метода и сравнительно низкую чувствительность анализа для пациентов с диагнозом рака печени.

Известен способ диагностики рака шейки матки, в котором используют конъюгат манноз-связывающего лектина конковалина А с пероксидазой хрена для дифференцировки нормальных и опухолевых плоских слущенных эпителиальных клеток [Concanavalin A-Peroxidase labeling in cervical exfoliative cytopathology / J. Hans M. Davina, et. al. // Gynecologic Oncology, 1985. - Vol.22. - I.2. - P.212-223]. Оба типа клеток метились конъюгатом, но существенные различия наблюдались по интенсивности связывания. Статистический анализ показал, что у 99% здоровых пациентов процент

мечения клеток составлял 45%, тогда как только для 1% пациентов с диагнозом рака шейки матки процент составлял свыше 30%. При этом у здоровых пациентов процент мечения клеток в среднем составлял 73% (от 54 до 94%), у пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом рака шейки матки процент мечения клеток в среднем

5 составлял 15% (от 10 до 22%) К недостаткам метода можно отнести инвазивность, а также трудности в получении информативного материала, так как его получение в значительной степени зависит от опыта и квалификации исследователя, от способности клеток к эксфолиации и гистологической структуры опухоли.

Наиболее близким к заявляемому способу является лектин-иммуноферментный метод

10 диагностики рака шейки матки, основанный на определении TN - А антигена (Tomsen-Frienderich antigen) в сыворотке крови пациентов с помощью лектина арахиса (PNA lectin, ЛА) [Alagarsamy L.M. et. al. Enzyme-linked PNA lectin-binding assay of serum T-antigen in patients with SCC of the uterine cervix / J. Cancer Letters, 149 (2000) 207-211]. Лектин взаимодействует с терминальным дисахаридом Gal(β -1,3)NAcGalN.

15 Чувствительность этого метода составляет 80%, а специфичность - 82%. При высоких значениях положительных предсказаний (93%) определение TN - А антигена лектином арахиса имеет низкие значения отрицательных предсказаний (59%). Кроме того, эти данные статистически достоверны только для 3 и 4 стадии рака. Метод не может быть использован для дифференциальной диагностики РШМ и может быть отнесен как

20 вспомогательный анализ. К недостаткам метода можно отнести инвазивность.

Задача изобретения - усовершенствование методов диагностики рака шейки матки, разработка высокочувствительного и высокоспецифичного метода диагностики, мониторинга эффективности лечения и выявления рецидивов рака шейки матки.

Задача решена тем, что в известном способе диагностики рака шейки матки путем

25 лектин-иммуноферментного метода согласно изобретению исследуют вагинальный секрет, в котором определяют уровень лектин-связанных РЭА/РЭА-подобных антигенов, а в качестве лектина используют маннан-связывающий лектин, полученный из целомической жидкости дальневосточного трепанга *Apostichopus japonicus*.

В основе заявляемого способа заложена способность лектина, выделенного из

30 целомической жидкости дальневосточного трепанга *Apostichopus japonicus* (МСЛ-Т), выявлять биохимические изменения в структурах углеводных цепей, сопровождающих злокачественную трансформацию, и, как следствие этого, по-разному взаимодействовать с углеводными цепями РЭА/РЭА-подобных антигенов, продуцируемых здоровыми клетками, клетками доброкачественных и злокачественных опухолей шейки матки.

35 Метод основан на выявлении двух типов антигенных детерминант, один из которых является белковым и специфически распознается антителами против РЭА, сорбирующим молекулы РЭА/РЭА-подобных антигенов из экстрактов вагинальных секретов. Второй тип антигенных детерминант имеет углеводную природу и распознается МСЛ-Т. Результат этих взаимодействий позволяет рассчитать в условных единицах количество лектин-связанных

40 форм РЭА/РЭА-подобных антигенов в вагинальных секретах пациентов.

МСЛ-Т получен из целомической жидкости дальневосточного трепанга *Apostichopus japonicus* и относится к лектинам С-типа. Он обладает гомоолигомерной структурой с молекулярной массой субъединицы 17 кДа. Активность лектина эффективно ингибируется разветвленными дрожжеподобными D-маннанами, построенными из α (1-2), α (1-6) -

45 связанных остатков D-маннозы, гликопротеинами, содержащими углеводные цепи О-типа (раково-эмбриональный антиген, эмбриональный α_1 кислый гликопротеин).

Характерной особенностью МСЛ-Т является то, что он не ингибируется моносахаридами, входящими в состав углеводных цепей нормальных гликоконъюгатов человека, и не взаимодействует с компонентами сыворотки крови человека, что

50 существенно влияет на специфичность выявления качественных изменений в структуре углеводных цепей, сопровождающих злокачественное перерождение клеток.

К МСЛ-Т получены высокоспецифические антитела. Схема постановки метода состоит из нескольких этапов, включающих селективную сорбцию РЭА/РЭА-подобных антигенов

антителами и взаимодействие их углеводных структур с МСЛ-Т. Определение концентрации лектин-связанных структур РЭА/РЭА-подобных антигенов в вагинальном секрете является принципиально новым подходом при выявлении злокачественных новообразований у женщин.

5 Заявляемый способ диагностики рака шейки матки включает следующие стадии:

1. Адсорбция поликлональных антител против РЭА в лунках полистирольного микропланшета (Ат-РЭА).

2. Стадия блокировки свободных центров связывания.

3. Инкубация адсорбированных антител Ат-РЭА с антигенами (Аг):

10 а) с раствором РЭА, используемого в качестве положительного контроля и для построения калибровочной кривой;

б) с экстрактами вагинальных секретов.

4. Инкубация МСЛ-Т с полученными ранее комплексами Ат-РЭА-Аг.

15 5. Иммунодетекция комплексов Ат-РЭА-Аг-(МСЛ-Т) антителами против МСЛ-Т, меченных пероксидазой хрена.

6. Цветная визуализация конечного комплекса субстратом.

7. Определение в условных единицах концентрации (уровня) лектин-связанных структур РЭА/РЭА-подобных антигенов в вагинальном секрете относительно калибровочной кривой.

20 Были исследованы вагинальные секреты, полученные у 90 женщин, средний возраст которых составил $46,4 \pm 0,6$ года. В экспериментах, проведенных с вагинальными секретами 3 групп женщин - здоровых (30), с доброкачественными поражениями шейки матки (30) и при раке шейки матки (30), были показаны существенные различия в связывании МСЛ-Т с углеводными компонентами секретов в этих группах.

25 Согласно результатам проведенного исследования концентрации лектин-связанных РЭА/РЭА-подобных антигенов (ЛСА), выраженные в условных единицах, в вагинальном секрете здоровых женщин и с доброкачественными изменениями близки по своим значениям и в среднем составляют $48,5 \pm 11,8$ U/ml. Среднее значение концентраций ЛСА в секретах женщин с диагностированным раком шейки матки составляет $11,4 \pm 7,5$ U/ml.

30 Установлены статистически достоверные различия значений ЛСА между здоровыми женщинами и пациентками с диагнозом рака шейки матки ($p < 0,001$), а также между пациентками с доброкачественными и злокачественными заболеваниями ($p < 0,001$).

Разработанный лектин-иммуноферментный метод диагностики РШМ, основанный на определении РЭА/РЭА-подобных антигенов в вагинальном секрете, является перспективным и представляет интерес для практической онкологии.

35 Технический результат заявляемого способа диагностики рака шейки матки заключается в следующем.

По своим основным параметрам (чувствительность, специфичность) он превосходит известные методы определения опухолевых маркеров РЭА и SCC в сыворотке крови.

40 При специфичности 93,6% (против 82% способа-прототипа) его чувствительность составляет 87,8%, что превышает аналогичный показатель способа-прототипа (80%). Предсказательная ценность положительного диагноза в исследовании составляет 87%, а предсказательная ценность отрицательного диагноза имеет очень высокое значение и составляет 95,2% (против 59% способа-прототипа). В способе-прототипе углеводная детерминанта определяется в пуле антигенов сыворотки. В случаях, связанных с биосинтезом TN - А антигена опухолями другой локализации, возможно получение ложноположительных результатов. В заявляемом способе взятие образца происходит непосредственно в районе локализации вероятной опухоли и исследуемый антиген избирательно сорбируется специфическими антителами, что способствует получению достоверных и воспроизводимых результатов.

50 Заявляемый способ в отличие от известного не является инвазивным. Другое его достоинство то, что получаемые результаты не зависят от возраста и физиологического состояния женщин. Он может быть использован для массового обследования (на одном микропланшете одновременно анализируется 40 образцов). Значительное, достоверное

снижение уровня лектин-связанных форм РЭА/РЭА-подобных антигенов выявляется для всех стадий злокачественной трансформации T₀₋₁-T₄.

Примеры диагностики.

Пример 1. Пациентка Ж., 46 лет, 17 день овариально-менструального цикла.

5 Клинический диагноз: здорова, профилактический осмотр. Получен материал на цитологическое исследование и вагинальный секрет. Цитологическое исследование мазков: из эндоцервикса - клетки железистого эпителия, небольшие скопления клеток плоского эпителия без атипии; экзоцервикс - клетки преимущественно промежуточного эпителия без атипии. Цитологическое заключение соответствует физиологическому
10 состоянию женщины.

Уровень лектин-связанных форм РЭА/РЭА-подобных антигенов в вагинальном секрете составил 45,24 U/ml, что позволило отнести данную пациентку в группу здоровых женщин. Этот вывод совпадает с клиническим и цитологическим диагнозами.

Пример 2. Пациентка Т., 43 года, 12 день овариально-менструального цикла. Выявлена
15 при проведении профилактического осмотра. Из анамнеза: на протяжении пяти лет ежегодно проходила профилактический осмотр у гинеколога, активных жалоб не предъявляла. Кольпоскопическая диагностика была затруднена в связи с отсутствием визуализации зоны перехода за счет рубцовой деформации наружного зева после диатермокоагуляции.

20 На исследование были взяты вагинальный секрет, материал на цитологическое исследование и биопсия. Материал на цитологическое исследование был получен из экзоцервикса. Цитологическое заключение: клетки поверхностного, промежуточного эпителия без атипии, что соответствует физиологической норме. Гистологическое заключение от 05.12.05 №32519 (биопсия) - стационарный эндоцервикоз с образованием
25 сосочковых структур и очагов эпидермизации. Эндоцервикс - участки многослойного плоского эпителия обычного строения, железы выстланы как кубическим эпителием, так и уплощенным эпителием, слизь, фибрин.

Уровень лектин-связанных форм РЭА/РЭА-подобных антигенов в вагинальном секрете составил 10,45 U/ml. Учитывая данные обследования, больной была проведена конизация
30 шейки матки. При гистологическом исследовании операционного материала было установлено: на фоне стационарного эндоцервикоза обнаружены структуры плоскоклеточного рака без ороговения.

Больной был выставлен диагноз: рак шейки матки T₂N_xM₀, что совпадает с предварительным диагнозом, выставленным по данным, полученным при исследовании
35 вагинального секрета.

Пример 3. Пациентка Т., 41 год, 9 день овариально-менструального цикла. Выявлена при проведении профилактического осмотра. Из анамнеза: жалобы на сукровичные выделения из половых органов на протяжении четырех месяцев. При осмотре установлен предварительный диагноз: псевдоэрозия шейки матки, подозрение на рак. Был взят на
40 исследование вагинальный секрет, материал на цитологическое исследование и биопсия.

Уровень лектин-связанных форм РЭА/РЭА-подобных антигенов в вагинальном секрете составил 60,2 U/ml. Цитологическое заключение: материал, полученный из эндоцервикса и экзоцервикса, соответствует пролиферации клеток железистого эпителия, дисплазии умеренной степени, что соответствует предопухоловому состоянию эпителия шейки матки.
45 Гистологическое заключение от 01.06.05 №24623-24 (биопсия) - стационарный эндоцервикоз с образованием сосочковых структур и очагов эпидермизации. В цервикальном канале обнаружены участки многослойного плоского эпителия обычного строения, слизь, фибрин, железы выстланы кубическим эпителием.

Заключение: псевдоэрозия шейки матки, что совпадает с предварительным диагнозом,
50 выставленным по данным, полученным при исследовании вагинального секрета.

Таким образом, заявляемый способ диагностики, основанный на определении уровня лектин-связанных форм РЭА/РЭА-подобных антигенов в вагинальном секрете, позволяет:

1. Выявлять злокачественные заболевания шейки матки на доклинических этапах при

отрицательных результатах других видов обследования (цитологического, гистологического).

2. При проведении массовых профилактических осмотров увеличить количество обследованных женщин, снизить кадровые и технические затраты.

5 3. Формировать группы риска по развитию рака шейки матки.

4. Осуществлять динамический мониторинг состояния эпителия шейки матки у женщин, входящих в группы риска.

Формула изобретения

10 Способ диагностики рака шейки матки путем лектиниммуноферментного метода, отличающийся тем, что исследуют вагинальный секрет, в котором определяют уровень лектинсвязанных РЭА/РЭА-подобных антигенов (ЛСА), в качестве лектина используют маннансвязывающий лектин, полученный из целомической жидкости дальневосточного трепанга *Apostichopus japonicus*, и в случае выявления концентрации ЛСА в пределах
15 $(11,4 \pm 7,5)$ U/ml диагностируют рак шейки матки.

20

25

30

35

40

45

50