

УДК: 618.11 – 006.55; 618.11 – 007.6

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

<sup>1</sup>Прокопенко П.Г., <sup>2</sup>Полторанина В.С., <sup>2</sup>Петренко О.Ю., <sup>1</sup>Терентьев А.А.

<sup>1</sup>ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова;

<sup>2</sup>РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина, Москва, e-mail: prokopenko\_pg@rsmu.ru

Предложен арсенал эмбриональных белков – потенциальных маркеров опухолей яичников. Испытано более десятка новых эмбриональных белков, но строго специфичного белка для диагностики опухолей яичников не обнаружено; наиболее перспективным маркером остается СОВА-1. Достойное внимание уделено особенностям эволюции и механизму раннего распространения опухолевого процесса. Обсуждается роль беременности – как средства профилактики опухолевого заболевания яичников. В работе предпринята попытка осмыслить истоки и логику заболевания.

**Ключевые слова:** опухоли яичников – особенности эволюции и распространения, эмбриональные белки – перспективы иммунодиагностики, trophoblast specific glycoprotein, беременность как профилактика опухолей яичников

## PERSPECTIVES DIAGNOSIS AND PREVENTIVE OF OVARY TUMOR DISEASE

Prokopenko P.G., Poltoranina V.S., Petrenko O.Y., Terentiev A.A.

<sup>1</sup>Department of Biological chemistry, N.I. Pirogov Russian State Medical University;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Sciences Medical, Moscow, e-mail: prokopenko\_pg@rsmu.ru

The arsenal of the embryonic protein – potential markers of ovary is offered. It is tested more than ten new embryonic proteins, but strictly specific marker for diagnostics of ovary tumor it is not revealed. SOVA-1 remains to the most perspective marker. The worthy attention is given to features of evolution and the mechanism of early distribution of tumor process. The role of pregnancy as means of preventive maintenance of ovary tumor disease is discussed. The attempt to comprehend sources and logic of the disease is undertaken in work.

**Keywords:** ovary tumor – particular of evolution and advancement, embryonic proteins – perspective immunodiagnosis, trophoblast specific glycoprotein, pregnancy as preventive of ovary tumor disease

Доброкачественные эпителиальные опухоли яичников развиваются практически бессимптомно в течение 10 и более лет; в отсутствие лечения они всегда перерождаются в рак яичников [15], который уже имеет молниеносное течение: средний срок жизни для 379 первичных больных составил 9,44 месяца [2].

«Высокие показатели смертности от рака яичников связаны с тем, что проблема диагностики опухолей яичников остаётся одной из самых трудных в современной онкологии» [4]. Первые попытки понять опухолевое заболевание яичников можно отнести к первой половине XIX века [1, 22]. В дискуссиях по проблеме участвует и Virchow R., который в 1848 году предложил опухоли яичников называть кистомами [1]. В конце XIX века в дискуссию включились и российские онкогинекологи [22, 15], а в дальнейшем это заболевание пытались и пытаются осмыслить такие светлые умы, как Аничков Н.Н., Улезко-Строганова К.П., Meyer R., Schiller W., Novak E., Михайлов В.П., Глазунов М.Ф., Грязнова И.М., Fathalla M.F., Нечаева И.Д., Винокуров В.Л., Борисенко С.А., Жордания К.И., Tanimoto H. и многие, многие другие. Однако, мнения известных онкологов по результатам лечения рака яичников, по-прежнему, неоптимистичные: «...касаясь вопроса ле-

чения рака яичников, следует признать, что предел возможного улучшения результатов в настоящее время уже достигнут» [20], но рак яичников остаётся «киллером номер 1 среди злокачественных заболеваний гениталий» [69]. Здесь необходимо отметить «помолодевший» возраст больных раком яичников: из 192 больных раком яичников 62,5% были до 60 лет, 20,2% – до 45 лет и 9,8% – до 40 лет [7].

### Опухолевые маркеры рака яичников

#### Антиген CA 125

С 1970 года поиск маркеров рака яичников в мире поводился весьма интенсивно: были обнаружены несколько десятков белков, но маркера для скрининга среди них не было [5, 7, 32, 44, 46, 56]. В 1981 г. был описан «маркер рака яичников» – антиген CA125 (CA125/MUC-16) [44, 45, 74]; другие авторы называли его «маркером асцитов различного происхождения» [47, 57].

В дальнейшем было установлено, что CA125 идентичен IgG-подобному гликоферропротеину (IgG-ГФП) сыворотки доноров [34, 61-65]. По биохимическим характеристикам IgG-ГФП также не отличался от «антигена CA125». В сыворотке он представлен комплексной структурой, включающей 3 белка: IgG, альбумин и неизвестный «термостабильный протеин, сцепленный с

альбумином» – ТПС.А. Конечной формой диссоциации IgG-ГФП является термостабильный комплекс «ТПС.А-Альбумин» и он представляет стволую структуру, из которой способны воссоздаваться суперкомплексы «СА125» [35, 36]. «ТПС.А-альбумин» настолько стабильный комплекс, что его не удалось разделить: после кипячения в течение 3-х часов – он сохраняет иммунореактивность и комплексную структуру. Ренатурированный (после денатурации кипячением) альбумин восстанавливает иммунореактивность, комплексную структуру – «ТПС.А-альбумин» и способность наращивать молекулярный вес [36, 65].

IgG-подобный гликоферропротеин (~МВ 470 kDa) многократно обнаруживали в опухолевой ткани, асците и сыворотке, но называли по-разному: «альфа-2Н-глобулин» [54], «альфа-2Н-гликоферропротеин» [52], «макромолекулярный ферропротеин сыворотки» [26], антиген СА125 [44, 45], «альбумин-IgG комплекс» [67], «макромолекулярный гликопротеин сыворотки» [27], «опухолеассоциированный IgG» [68], MUC 16 [74], «IgG-подобная структура» [34, 35] и «пероксидаза-активный гликоферропротеин» [64]. Но в биохимии он остается неизвестной структурой.

Из стволую структуры «ТПС.А-альбумин» с МВ 55 кДа в асцитах формируются различные комплексы, вплоть до гигантских суперкомплексов с МВ 2700 кДа [36]. Все комплексы обладают необычайно выраженными хелатирующими свойствами (связывают ионы Fe, олигосахариды, гем, краски и т.п.), тем самым, инактивируют токсические продукты распада клеток при различных заболеваниях (санитарная функция) [34]. В отличие от ферритина (он связывает только свободное железо), IgG-ГФП, видимо, связывает всё. Особенно наглядно это в асцитах больных раком яичников. Возможно, благодаря этой структуре, асцит является барьером для проникновения токсических продуктов в кровь и депо токсинов, например, у больной Б. содержание СА125 в асците (объем ~10 л) составило 9700 Е/мл [61], а в сыворотке этой же больной – 287 Е/мл [51].

#### *Эмбриональные белки в опухолях яичников*

В нашей лаборатории также проводился поиск опухолевых маркеров при раке яичников с 1970 года. Обнаружено, изучено, идентифицировано 26 белков [5-7, 28-33]; испытано для диагностики РЯ более 10 белков, включая РЭА [41], КЦА [5], ОМА-8 [28], ТБГ [17], ферритин [6, 16], СА125 и СОВА-1 [32, 33] (таблица), в том числе с использованием радиоиммунологического и иммуно-

ферментного методов [7, 17, 29, 30]. Однако ни один белок, за исключением СОВА-1, не показал достаточной специфичности в качестве маркера РЯ [34]. Из 26 обнаруженных белков, 7 оказались органоспецифическими для почки, мозга и селезенки; 17 белков выявлены только в амниотической жидкости и органах плода и являются эмбриональными. 7 эмбриональных белков идентифицированы в сыворотке больных реакцией преципитации (см. таблицу) [32], что указывает на высокое содержание их в крови больных с опухолями яичников.

Наиболее перспективным эмбриональным белком для иммунодиагностики опухолей яичников на сегодня является «сывороточный онкоовариальный альфа-1-глобулин» – СОВА-1 (в таблице – ОВА12) [48, 33]. 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 раком яичников в 75 – 85% наблюдений; при доброкачественных опухолях яичников, а также при раке других органов (матка, желудок, кишечник), он обнаруживается в 12-25% случаев [7, 33]. Высокий уровень СОВА-1 у части больных доброкачественными опухолями яичников, а ргіогі, позволяет ожидать плавного повышения его уровня в динамике развития опухолевого процесса в яичниках. Иммуноферментный метод определения СОВА-1 находится в стадии разработки.

Следует особо отметить *протеин доброкачественных опухолей* – ПДО-40 (см. таблицу), который мы обнаруживали в сыворотке «здоровых» женщин в 15-25%, у всех больных с доброкачественными опухолями, но он не выявлен при раке яичников (см. таблицу). Высокий уровень подобных белков при доброкачественных опухолях яичников может отражать степень пролиферативной активности опухолевых клеток и служить маркерами доброкачественного процесса. Снижение его уровня в крови при РЯ согласуется с тем, что «раковые клетки распространяются ..., уничтожая предсуществовавший эпителий», либо этот эпителий (доброкачественных опухолей) «подвергается дистрофическим изменениям и слущивается» [15]. Повышенный уровень ПДО-40 в крови «здоровых» женщин может быть обусловлен либо длительным отсутствием беременности, когда высокая пролиферативная активность эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) покровного эпителия яичников становится непрерывной [55], либо наличием доброкачественной опухоли у женщины.

Надежды обнаружить строго специфический маркер, который один решит

проблему иммунодиагностики опухолей яичников нам представляются нереальными, поскольку необходимо считаться со множеством конкурентных источников их происхождения. По Глазунову, «число таких источников достигает почти десяти: по-

кровный эпителий яичника, продукты дифференцировки яйцевой клетки, эпоофорон, параофорон, мозговые тяжи, смещенный на поверхность яичника трубный эпителий и, наконец, имплантаты на яичнике трубного и маточного эпителия»<sup>2</sup> [15].

Иммунохимическое тестирование овариальных антигенов (ОВА) в тканях органов и биологических жидкостях (чувствительность метода 1 мг/л)

Номер ОВА	М.В.: КД	Ткани органов Взрослые плоды	Биологические жидкости			Сыворотка крови (% выявления) ЗД ДОЯ РЯ
			АЖ	ЛЖ	АСЖ	
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/PSG) плацента	+--			---
22	200	-(СЕА) ЖКТ	- x -			---
23	40	-(PBT-40) -	+ x -			+ (25) + (98) -
24	477	+(Ferritin) +	--+			- + (25) + (38)
25	55	+(CA 125) +	+ x +			+ (100) + (100) + (100)
26	23	-(EPA) +	+ x -			---

Примечание. АЖ – амниотическая жидкость (10-27 недель беременности); АСЖ – асцитическая жидкость больных раком яичников; ЛЖ – лимфатическая жидкость больных раком яичников; ЗД – здоровые (доноры); ДОЯ – доброкачественные опухоли яичников; РЯ – рак яичников; + – выявлен; -- не выявлен; x – данные отсутствуют.

### Особенности эволюции опухолевого процесса

Особенности эволюции опухолей яичников – стержневая мысль уникального исследования – монографии «Опухоли яичников» М.Ф. Глазунова (1896-1967). До настоящего времени по масштабу исследования и глубине проникновения в проблему – это самый фундаментальный труд в мировой научной литературе по опухолям яичников. В монографии есть ответы на самые трудные вопросы онкологии, но она остается неосмысленной современными онкологами.

М.Ф. Глазунов делит опухоли яичников на **доброкачественные** (цистаденома и пролиферирующая цистаденома) и **злокачественные** (пограничная опухоль и рак яичников). В процессе эволюции серозных

опухолей яичников, он выделяет 4 этапа/стадии в едином и непрерывном процессе: 1 – *доброкачественная цистаденома*, 2 – *доброкачественная пролиферирующая цистаденома*, 3 – *пограничная опухоль или «начальные стадии развития рака»* и *заканчивает эволюцию – рак яичников*.

Последовательная непрерывность опухолевого процесса в яичниках убедительно продемонстрирована Глазуновым в смене поколений клеточных форм и, в крайне сжатом виде, представляется следующим образом. На гребне 1-й волны пролиферации формируется 1-е поколение опухолевых клеток – однослойный эпителий доброкачественной опухоли, выстилающий внутреннюю поверхность кисты (цистаденома). В части случаев на этом этапе процесс может закончиться и киста становится стац-

онарной, а эпителий исчезает совершенно. В других случаях очаги следующей волны пролиферации приводят к формированию опухолевых клеток 2-го поколения и они формируют сосочковые разрастания, эпителий которых «оживлённо пролиферирует» (*пролиферирующая цистаденома*). Такие сосочковые разрастания «появляются и на наружной поверхности кисты, а также могут обсеменять большую или меньшую часть брюшной полости». 3-е поколение опухолевых клеток Глазунов характеризует как «пограничные» или «начальные стадии развития рака», которые формируются на гребне следующей, более высокой, волны пролиферации: «Одновременно с изменениями цитофизиологического порядка покровный эпителий сосочков проявляет *отчётливые признаки пролиферации*». Очевидно, что только 3-е поколение опухолевых клеток подвергается малигнизации и формируется оно на поверхности клеток 2-го поколения, но на ранних стадиях малигнизации, как и первые 2 поколения клеток, обладает только экзофитным/*неинвазивным* ростом. Следующий этап развития *пограничной* опухоли – созревание клона клеток способных 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., 4-й этап – *рак яичников*, завершает эволюцию опухолевого процесса.

#### Раннее распространение опухолевого процесса

Анализ неудач в поисках специфических маркеров и причин неэффективности лечения рака яичников позволил нам выявить уникальную особенность метастазирования: распространение опухолевых клеток яичников происходит задолго до формирования злокачественной клетки [7]. Известно, что распространение процесса при опухолях яичников происходит преимущественно имплантационным путем [15, 25]. По данным разных авторов оказалось, что эпителиальные имплантаты опухолевых клеток яичников по брюшине наблюдали уже на этапах развития доброкачественных опухолей: при *цистаденомах* в 8,4% [9, 37], а при папиллярных *пролиферирующих цистаденомах*, по данным разных авторов – в 13 и 29% случаев [15]. При *пограничных* опухолях диссеминация отмечена в 52% случаев при кистозно-солидных и в 81% – при папиллярных формах опухоли [10, 11, 25]. При *раке яичников* распространенный про-

цесс у первичных больных составил 96,9%, а по данным аутопсии – 97% [11, 25]. Легкость имплантирования опухолевыми клетками, видимо, обеспечивают «пальцеобразные структуры» [24].

Следовательно, ранних стадий рака яичников практически нет – 3% больных; в остальных случаях процесс имеет широкое распространение. К.И. Жордания также приходит к выводу, что «существует... лишь 2 стадии заболевания (рака яичников) – истинно 1-ая, при которой процесс ограничен яичником, и 11-ая, при которой процесс приобрел уже системный характер» [20]. Это же подтверждают другие авторы, которые констатируют гипердиагностику ранних стадий рака яичников, ложнопозитивный диагноз которых подтверждался поздними рецидивами [47]. Данные Антонеевой свидетельствуют о полном отсутствии 1 стадии рака яичников по FIGO: средний срок жизни больных в 1 стадии рака яичников после установления диагноза составил 21,84 мес., т.е., процесс у всех больных «1 стадией» был распространенным и больные погибали от рецидивов [2].

Соответственно возрастает жизнеспособность клеточных имплантатов в автономном режиме. После удаления очага доброкачественной *цистаденомы* имеющиеся имплантаты по брюшине рецидивов заболевания не дают [15, 25]. 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» [15].

При *пограничных* опухолях список и топография имплантатов значительно расширяются [10, 11, 15, 25, 53]. По частоте летальных исходов от рецидивов заболевания *неинвазивная* и *инвазивная* формы *пограничной* опухоли различаются весьма существенно. По данным разных авторов (без стадирования заболевания), от рецидивов *неинвазивных* метастазов пограничной опухоли яичников умерли: 0; 4,7; 6 и 15% больных; от *инвазивных* – 23; 34; 66,6 и 100% [13]. Отсюда следует, что лишь *неинвазивную* форму пограничной опухоли можно отнести к ранним этапам развития рака, а *инвазивная* форма – клинически уже неотличима от рака яичников. В НИИ Онкологии (СПб) при РЯ после рецидивов в течение 3 лет умирают все больные, а средняя продолжительность их жизни при диплоидных опухолях составляет 20,8 мес., а при анеуплоидных – 11,8 мес. [12]; в Европейской части России (Ульяновская область)

для 379 первичных больных раком яичников средний срок жизни составил 9,44 мес.; по стадиям FIGO средний срок жизни больных раком яичников представлен следующим образом: I стадия – 21,84 мес., II ст. – 14,71 мес., III ст. – 13,78 мес. и IV – 5,77 мес. [2].

Данные о сроках жизни больных раком яичников свидетельствуют о тотальном распространении резистентных раковых клеток, *созревающих в присутствии пораженного опухоли яичника*. Старые авторы называли рак яичников «*болезнью брюшной полости*», подчёркивая его широкое распространение [25]. Следовательно, чем длительнее опухолевая клетка развивается под нейрогормональным контролем пораженного опухолью яичника, тем устойчивее опухолевые клетки к лечению, а при широком распространении и мультицентричной малигнизации имплантатов [15] они достигают максимальной резистентности к лечению.

Наращение среднего возраста больных также демонстрирует последовательность в развитии опухолевого заболевания яичников. Возраст больных доброкачественными опухолями яичников – 30-50 лет, т.е., весь неактивный детородный период. По данным И.Д. Нечаевой, средний возраст больных *цистаденомой* составляют 43,6 года, *пролиферирующей цистаденомой* – 47,7 год, *пограничных опухолей* – 48,9 год и рак яичников – 56 лет [25].

#### **Эмбриональные клетки – источник опухолей яичников?**

Одним из наиболее вероятных источников происхождения серозных опухолей яичников Глазунов считал эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) покровного эпителия яичников, вкрапленные среди зрелых клеток мезотелия [15]. ЭСК – это орган экстренной репарации ткани в случаях её повреждения, контроля клеточного гомеостаза, замены «старых» клеток и элиминации мутантных клеток. Содержание их не более 0,01–0,1% от всех зрелых клеток органа, но они обладают высокой стартовой готовностью к пролиферациям и эффективностью восстановления поврежденной поверхности. Следовательно, повышение уровня эмбриональных белков в сыворотке бывает связано не только с развитием опухоли, а потому не может быть специфичным только для опухолей, поскольку отражает степень активности пролиферативных процессов при любых повреждениях органа, которые требуют восстановления клеточного гомеостаза.

Антигены трофобласта и амниотической жидкости, обнаруживаемые в раковой ткани (таблица), могут быть продуктами

дифференцировок тотипотентной ЭСК – зиготы. До стадии формирования морулы, зигота способна дифференцироваться в любую линию специализированных клеток, включая трофобласт и плаценту [15]. Но биологическая готовность ооцита к дифференцировкам настолько высока, что возможно её партеногенетическое развитие, при котором сформированным оказывается только трофобласт. Однако терминальным продуктом дифференцировок неоплодотворенной яйцеклетки являются разные формы, видимо, не только тератоидных опухолей. Например, в ткани «серозной цистаденокарциномы яичника с участками гранулезоклеточной опухоли» обнаружены морфологические структуры типа трофобласта (трофобластическое гнездо) с внутриклеточным синтезом и секрецией ТБГ в кровь больной [28].

Взаимосвязи эмбриональной и опухолевой клетки обсуждаются более 100 лет и заключаются «...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» [15]. Это мы наблюдали на примере эволюции рудиментов эмбриональной почки в опухолях яичников. Рудименты первичной почки – эпоофорон и параофорон, сохраняются в яичниках женщины всю жизнь, но почечноспецифические белки в яичниках взрослых не находили. Однако в опухолевой ткани рака яичников обнаружено высокое содержание (до 10 мг/л) почечноспецифических белков [7, 34]. Это может быть свидетельством пролиферативной активности ЭСК почек в опухолях. Но в опухолях яичников никогда не находили и зрелых клеток почки. Следовательно, дифференцировки не завершаются формированием зрелой клетки почки. Однако хорошо известны эпителиальные мезонефроидные светлоклеточные опухоли яичников, которые проявляют несомненное цитоморфологическое сходство с гипернефроидным раком почки. Это отражено в одном из синонимов этой опухоли – «гипернефроид яичников» [15]. Очевидно, что вектор дифференцировок, ориентированный на воспроизведение зрелой клетки почки, в патологических условиях чуждого микроокружения, отклоняется и клетка почки подвергается малигнизации, но продолжает синтезировать органоспецифические белки почки [32]. Эти результаты являются наглядной демонстрацией генетической памяти опухолевой клетки о клетке-предшественнице, поскольку почечноспецифические

белки в опухолевой ткани рака яичников могут происходить только из рудиментов эмбриональных клеток почки в яичниках.

*Другие эндогенные источники  
опухолевых клеток*

Истоки опухолевого заболевания яичников и биологический смысл раннего распространения опухолевых имплантатов, видимо, заложены в анатомо-физиологических особенностях женщин. При наступлении беременности система репарации раневой поверхности покровного эпителия яичников в циклах активной пролиферации работает без отдыха и приводит к преждевременному истощению потенций эмбриональной системы репарации покровного эпителия яичников (теория непрерывной овуляции) [55]. Это весьма вероятный механизм, но он требует некоторого дополнения.

Основными (эндогенными) источниками доброкачественных опухолей яичников Глазунов считал эмбриональные клетки покровного эпителия яичников и клетки на поверхности яичника отторгающихся трубного (между менструациями) и маточного (во время менструаций) эпителиев [14, 15]. При наступлении беременности существует перманентная и цикличная (2 раза в мес.) возможность ретроградного заброса эпителиев в брюшную полость. Отсюда следует, что это «нормальная» физиология женщины в отсутствие беременности. Поэтому распространение имплантатов протекает бессимптомно, поскольку при наступлении беременности женщина, видимо, будет полностью очищена от имплантатов. Топографически маточная труба ориентирована на яичник и охватывает его фимбриями. Поэтому первой «мишенью» на линии эпителиальной атаки брюшной полости всегда оказывается яичник. Разрыв покровного эпителия яичников (после выброса яйцеклетки) происходит 1 раз в мес., в результате которого остается полость диаметром до 1 см, заполненная кровью с ниспадающими в неё адгезивными поверхностями разорванного покровного эпителия яичников; восстановление целостности его должно заканчиваться ко времени очередной овуляции за счет активной пролиферации и дифференцировок юных форм – эмбриональных стволовых/целомических клеток покровного эпителия яичников. Этот механизм достаточно эффективен и в элиминации мутантных клеток, возникающих на этапах активных дифференцировок [18, 55].

**Физиологическая беременность –  
профилактика опухолей яичников?**

Огромное значение для предупреждения опухолевых заболеваний яичников имеет

физиологическая беременность и вскармливание ребенка собственным молоком. В нашем исследовании из 192 больных раком яичников от 17 до 22 лет было 2,6%, в возрасте 23-29 лет – активный детородный период, больных не было; число больных нарастает позднее: от 30 до 40 лет было 7,2% больных, а от 40 до 45 лет – 10,4% [7, 34]. Наступающая беременность прерывает поступление имплантатов в брюшную полость, корректирует иммунную систему, а с помощью белков трофобласта, видимо, расплавляет и ассимилирует имеющиеся имплантаты [34]. «Способность трофобласта расплавлять подлежащие ткани» перед имплантацией зародыша известна давно [18, 19].

*Трофобластспецифический  
бета-гликопротеин – структура*

Первой знаковой морфологической структурой раннего эмбриогенеза и беременности является трофобласт и его продукт – трофобластспецифический бета-гликопротеин/pregnancy specific glycoprotein (ТСГ/PSG) и его принято считать женским белком [40, 42]. Основная функция трофобласта и ТБГ – расплавление эпителия матки перед имплантацией зародыша и охрана плода от преждевременного отторжения [14, 19, 42]. «Способность трофобласта расплавлять подлежащие ткани перед имплантацией зародыша» хорошо известна: «...ещё в стадии морулы можно обнаружить трофобласт, ... когда диаметр яйца 1 мм» [19].

Семейство ТБГ – более 30 белков, под названием «беременность специфические гликопротеины» – PSGs, относят к суперсемейству иммуноглобулинов (Ig), кодируемых 11-ю генами 19 хромосомы. Стандартная молекула PSG представляет одну полипептидную цепь, состоящую из 5-ти доменов: (L)N-A1-F2-B2-C, где L – лидирующая последовательность (34 аминокислоты – а.о.); N-Ig-like варибельный домен (109 а.о.); A1-A2 –Ig-like повторяющиеся константные домены (по 93 а.о.); B2 – Ig-like константный домен (85 а.о.); C – короткий варибельный домен [42, 71].

Степень гликозилирования, отсутствие у некоторых представителей семейства А-доменов (одного или двух) и функционирование в комплексе с тяжелыми цепями IgG (IGHC), альбумином (или их фрагментами), определяет бесконечное многообразие внутри – и межкомплексных взаимодействий отдельных представителей PSG на разных этапах беременности. Это, видимо, отражено числом клонов антител в поликлональных анти-PSG сыворотках. По нашим данным, кроличьи анти-PSG (в различных фракциях сыворотки беременных на начальных этапах очистки) пре-

ципитируют PSG во фракциях с МВ от 320 до 90 кДа, а PSG плаценты имеет МВ 72 кДа [43]. Сывороточный ТБГ имеет МВ 102 кДа, но в восстанавливающих условиях электрофореза в полиакриламидном геле он представлен 2 полипептидными цепями – 60 (МВ IGHC) и 42 кДа (гликозилированная форма ТБГ) [29]. При этом молекулярный вес полипептидов всех представителей семейства ТБГ укладывается в интервалы от 25 до 50 кДа, а МВ полипептида доминирующей структуры – PSG1, составляет всего 36,4 кДа (база данных SWISS-PROT).

*мРНК ТБГ в сперматозоидах*

Данные группы Avendano могут кардинально изменить представления о половом происхождении PSG. Оказалось, что сперматозоиды фертильных мужчин содержат готовую матрицу PSG – мРНК, которая в ооцитах не обнаружена [43]. Иммунореактивный PSG в экстракте клеток сперматозоидов авторам выявить не удалось. Однако мРНК PSG и продукты её полимеразной цепной реакции выявлены в ооцитах уже через 3 часа после инъекции сперматозоидов и количество их продолжало нарастать в течение 24 часов [43]; мРНК PSG обнаруживали также в яичках крыс самцов [42]. Следует ли из этого, что женщина не имеет достаточно надежных механизмов для защиты чужеродного плода от собственной иммуноагрессии и отторгнет его, а мужчина «обладает первознаниями» об этом и «посылает надежную охрану» своему потомству?

Интересно, что авторы не обнаружили PSG1 в клеточных экстрактах сперматозоидов и считают, что его нет потому, что он там пока не нужен. Однако на электрограмме (представлена в работе – рис. 2А) ясно виден белок с МВ ~ 36 кДа, а это МВ полипептида PSG1 – доминирующего представителя семейства PSG. Мы полагаем, что внутриклеточный PSG, синтезированный *de novo*, пока иммунологически неактивный пептидный скелет. Иммунный пазл для антител он сформирует, когда «наберёт» необходимый вес, связавшись со своими постоянными спутниками – олигосахаридами, фрагментами тяжелых цепей IgG и альбумина. Видимо, эти структуры разворачивают полипептидную цепь PSG1, формируют и стабилизируют иммунный пазл для антител. Об этом говорит то, что в одном иммуноблоте, с помощью одного и тех же антител к PSG1 иммунологически он не обнаружен в экстракте сперматозоидов, а в экстракте плаценты выявлен (рис. 2В), но с МВ 72 кДа, т.е., вес молекулы PSG1 в плаценте удвоился и стал доступен антителам. Мы полностью разделяем мнение авторов,

что огромная потребность в PSG будет в раннем эмбриогенезе для обеспечения имплантации зародыша, которая происходит на 3-5 день после оплодотворения. Это подтверждает и высокая скорость репликаций мРНК PSG в ооцитах уже в первые часы после инъекции сперматозоидов [43].

*Проблемы выделения ТБГ*

Со времени обнаружения ТБГ Татариновым и Масюкевичем в 1970 году [40] выделить его вне комплекса с IGHC и альбумином никому не удалось, не только в коммерческих, но и в аналитических количествах [34]. В коммерческих масштабах не удалось получить и рекомбинантный препарат биоактивного PSG. В крови беременных гликозилированный ТБГ функционирует только в комплексе с IGHC и альбумином в неизвестных соотношениях; максимальное содержание ТБГ в сыворотке беременных ~ 0,65% от белка сыворотки [42]. В лаборатории, как правило, получают биоактивный препарат, содержащий ~ 3-5% ТБГ и он представляет комплекс ТБГ, тяжелых цепей IgG и альбумина в соотношении ~ 1:30:4.

Приведенные данные указывают на несостоятельность всех современных технологий для получения биоактивного ТБГ и обращают наше внимание на основное назначение ТБГ – обеспечение и контроль воспроизводства жизни. Физиологическая беременность тому пример: только в крови беременных функционирует до 1,5 г ТБГ в первозданной гармонии оптимальных соотношений, а это в 100 тысяч раз больше, чем у здоровых женщин! (Для выделения такого количества ТБГ потребовалось бы ~ 600/250 литров ретроплацентарной крови/сыворотки). Однако знания уровня ТБГ в сыворотке девственниц (таких данных нет), могут только увеличить эти различия, поскольку, по нашим данным, у мужчин и у 90% женщин уровень его в сыворотке ниже расчетного – 2 нг/мл [29].

Комплексная структура иммунореактивного ТБГ, видимо, имеет решающее значение в адекватности результатов иммуноферментного определения его в сыворотке. Такие результаты были получены нами только при использовании высокоочищенных иммуноаффинной хроматографией *антител* к ТБГ, а фракция гамма-глобулинов и фракция IgG анти-ТБГ сыворотки давали высокий процент ложнопозитивных результатов [29]. Наши результаты определения ТБГ в сыворотке с использованием чистых антител практически полностью совпали с пионерскими результатами А.В. Соколова, полученными радиоиммунологическим методом в 1977 г., которые стали классическими [39, 70].

*ТБГ в сыворотке мужчин*

Чрезвычайно интересные данные получены с помощью радиоиммунологического метода Соколовым А.В. (1939-2002) – одним из самых строгих и достойных исследователей нашего времени [39, 70]. Из 17 здоровых мужчин – космонавтов (Россия) PSG был обнаружен у 2-х и составил 0,4 и 0,6 нг/мл; у 1-го мужчины-донора из Франции (Лион) уровень PSG был 4 нг/мл, а у 2-х мужчин из США (Бетесда) – 10 и 11 нг/мл. Однако при раке яичек у мужчин уровень PSG достигал 360 и 600 нг/мл [39].

По Глазунову, семинома яичника/яичка (синонимы: рак, дисгерминома и др.) «...значительно чаще (95% всех опухолей яичка) возникает в мужской гонаде»; в яичнике (до 30% опухолей) она локализована «в остатках, не подвергшейся дифференцировке мужской части яичников» и «происходит из половых клеток мужской части гонады». Некоторые авторы считали семиному яичка опухолью «трофобластической природы» и обосновывали это обнаружением в ней соответствующих морфологических структур – цито- и синцитиотрофобласта [15]. Отсюда следует, что у мужчин – это первичная опухоль (яичка), а в яичнике она происходит из рудиментов – половых клеток мужской части гонады, как «гипернефроид яичника» происходит из рудиментов первичной почки [29]. Следовательно, трофобласт и его продукт – ТБГ, происходят из одного источника – «половых клеток мужской части гонады». мРНК ТБГ произведена в яичках, а приносит её в ооцит сперматозоид, что также указывает на мужское происхождение ТБГ.

Трофобласт и ТБГ – это достояние мужчин? Кому доверена охрана плода? Рудименты мужской гонады в яичниках – это «случайно забытые бросовые остатки» или важнейший стратегический запас, который функционирует при беременности? Уровень ТБГ у девственниц ниже, чем у космонавтов? При «инъекции» сперматозоидов уровень ТБГ в сыворотке повышается? Проба Соколова – тест на девственность? На эти вопросы нет ответов. Данные Глазунова, Соколова и Avendano лишь косвенно отвечают на них.

*Роль беременности и вскармливания ребенка*

Роль беременности для здоровья женщины невозможно переоценить. Только одна беременность и роды снижают риск развития опухолей яичников в 2 раза, 2-3 родов – в 7,7 раза, а 4 и более – в 10,8 раз [25, 38]; с другой стороны, среди больных раком маточных труб 45% не рожавших и 71% – бесплодных женщин [14]. Эти наблюдения

подтверждают правильность формулы здоровья женщины – «плодитесь и размножайтесь». Из этого следует, что ТБГ, видимо, не только охраняет плод от отторжения, но и расплавляет опухолевые имплантаты, как расплавляет эпителий матки над местом имплантации зародыша [19], тем самым, очищает и оздоравливает женщину – носителя плода.

Не меньшее значение для здоровья матери и ребенка имеет вскармливание грудным молоком: риск возникновения РЯ снижен почти в 2 раза у женщин вскармливающих грудью по сравнению с рожавшими, но не кормившими грудью [66]. Вскармливание собственным грудным молоком продлевает безовуляционный период и время для восстановления эмбриональной системы репарации. На решающее значение молока в программировании здоровья потомства обратили внимание вирусологи: вскарммливание новорожденных мышат высокоракковой линии мышами низкоракковой линии практически переводило потомство высокоракковой линии в низкоракковую. И наоборот. Феномен настолько очевидно был связан с молоком вскармливающей самки, что получил название «фактор молока» [21]. Очевидно, что биологический контроль здоровья матери и плода не заканчивается в родах, но продолжается на всем протяжении вскармливания. Этот контроль крайне необходим для здоровья потомства – с молоком матери «обучается» и совершенствуется иммунная система ребенка, программируется биологический цикл и качество жизни индивидуума.

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

**Экзогенные факторы**

Вследствие открытости брюшной полости женщины важная роль принадлежит экзогенным факторам. Ретроградный заброс менструальной крови в брюшную полость обусловлен мышечной деятельностью маточных труб [15, 18, 19]. Этот механизм справедлив и для любых материальных частиц из окружающей среды (сперматозоиды, вирусы, тальк, асбест, пыль и т.п.), которые при проникновении в половые органы могут быть втянуты в брюшную полость и имплантированы в покровный эпителий яичников и брюшину [23, 73]; например, в одном эякуляте содержится до 500 млн сперматозоидов [14, 19], а ядерные продук-

ты распада «чужих» сперматозоидов – про-тамины, онкологи очень подозревают в канцерогенности [8]. Весьма показательными являются данные о смертности от рака яичников среди женщин – переплетчиц типографий: из 525 умерли 12 женщин [23]. Для сравнения: от рака яичников умирают 10-16 женщин на каждые 100 тысяч женского населения; Япония исключение – 2,9 случая на 100 тысяч [2, 7, 25].

### Выводы

На основании анализа 150-летнего опыта онкологов и собственных результатов мы также попытались осмыслить истоки и логику этого заболевания и сделали 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: доброкачественные опухоли, пролиферирующие доброкачественные опухоли, пограничные опухоли и рак яичников – конечный этап эволюции.

Метастазирование опухолевых имплантатов начинается задолго до созревания раковой клетки: от 8,4 до 29% у больных при доброкачественных опухолях и до 81% – при пограничных опухолях; при раке яичников метастазы обнаруживают практически у всех больных.

На этапах развития доброкачественного опухолевого процесса имеющиеся имплантаты рецидивов не дают: надо учиться выявлять опухолевый процесс на этих этапах.

Близкая родственность и широкие потенции эпителиев гениталий к однородным перестройкам при патологии исключают возможность существования белков, строго специфичных для опухолей яичников.

Злокачественная клетка – деградирующая структура, «где всё теряется, ничто не создаётся»: все известные белки раковой клетки имеют эмбриональный источник происхождения.

Отказ женщины рожать таит высокий риск быть элиминированной из популяции по непригодности для воспроизводства: «лозу, не приносящую плода, вырубает».

Беременность очищает женщину от имплантатов, оздоравливает её и является надёжной профилактикой опухолевого заболевания яичников.

Некоторые эпителии гениталий созревают лишь к 20 годам. Поэтому ранние половые контакты – это высокий риск развития опухолей: самая низкая смертность от рака яичников в Японии – стране целомудрия и традиций, а возраст совершеннолетия у них для девочек – 20 лет.

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

*Работа подготовлена к печати с учетом замечаний Г.И. Абелева, за что приносим ему нашу искреннюю признательность.*

### Список литературы

1. Аничков Н.Н. К вопросу о гистогенезе папиллярных кист яичника // Изв. Военно-медицинской академии. – 1909. – № 18. – С. 131-139.
2. Антонеева И.И. Анализ срока жизни больных раком яичников в Ульяновской области, 1999-2005 гг. // Вопр. онкол. – 2007. – № 4. – С. 393-395.
3. Африкян М.Н., Жордания К.И. Клиническая оценка антигена СА125 в процессе диагностики и лечения больных раком яичников // Вестник ВОНЦ АМН – 1990. – № 2. – С. 22-24.
4. Бахидзе Е.В., Малек А.В. Значение методов исследования генома для диагностики и терапии рака яичника // Вопр. Онкол. – 2005. – № 1. – С. 50-55.
5. Борисенко С.А. Иммунохимическое изучение антигенной структуры аденокарциномы яичника человека: дис. ... канд. мед. наук. – Астрахань, 1975.
6. Борисенко С.А., Прокопенко П.Г., Макаров О.В. Изучение ферритина при опухолях женских половых органов // Вопр. онкол. – 1983. – № 6. – С. 45-48.
7. Борисенко С.А., Прокопенко П.Г., Терентьев А.А. Серозные опухоли яичников: особенности распространения, диагностики и профилактики // Вестник РГМУ. – 2004. – С. 79-85.
8. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – С. 464.
9. Бычков В.И., Селезнева Н.Д., Серов В.Н., Смирнова В.С. Кисты и кистомы яичников. – М.: Медицина, 1969. – С. 192.
10. Винокуров В.Л., Колосов А.Е. Метастазирование рака яичников в большой сальник // Вопр. онкол. – 1980. – № 3. – С. 33-36.
11. Винокуров В.Л., Колосов А.Е., Юркова Л.Е. Клинико-морфологические особенности пограничных эпителиальных опухолей яичников // Вопр. онкол. – 1983. – № 9. – С. 73-78.
12. Винокуров В.Л. Рак шейки матки, тела матки и яичников: итоги и перспективы в ЦНИИРПИ Минздрава РФ. // Вопр. онкол. – 2003. – № 9. – С. 656-663.
13. Гинекология по Э. Новаку; пер. с англ.; под ред. Дж. Берек, И. Адаши, П. Хилард. – 12-е изд. – М.: Практика, 2002. – С. 892.
14. Гинекология от 10 учителей: пер. с англ.; Под ред. С. Кемпбелл, А. Монга. – 17-е изд. – М.: Мединформ.агентство, 2003. – 309 с.
15. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников. – Л., Медгиз, 1961. – С. 336.
16. Грязнова И.М., Борисенко С.А., Прокопенко П.Г. Сывороточный ферритин при опухолях яичников // Акуш. и гинек. – 1986. – № 10. – С. 44-47.
17. Грязнова И.М., Борисенко С.А., Прокопенко П.Г. Иммуноферментное определение ферритина и ТБГ при опухолях половых органов у женщин // Вопр. Онкол. – 1990. – № 2 – С. 181-187.
18. Жордания И.Ф. Гинекология. – М.: Медгиз. – 1962. – С. 412.
19. Жордания И.Ф. Акушерство. – 4-е изд. – М.: Медгиз, 1964. – С. 600.
20. Жордания К.И. Оптимизация диагностики и лечения рака яичников: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992.
21. Зильбер Л.А. Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей. – М.: Медгиз, 1946. – С. 72.
22. Иванов Н.С. (1898). Цит. по Глазунову М.Ф. Опухоли яичников. – Л.: Медгиз, 1961. – С. 336.
23. Ильичева С.А., Бульбуляян М.А., Заридзе Д.Г. Эпидемиология профессионального рака в полиграфической промышленности // Вопр. онкол. – 2001. – № 4. – С. 421-424.
24. Колосов А.Е., Мкртчян Л.Н. Опухоли яичников. – Ереван: Айястан, 1986. – С. 124.
25. Нечаева И.Д., Винокуров В.Л. Опухоли яичников. – Л.: Медицина, 1987. – С. 216.

26. Прокопенко П.Г., Терентьев А.А. Определение ферропротеидов в биологических жидкостях // Лаб. дело. – 1975. – №6. – С. 115.
27. Прокопенко П.Г. Иммунохимическая идентификация ферритина и его иммунологических аналогов – бета-фетопротеина и альфа-2H-глобулина // Биол. exper. биол. – 1982. – №4. – С. 70-73.
28. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Татарин Ю.С. Идентификация нового бета-2-глобулина в метастазах овариального рака // Биол. exper. биол. – 1988. – № 7. – С. 81-83.
29. Прокопенко П.Г., Татарин Ю.С., Борисенко С.А. Определение ТБГ в опухолевой ткани и сыворотке крови больных при раке яичников иммуноферментным методом // Биол. exper. биол. – 1990. – № 6. – С. 573-574.
30. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Фомина М.В. Иммуноферментный анализ овариально-метастатического антигена-8 // Биол. exper. биол. – 1991. – № 5. – С. 528-530.
31. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Татарин Ю.С. Идентификация нового кислоторастворимого онкоовариального альфа-2-глобулина в опухолях яичников // Биол. exper. биол. – 1991. – № 8. – С. 185-188.
32. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Терентьев А.А. Антигенная структура метастазов рака яичников. // Биол. exper. биол. – 2001. – № 6. – С. 665-669.
33. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Соколов А.В. Идентификация и характеристика белка сыворотки крови больных раком яичников // Биол. exper. биол. – 2002. – № 2. – С. 186-190.
34. Прокопенко П.Г., Терентьев А.А. Опухоли яичников: некоторые особенности эволюции, распространения и диагностики. // Вопр. онкол. – 2009. – № 2. – С. 143-150.
35. Прокопенко П.Г., Терентьев А.А. Изучение диссоциативных форм IgG-подобной структуры асцитов и сыворотки крови // Междун. жур. exper. образования. – 2010. – № 7. – С. 55-57.
36. Прокопенко П.Г., Шелепова В.М., Терентьев А.А. Изучение гликоферропротеина сыворотки и конечной формы его диссоциации – термостабильного протеина, сцепленного с альбумином. // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 62–66.
37. Селезнева Н.Д., Железнов Б.И. Доброкачественные опухоли яичников. – М.: Медицина, 1982. – С. 288.
38. Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. – М.: Три-ада X, 2001. – С. 149.
39. Соколов А.В. Выделение трофобластического бета-гликопротеина и разработка радиоиммунологического метода его определения в сыворотке: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1977.
40. Татарин Ю.С., Масюкевич В.Н. Иммунохимическая идентификация нового бета-глобулина в сыворотке крови беременных женщин // Биол. exper. биол. – 1970. – № 6. – С. 66-69.
41. Татарин Ю.С., Борисенко С.А. Иммунохимическая идентификация раковоэмбрионального антигена в экстрактах аденокарциномы и псевдомуцинозной кистомы яичника // Биол. exper. биол. – 1975. – № 1. – С. 50-53.
42. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммуниет беременных женщины. – М.: Мед. книга, 2003. – С. 226.
43. Avendano C., Franchi A., Jones E. Pregnancy-specific B1-glycoprotein 1 and human leucocyte antigen-E mRNA in human sperm // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24, №2. – P. 270-277.
44. Bast R.C., Feeny M., Lasarus H. et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. // J. Clin. Invest. – 1981. – №5. – P. 1331-1337.
45. Bast R.C., Klug T., Niloff J.M., Knapp R.C. Clinical usefulness of CA125 // Cancer Bull. – 1985. – №2. – P. 80-81.
46. Battacharya M., Shan N.G., Trivedi S.N., Karolis N.H. Significance of tumor markers in ovarian cancer. // Indian. J. Cancer. – 1987. – №1. – P. 1-8.
47. Bergmann J., Biclart J.M., George M. et al. Evaluation of CA125 in patients with benign and malignant ascites. // Cancer. – 1987. – N 2. – P. 213-217.
48. Borisenko S.A., Prokopenko P.G., Makarov O.V. et al. Identification of oncoovarian alpha-1-globulin in blood serum patients with genital tumors // XVIIIth Meeting ISOBM. – M., 1990. – P. 152.
49. Borisenko S.A., Prokopenko P.G., Fomina M.V. Oncoovarian alpha-1-globulin as potential marker of ovarian cancer // XX Meeting ISOBM. – Sapporo. – Japan, 1992. – P. 90.
50. Borisenko S.A., Prokopenko P.G., Terentiev A.A. Characterization SOVA-1 – new potential marker of ovarian cancer // Tumor Biol. – 2003. – Vol. 24, S1. – P. 85.
51. Borisenko S.A., Prokopenko P.G., Shelepova V.M., Terentiev A.A. Ovari cancer ascites proteomins -1: characterization of CA125 monoclonal antibody (OC125) binding proteins // Tumor Biol. – 2007. – Vol. 28, S1. – P. 90.
52. Buffe D., Rimbaut Ch. Alpha2H-glycoferroprotein: caracterisation and clinicalsignificance. //Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1975. – Vol. 259.- P. 417-426.
53. Diagnosis and Management of ovarian disorders // 2 edition. Ed. by Albert Altchek. FcademicPress, San Diego. – California, USA, 2003. – P. 568.
54. Druet Ph., Burtin P. Mise evidence dans les cancer renaux d antigene non present dans rein normal – alpha2H-globulin // Eur.J. Cancer. – 1967. – Vol. 3. – P. 237-241.
55. Fathalla M.F. Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia? // Lancet. –1971. – Vol. 2. – P. 163.
56. Knauf S., Urbach C.I. Ovarian tumorspecific antigens // Amer. J. Obstet. And Gynecol. –1974. –Vol. 119, №7. – P. 966-970.
57. Molina R.,Filella X. Cancer antigen 125in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases // Clin. Chem. – 1991. – №8. – P. 1375-1383.
58. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Sokolov A.V.. Toyoperl dark blue – affinity chromatography of sera oncoovarian alpha-1-globulin (SOVA-1) // Tumor Biol. – 1999. –Vol. 20, S1. – P. 69.
59. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Sokolov A.V. et al. Serum oncoovarian antigen in the biological fluids // Tumor Biol. – 2000. – Vol. 21, S1. – P. 145.
60. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Sokolov A.V. Comparison of levels of the oncoovarian antigens CA125 and SOVA-1 in some biological fluids of human // Tumor Biol. – 2002. – Vol. 23,S1. – P. 47.
61. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Shelepova V.M. Aspekt of CA125 by using the policlonal antibodies // Tumor Biol. – 2003. – Vol. 24, S1. –P. 62.
62. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Poltoranina V.S. Study of CA125 using policlonal and monoclonal antibodies // Tumor Biol. – 2006 – Vol. 27, S2. – P.48.
63. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Shelepova V.M. Ovary cancer ascites protein – 2: identification of polypeptide not binding monoclonal antibody to CA125 // Tumor Biol. – 2007. – Vol. 28, S1. – P. 104.
64. Prokopenko P., Moldogazieva N., Terentiev A. Peroxidase-active glycoferroprotein with ability to bind monoclonal antibody to CA 125 // Tumor Biol. – 2010. – Vol. 31, S1. – P. 79.
65. Prokopenko P., Poltoranina V., Mokhochoev I. Identification of final dissociation product of serum IgG-like glycoferroprotein – the thermostable protein coupled with albumin (TPC.A) // Tumor Biol. – 2010. – Vol. 31, S1. – P. 78.
66. Scheider F.P. Risk factor for ovarian cancer // N. Engl. J. Med. – 1987. – №8. – P. 508-509.
67. Scharma N.C., Mohammad S.F., Chuang H.Y. Albumin-IgG complexes in human serum and plasma // Progr. Nat. Acad. Sci. USA. – 1981. – Vol. 12. – P. 7750–7753.
68. Silburn P.A., Khoo S.K., Hill R. Demonstration of tumor associated immunoglobulin G in ascetic fluid of ovarian cancer // Diagn. Immunol. – 1984. – Vol. 1. – P. 30-35.
69. Tanimoto H., Underwood L.J., Wang Y. Ovarian Tumor Cells Express a Transmembrane Serine Protease: A Potential Candidate for Early Diagnosis and Therapeutic Intervention // Tumor Biol. – 2001 – Vol. 22 – P. 76-82.
70. Tatarinov Y.S., Sokolov A.V. Development of a radioimmunoassay for pregnancy-specific beta -1-globulin // Int. J. Cancer. – Vol. 19. – P. 161-166.
71. Terentiev A., Mokhochoev I., Moldogazieva N. Pregnancy-Specific Beta 1-glycoprotein (PSGs): Structure, Functions and Biologically Active Peptides // Human Placenta: Structure and Development. Editors E. Berven et al. Nova Science Publishers, Inc. – 2010. – P. 125-143.
72. Wirchov R. 1848. Цит. по Аничкову Н.Н. 1909 [1].
73. Woodruff J.D. The Patogenesis of Ovarian Neoplasia // Johns Hopk. Med. J. –1979. – №4. – P. 117-120.
74. Yin B.W. T., Lloyd K.O. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as new mucin, MUC 16 // J. Biol. Chem. – 2001 – Vol. 276 – P. 27371-27375.