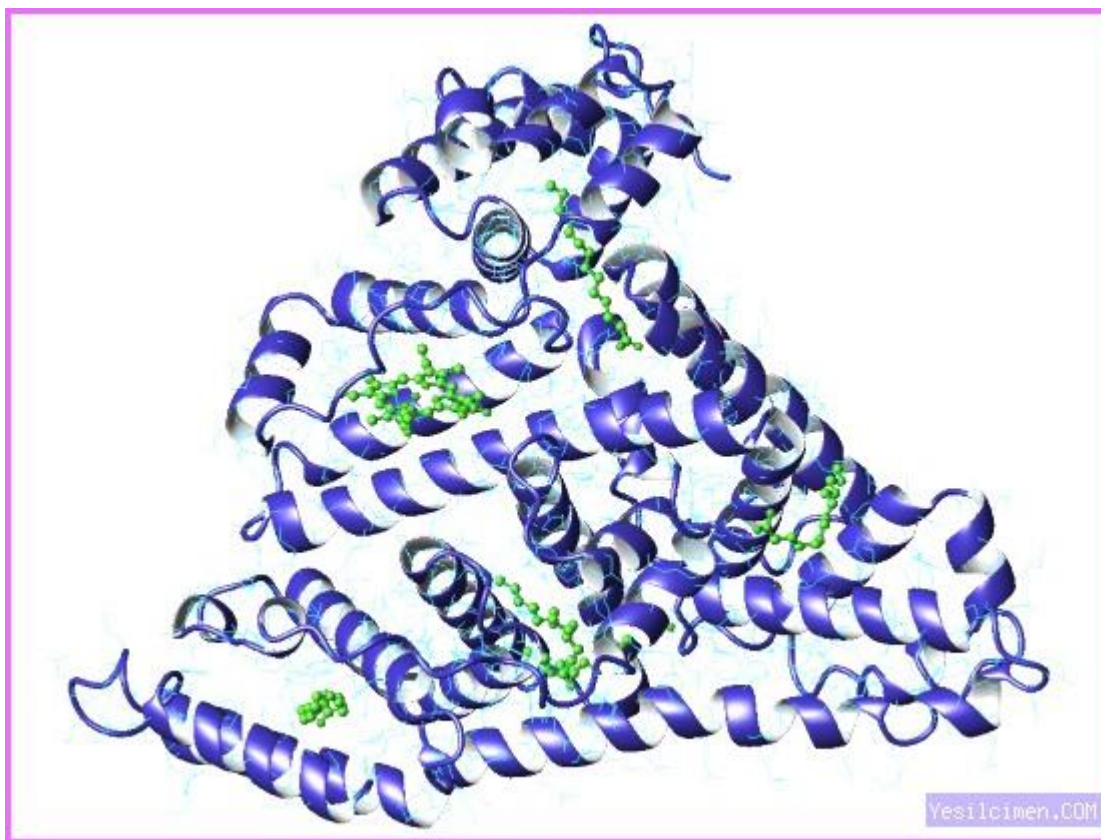
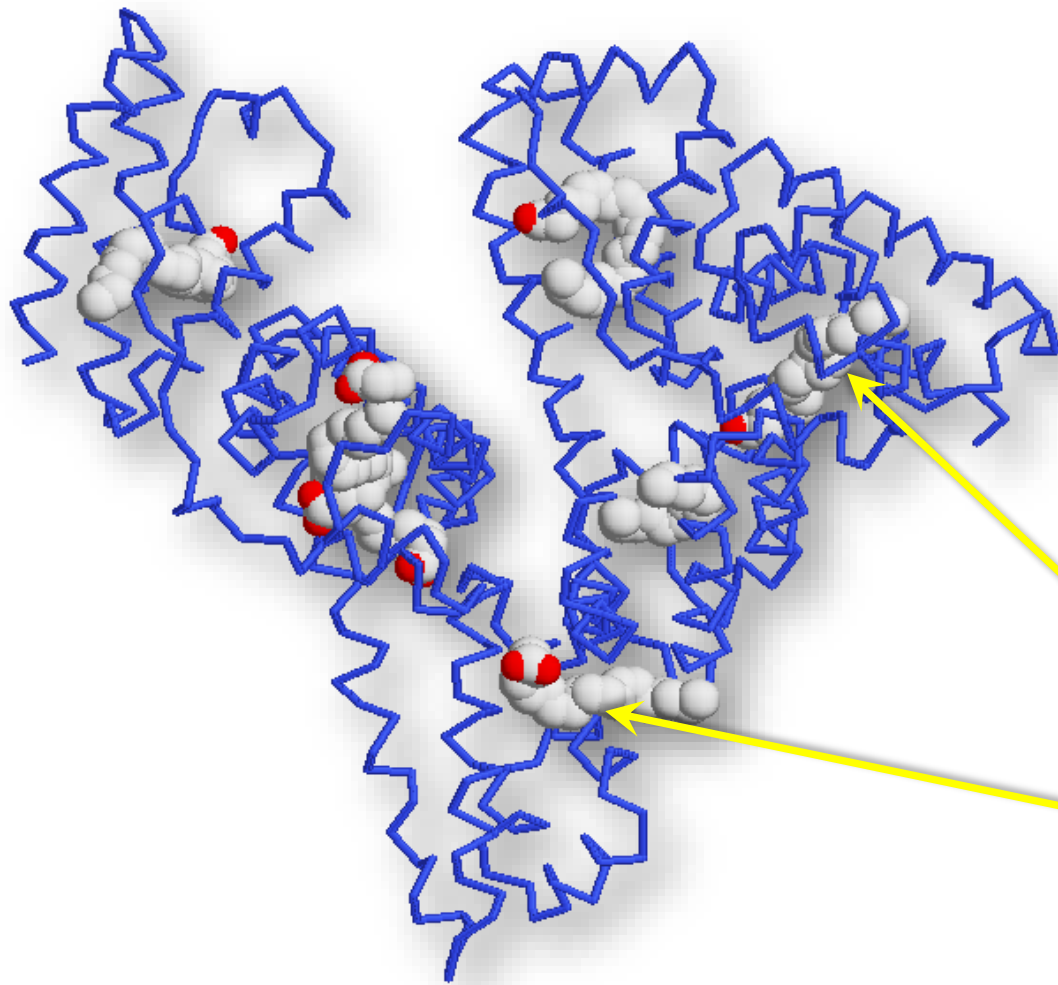


ЭПР-спектроскопическое определения изменений транспортных свойств альбумина

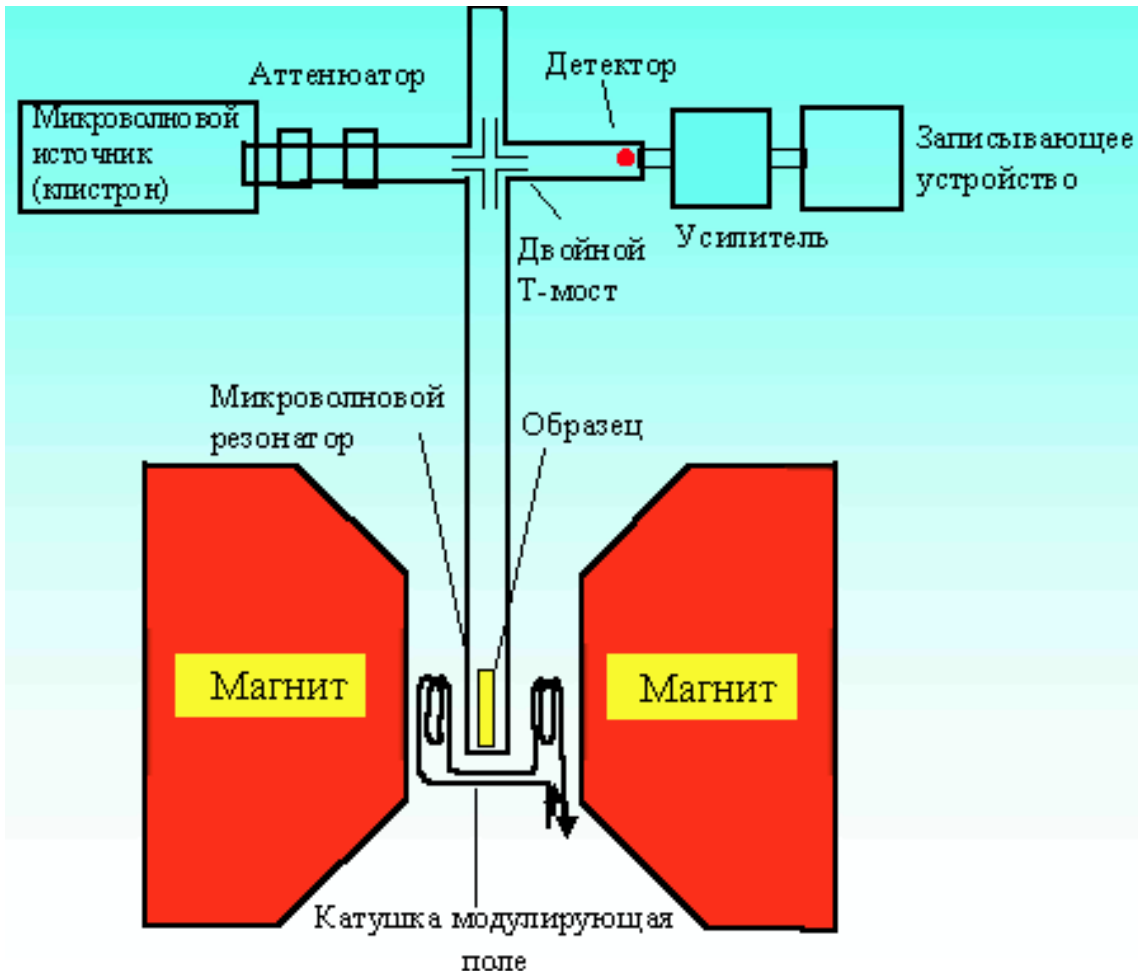


Структура и функции альбумина



Сайты связывания лигандов —
жирных кислот, гормонов,
токсинов, металлов,
медикаментов

Электронный парамагнитный резонанс



резонансное поглощение
электромагнитной
энергии в сантиметровом
или миллиметровом
диапазоне длин волн
веществами,
содержащими
парамагнитные частицы

Парамагнитные частицы – основа метода

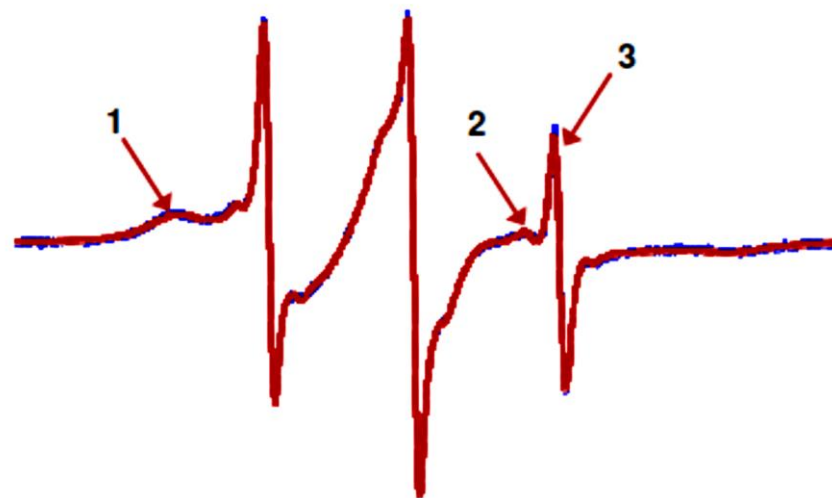
Спин-меченая жирная кислота (16-доксил-стеариновая кислота) в трех различных концентрациях полярного растворителя – этанола

Связывается с альбумином – 3 конформации молекулы

Связывание зависит от загруженности альбумина метаболитами и эндотоксинами

ЭПР-спектр зависит от загруженности альбумина метаболитами и эндотоксинами

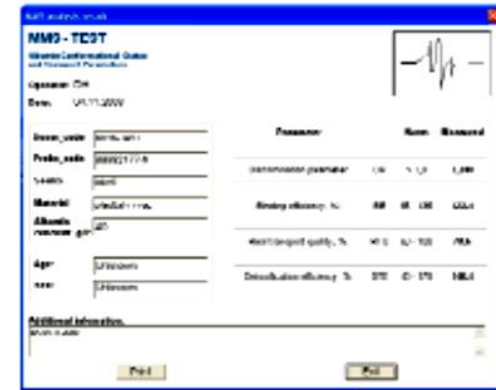
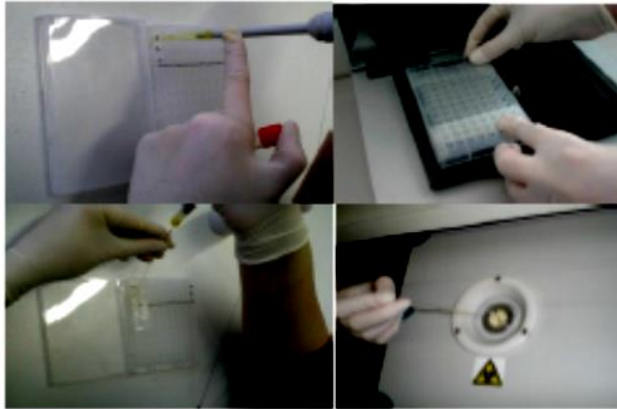
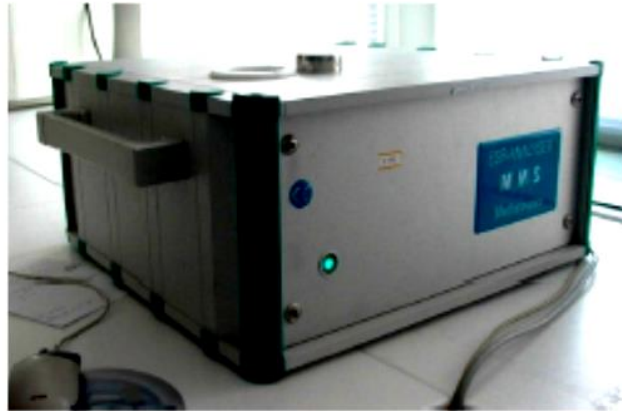
ЭПР- сигналы 16-доксил-стеариновой кислоты (раствор этанола) в сыворотке



- Выделяется 3 основных типа движения связанной альбумином спиновой метки
- Экспериментальный спектр моделируется с $R \geq 0,999$ (красная линия)
- Вычисляются биофизические параметры

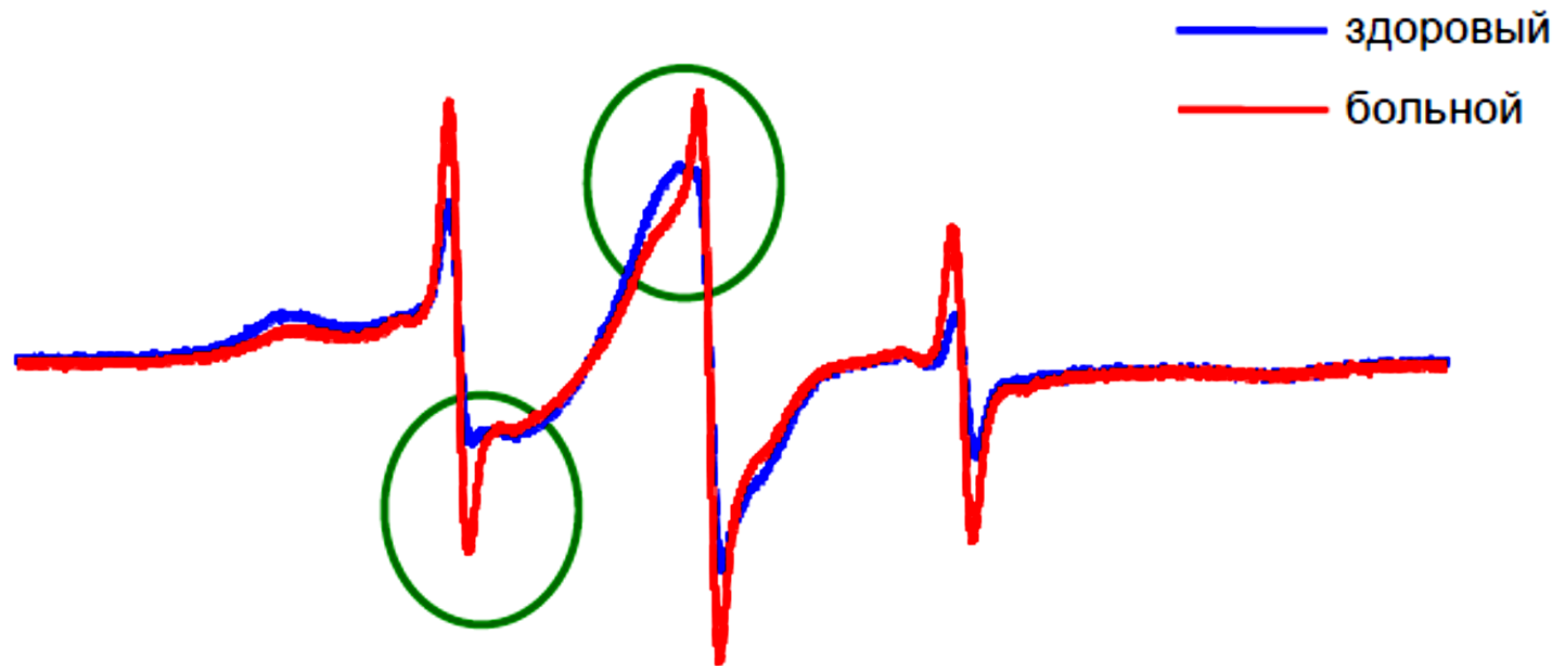
Методика

Анализатор + тестовый набор и методика + программное обеспечение



- Сыворотка или ЭДТА-плазма
- Забор крови обычной венепункцией (3-5 мл)
- Центрифугирование при комнатной температуре при 1000-1500 g в течение 10 минут
- Супернатант переносится в отдельную пробирку
- Хранение образцов при t 4-8 C (не более 4 дней) или -30 C (6 месяцев)
- Сыворотка/плазма может быть заморожена только один раз
- Минимальный интервал после любого радикального вмешательства (хирургия, химио- или радиотерапия) – 3 недели

Ранняя диагностика активного злокачественного роста



Клинические исследования

					Чувствительность	Специфичность	Примечание		
1)	2002	MedInnovation, Берлин	575	349	здоровые	87%	96%	Раковые - здоровые	
				135	онкологические			94%	Раковые - здоровые + хронические заболевания
				91	хроники			86%	Раковые – хронические заболевания
2)	2003	Dr. Schulz / Клиника Бад-Саарова	11	Мониторинг терапии		результаты совпадают с иммунологическими тестами и клиническим статусом	хроническая лимфоцитарная лейкемия В клеток В-CLL		
3)	2003	Prof. Koch / Окружная клиника Беескова	24	Мониторинг терапии		параметры MMS коррелируют с успехом/неудачей в терапии опухоли	Желудочно-кишечный рак		
4)	2004	Dr. Reszka / Max-Delbrück-Center, Берлин	24	10	здоровые	100%	100%	Опухоли головного мозга	
				14	онкологические				
5)	2005	Prof. Hofmeister, Dr.Kramer / Charité, Берлин	27	14	здоровые	75%	93%	Рак головы и шеи	
				13	онкологические				
6)	2005	Prof. Wagner, Dr. Moergel / Университет Майнца	20	10	здоровые	87%	83%	Рак головы и шеи	
				10	онкологические				
7)	2005	Prof. Davidov, Prof. Zubrikhina / Москва	167	70	здоровые	78%	86%	желудок, панкреатит, почка, пищевод, прямая кишка и другие	
				97	онкологические				

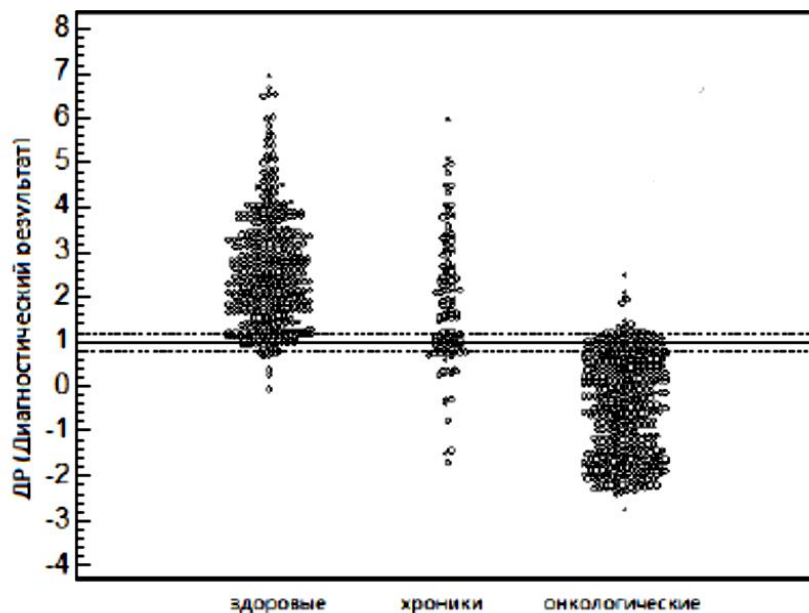
Клинические исследования

				Чувствительность	Специфичность	Примечание
8)	2005-2006	Dr. Mann, Dr. Gelos / Augusta Krankenanstalten, Бохум	108	35 28 45	дивертикулит аденома рак прямой кишки	<p>Корректно идентифицированный рак прямой кишки: ЭПР тест = 91% / CEA = 46% / CA19-9 = 28%</p> <p>Корректно идентифицированный рак аденомы: ЭПР тест = 86% / CEA = 83% / CA19-9 = 96%</p> <p>Корректно идентифицированный дивертикулит: ЭПР тест = 91% / CEA = 92% / CA19-9 = 100%</p>
9)	2006-2008	Dr. Pilarsky, Dr.Grützmann / Технический университет Дрезден	134	63 20 51	поджелудочная железа прочее доброкачественные / воспалительные заболевания	<p>Корректно идентифицированный рак поджелудочной железы: 94%</p> <p>неизвестный промежуток времени между терапией / хирургическим вмешательством и отбором крови</p>
10)	2008-2010	Доктор Трофименко, Доктор Маландин / ФМБЦ, Москва	222	115 107	раковые контрольная группа	<p>90%</p> <p>100%</p> <p>грудь, простата, почки, мочевого пузыря, легкие, желудочно-кишечные, гинекологические и др.</p>
11)	2010-2011	Доктор Кайдарова / Алматинский онкологический центр	150	75 75	раковые контрольная группа	<p>90,6%</p> <p>85,3%</p> <p>Широкий спектр локализаций разных стадий</p>
12)	2011-2012	Доктор Меркулов/ Онкологический центр 83 клиники / Москва	27	16 11	раковые контрольная группа	<p>94%</p> <p>88%</p> <p>Молочная железа, кишечник, простата</p>

Клинические исследования

			Чувствительность	Специфичность	Примечание		
13)	2011-2012	Проект разработки теста ранней диагностики рака кишечника совместно с клиникой St.Elizabeth-Krankenhaus, Берлин	650	250	контрольная группа	95%	Раковые - здоровые
				200	рак кишечника	90%	Раковые – здоровые и доброкачественные опухоли
				100	доброкачественные заболевания	80%	Раковые – доброкачественные опухоли
				100	иные локализации	90%	Раковые – здоровые и доброкачественные опухоли, а также злокачественные опухоли иной локализации
14)	2010-	Dr. Hakån Olsson et al / Лунд, Университетская клиника Лунда, Швеция	400	200	контрольная группа		Цель: Возможно ли улучшить диагностические показатели неинвазивного метода измерения PSA путем комбинирования с MMS тестом?
				200	рак простаты		Результат: Комбинация PSA и MMS теста имеет улучшенные диагностические показатели
15)	2011-	Prof. N. Becker et al / DKFZ Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Германия	516		Ретроспективное исследование		Цель: возможна ли комбинация MMS теста с low-dose multislice-CT (MSCT) для целей ранней диагностики рака легкого

Метаанализ: онкология, хронические заболевания, здоровые



428 здоровых людей

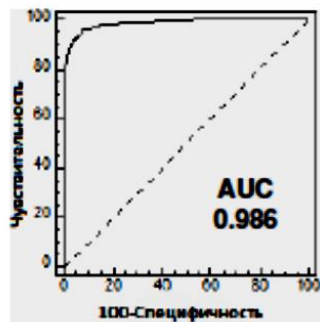
479 онкологических больных

114 пациентов с хроническими
заболеваниями различной природы

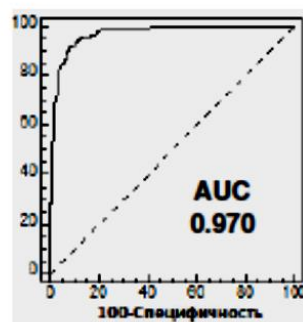
Значения $DR \leq 1.0$, указывает на
выявленный рост опухоли

«Серая зона» DR - от 0,8 до 1,2

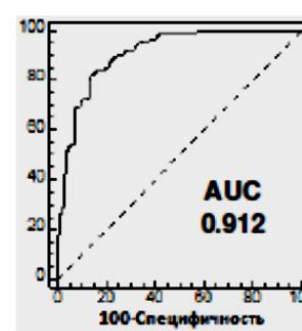
Раковые - здоровые



Раковые - здоровые + хроники

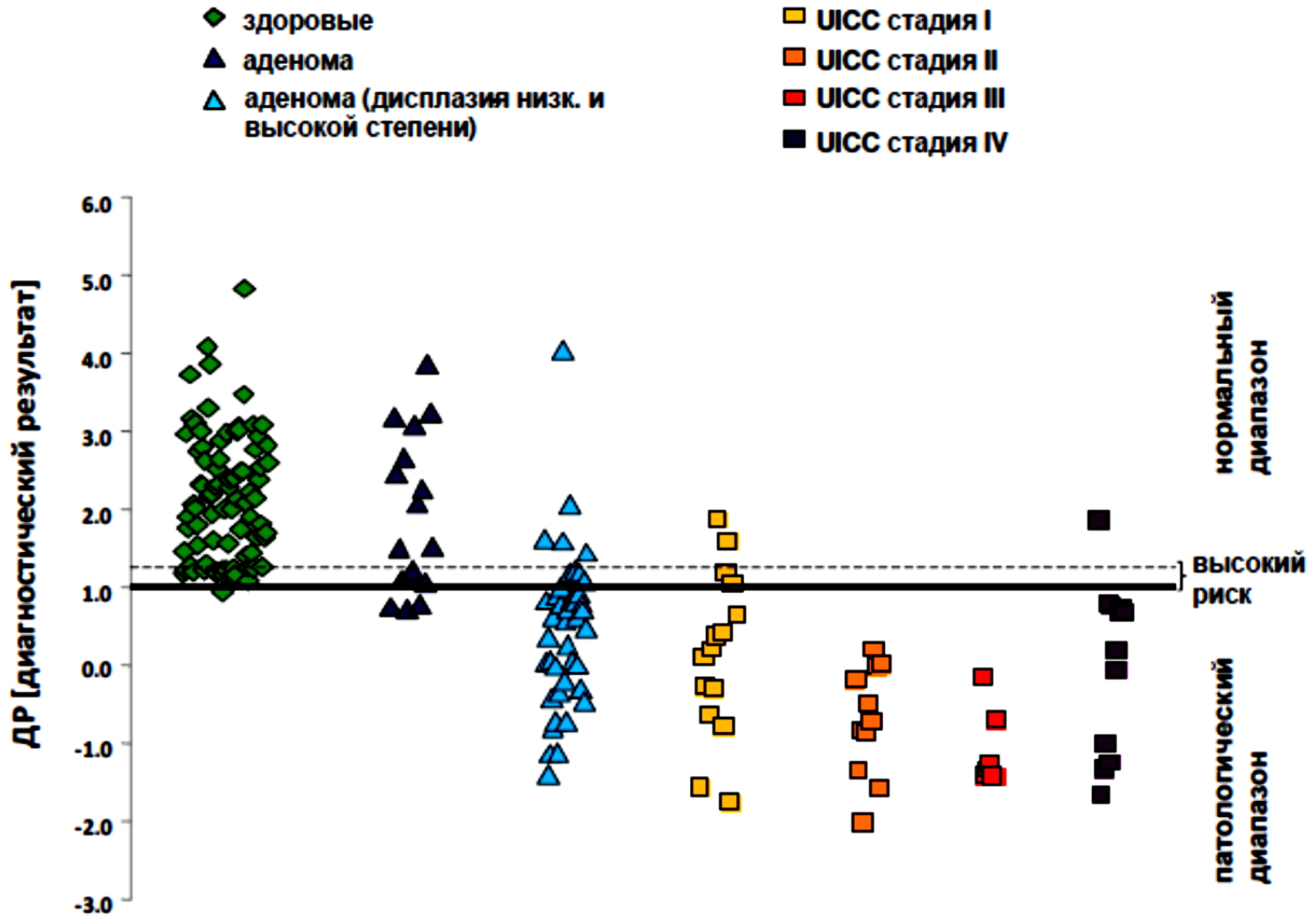


Раковые - хроники



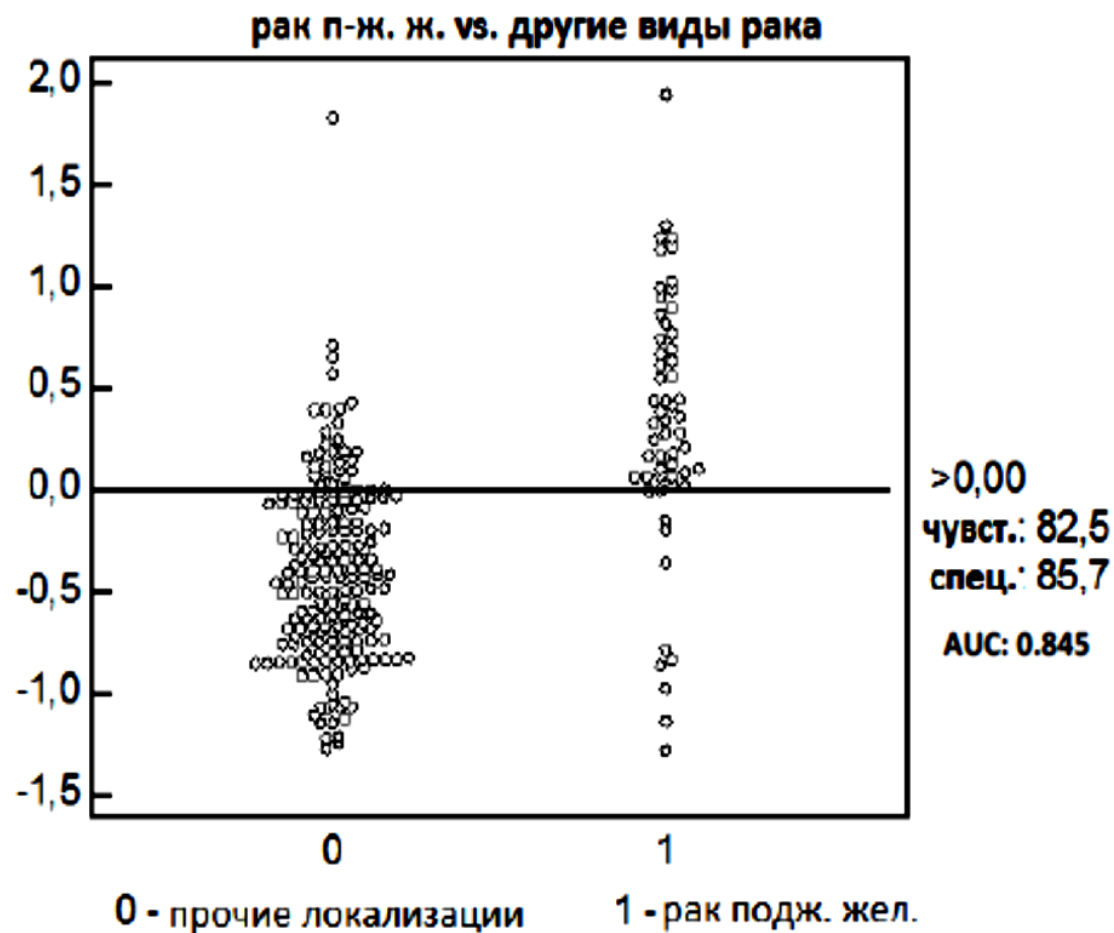
Метаанализ:

рак толстого кишечника, аденома, здоровые



Метаанализ: рак поджелудочной железы и другие локализации

сравнение **57-и** пациентов с раком поджелудочной железы с **196-ю** пациентами с раком прямой кишки, простаты, рака груди и рака легких на основании измеренных биофизических параметров ЭПР-спектров.

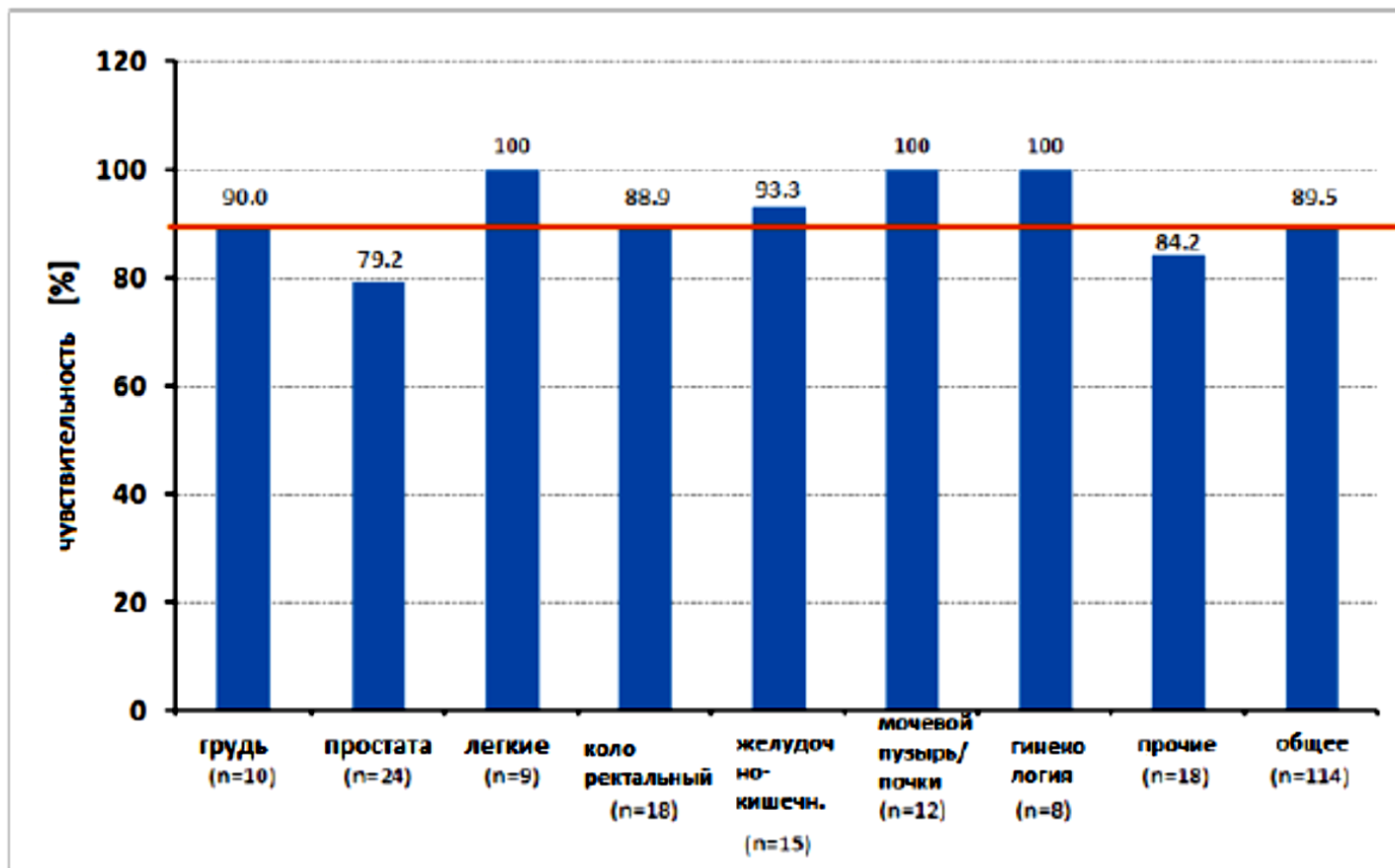


ФМБЦ: опухоли различной локализации, здоровые

Пациенты с опухолями при различных локализациях в сравнении со здоровыми людьми,

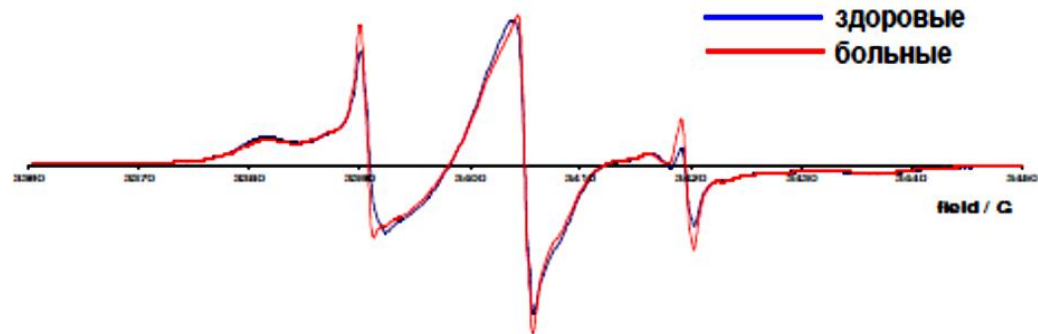
ФМБЦ (Федеральный медико-биофизический центр) в Москве, 2007-2010

Специфичность = 100.00%

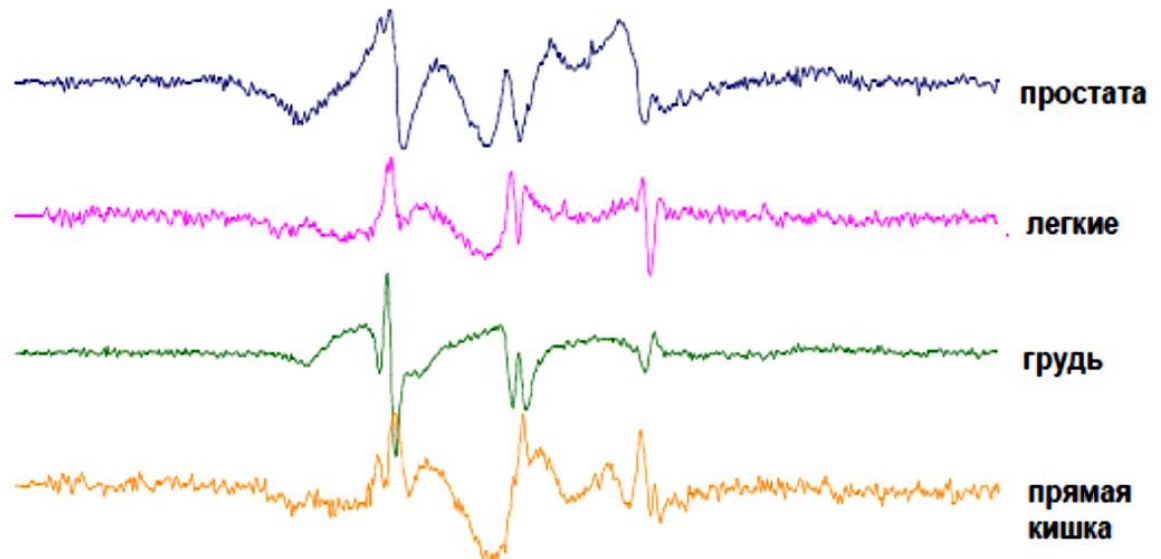


ИноСМИ: спектр и локализация опухоли

сравнение усредненных
ЭПР спектров образцов
95-и здоровых и **102-х**
больных пациентов



Разностные спектры
ЭПР для различных
видов опухоли



Применение метода в настоящее время

Способность **детектировать активный рост опухоли** позволяет использовать метод при **мониторинге терапии рака, контроле рецидивов**, а также для **ранней диагностики рака**, особенно для групп риска

Метод также продемонстрировал высокий потенциал для определения **функции печени** на основе изменения **транспортных параметров альбумина**, которые вычисляются с использованием биофизических параметров ЭПР-спектров, в случае **дисфункции печени** или при развитии **SIRS/сепсиса**

Возможность определения транспортных параметров альбумина будет использована для оценки качества **транспортных свойств коммерческих растворов альбумина**, которые применяются в системах диализа печени

Другие заболевания

Атеросклероз?

По мере развития атеросклеротического процесса повышается содержание модифицированного фибриногена – образование в местах повреждения сосудистой стенки нелизируемого фибрина

Модифицированный фибриноген:
комплекс из фибриногена

+

метаболиты воспалительного процесса

+

микроэлементы

+

АЛЬБУМИН



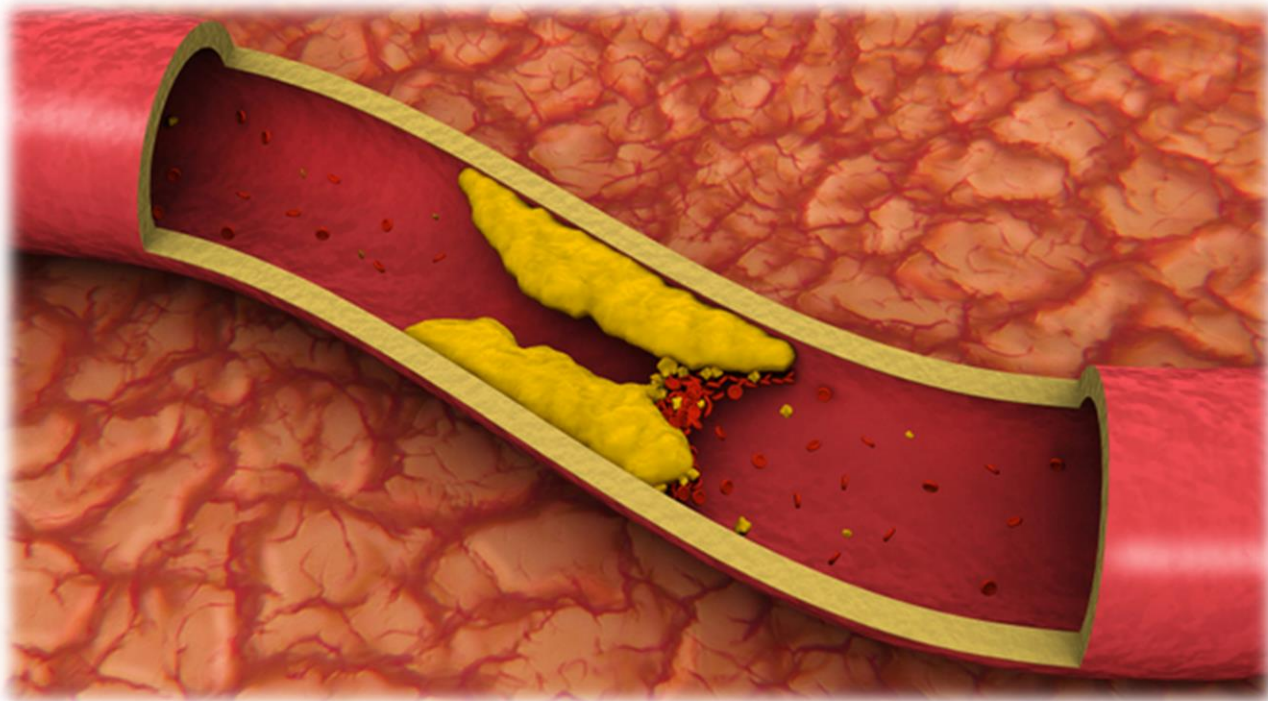
Изменение ЭПР-спектра

Перспективы....

Измерить атеросклероз?

Количественное определение:

- степень атеросклеротического процесса
- в динамике - скорость развития атеросклеротического процесса





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!