

Опухоли яичников: особенности эволюции, распространения, диагностики и профилактики

П.Г. Прокопенко, С.А. Борисенко, В.С. Полторанина, В.М. Шелепова, А.А. Терентьев

ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова; РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Петр Георгиевич Прокопенко prokopenko_pg@rsmu.ru

Представлен арсенал эмбриональных белков — потенциальных маркеров опухолей яичников. Испытано более 10 новых эмбриональных белков, однако строго специфичного белка для диагностики опухолей яичников не обнаружено. Показано, что наиболее перспективным маркером на сегодняшний день остается сывороточный онкоовариальный α -1-глобулин. Достойное внимание уделено особенностям эволюции и механизму раннего распространения опухолевого процесса. Рассмотрена роль беременности как профилактики опухолевого заболевания яичников. Предпринята попытка осмыслить истоки и закономерности развития заболевания.

Ключевые слова: опухоли яичников, эмбриональные белки, особенности эволюции и метастазирования, иммунодиагностика, беременность, профилактика опухолей

Ovarian tumors: the specific features of evolution, extent, diagnosis, and prevention

P.G. Prokopenko, S.A. Borisenko, V.S. Poltoranina, V.M. Shelepova, A.A. Terentyev

N.I. Pirogov Russian State Medical University; N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper describes a range of embryo proteins, the potential markers for ovarian tumors. More than 10 new embryo proteins have been tested; however, a strictly specific protein has not been found to diagnose ovarian tumors. Serum oncoovarian α -1-globulin is shown to remain the most promising marker today. Noteworthy are the specific features of evolution and the mechanism of the early extent of a tumor process. The role of pregnancy in preventing ovarian tumors is considered. An attempt has been made to understand the causes of the disease and the mechanisms of its development.

Key words: ovarian tumors, embryo proteins, specific features of evolution and metastatic spread, immunodiagnosis, pregnancy, tumor prevention

Высокие показатели смертности от рака яичников (РЯ) связаны прежде всего с тем, что проблема диагностики опухолей яичников остается одной из самых трудных в современной онкологии [1]. Первые попытки понять этиологию опухолевого заболевания яичников можно отнести к первой половине XIX в. В дискуссиях по проблеме принимал участие и R. Virchow, предложивший в 1848 г. называть опухоли яичников кистами [2]. Российские гинекологи включились в эту дискуссию в конце XIX в., а в дальнейшем вопросы, связанные с данным заболеванием, пытались и пытаются осмыслить такие светлые умы, как Н.Н. Аничков, R. Meyer, E.R. Novak, В.П. Михайлов, М.Ф. Глазунов, М.Ф. Fathalla, И.Д. Нечаева, В.Л. Винокуров, К.И. Жордания, Н. Tanimoto и др. Однако мнения известных онкологов по результатам лечения РЯ по-прежнему неоптимистичны: «...касаясь вопроса лечения рака яичников, следует признать, что

предел возможного улучшения результатов в настоящее время уже достигнут» [3], однако РЯ остается «киллером № 1 среди злокачественных заболеваний женских половых органов» [4]. Здесь следует отметить возраст больных РЯ: из 192 пациенток 62,5% были в возрасте < 60, 20,2% — < 45 и 9,8% — < 40 лет [5].

С 1970 г. поиск маркеров РЯ в мире проводили достаточно интенсивно: обнаружены десятки белков, но маркера, заслуживающего внимания, среди них не было [6–8]. В 1981 г. был описан специфический маркер РЯ — антиген СА-125 [9, 10]; другие авторы называли его маркером асцитов различного происхождения [11, 12]. В дальнейшем было установлено, что СА-125 идентичен гликоферропротеину (ГФП) сыворотки доноров, связывающему м-Мат и СА-125 [13–21]; по биохимическим характеристикам ГФП также не отличался от антигена СА-125 и в сыворотке был представлен комплексной структурой, включающей 3 белка: иммуногло-

булин класса G (IgG), альбумин и неизвестный термостабильный протеин, сцепленный с альбумином [19]. Выяснилось, что данный ГФП многократно обнаруживали в опухолевой ткани, асците и сыворотке, но называли по-разному: α -2H-глобулин [21], α -2H-ГФП [22], макромолекулярный ферропротеин сыворотки [23], альбумин-IgG-комплекс [24], макромолекулярный гликопротеин сыворотки [25], опухолеассоциированный IgG [26], IgG-подобная структура [27] и пероксидаза-активный ГФП [19]. Видимо, эта структура формирует в асцитах хелатные суперкомплексы, связывающие токсичные продукты клеток при различных заболеваниях (ионы Fe, олигосахариды, гем и др.) [28]. Возможно, асцит — это депо токсинов, служащее барьером для проникновения токсичных продуктов в кровь; например, у больной Б. содержание СА-125 в асците (объем ~10 л) составило 9700 Ед/мл [16], а в сыворотке — 287 Ед/мл [17].

Начиная с 1970 г. в нашей лаборатории также осуществлялся поиск опухолевых маркеров при

РЯ. Всего обнаружено, изучено и идентифицировано 26 белков [5, 6, 29–39], для диагностики РЯ испытано >10, в том числе раковоэмбриональный антиген (РЭА) [31], КЦА [30], ОМА-8 [33], трофобластический β -гликопротеин (ТБГ) [32], ферритин [29], СА-125 и сывороточный онкоовариальный α -1-глобулин (СОВА-1) [36] (см. таблицу), в том числе с использованием радиоиммунологического и иммуноферментного методов [30, 32, 33, 39]. Однако ни один белок, за исключением СОВА-1, не показал достаточной специфичности в качестве маркера РЯ [36]. Из 26 обнаруженных белков 7 оказались органоспецифическими для почки, мозга и селезенки, 17 — присутствовали только в амниотической жидкости и органах плода и являлись эмбриональными, из них 7 — идентифицированы в сыворотке больных посредством реакции преципитации [36].

Надежды обнаружить строго специфический маркер, который один решит проблему иммунодиагностики опухолей яичников, видимо, нереаль-

Иммунохимическое тестирование овариальных антигенов (ОВА) с помощью поликлональных антител в тканях органов и биологических жидкостях (чувствительность метода — 1 мг/л)

ОВА, №	Молекулярная масса, кД	Ткани органов		Биологическая жидкость			Выявление в сыворотке крови, %		
		взрослые	плоды	АЖ	ЛЖ	АСЖ	ЗД	ДОЯ	РЯ
1	600	Почка	Почка	—	—	—	—	—	—
2	110	Почка	Почка	—	—	—	—	—	—
3	60	Почка	Почка	—	—	—	—	—	—
4	115	Селезенка	Селезенка	+	+	—	—	40	50
5	22	Селезенка	Селезенка	+	+	—	—	24	38
6	130	Мозг	Мозг, ЖКТ	—	+	+	—	—	—
7	24	Мозг	Мозг, почка	+	+	+	—	—	—
8	35	—	Плацента	+	—	—	—	—	—
9	57	—	ЖКТ	+	+	+	—	55	58
10	55	—	ЖКТ	—	—	—	—	—	—
11	14	—	—	+	—	—	—	—	—
12	36	—	—	+	+	—	—	25	75
13	68	—	ЖКТ	+	+	+	—	17	41
14	55	—	—	+	—	—	—	22	33
15	32	—	ЖКТ	+	—	—	—	—	—
16	50	—	—	+	+	—	—	—	—
17	21	—	—	+	—	—	—	—	—
18	32	—	—	+	—	—	—	—	—
19	12	—	—	+	—	+	—	—	—
20	100	—	—	+	—	—	—	—	—
21	105	— (ТБГ)	Плацента	+	—	—	—	—	—
22	200	— (РЭА)	ЖКТ	—	x	—	—	—	—
23	40	— (ПДО-40)	—	+	x	—	25	98	—
24	477	— (ферритин)	+	—	—	+	—	25	38
25	55	— (СА-125)	+	+	x	+	100	100	100
26	23	— (ЭПА)	+	+	x	—	—	—	—

Примечание. АЖ — амниотическая жидкость (10–27 нед беременности), АСЖ — асцитическая жидкость больных РЯ, ЛФ — лимфатическая жидкость больных РЯ, ЗД — здоровые доноры, ДОЯ — доброкачественные опухоли яичников, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт. ПДО-40 — протеин доброкачественных опухолей-40, ЭПА — эмбриональный преальбумин. (+) — выявлен, (–) — не выявлен, x — данные отсутствуют.

ные, поскольку необходимо считаться с наличием множества конкурентных источников их происхождения. По М.Ф. Глазунову, число таких источников достигает почти 10: покровный эпителий яичника, продукты дифференцировки яйцевой клетки, эпифорон, парафенон, мозговые тяжи, смещенный на поверхность яичника трубный эпителий и, наконец, имплантаты на яичнике трубного и маточного эпителия. Особенность эволюции опухолей яичников — стержневая мысль уникального исследования М.Ф. Глазунова (1896—1967), представленного в монографии «Опухоли яичников» [40]. На сегодняшний день по глубине проникновения в проблему это самый фундаментальный труд в мировой научной литературе, посвященной опухолям яичников. В монографии есть ответы на самые трудные вопросы онкологии, однако до сих пор она остается не осмысленной российскими онкологами, а зарубежные просто не знакомы с ней.

М.Ф. Глазунов подразделяет опухоли яичников на доброкачественные (цистаденома и пролиферирующая цистаденома) и злокачественные (пограничная опухоль — ПО и РЯ). В процессе эволюции серозных опухолей яичников он выделяет 4 этапа/стадии в едином и непрерывном процессе: I — доброкачественная цистаденома; II — доброкачественная пролиферирующая цистаденома; III — ПО, или начальные стадии развития рака, и IV — РЯ.

Последовательная непрерывность опухолевого процесса в яичниках убедительно продемонстрирована Глазуновым в смене поколений клеточных форм и в крайне сжатом виде представлена следующим образом. На гребне 1-й волны пролиферации формируется первое поколение опухолевых клеток — однослойный эпителий доброкачественной опухоли (ДО), выстилающий внутреннюю поверхность кисты (цистаденома). В ряде случаев на этом этапе процесс может завершиться, и киста становится стационарной, а эпителий полностью исчезает. В других случаях очаги следующей волны пролиферации приводят к формированию опухолевых клеток 2-го поколения, что обуславливает образование сосочковых разрастаний, эпителий которых «оживленно пролиферирует» (пролиферирующая цистаденома). Такие сосочковые разрастания «появляются и на наружной поверхности кисты, а также могут обсеменять большую или меньшую часть брюшной полости». Третье поколение опухолевых клеток М.Ф. Глазунов характеризует как ПО, или начальные стадии развития рака, они формируются на гребне следующей, более высокой, волны пролиферации. «Одновременно с изменениями цитологического порядка покровный эпителий сосочков проявляет отчетливые призна-

ки пролиферации». Очевидно, что только 3-е поколение опухолевых клеток подвергается малигнизации. Оно образуется на поверхности клеток 2-го поколения, но на ранних стадиях малигнизации и, так же как и первые 2 поколения клеток, обладает только экзофитным/неинвазивным ростом. Следующий этап развития ПО — созревание клона клеток, характеризующихся наличием способности к эндофитному/инвазивному росту: «...одновременно с экзофитным ростом, эпителий, внедряясь в стенки и основания сосочков, образует новые кисты, увеличивающиеся в объеме и покрывающиеся в свою очередь новыми сосочками. ...Таким путем возникает картина рака», т. е. IV этап — РЯ — завершает эволюцию опухолевого процесса.

Анализ неудач в поисках специфических маркеров и причин неэффективности лечения РЯ позволил выявить уникальную особенность метастазирования: распространение опухолевых клеток яичников происходит задолго до формирования злокачественной клетки [5]. Известно, что распространение процесса при опухолях яичников происходит преимущественно имплантационным путем [40—42]. По данным разных авторов, оказалось, что эпителиальные имплантаты опухолевых клеток яичников по брюшине наблюдали уже на этапах развития ДО: в 8,4 % случаев при цистаденомах [43, 44] и в 13 и 29 % — при папиллярных пролиферирующих цистаденомах [40]. В отношении ПО диссеминация отмечена в 52 % наблюдений при кистозно-солидных и в 81 % — при папиллярных формах опухоли [42, 45]. При РЯ распространенный процесс у первичных больных имел место в 96,9 % случаев [41]. Легкость имплантирования опухолевыми клетками, по-видимому, обеспечивают пальцеобразные структуры [46].

Таким образом, установлено, что ранних стадий РЯ практически нет — всего 3 % больных; в остальных случаях процесс имеет широкое распространение. К.И. Жордания также приходит к выводу, что существует лишь 2 стадии РЯ — истинно I, при которой процесс ограничен яичником, и II, когда процесс приобрел уже системный характер [3]. Зарубежные авторы констатируют гипердиагностику ранних стадий РЯ, ложнонегативный диагноз которых был подтвержден развитием поздних рецидивов [47]. Данные И.И. Антоневой [48] свидетельствуют о полном отсутствии I стадии РЯ по классификации FIGO: средний срок жизни пациенток с I стадией РЯ после установления диагноза составил 21,84 мес, т. е. процесс у всех больных РЯ I стадии был распространенным.

Соответственно возрастает жизнеспособность клеточных имплантатов в автономном режиме. После удаления очага доброкачественной цистаде-

номы (овариэктомия) имеющиеся имплантаты по брюшине рецидивов заболевания не дают [44]. При папиллярных пролиферирующих цистаденомах местоположение и число имплантатов по брюшине колеблются в широких пределах, «в течение многих лет они могут оставаться стационарными и рецидивов не дают, хотя в некоторых случаях сотни их обсеменяют поверхность брюшины» [40].

При ПО список и топография имплантатов значительно расширяются [41, 42, 47, 49]. По частоте развития летальных исходов от рецидивов заболевания неинвазивная и инвазивная формы ПО различаются весьма существенно. По данным разных авторов (без стадирования заболевания), от рецидивов неинвазивных метастазов ПО умерли 0, 4, 7, 6 и 15 % больных, от инвазивных — 23, 34, 66, 6 и 100 % [47]. Отсюда следует, что лишь неинвазивную форму ПО можно отнести к ранним этапам развития рака, а инвазивная форма практически уже неотличима от РЯ. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) при РЯ после развития рецидивов в течение 3 лет умирают все больные, средняя продолжительность жизни пациенток при диплоидных опухолях составляет 20,8, а при анеуплоидных — 11,8 мес [50]. В европейской части России (Ульяновская область) для 734 первичных больных РЯ средний срок жизни составил 9,44 мес; по стадиям FIGO средний срок жизни пациенток с РЯ представлен следующим образом: I стадия — 21,84, II — 14,71, III — 13,78 и IV стадия — 5,77 мес [48]. Данные о сроках жизни больных РЯ свидетельствуют о тотальном распространении резистентных раковых клеток, созревающих в присутствии пораженного опухолью яичника. В связи с широким распространением РЯ некоторые авторы называли его «болезнью брюшной полости» [42]. Следовательно, чем дольше опухолевая клетка развивается под нейрогормональным контролем пораженного опухолью яичника, тем устойчивее опухолевые клетки к лечению, а при широком распространении и мультицентричной малигнизации имплантатов они достигают высокой резистентности к терапии [40].

Увеличение среднего возраста больных также демонстрирует последовательность в развитии опухолевого заболевания яичников. Средний возраст больных ДОЯ — 30–50 лет, т.е. охвачен весь неактивный детородный период. По данным И.Д. Нечаевой, средний возраст пациенток с цистаденомой — 47,7, ПО — 48,9 года и РЯ — 56 лет [42].

Одним из вероятных источников происхождения серозных опухолей яичников считают эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) покровного эпителия яичников (ПЭЯ), вкрапленные среди зрелых клеток мезотелия [40, 51]. ЭСК применяют для осу-

ществления экстренной репарации ткани в случае ее повреждения, контроля клеточного гомеостаза, замены «старых» и элиминации мутантных клеток. Эти клетки составляют не более 0,01–0,1 % всех зрелых клеток органа, но обладают высокой стартовой готовностью к пролиферациям и эффективностью восстановления поврежденной поверхности. Таким образом, повышение уровня эмбриональных белков в сыворотке связано не только с развитием опухоли, следовательно, оно не может быть специфичным, поскольку отражает степень активности пролиферативных процессов при любых повреждениях органа, которые требуют восстановления клеточного гомеостаза.

Дискуссия о взаимоотношениях эмбриональной и опухолевой клеток ведется уже на протяжении более 100 лет. Наиболее полное представление об этой проблеме дал М.Ф. Глазунов, согласно которому данная взаимосвязь заключается «... не в порочном характере источника опухоли, а в способности этого источника — половой/эмбриональной клетки — в патологических условиях расти, дифференцироваться в свойственных ей направлениях, подвергаясь или не подвергаясь малигнизации» [40]. Результаты выявления высокого содержания почечно-специфических белков в опухолевой ткани яичников (см. таблицу) являются свидетельством и наглядной демонстрацией генетической памяти опухолевой клетки о клетке-предшественнице, поскольку почечно-специфические белки в опухолевой ткани РЯ могут происходить только из рудиментов эмбриональной почки в яичниках взрослых [35].

Наиболее перспективным эмбриональным белком для иммунодиагностики опухолей яичников сегодня считается СОВА-1 (ОВА-12) [36]. Сывороточный уровень СОВА-1 у здоровых людей (женщин и мужчин) не превышает 0,05 мг/л. В количестве 1–10 мг/л он обнаруживается в сыворотке больных РЯ в 75 % наблюдений; при ДО яичников, а также при раке других органов (матка, желудок, кишечник) — в 12–25 % случаев [5, 36]. Высокий уровень СОВА-1 у ряда пациенток с ДО априори позволяет ожидать плавного повышения его содержания в динамике развития опухолевого процесса в яичниках.

Особо следует отметить ПДО-40 (см. таблицу), выявляемый в сыворотке здоровых женщин в 15–25 % случаев, у всех больных с ДО и не обнаруживаемый при РЯ. Высокие концентрации подобных белков при ДО могут отражать степень пролиферативной активности опухолевых клеток. Снижение уровня ПДО-40 в крови при РЯ согласуется с тем, что «раковые клетки распространяются... уничтожая предсуществовавший эпителий (ДО)», либо этот эпителий (ДО) «подвергается дистрофическим изменениям и слущивается» [40].

Истоки опухолевого заболевания яичников и биологический смысл раннего распространения опухолевых имплантатов, видимо, заложены в анатомо-физиологических особенностях женщин. В случае ненаступившей беременности система репарации раневой поверхности ПЭЯ в циклах активной пролиферации работает без отдыха и приводит к преждевременному истощению потенций эмбриональной системы репарации ПЭЯ (теория непрерывной овуляции) [51]; это весьма вероятный механизм, однако он требует некоторого дополнения. Основными источниками возникновения ДО М.Ф. Глазунов считал эмбриональные клетки ПЭЯ и клетки на поверхности яичника отторгающихся трубного (между менструациями) и маточно-го (во время менструаций) эпителиев [40, 49]. При ненаступлении беременности существуют перманентная и цикличная (2 раза в месяц) возможности ретроградного заброса эпителиев в брюшную полость, однако первой мишенью всегда оказывается яичник. Разрыв ПЭЯ после выброса яйцеклетки происходит 1 раз в месяц, в результате остается полость диаметром до 1 см, заполненная кровью с ниспадающими в нее адгезивными поверхностями разорванного ПЭЯ; восстановление целостности ПЭЯ должно заканчиваться ко времени очередной овуляции за счет активной пролиферации ЭСК целомического эпителия ПЭЯ [51].

Огромное, если не решающее, значение для предупреждения опухолевых заболеваний яичников имеют физиологическая беременность и вскармливание ребенка собственным молоком. В нашем исследовании, включавшем 192 больных РЯ, в возрасте от 17 до 22 лет были 2,6 % пациенток, 23–29 лет (активный детородный период) — 0, от 30 до 40 — 7,2 %, а от 40 до 45 лет — 10,4 % [5]. Наступление беременности приводит к прерыванию поступления имплантатов в брюшную полость, коррекции иммунной системы, а с помощью белков трофобласта, видимо, к расплавлению и ассимиляции имеющихся имплантатов [52]. «Способность трофобласта расплавлять подлежащие ткани» перед имплантацией зародыша хорошо известна [53, 54].

Наиболее представительной структурой трофобласта и беременности служит ТБГ [55]. Продукция ТБГ «начинается на 3–4-й день после оплодотворения и опережает продукцию ХГЧ (ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, — *Ред.*)»; основная его функция — защита плода от преждевременного отторжения, ТБГ принято считать женским белком [52, 55, 56]. Последние данные изменяют это представление. Оказалось, что сперматозоиды содержат как ТБГ, так и готовую матрицу ТБГ — мРНК, способную производить необходимое число молекул ТБГ [57]. В ооцитах не выявлены мРНК ТБГ и про-

дукты ее полимеразной цепной реакции. Однако продукты ПЦР были обнаружены в ооцитах через 3 ч после слияния половых клеток, и число их продолжало нарастать в течение 24 ч после осуществления инъекции сперматозоидов [57]; мРНК ТБГ обнаружены также в яйцках самцов крыс [52]. Это позволяет допустить, что женщина не имеет надежных механизмов защиты плода от собственной иммунореагирования и отторгнет чужеродный плод, а мужчина «обладает первознанием» об этом и «посылает свою охрану» потомству.

В крови ТБГ функционирует в комплексе с IgG и альбумином в неизвестных соотношениях, и выделить биологически активный ТБГ — вне комплекса с IgG и альбумином — пока никому не удалось [38]. Установлено, что только в крови беременных функционирует около 2 г ТБГ в первозданных и оптимальных соотношениях [5, 38, 52], т. е. в 100 тыс. раз больше, чем у небеременных. Однако знания об уровне ТБГ у девственниц (такие данные пока отсутствуют) могут способствовать увеличению этих различий, поскольку у 90 % женщин и всех 16 мужчин содержание его в сыворотке было <2 нг/мл [32]. По данным А.В. Соколова [58], из 16 здоровых мужчин (Россия) уровень ТБГ был обнаружен только у 2 и составил 0,4 и 0,6 нг/мл; у 1 мужчины-донора из Франции (Лион) — 4 нг/мл, у 2 (Бетеста, США) — 10 и 11 нг/мл, а при тератобластоме и раке яичек у мужчин концентрации ТБГ достигали 360 и 600 нг/мл соответственно. Таким образом, вопрос о том, кто охраняет плод, остается открытым.

Роль беременности для здоровья женщины переоценить невозможно. Только одна беременность и роды снижают риск развития опухолей яичников в 2 раза, 2–3 родов — в 7,7, а ≥ 4 — в 10,8 раза [42, 59]; среди больных, страдающих раком маточных труб, 45 % нерожавших и 71 % — бесплодных женщин [54]. Эти наблюдения свидетельствуют о правильности формулы здоровья женщины — «плодитесь и размножайтесь». Из этого следует, что ТБГ, по-видимому, не только защищает плод от отторжения, но и расплавляет опухолевые имплантаты и эпителий матки над местом имплантации [53].

Неменьшее значение для здоровья матери и ребенка имеет вскармливание грудным молоком: риск развития РЯ почти в 2 раза снижен у кормящих женщин по сравнению с рожавшими, но не кормившими грудью пациентками [61]. Вскармливание собственным грудным молоком продлевает безовуляционный период и время для «отдыха» и восстановления эмбриональной системы репарации. На решающее значение молока в программировании здоровья потомства обратили внимание вирусологи: вскармливание новорожденных мышат высокоракерной линии мышами низкорак-

ковой линии практически способствовало переводу потомства высокоракковой линии в низкоракковую, и наоборот. Феномен настолько очевидно был связан с молоком вскармливающей самки, что получил название «фактор молока» [61]. Данный факт свидетельствует о том, что биологический контроль здоровья матери и плода не заканчивается родами, а продолжается на всем протяжении вскармливания и необходим не только для здоровья матери, но и для здоровья потомства: с молоком матери «обучается» и совершенствуется иммунная система ребенка, программируются биологический цикл и качество жизни.

В перспективе формирование и применение для диагностики различных комбинаций белков (см. таблицу) могут позволить определять не только наличие, качество и источник опухоли, но, при разумном подходе, и эволюционный этап, при котором в качестве лечения достаточно будет рекомендовать только одно средство — беременность.

Вследствие открытости брюшной полости женщины важная роль принадлежит и экзогенным факторам. Ретроградный заброс менструальной крови в брюшную полость обусловлен мышечной деятельностью маточных труб [40, 53, 62]. Любые материальные частицы окружающей среды (микроорганизмы, вирусы, сперматозоиды, тальк, асбест, пыль и др.) при проникновении в брюшную полость могут имплантироваться в ПЭЯ и брюшину, что делает женщину особо уязвимой в детородном возрасте. На основании анализа 150-летнего опыта онкологов и собственных результатов нами также была предпринята попытка осмыслить истоки и логику этого заболевания и сделаны выводы, которые, возможно, помогут найти правильные шаги при решении этой проблемы.

Клинические наблюдения последних 50 лет продемонстрировали, что опухолевое заболевание

яичников следует воспринимать по Глазунову как единый и последовательный процесс, включающий ДО, пролиферирующие ДО, ПО и РЯ — конечный этап эволюции. Метастазирование опухолевых имплантатов начинается задолго до созревания раковой клетки: в 8,4–29 % случаев у больных при ДО и до 81 % — при ПО; при РЯ метастазы обнаруживаются практически у всех пациенток.

Близкое родство и склонность эпителиев гениталий к однородным перестройкам при патологии исключают возможность существования белков, строго специфичных для опухолей яичников. Злокачественная клетка — деградирующая структура, «где все теряется, ничто не создается» — все известные белки раковой клетки имеют эмбриональный источник происхождения. На этапах доброкачественного опухолевого процесса наличие имплантатов не сопровождается развитием рецидивов, следовательно, необходимо учиться выявлять опухолевый процесс уже на этих этапах.

Отказ женщины рожать таит высокий риск быть элиминированной из популяции по непригодности для воспроизводства. Беременность способствует очищению организма женщины от имплантатов, его оздоровлению и служит надежным профилактическим средством опухолевого заболевания яичников.

Некоторые эпителии гениталий созревают только к 20 годам. В связи с этим ранние половые контакты обуславливают высокий риск развития опухолей. Выявлено, что самая низкая смертность от РЯ в Японии — стране целомудрия и традиций, где возраст совершеннолетия для девочек составлял 20 лет.

Целомудрие, традиционная семья и воспроизводство здорового потомства в назначенный Природой срок — это основа здоровья матери, ребенка и общества.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Бахидзе Е.В., Малек А.В. Значение методов исследования генома для диагностики и терапии рака яичника. *Вопр онкол* 2005;(1):50–5.
- Virchow R., 1848. Цит. по Н.Н. Аничкову. К вопросу о гистогенезе папиллярных кист яичника. *Изв Воен-мед акад* 1909;(18):131–9.
- Жордания К.И. Оптимизация диагностики и лечения рака яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992.
- Tanimoto H., Underwood L.J., Wang Y. et al. Ovarian tumor cells express a transmembrane serine proteases. *Tumor Biol* 2001;22:76–82.
- Борисенко С.А., Прокопенко П.Г., Терентьев А.А. Серозные опухоли яичников: особенности распространения, диагностики и профилактики. *Вестн РГМУ* 2004;79–85.
- Борисенко С.А. Иммунохимическое изучение антигенной структуры аденокарциномы яичника человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 1975.
- Battacharya M., Shan N.G., Trivedi S.N., Karolis N.H. Significance of tumor markers in ovarian cancer. *Indian J Cancer* 1987;(1):1–8.
- Knauf S., Urbach C.I. Ovarian tumorspecific antigens. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119(7):966–70.
- Африкян М.Н., Жордания К.И. Клиническая оценка антигена CA-125 в процессе диагностики и лечения больных раком яичников. *Вестн ВОНЦ АМН* 1990;(2):22–4.
- Bast R.C., Feeney M., Lasarus H. et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;(5):1331–7.
- Bergmann J., Biclart J.M., George M. et al. Evalution of CA125 in patients with benign and malignant ascites. *Cancer* 1987;(2):213–7.
- Molina R., Filella X. Cancer antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases. *Clin Chemoter* 1991;(8):1375–83.
- Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Sokolov A.V. et al. Toyoperl dark blue — affinity chromatography of sera oncoovarian alpha-1-

- globulin (SOVA-1). *Tumor Biol* 1999;20(Suppl 2):69.
14. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Sokolov A.V. et al. Serum oncoovarian antigen in the biological fluids. *Tumor Biol* 2000;21(Suppl 1):145.
15. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Sokolov A.V., Terentiev A.A. Comparison of levels of the oncoovarian antigens CA125 and SOVA-1 in some biological fluids of human. *Tumor Biol* 2002;23(Suppl 1):47–5.
16. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Shelepova V.M., Terentiev A.A. Aspect of CA125 by using the polyclonal antibodies. *Tumor Biol* 2003;24(Suppl 1):62.
17. Borisenko S.A., Prokopenko P.G., Shelepova V.M., Terentiev A.A. Ovarian cancer ascites protewins-1: characterization of CA125 monoclonal antibody (OC125) binding proteins. *Tumor Biol* 2007;28(Suppl 1):90.
18. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Shelepova V.M., Terentiev A.A. Ovary cancer ascites protein-2: identification of polypeptide not binding monoclonal antibody to CA125. *Tumor Biol* 2007;28(Suppl 1):104.
19. Prokopenko P.G., Poltoranina V.S., Mokhosoev I. et al. Identification of a final dissociation product of serum IgG-like glycoferroprotein — the thermostable protein coupled with albumin (TPC.A). *Tumor Biol* 2010;31(Suppl 1):78.
20. Прокопенко П.Г., Терентьев А.А. Изучение диссоциативных форм IgG-подобной структуры асцитов и сыворотки крови. *Междун журн экспер образ* 2010;(7):55–7.
21. Druet Ph., Burtin P. Mise evidence dans les cancers renaux d'antigene non present dans le rein normal — alpha2H-globulin. *Eur J Cancer* 1967;3:237–41.
22. Buffe D., Rimbaut Ch. Alpha-2H-glycoferroprotein: caracerisation and clinical significance. *Ann N.Y. Acad Sci* 1975;259:417–26.
23. Прокопенко П.Г., Терентьев А.А. Определение ферропротеинов в биологических жидкостях. *Лаб дело* 1975;(6):115.
24. Scharma N.C., Mohammad S.F., Chuang H.Y. Albumin-IgG complexes in human serum and plasma. *Prog Nat Acad Sci USA* 1981;78(12):7750–3.
25. Прокопенко П.Г. Иммунохимическая идентификация ферритина и его иммунологических аналогов — бета-фетопротеина и альфа-2H-глобулина. *Бюлл экспер биол* 1982;(4):70–3.
26. Silburn P.A., Khoo S.K., Hill R. et al. Demonstration of tumorassociated immunoglobulin G in asciticfluid of ovarian cancer. *Diagn Immunol* 1984;2(1):30–5.
27. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Poltoranina V.S. et al. Study of CA125 using polyclonal and monoclonal antibodies. *Tumor Biol* 2006;27(Suppl 2):48.
28. Прокопенко П.Г., Шелепова В.М., Терентьев А.А. Изучение гликоферропротеина сыворотки и конечной формы его диссоциации. *Астрах мед журн* 2010;(1):62–6.
29. Борисенко С.А., Прокопенко П.Г., Макаров О.В. Изучение ферритина при опухолях женских половых органов. *Вопр онкол* 1983;(6):45–8.
30. Грязнова И.М., Борисенко С.А., Прокопенко П.Г., Соколов А.В. Радиомунологическое определение канцероцеребрального антигена в сыворотке больных с опухолями гениталий. *Акуш гинекол* 1984;(4):27–9.
31. Татаринев Ю.С., Калашников В.В., Борисенко С.А. и др. Иммунохимическая идентификация раковоэмбрионального антигена в экстрактах аденокарциномы и псевдомуцинозной кистомы яичника. *Бюлл экспер биол* 1975;(1):50–3.
32. Прокопенко П.Г., Татаринев Ю.С., Борисенко С.А. Определение ТБГ в опухолевой ткани и сыворотке крови больных при раке яичников иммуноферментным методом. *Бюлл экспер биол* 1990;(6):573–4.
33. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Макаров О.В., Фомина М.В. Иммуноферментный анализ овариально-метастатического антигена-8. *Бюлл экспер биол* 1991;(5):528–30.
34. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Макаров О.В., Татаринев Ю.С. Идентификация нового кислоторастворимого онкоовариального альфа-2-глобулина в опухолях яичников. *Бюлл экспер биол* 1991;(8):185–8.
35. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Терентьев А.А. Антигенная структура метастазов рака яичников. *Бюлл экспер биол* 2001;(6):665–9.
36. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Соколов А.В., Терентьев А.А. Идентификация и характеристика белка сыворотки крови больных раком яичников. *Бюлл экспер биол* 2002;(2):186–90.
37. Borisenko S.A., Prokopenko P.G., Terentiev A.A. Characterization SOVA-1 — new potential marker of ovarian cancer. *Tumor Biol* 2003;24(Suppl 1):85.
38. Прокопенко П.Г., Терентьев А.А. Опухоли яичников: некоторые особенности эволюции, распространения и диагностики. *Вопр онкол* 2009;(2):143–50.
39. Грязнова И.М., Борисенко С.А., Макаров О.В. и др. Сывороточный ферритин и ТБГ при опухолях половых органов у женщин. *Вопр онкол* 1990;(2):181–7.
40. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников. Л.: Медгиз, 1961.
41. Винокуров В.Л., Колосов А.Е. Метастазирование рака яичников в большой сальник. *Вопр онкол* 1980;(3):33–6.
42. Нечаева И.Д., Винокуров В.Л. Опухоли яичников. Л.: Медицина, 1987.
43. Бычков В.И., Селезнева Н.Д., Серов В.Н., Смирнова В.С. Кисты и кистомы яичников. М.: Медицина, 1969.
44. Селезнева Н.Д., Железнов Б.И. Доброкачественные опухоли яичников. М., 1982.
45. Винокуров В.Л., Колосов А.Е., Юркова Л.Е. Клинико-морфологические особенности пограничных эпителиальных опухолей яичников. *Вопр онкол* 1983;(9):73–8.
46. Колосов А.Е., Мкртчян Л.Н. Опухоли яичников. Ереван: Айастан, 1986.
47. Гинекология по Э. Новаку. 12-е изд. Под ред. Дж. Берек, И. Адаши, П. Хиллард. Пер. с англ. М.: Практика, 2002.
48. Антонеева И.И. Анализ срока жизни больных раком яичников в Ульяновской области, 1999–2005 гг. *Вопр онкол* 2007;(4):393–5.
49. *Diagnosis and management of ovarian disorders*. 2nd ed. A. Altchek ed. California, San Diego: Academic Press, 2003.
50. Винокуров В.Л. Рак шейки матки, тела матки и яичников: итоги и перспективы в ЦНИИРПИ Минздрава РФ. *Вопр онкол* 2003;(9):656–63.
51. Fathalla M.F. Incessant ovulation — a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163.
52. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммуниетет беременной женщины. М.: Медкнига, 2003.
53. Жордания И.Ф. Учебник акушерства. 4-е изд. М.: Медицина, 1964.
54. Гинекология от 10 учителей. 17-е изд. Под ред. С. Кемпбелл, А. Монга. Пер. с англ. М.: Мединформагентство, 2003.
55. Татаринев Ю.С., Масюкевич В.Н. Иммунохимическая идентификация нового бета-1-гликопротеина в сыворотке беременных женщин. *Бюлл экспер биол* 1970;(6):66–9.
56. Terentiev A., Mokhosoev I., Moldogasieva N. Pregnancy-specific beta-1-glicoprotein (PSGs): structure, functions and biologically active peptides. In: *Human placenta: structure and development*. E. Berven et al. eds. Nova Science Publishers Inc., 2010; p. 125–43.
57. Avendano C., Franchi A., Jones E., Oehringer S. Pregnancy-specific B1-glicoprotein 1 and humanleucocyte antigen-E mRNA in human sperm. *Hum Reprod* 2009;24(2):270–7.
58. Соколов А.В. Выделение трофобластического бета-1-глобулина и разработка РИА метода его определения в сыворотке. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1977.
59. Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. М.: Триада X, 2001.
60. Scheider F.P. Risk factor for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1987;(8):508–9.
61. Зильбер Л.А. Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей. М.: Медгиз, 1946.
62. Жордания И.Ф. Учебник гинекологии. М.: Медгиз, 1962.
63. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
64. Ильичева С.А., Бульбулян М.А., Заридзе Д.Г. Эпидемиология профессионального рака в полиграфической промышленности. *Вопр онкол* 2001;(4):421–4.
65. Rosenblatt K.A., Thomas D.B. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation orhysterectomy. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1996;5:933–5.
66. Woodruff J.D. The patogenesis of ovarian neoplasia. *Johns Hopk Med J* 1979;(4):117–20.