

А. П. Макарян, И. А. Аюлян, А. А. Багдасарян, А. М. Агавелян, А. С. Асбалаян

ИЗОФЕРМЕНТНЫЙ СПЕКТР КРЕАТИНКИНАЗЫ В ГОМОГЕНАТАХ
АДЕНОМ И ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Изучение активности ферментов в сыворотке крови и биопсийного материала при злокачественных новообразованиях проводится давно. Однако до настоящего времени только немногие из ферментативных реакций оказались в той или иной степени информативными для выявления развивающегося в организме процесса малигнизации. В то же время изменения активности некоторых ферментов и их изоформ в тканях и сыворотке крови при злокачественных новообразованиях бывают настолько выраженными, что указывают на возможность использования этих параметров в диагностике опухолевых заболеваний, причем по современным представлениям спектр изоферментов является молекулярным выражением процессов дифференцировки тканей. К числу таких ферментов, широко распространенных в тканях организма и являющихся активным участником энергетического процесса, относится креатинкиназа (АТФ:креатинфосфокиназа 2.7.3.2). Описаны три классических типа изоферментов креатинкиназы (КК)—КК-ММ, КК-МВ, КК-ВВ, которые отличаются по своим свойствам и имеют строгую тканевую и внутриклеточную локализацию. Интерес к креатинкиназе в онкологической практике возник после того, как в сыворотке крови больных с различными неопластическими процессами удалось выявить отклонения от нормы в спектре её изоформ. Kurtz, Nielsen [4], изучая активность изоферментов КК у больных с метатоксическим мелкоклеточным раком легкого, определяли повышение активности КК-ВВ в сыворотке крови. Другая группа исследователей обнаружила повышение активности изофермента КК-ВВ в опухолевой ткани желудка. Такие же результаты были получены при изучении спектра изоферментов КК у больных с карциномой предстательной железы [3].

В этой связи представлялось интересным изучить взаимосвязь между процессом пролиферации и изоферментным спектром КК при аденомах и опухолевых поражениях толстой кишки с целью определения диагностической роли изоферментов креатинкиназы в процессе малигнизации.

Исследовали аденомы и опухоли 36 больных (10—с опухолевым поражением толстой кишки различной локализации и 26—с аденомами), полученными после полипэктомий и резекций толстой кишки по поводу аденокарциномы. В качестве контроля использовали слизистую, взятую на расстоянии 10—15 см от опухоли. Аденомы и опухоли подвергали гистологической обработке по общепринятой методике. Серийные срезы толщиной 5 мкм, полученные на различных уровнях аденом, окрашивали гематоксилин-эозином. Согласно общепринятой гистологической классификации в аденомах толстой кишки различали три степени дисплазии: легкую, умеренную и тяжелую в соответствии со степенью пролиферации и выраженности структурной и клеточной

атипии. В аденомах с легкой и умеренной дисплазией отмечалась гиперплазия железистых структур с более тесным их расположением и очаговой дезорганизацией структур железистых компонентов при умеренной дисплазии. При умеренной дисплазии пролиферирующий эпителий располагался в два и более слоя, наблюдалось нарушение полярности клеток и ядерно-цитоплазматического соотношения в пользу ядра. С прогрессией патологического процесса при тяжелой дисплазии отмечалась выраженная гиперплазия железистых структур, их близкое расположение вплоть до соприкосновения соседних базальных мембран. Эпителий при этой степени дисплазии находился в состоянии бурной пролиферации и располагался многорядно.

Морфологическое исследование изучаемых опухолей показало, что по гистологической структуре они являются аденокарциномами умеренной дифференциации [2] с прорастанием всех слоев стенки кишки до серозы (T_3). При исследовании неизмененной слизистой, взятой на расстоянии 10—15 см от опухоли, железистые структуры оставались в основном не измененными.

Для изучения активности креатинкиназы и её изоферментов в аденомах и опухолях толстой кишки ткань последних гомогенизировали в физиологическом растворе, центрифугировали при 10000 g 15 минут и в надосадочной жидкости определяли активность тотальной КК (определение активности ферментов проводили в биохимическом анализаторе FP-901). Затем гомогенат наслаивали на колонку с ДЭАЭ-сефадексом А-50, элюцию изоферментов проводили ступенчатым градиентом хлористого натрия 0,1—0,3 М, содержащим 0,05 М трис-НСl, по способу, описанному Mercer [6]. Фракции собирали в объеме 3 мл. Гомогенность полученных изоферментов проверяли посредством электрофореза в 10% ПААГ-ДСН, после чего в изолированных фракциях определяли активность изоферментов.

Как видно из таблицы, наиболее высокая активность тотальной креатинкиназы определялась при исследовании аденом с выраженным диспластическим процессом и в опухолях. Значительно высокая активность тотальной креатинкиназы определялась в аденомах с умеренной дисплазией, небольшое увеличение активности фермента отмечалось в аденомах с легкой степенью дисплазии, т. е. в случаях с наименее выраженными изменениями железистых структур. При анализе активности изоферментного спектра КК показано, что в аденомах с разной степенью дисплазии уровень активности изофермента КК-ММ оставался в пределах нормальных величин, а наблюдаемое небольшое увеличение активности изофермента КК-МВ согласуется с данными, представленными Lee et al. [5], обнаружившими повышение активности изоферментов КК-МВ и КК-ВВ у больного с раком легкого. В то же время в отличие от увеличения активности изофермента КК-МВ, не зависящего от степени выраженности диспластических процессов, установлено резкое повышение уровня активности изофермента КК-ВВ во всех аденомах, причем активность изофермента увеличивается параллельно прогрессированию патологического процесса. Перераспределение активности изоферментного спектра креа-

тинкиназы с значительным повышением активности КК-ВВ наблюдалось также в опухолевой ткани. Из таблицы также видно, что параллельно нарастанию диспластических процессов возрастает активность тотальной креатинкиназы, указывая на то, что в опухолевых клетках повышается активность ферментов энергетического обмена.

Активность изоферментов креатинкиназы в аденомах и опухолях толстой кишки

Материал	Активность ферментов, мккат/г ткани			
	тотальная КК	КК-ММ	КК-МВ	КК-ВВ
Аденома с легкой степенью дисплазии (n=10)	14,6 ± 2,4 P > 0,05	1,93 ± 0,04 P > 0,05	2,56 ± 0,68 P < 0,05	9,96 ± 2,34 P < 0,001
Аденома с умеренной степенью дисплазии (n=8)	52,04 ± 10,2 P > 0,01	3,78 ± 0,64 P < 0,05	8,44 ± 2,2 P < 0,05	37,06 ± 5,6 P < 0,001
Аденома с тяжелой степенью дисплазии (n=8)	119,44 ± 36,04 P < 0,05	2,64 ± 0,46 P > 0,05	16,3 ± 3,4 P < 0,05	84,66 ± 24,6 P > 0,05
Опухоли различной локализации (n=10)	167,98 ± 28,6 P < 0,05	1,83 ± 0,16 P > 0,05	35,14 ± 3,8 P > 0,05	120,06 ± 40,2 P < 0,001
Неизмененная слизистая (n=10)	7,37 ± 0,82	0,6 ± 0,12	0,8 ± 0,06	5,91 ± 1,8

Полученные данные позволяют предположить, что нарушение соотношений между отдельными изоферментами КК с увеличением активности изофермента КК-ВВ является характерным для малигнизированных тканей. Нужно сказать, что такое перераспределение активности изоферментов креатинкиназы с повышением активности КК-ВВ ранее было описано при некоторых опухолевых заболеваниях различных органов [1, 2, 5]. По-видимому, перегруппировка изоферментного спектра с выраженным повышением активности изофермента КК-ВВ является универсальным признаком при злокачественном перерождении тканей и может служить биологическим маркером процесса малигнизации.

Изучение изоферментного спектра при злокачественных опухолях представляет интерес также в связи с тем, что в процессе нормального онтогенеза состав изоферментов все время меняется и в период клеточной дифференцировки происходит замена эмбриональных изоферментов на формы, соответствующие тканям зрелого организма. В то же время в процессе канцерогенеза нарушается регуляция синтеза белка, в результате чего в зрелых тканях вновь появляются эмбриональные изоферменты, которые могут таким образом служить показателем возникновения злокачественного процесса. В частности, при опухолевой патологии толстой кишки наблюдается возврат к эмбриональному ВВ-типу изоформы креатинкиназы.

Сказанное выше позволяет предположить, что определение активности изофермента КК-ВВ в аденомах толстой кишки может служить объективным критерием выявления начала злокачественной трансформации аденомы.

ԿՐԵԱՏԻՆԿԻՆԱԶԻ ԻԶՈՖԵՐՄԵՆՏԱՑԻՆ ՍՊԵԿՏՐԸ ԱԴԵՆՈՄԻ ԵՎ ՀԱՍՏ ԱՂՈՒ ՈՒՌՈՒՅՔՆԵՐԻ ՀՈՄՈԳԵՆԱՏՆԵՐՈՒՄ

Կատարված է կրեատինկինազ իզոֆերմենտային սպեկտրի ուսումնասիրությունը ադենոմի և հաստ աղու ուռուցքների հոմոգենատներում: Ցույց է տրված, որ տոտալ կրեատինկինազի ակտիվությունը նշանակալի բարձրանում է հաստ աղու ուռուցքային հյուսվածքներում, իսկ ադենոմի հյուսվածքներում նրա ակտիվությունը բարձրանում է դիսպլազիայի արտահայտվածությոնից կախված:

Ադենոմի և ուռուցքային հյուսվածքներում կրեատինկինազ իզոֆերմենտային սպեկտրի ուսումնասիրման ընթացքում պարզվել է այդ ֆերմենտի ակտիվության տեղաբաշխում:

Առավել արտահայտված ակտիվությամբ է օժտված ԲԲ իզոֆերմենտը: Ընթացքում է, որ ԲԲ տիպի կրեատինկինազ իզոֆերմենտային բարձր ակտիվությունը, որոշված ադենոմի և ուռուցքային հյուսվածքում, կարող է ծառայել որպես ուռուցքների աճման կենսաբանական ցուցանիշ:

A. P. Makarian, A. A. Hakopian, A. A. Baghdassarian, A. M. Aghavelian,
A. S. Aghabalian

Isofermentive Spectrum of Creatine Kinase in Homogenates of Adenomas and Tumors of Large Intestine

The investigation of the isofermentive spectrum of creatine phosphokinase has been carried out in homogenates of adenomas and tumors of the large intestine. It is shown that the activity of total creatine kinase is significantly increased in the tumoral tissue of the large intestine. At the same time the activity of creatine kinase in adenomas increases dependent on the degree of expressiveness of dysplasia.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Coolen R. B. et. al. Cancer, 1979, 44, 1414.
2. Feld R. D., Witte D. L. Clin. Chem. 1977, 23, 193.
3. Kanemitsi F., Okigaki T. Clin. Chem. acta, 1985, 151, 23.
4. Kurtz K., Nielsen R. Cancer, 1985, 56, 562.
5. Lee B. J. et. al. Clin. Cardiol., 1985, 8, 233.
6. Mercer D. W. Clin. Chem., 1974, 20, 36.

УДК 618.11—006

Р. Т. Адамян

ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

О возможности отдаленного метастазирования гранулезоклеточных опухолей яичников высказываются противоположные мнения. Так, С. С. Селицкая [2] одной из отличительных особенностей указанных новообразований считает отсутствие метастазов в отдаленные органы. Однако в литературе имеются единичные описания метастазов гра-

нулезоклеточных опухолей яичников в шейку матки [3], лимфатические узлы [5], легкие [4] и даже в нижнюю челюсть [1]. При этом исследователи отмечают возможность как гематогенного, так и лимфогенного их метастазирования.

При обследовании 177 первичных больных гранулезоклеточными опухолями яичников, поступивших на лечение в отделения гинекологии ВОНЦ АМН СССР, 1 городской и 62 онкологической больницы г. Москвы с 1960 по 1982 г., а также в ОНЦ им. В. А. Фанарджяна МЗ Армении с 1982 по 1989 г., метастазы в различные органы внебрюшной полости были выявлены у 9 (5,1%) из них. Метастазы гранулезоклеточных опухолей, верифицированные при гистологическом исследовании биопсийного, операционного или некропсийного материала, были обнаружены во влагалище (1), шейке матки (1), большой половой губе на стороне поражения (1), паховых лимфоузлах (2), надключичных лимфоузлах (1), в легких (1), головном мозге и костях черепа (1). У одной же больной на секции были выявлены множественные метастазы в сердце и обеих почках. Подобного наблюдения в доступной литературе мы не встретили. Приводим его подробное описание.

Больная М. (история болезни № 71/1582), 19 лет, девственница, поступила в отделение гинекологии ВОНЦ АМН СССР с жалобами на боль в правом паху, увеличение живота, одышку и сердечную слабость, появившиеся у нее в течение 3 последних месяцев. В клинике у больной был выявлен асцит, произведена его эвакуация (3 л. жидкости светло-желтого цвета). При цитологическом исследовании осадка асцита обнаружены клетки «злокачественного новообразования малодифференцированного типа». Данные гинекологического исследования: тело матки нормальной величины, отклонено влево и кзади; справа над телом пальпируется плотное, бугристое образование неопределенной формы, верхняя граница которого доходит до уровня пупка. Рентгенография органов грудной клетки: легкие, корни, средостение в норме, однако «сердце широко прилежит к диафрагме, пульсация его очень малой амплитуды». Данные ЭКГ: тахикардия (98 сокращений в минуту), резкое снижение вольтажа зубцов.

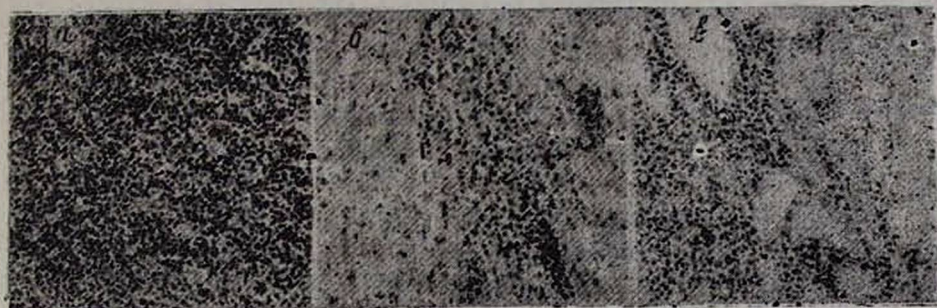
Клинический диагноз: злокачественное новообразование правого яичника.

После 2 курсов химиотерапии (циклофосфаном и ТиоТЭФ-ом в обычном режиме) замедлилось накопление асцита и наступило некоторое улучшение общего состояния. Однако вскоре по окончании химиотерапии у больной появились ноющие боли внизу живота. С подозрением на некроз опухоли она была взята на срочную операцию. При ревизии брюшной полости обнаружена опухоль правого яичника причудливой формы, до 20 см в диаметре, белесоватого цвета, плотной консистенции, припаянная к передней брюшной стенке. Диссеминации процесса по брюшной полости не было выявлено. Учитывая тяжесть общего состояния больной (сердечная недостаточность), юный возраст и отсутствие видимых диссеминатов по брюшной полости, было решено ограничить оперативное вмешательство удалением опухоли.

Макропрепарат: плотная белесоватая опухоль размером 20×17×8 см, на разрезе—серого цвета. При гистологическом исследовании обнаружены мелкие клетки округлой формы, сходные с гранулезой фолликулов, с округлыми базофильными ядрами—диффузный «сар-

коматоидный вариант гранулезоклеточной опухоли с очагами некроза (рис. а).

Выраженная сердечная слабость и нарастающие явления сердечно-сосудистой и легочной недостаточности в послеоперационном периоде привели к летальному исходу через 2 недели после операции. На секции обнаружено: метастатическое поражение сердца—обсе-



А—гранулезоклеточная опухоль яичника—диффузный (саркоматоидный) вариант; б—местастаз гранулезоклеточной опухоли в сердце, в—в почку. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 160.

нение эпикарда, диффузный рост опухоли по всей поверхности сердца (вес 600,0 г) с прорастанием миокарда (рис. б), сдавлением стволов крупных сосудов («глазурное раковое сердце»); фибриноидный перикардит, расширение полости сердца; застойное полнокровие печени, почек, метастазы опухоли в обе почки (рис. в); двусторонний гидроторакс, асцит; отек легких, состояние после операции удаления правого яичника.

Заключение: смерть больной гранулезоклеточной опухолью правого яичника наступила в послеоперационном периоде от сердечной недостаточности, связанной с массивным метастатическим поражением сердца.

Приведенные выше данные и описанное наблюдение, на наш взгляд, убедительно свидетельствуют о весьма высокой злокачественной потенции гранулезоклеточных опухолей яичников и о возможности их лимфогенного и гематогенного метастазирования в отдаленные органы.

ОНЦ им. В. А. Фанарджяна

Поступила 15/XI 1989 г.

Ռ. Տ. Ազադյան

ԶԱՐԴԱՆՆԵՐԻ ՀԱՏԻՎԱԶՋԱՅԻՆ ՈՒՌՈՒՑՔՆԵՐԻ ՀԵՌԱՎՈՐ ՄԵՏԱՍՏԱԶՆԵՐԸ

Ուսումնասիրությունները կատարվել են 177 հիվանդների մոտ: Որովայնային խոռոչից դուրս տարբեր օրգաններում մետաստազներ են հայտնաբերվել 9-ի մոտ (5,1 %), որոնցից մեկը եղել է սրտում և երիկամներում՝ այն էլ տարածված բնույթի: Հոդվածում մանրամասն նկարագրվում է հենց այդ շատ հազվագյուտ դեպքը:

Remote Metastases of Granulosa Cell Tumors of the Ovaries

As a result of investigation of 177 patients with granulosa cell tumors of the ovaries the metastases to organs out of the abdominal cavity (vagina, cervix uteri, inguinal and supraclavicular lymph nodes, lungs, brain and others) were found in 9 (5,1%) cases. The unique case—metastases to heart and both kidneys in a 19 years old virgin is presented. The conclusion about greatly high potential malignancy of granulosa cell tumors of the ovaries and possibility of their metastasising into remote organs by both lymphogenous and haematogenous ways was drawn.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лившиц М. А. Автореф. канд. дис. Л., 1970. 2. Селицкая С. С. Автореф. докт. дис. М., 1972. 3. Boquot E. Geburtsh. u. Frauenheilk, 1967. 3. 270. 4. Stoll B. A. Med. J. Aust., 1956, 43, 1, 1004. 5. Tighe J. R. Lymphology, 1960, 11, 1, 22.

УДК 616.831—005.1.014.42

С. Г. Сукиасян

«МУЛЬТИИНФАРКТНАЯ ДЕМЕНЦИЯ» И МЕТОД КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В предыдущем сообщении нами была дана оценка и характеристика метода компьютерной томографии (КТ), возможности его применения в психиатрии [3]. Была отмечена роль этого метода в прижизненной верификации патоморфологических изменений мозга при слабоумии, в том числе и сосудистом (атеросклеротическом) [1, 2, 10, 11]. В последние годы делается попытка пересмотреть концепцию атеросклеротического слабоумия с позиций очаговости и множественности поражений мозга в результате нарушений церебрального кровотока [5, 8, 9]. Такая деменция получила название «мультиинфарктной деменции». В этих работах, а также в ряде других проводится обоснование (патоморфологическое или клиническое) новой концепции.

В настоящем исследовании была поставлена задача изучить структурные изменения головного мозга при атеросклеротическом слабоумии, выявляемые методом КТ, и провести клинито-томографические сопоставления с позиций концепции «мультиинфарктной деменции». Клинико-психопатологическое изучение атеросклеротического слабоумия, которое впервые в стране осуществлялось одновременно с томографическим обследованием, представлено нами ранее в отдельном сообщении [4].

Компьютерно-томографическое исследование головного мозга больных атеросклеротическим слабоумием проводилось на аппаратах СТ-1010 (EMI, Англия) и СРТ-1000 М (СССР) без контрастного усиления.