

Министерство здравоохранения СССР
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ им. проф. И. Н. ПЕТРОВА

На правах рукописи

УДК: 618.14-006.327-07

ИЛОБИЧ
Михаил Владимирович

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЬДЕГИДЛЕГИДРОГЕНАЗЫ,
ЛАКТАТА, ПИРУВАТА В ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ И РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Специальность - I4.00.14 - онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ленинград
1989

Работа выполнена в Институте биохимии АН ЛССР и ордена Трудового Красного Знамени НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава СССР.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор А.В.Бохман
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
М.Г.Величко

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук А.В.Семеновский
доктор биологических наук Н.Н.Остроумова

Ведущая организация:

Московский научно-исследовательский рентгено-радиологический
институт

Защита состоится _____ 1989 г. в _____ час.
на заседании специализированного совета Научно-исследователь-
ского института онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Минздрава
СССР (188646, Ленинград, Песочный-2, ул. Ленинградская, д.68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института

Автореферат разослан _____ 1989 г.

Ученый секретарь
специализированного совета
доктор мед. наук

В.В.Худолей

Актуальность исследования. В настоящее время отмечается возрастание числа больных гормонозависимыми опухолями органов репродуктивной системы. Особенно заметен рост заболеваемости и смертности от рака молочной железы и рака эндометрия. По данным регистра Дубсо (Франция) рак эндометрия составляет 96% среди злокачественных опухолей тела матки (Schwarz S., Le-neutre B.M., Surowka J.E., 1986). Стандартизованный показатель заболеваемости раком тела матки в различных регионах Франции составляет 25,1-13,6 (Schaffter P., Arveiller D., Heden-lin G., 1987).

Такая же ситуация отмечается в США, Швеции, ФРГ, Канаде. В СССР в 60-х годах соотношение рака шейки матки и рака эндометрия составляло 10:1 (Серебров А.И., 1968). В 1980 году оно составило 2:1, а в некоторых регионах указанный показатель сравнялся. За период с 1970 по 1980 гг. заболеваемость раком эндометрия в СССР увеличилась на 53% (Бохман Я.В., Семиглавов В.Ф., Мерабишвили В.М., 1983). В связи с этим проблема рака эндометрия стала такой же актуальной и социально значимой, как и проблема рака шейки матки.

В последние годы усилия исследователей направлены на уточнение патогенеза, методов раннего выявления (скрининга), уточняющей диагностики и комплексного лечения рака эндометрия.

Благодаря системному подходу к решению ряда вопросов была обоснована концепция о двух патогенетических вариантах рака эндометрия, которая логически определила связи между патогенезом, факторами риска, скринингом, планированием лечения и прогнозом. В клинике стало возможным применение гормонотерапии, которая позволила улучшить показатели 5-летней выживаемости на 12-15% (Бохман Я.В., 1983; Шувалова Н.И. и др., 1987; Sismondi P. et al., 1986; Козаченко В.П., 1983; Черави-аки Л.И., 1988).

Выявление рака тела матки в начальной стадии заболевания дает благоприятный прогноз для излечения.

В государственной программе 0.69.02 "Разработать высокоэффективные средства и методы диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований человека с учетом

ко конкретных региональных особенностей" одной из задач ставится поиск биохимических тестов для ранней диагностики онкологических заболеваний и контроля эффективности проводимой химиотерапии.

Существенную помощь в этом отношении могут оказать биохимические исследования биологических жидкостей (эндометриальные аспиранты, слизь, смывы). Согласно современным представлениям, развитие опухоли предшествует функциональные, обменные и морфологические изменения, так называемые предопухолевые состояния (Шабад М.М., 1987).

В настоящее время следует считать доказанной четкую корреляцию между ферментным составом тканей и их функциональными и морфологическими свойствами. Иными словами, "ферментативное оснащение" организма достаточно полно характеризует функциональные свойства его органов и систем (Шапот В.С., 1975; Кавецкий Р.Е., 1977).

Практически бессимптомное течение рака эндометрия в начальных стадиях и скучная дополнительная информация, получаемая вспомогательными методами диагностики, заставляют изыскивать новые диагностические приемы.

При анализе имеющейся литературы по биохимическим тестам в онкогинекологии отмечается, что вопросы по изучению биохимических процессов в нормальном, патологическом и малигнизированном эндометрии в настоящее время далеки от своего решения.

Наиболее перспективным для выявления специфических опухолевых маркеров при поражении эндометрия является изучение обменных процессов в этой ткани, полученной путем аспирации из полости матки (Володин М.А. и др., 1986; Inoue Y. et al., 1983; Miklaszewska O et al., 1985).

Биологическое своеобразие эндометрия состоит в том, что эта гормоночувствительная ткань обладает способностью не только к циклическому обновлению почти всего своего клеточного состава, но и к чуткому реагированию на все изменения гомеостаза на уровне целого организма. Поэтому изучение биохимических процессов в ткани эндометрия предполагает учиты-

вать специфику этой ткани в плане способности метаболизировать субстраты углеводного обмена и состояние ферментных систем, принимающих участие в метаболизме спиртов и альдегидов, и их производных, которые принимают участие в пролиферации клеток. Однако в настоящее время в литературе отсутствуют сведения об изучении ферментных систем обмена альдегидов в ткани эндометрия при патологических процессах. Практически не представлены данные о взаимосвязи опухолевого процесса в органах репродуктивной системы с уровнем предшественников альдегидов, лактата (ЛК) и пирувата (ПК). Решение данных аспектов рака эндометрия посвящено настоящее исследование.

цель и задачи исследования. Цель настоящей работы заключается в оценке диагностических возможностей биохимического тестирования альдегиддегидрогеназы, лактата и пирувата в эндометриальных аспираатах при гиперпластических процессах и раке эндометрия.

Учитывая сложность и многоплановость этой проблемы в настоящей работе поставлены конкретные следующие задачи:

1. Определить активность альдегиддегидрогеназы (АльДГ), содержание лактата и пирувата в эндометриальном аспирате в норме, при гиперпластических процессах и раке эндометрия.
2. Разработать биохимические критерии по активности АльДГ для диагностики рака эндометрия, оценить их чувствительность, специфичность и предсказуемое значение положительного и отрицательного тестов.
3. Выявить закономерности изменения активности альдегиддегидрогеназы, содержания лактата, пирувата в эндометриальном аспирате с учетом распространенности опухоли и степени ее дифференцировки.
4. Разработать технику забора эндометриального аспирата для биохимических исследований.
5. Представить практические рекомендации по биохимической диагностике рака эндометрия.

Научная новизна исследования. Впервые обоснована возможность применения биохимического теста на альдегиддегидрогеназу и лактат для диагностики рака эндометрия; определены

показатели чувствительности, специфичности, эффективности предсказуемых значений положительного и отрицательного тестов альдегидгидрогеназы и лактата; выявлены закономерности изменения в активности альдегидгидрогеназы, содержания лактата в эндометриальном аспирате в зависимости от распространенности опухоли.

Предложено устройство для забора тканей эндометрия. Разработана среда для консервации опухолевых клеток для цитологических и биохимических исследований.

Сопоставление клинико-биохимических данных позволило научно обосновать целесообразность определения активности АльДГ и содержания лактата в эндометриальном аспирате при астилических гиперплазиях и раке тела матки.

Практическая ценность. Обоснованы рекомендации по использованию биохимического теста на определение активности альдегидгидрогеназы и содержание лактата в онкогинекологической практике с целью уточняющей диагностики рака эндометрия. Предложена среда для консервации опухолевых клеток. Данная среда может быть использована в любой клинической лаборатории для сохранения в неповрежденном состоянии опухолевых клеток, полученных при аспирации.

Разработана техника забора эндометриального аспирата для биохимических и цитологических исследований.

Апробация диссертации и публикации. Материалы диссертации доложены на объединенной научной конференции лабораторий Института биохимии АН БССР и отделений Гродненского областного онкологического диспансера (12 июня 1969 г.), на объединенной совместной научной конференции онкологического отделения, отделения диспансеризации и восстановительного лечения, биохимической лаборатории ордена Трудового Красного Знамени НИИ онкологии им. проф. И.И.Петрова Минздрава СССР (24 ноября 1989 г.), на Всесоюзной конференции по применению ферментов в биохимических анализах "Ферменты в биохимических анализах" (г. Паланге, 1984), на Всесоюзном симпозиуме "Актуальные вопросы искусственного питания в онкологии" (г. Москва, 1988).

По теме диссертации опубликовано 4 работы. Получено авторское свидетельство "Среда для консервации опухолевых клеток" за № 1389020 от 15 декабря 1987 г.

Внедрение результатов исследования.

1. Разработанный способ получения эндометриального аспиранта используется в Гродненском областном онкологическом диспансере.

2. Биохимические тесты на определение активности альдегидгидрогеназы и содержание лактата в эндометриальном аспиранте используются в Гродненском областном онкологическом диспансере и онкологическом отделении НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова (Ленинград).

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Биохимическое выявление высокого содержания лактата и снижение активности альдегидгидрогеназы в эндометриальном аспиранте указывает на наличие патологических процессов в эндометрии с высокой степенью вероятности его малигнизации и является прямым показанием к проведению углубленного обследования женщин.

2. Снижение или отсутствие активности альдегидгидрогеназы (субстрат ацетальдегид) в аспираатах эндометрия при раке эндометрия и яичников, а также выраженная специфичность и эффективность данного теста при опухолях яичников и тела матки свидетельствуют о целесообразности применения этого теста в качестве опухолевого маркера в онкогинекологии.

Структура диссертации. Диссертация изложена на страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения и выводов.

Библиографический указатель содержит 59 названий работ отечественных и 147 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 3 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе исследованы эндометриальные аспиранты больных, находившихся на лечении в онкологическом отделении Гроднен-

ского областного онкологического диспансера.

Всего изучено 380 образцов эндометриальных аспиратов. Из них от больных раком эндометрия взято 120 проб эндометриального аспирата, от больных железисто-кистозной гиперплазией - 50, атипической гиперплазией эндометрия - 40, миомой матки - 32.

В контрольную группу вошли обследованные по разным поводам женщины с гистологически подтвержденным нормальным состоянием эндометрия с неонкологическими заболеваниями. В эту группу вошли больные с воспалительными заболеваниями гениталий (23 наблюдения), атрофическим эндометритом (II наблюдений) и серозными цистаденомами яичника (18 наблюдений). У всех больных указанных групп гистоструктура эндометрия соответствовала возрастной норме или фазе нормального менструального цикла.

Кроме того, выделена дополнительная группа контроля, подобранныя не по противопоставлению, а по сравнению. В группу сравнения вошли 86 больных раком яичников. Формирование этой группы вызвано необходимостью сопоставления обменных процессов, происходящих в тканях эндометрия в случае поражения яичников и проявлениями, возникающими в эндометриальной ткани при раке тела матки. Возраст обследованных колебался с 19 до 72 лет.

Формирование группы больных раком эндометрия осуществляли в соответствии с основными клинико-морфологическими особенностями опухолей: (степенью морфологической дифференцировки, состоянием менструальной функции, возрастом, наличием признаков эндокринно-обменных нарушений - патогенетическим вариантом развития рака эндометрия по Я.В.Бохману (1972)). Высокодифференцированный рак выявлен у 45 женщин (37,5%), умеренно-дифференцированный - у 52 (43,3%), низкодифференцированный - у 23 (19,2%).

Развитие рака эндометрия по I патогенетическому варианту отмечено у 82 больных (68,2%), по II варианту - у 38 (31,8%).

У всех обследованных женщин оценивали состояние ткани эндометрия цитологическими и гистологическими методами. При

сборе анамнестических данных наряду со сведениями о возрасте больной, обращалось внимание на наличие факторов риска, влияющих на возникновение опухолей в репродуктивной системе с учетом данных литературы. У всех больных производились общие анализы крови, биохимические анализы крови: общий белок и его фракции, сахар крови, мочевина, билирубин, холестерин, общие липиды, бета-липопротеиды, содержание гемоглобина, СОЭ, система свертываемости крови: время рекальцификации, протромбиновый индекс, содержание фибриногена, фибриноген "B", тромбиновое время, свободный гепарин.

Для получения ткани эндометрия использовали вакуумную аспирацию. С этой целью применяли устройство для забора клеточного материала из полости матки (заявка № 4745337/14(123611) от 3.10.89). Используемое устройство состоит из толстостенного стеклянного флакона, в котором находится среда для консервации опухолевых клеток. С помощью разработанной техники забора ткани эндометрия было обеспечено получение аспирата с сохранившими структуру клетками эндометрия, что дало возможность повысить диагностическую ценность взятого на исследование биологического материала и обеспечить высокую выявляемость атипичности клеток эндометрия. Предлагаемый способ забора имеет преимущество по отношению к другим известным методам получения биологического материала для цитологических и биохимических исследований.

Содержание пирувата и лактата определяли ферментативным методом в хлористокалиевых экстрактах по Bocka (1962) и по Honerst (1957).

Определение активности альдегиддегидрогеназы проводилось по методу Tottmar et al. (1973) с ацетальдегидом (АА - 5 мМ), гликоловым альдегидом (ГА - 20 мМ) и бензальдегидом (БА - 5 мМ) как субстратами в супернатанте, полученном при центрифугировании гомогената клеточного материала эндометрия в течение 15 минут при 10 000 g. Белок определяли по Lowry et al. (1951).

Показатели чувствительности, специфичности, эффективности и предсказуемую ценность результатов теста рассчитывали по

формуле Griner et al. (1981). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью критериев Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты биохимического исследования эндометриального аспирата в контрольной группе и у больных с различными патологическими состояниями эндометрия (табл. I) показали, что при железисто-кистозной гиперплазии эндометрия, содержание лактата возросло на 43%, а при атипической гиперплазии в 3 раза (сравнение с первой группой). В этой же группе отмечается накопление пировиноградной кислоты.

Содержание лактата в ткани эндометрия при клиническом проявлении рака тела матки достоверно возрастало (сравнение с I и II группами). Эти данные дают основание заключить следующее: достоверное повышение содержания молочной кислоты в эндометриальном аспирате свидетельствует о наличии опухолевого процесса.

Таблица I.

Содержание лактата (мкмоль/г ткани) в ткани эндометрия при гиперпластических процессах и раке эндометрия

Группы больных	Содержание лактата
1. Эпителий без особенностей	4,4 ± 0,12
2. Железисто-кистозная гиперплазия	6,3 ± 1,2
3. Атипическая гиперплазия	12,3 ± 1,7*
<u>Адекарцинома эндометрия:</u>	
4. Высокодифференцированная	13,8 ± 1,7*
5. Умеренно дифференцированная	14,8 ± 0,8*
6. Низкодифференцированная	18,2 ± 1,9*

* - достоверно ($P < 0,05$)

Это подтверждают данные, полученные при расчете чувстви-

тельности, специфичности и эффективности данного теста. Тест считался положительным, если содержание молочной кислоты было выше 7-8 мкмоль/г ткани. Высокие показатели чувствительности (90%), специфичности (97%) и эффективности (93%) позволяют прийти к заключению о перспективности использования лактатного теста при скрининге рака эндометрия в группах риска.

В аспиратах эндометрия нами оценивалась активность никотинамидадекиндинуклеотид (НАД)- и никотинамидадекиндинуклеотидфосфат (НАДФ)-зависимой АльДГ с тремя субстратами – ацетальдегидом, гликолевым альдегидом, бензальдегидом. В ткани эндометрия без патологических изменений активность НАД-зависимой АльДГ выше с алифатическими альдегидами (ацетальдегид и гликолевый альдегид). Однако при изменении кофактора (т.е. использования фосфорного производного никотинамидадекиндинуклеотида), отмечается снижение активности АльДГ при превращении ацетальдегида в 1,4 раза и возрастает активность АльДГ, использующей ароматический альдегид как субстрат (бензальдегид).

Возможно, что в данном случае, благодаря вариации pH буфера и кофакторов, выявляются разные изоформы АльДГ, имеющие предпочтительное средство к тому или иному субстрату, характерные для ткани эндометрия.

Найденные нами величины характеризуют потенциальные возможности изученного фермента в реакциях превращения алифатических и ароматических альдегидов. Активность НАД-зависимой АльДГ в ткани эндометрия представляется в такой последовательности в зависимости от используемого субстрата – ГА > АА > БА.

Активность у НАДФ-зависимой АльДГ в неизмененном эпителии несколько иная – ГА > БА > АА .

При железисто-кистозной гиперплазии эндометрия происходит перераспределение в активности фермента, наиболее выраженная активность АльДГ с ароматическим альдегидом (бензальдегидом). При этом активность НАД-зависимой АльДГ возросла в 2 раза и почти на эту величину снизилась при использовании НАДФ как кофактора.

Еще более существенные изменения в активности АльДГ отмечены при использовании ацетальдегида. При железисто-кистозной гиперплазии в ткани эндометрия отмечается очень низкая активность НАД- и НАДФ-зависимых АльДГ при использовании АА как субстрата. Однако НАДН-зависимая АльДГ (АА) в 2 раза выше, в то время как при оценке активности в неизмененном эндометрии это соотношение равнялось 0,5. В целом, однако, в эндометриальных аспиратах при железисто-кистозной гиперплазии выявляется достаточная активность АльДГ со всеми субстратами.

При атипической гиперплазии эндометрия активность АльДГ (субстрат АА) снижается практически до нуля, уменьшается также активность НАДФ-зависимой АльДГ (субстрат ЕА) и НАД-зависимой АльДГ (субстрат ГА).

При раке тела матки в ткани эндометрия (в цитозольной фракции) не выявляется активность НАДФ-зависимой АльДГ (субстрат АА) при сниженной активности НАД-зависимой АльДГ (субстрат АА). Эта закономерность прослежена во всех обследованных образцах ткани при различных стадиях рака матки. Суммарно превращение ацетальдегида в тканях организма определяется следующими факторами: активностью АльДГ, скоростью реокисления НАДН в митохондриях, взаимоотношением скоростей окисления этанола в ацетальдегид.

Для выявления особенностей метаболизма альдегидов в этой ткани проведено такие сравнительное изучение активности АльДГ при использовании в качестве субстратов различных альдегидов: гликолевого, бензойного. Установлена более четкая и, в то же время, достаточно высокая реакция с гликолевым альдегидом (таб. 2, 3).

В настоящее время рак эндометрия принято рассматривать как гормонозависимую опухоль, в развитии которой ведущую роль играет степень эстрогенной стимуляции эндометрия. Последней придется роль коканцерогенного фактора в процессе малигнизации слизистой оболочки тела матки. Метаболизм клеток эндометрия во многом зависит от уровня гормональной стимуляции. Исходя из этого, нами было проведено определение активности АльДГ в группе женщин больных раком яичников.

Активность НАД-зависимой альдегиддегидрогеназы в аспириатах
эндометрия обследованных женщин
(мкмоль/мин/мг белка)

Группы	Ацетальдегид (5 мМ)	Бензальдегид (5 мМ)	Гликолевый аль- дегид (20 мМ)
1. Эпителий без особых особенностей	0,044 ± 0,002	0,024 ± 0,002	0,057 ± 0,006
2. Железисто-кистозная гиперплазия	0,002 ± 0,0009*	0,051 ± 0,02	0,044 ± 0,018
3. Атипическая гипер- плазия	0,001 ± 0,0009*	0,037 ± 0,023	0,019 ± 0,01*
4. Высокодифференциро- ванный аденокарцинома	0,004 ± 0,001*	0,004 ± 0,001	0,056 ± 0,024
5. Умеренно дифференци- рованная	0,001 ± 0,0009*	0,044 ± 0,002	0,059 ± 0,022
6. Низкодифференциро- ванный	0,001 ± 0,0009*	0,031 ± 0,019	0,035 ± 0,014

* - достоверно ($P < 0,05$)

Таблица 3.

**Активность НАДФ-зависимой альдегиддегидрогеназы в аспиратах
эндометрия обследованных женщин**
(мкмоль/мин/мг белка)

Группы	Ацетальдегид (5 мМ)	Бензальдегид (5 мМ)	Гликолевый аль- дегид (20 мМ)
1. Эпителиз без особен- ностей	0,024 ± 0,005	0,044 ± 0,009	0,058 ± 0,003
2. Алевозисто-кистозная гиперплазия	0,004 ± 0,0009*	0,020 ± 0,009*	0,073 ± 0,005*
3. Атиоклическая гипер- плазия не выражается	-	0,008 ± 0,0001	0,077 ± 0,021*
4. Высокодифференцирован- ная аденокарцинома	- - -	0,002 ± 0,0009	0,058 ± 0,016
5. Умеренно дифференциро- ванная	- - -	0,001 ± 0,0009	0,058 ± 0,006
6. Низкодифференцирова- нная	- - -	0,001 ± 0,0009	0,069 ± 0,018

* - достоверно ($P < 0,05$)

было обследовано 86 женщин с опухолями яичников в возрасте 43-52 лет. Больные были разделены на 4 группы: I - рак яичников I ст. (10); II - рак яичников II ст. (19); III - рак яичников III ст. (42); IV - рак яичников IV ст. (15). В отдельную группу выделены женщины с серозной цистаденомой яичника - V группа (18).

При раке яичников I ст. не выявляется активность НАД и НАДФ-зависимой АльДГ (субстрат АА) в эндометриальном аспирате. Эта закономерность сохраняется и в последующем, у больных раком яичников II-III ст. (табл. 4).

При использовании в данной реакции бензальдегида в ткани эндометрия у больных раком яичников I ст. активность НАД-зависимой АльДГ была сравнима с величинами, характеризующими активность этого фермента у больных с серозными цистаденомами. У больных раком яичников II стадии активность НАД-зависимой АльДГ уменьшена на 50% ($P < 0,05$ - сравнение с I и V группами). При раке яичников III и IV стадий активность НАД-зависимой АльДГ достоверно ниже (группа III) или не выявляется (группа IV).

Способность утилизировать бензальдегид в НАДФ-зависимой АльДГ тканью эндометрия у больных раком яичников I-IV стадий снижена и не превышает 10 нмоль/мин/мг белка (I стадия).

У больных раком яичников IV стадии в эндометриальном аспитрате выявлена сниженная активность АльДГ с гликолевым альдегидом (сравнение с I, II, III и V группами).

При серозных цистаденомах яичников в ткани эндометрия активность АльДГ выявляется со всеми субстратами.

Объяснение данным результатам возможно следует искать в качественном различии гормонов, продуцируемых яичником, пораженным опухолевым или кистозным процессом.

В эксперименте показана возможность модификации половины гормонами ферментов печени, метаболизирующих этанол и ацетальдегид (Messing F.S. et al., 1980; Kitson T.M., 1982). Введение эстрадиола крысам снижало активность альдегиддегидроизоэнзима на 45%. Авторы предполагают метаболизирующую взаимосвязь между эстрадиолом и ацетальдегидом, которая может спровоцировать выз-

Таблица 4.

Активность НАД- и НАДФ-зависимых альдегиддегидрогеназ тканей эндометрия у обследованных женщин с учетом стадии рака яичников

Диагноз	Показатели					
	АльД ^{НАД-зав. АЛ (5 мМ)}	АльДГ ^{НАДН-зав. АЛ (5 мМ)}	АльД ^{НАД-зав. БА (5 мМ)}	АльДГ ^{НАД-зав. БА (5 мМ)}	АльДГ ^{НАД-зав. ГА (20 мМ)}	АльД ^{НАДФ-зав. ГА (20 мМ)}
I. Рак яичников I ст.	не выявл.	не выявл.	0,162 ^{± 0,01}	0,01 ^{± 0,009*}	0,03 ^{± 0,006*}	0,061 ^{± 0,002*}
II. Рак яичников II ст.	-"-	-"-	0,032 ^{± 0,009*}	0,002 ^{± 0,0009*}	0,025 ^{± 0,006*}	0,043 ^{± 0,001*}
III. Рак яичников III ст.	-"-	-"-	0,009 ^{± 0,002*}	0,001 ^{± 0,001*}	0,031 ^{± 0,012*}	0,043 ^{± 0,013*}
IV. Рак яичников IV ст.	-"-	-"-	не выявл.	не выявл.	0,015 ^{± 0,006*}	0,020 ^{± 0,005*}
V. Серозная дистаденома яичников	0,014 ^{± 0,001}	0,084 ^{± 0,032}	0,064 ^{± 0,003}	0,072 ^{± 0,009}	0,075 ^{± 0,009}	0,143 ^{± 0,012}

Примечание: * - $P < 0,05$ (сравнение с V группой)

ванием этанолом феминизацию (Mawatha F.S. et al., 1980).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что существенные изменения происходят в ткани эндометрия при раке яичников. Возможно эстрогены, оказывая свое действие через рецепторы эстрадиола, изменяют обмен веществ в ткани эндометрия и оказывают существенное влияние на возникновение рака эндометрия (Deerberg F., Kaspareit J., 1987).

Обобщая полученные данные, следует отметить, что рак яичников сопровождается существенными изменениями функционального состояния эндометрия, что проявляется нарастанием уровня жирной кислоты и снижением активности АльДГ. Процессы, происходящие в эндометрии, взаимосвязаны с целым организмом, о чем свидетельствует наличие достоверных корреляций между изученными показателями ткани эндометрия и биохимическими субстратами, определяемыми в крови.

Все полученные данные по активности АльДГ в эндометриальном аспирате при опухолях яичников подвергли обработке по формуле Griner et al. (1981) с целью определения чувствительности, специфичности, эффективности и предсказуемой ценности результатов теста. Анализировали данные, касающиеся 86 больных раком яичников и больных с серозными цистаденомами (18).

При рассмотрении всей группы больных показатель специфичности для НАД- и НАДФ-зависимой АльДГ с З субстратами был высоким и составил 95,5%. Чувствительность этого теста при использовании АА равнялась - 95 и 96% для НАД- и НАДФ-зависимой АльДГ соответственно (табл. 5), БА - 90% для НАД- и 95% для НАДФ-зависимого фермента; с ГА - 94% для НАД- и 76% для НАДФ-зависимой АльДГ. Эффективность АльДГ теста при использовании АА в НАД-зависимой реакции - 96%, в НАДФ-зависимой реакции - 97%; с бензальдегидом и гликоловым альдегидом эффективность теста превышала 90-92% в НАД- и НАДФ-зависимой реакции.

Предсказуемое значение положительного теста высокое - 98,0%, отрицательного несколько ниже - 81% для НАД- и НАДФ-зависимой АльДГ (субстрат АА); 69% и 81% для НАД- и НАДФ-зависимого фермента (субстрат БА); 78% и 64% для НАД- и НАДФ-зависимого фермента (субстрат ГА).

Таблица 5.

**Основные показатели диагностического теста на НАД- и НАДГ-зависимую АльДГ
(тест-страница АА) в больных ровом яичников**

Результаты теста	НАД-зависимая АльДГ			НАДГ-зависимая АльДГ		
	да	нет	всего	да	нет	всего
	наличие заболевания			наличие заболевания		
Положительные	82	1	83	83	1	84
Отрицательные	4	17	21	3	17	20
Всего	86	18	104	86	18	104

Чувствительность 95%; 96%

Специфичность 95%; 95%

Эффективность 96%; 97%

Предсказуемость положительного теста 98%; 98%

Предсказуемость отрицательного теста 81%; 85%

В таблице 5, в которой представлены основные показатели диагностического теста на НД- и НДФ-зависимую АльДГ у больных раком яичников, обращает на себя внимание высокий процент предсказуемости положительного теста для этого фермента.

Выявление повышенного содержания лактата и снижение активности АльДГ с субстратами (АА и БА) должно обратить внимание врача на возможность существования клинически скрытой формы гинекологического рака.

Так по нашим данным из общего числа раком яичников больные с I стадией выявлены в процессе поиска патологии эндометрия. Основанием для углубленного обследования послужило снижение или отсутствие активности альдегиддегидрогеназы (субстрат АА) и повышенное содержание молочной кислоты в аспирате эндометрия при первичном обследовании на фоне морфологически неизмененной слизистой матки.

ВЫВОДЫ

1. Аспират эндометрия при раке тела матки и яичников является адекватным биологическим материалом и пригоден для оценки не только морфологических, но и биохимических показателей.

2. Среда для консервации опухолевых клеток (авторское свидетельство № 1389020) пригодна для сохранения клеточного материала ткани эндометрия с последующим использованием его для гистологических, цитологических и биохимических исследований.

3. Разработанный способ получения аспирата (заявка № 4745337/14 (1236II) от 3.10.89 г.) рекомендуется для практического применения в женских консультациях как простой и неврматичный.

4. Выявление высокого содержания лактата в эндометриальном аспирате указывает на наличие патологических процессов в эндометрии с высокой степенью вероятности его малигн. зации и является прямым показанием к проведению углубленного обследования женщин.

5. Определение содержания лактата в аспираатах ткани эндометрия при атипической гиперплазии и раке эндометрия может быть рекомендовано для более широкого применения этого теста в биохимических лабораториях женских консультаций в целях формирования групп риска.

6. При раке тела матки (I-II стадии) в аспираатах эндометрия активность альдегиддегидрогеназы (субстрат - ацетальдегид) снижена или не выявляется, что дает основание использовать этот биохимический тест в динамике рака эндометрия.

7. Определение альдегиддегидрогеназы в эндометриальном аспирате является эффективным тестом, позволяющим с высокой степенью чувствительности (98%) и специфичности (93 %) диагностировать рак эндометрия. (Подана заявка на изобретение).

8. Снижение или отсутствие активности альдегиддегидрогеназы (субстрат - ацетальдегид) в аспираатах эндометрия при раке эндометрия и яичников, а также выраженная специфичность и эффективность данного теста при опухолях яичников и тела матки свидетельствуют о целесообразности применения этого теста в качестве опухолевого маркера в онкогинекологии.

9. У больных раком яичников установлены высокие показатели специфичности (96%), чувствительности (91%) и предсказуемости положительного теста (95%) на альдегиддегидрогеназу (субстрат - ацетальдегид).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Среда для консервации опухолевых клеток может быть использована в любой клинической лаборатории для сохранения в неповрежденном состоянии опухолевых клеток, полученных при аспирации.

2. Метод забора эндометриального аспирата рекомендуется использовать при выявлении групп риска.

3. Биохимический тест на определение активности альдегиддегидрогеназы и содержание лактата в эндометриальном аспирате целесообразно использовать в онкологической практике как дополнительный метод ранней диагностики рака эндометрия и яичников.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лактатдегидрогеназный тест в диагностике гиперплазий эндометрия // Тез. Всесоюзной конф. по применению ферментов в биохимических анализах "Ферменты в биохимических анализах", Паланга. - 1984. - С. 91-92 (в соавт. с И.Г.Величко).

2. Среда для консервации опухолевых клеток // АС № 1389020 от 15 декабря 1987 года (в соавт с Ю.И.Островским, И.Г.Величко, А.Д.Каливайко).

3. Альдегиддегидрогеназная активность в биопсийном материале человека на фоне введения гидролизата казеина // Тез. докл. Всесоюзного симпозиума "Актуальные вопросы искусственного питания в онкологии", М., 1988. - С. 56-57 (в соавт. с И.Г.Величко).

4. Устройство для забора клеточного материала из полости матки // Приоритетная справка от 3.10.89 г. заявка № 4745337/14 (123611) (в соавт. с И.Г.Величко, Ю.И.Островским).