

Для цитирования: Бельская Л.В., Косенок В.К. Уровень сиаловых кислот и имидазольных соединений в слюне больных раком легкого различных гистологических типов. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 84–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-84-91.

For citation: Belskaya L.V., Kosenok V.K. The level of sialic acids and imidazole compounds in the saliva of patients with lung cancer of different histological types. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 84–91. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-84-91.

УРОВЕНЬ СИАЛОВЫХ КИСЛОТ И ИМИДАЗОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СЛЮНЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ

Л.В. Бельская^{1,2}, В.К. Косенок^{1,3}

ООО «ХимСервис», г. Москва, Россия¹

Россия, 143026, г. Москва, тер. Сколково Инновационного Центра, ул. Луговая, 4/2.

E-mail: ludab2005@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Омский государственный технический университет», г. Омск, Россия²

Россия, 644050, г. Омск, пр. Мира, 11. E-mail: ludab2005@mail.ru²

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», г. Омск, Россия³

Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12. E-mail: vic.kos_senok@mail.ru³

Аннотация

В последние годы активно изучается возможность применения известных и новых опухолевых маркеров в первичной и дифференциальной диагностике рака легкого. **Цель исследования** – оценка уровня сиаловых кислот, суммарного содержания имидазольных соединений и серогликоидов в слюне больных раком легкого в зависимости от гистологического типа опухоли. **Материал и методы.** В исследование случай-контроль включены 478 человек, которые были разделены на 3 группы: основную (с диагнозом рак легкого, n=218), группу сравнения (с незлокачественными патологиями легких, n=60) и контрольную группу (условно здоровые, n=200). Всем участникам было проведено анкетирование, биохимическое исследование слюны, гистологическая верификация диагноза. Межгрупповые различия оценены непараметрическим критерием. **Результаты.** Показано, что в норме содержание сиаловых кислот выше, чем при патологиях легких, тогда как концентрация имидазольных веществ и серогликоидов существенно ниже. Снижение уровня сиаловых кислот для группы сравнения составило 43,2 %, для основной группы – 30,5 % ($p_1 \leq 0,001$), причем различия между основной группой и группой сравнения также статистически значимы ($p_2 = 0,043$). Концентрация имидазольных соединений выше как в группе сравнения (32,2 %), так и в основной группе (20,7 %) по сравнению с группой контроля. Также наблюдается тенденция роста уровня серогликоидов в группе сравнения и в основной группе – на 14,0 и 18,6 % соответственно. Статистически значимые уровни сиаловых кислот по сравнению с контрольной группой отмечены у больных немелкоклеточным раком легкого. Концентрация имидазольных соединений значимо выше во всех исследуемых группах, кроме карциноидных новообразований. При данном гистотипе опухолей легкого у больных наблюдаются повышенный уровень сиаловых кислот, близкое к нормальному содержание имидазольных соединений и повышение уровня серогликоидов.

Ключевые слова: слюна, рак легкого, гликопротеины, сиаловые кислоты, гистидин, гистамин.

THE LEVEL OF SIALIC ACIDS AND IMIDAZOLE COMPOUNDS IN THE SALIVA OF PATIENTS WITH LUNG CANCER OF DIFFERENT HISTOLOGICAL TYPES

L.V. Belskaya^{1,2}, V.K. Kosenok^{1,3}

ChemService, Moscow, Russia¹

4/2, Lugovaya Street, Skolkovo Innovation Center-143026, Russia. E-mail: ludab2005@mail.ru¹

Omsk State Medical University, Omsk, Russia²

11, Prospect Mira, 644050-Omsk, Russia. E-mail: ludab2005@mail.ru²

Omsk State Medical University, Omsk, Russia³

12, Lenin Street, 644099-Omsk. E-mail: victorkosenok@gmail.com³

Abstract

In recent years, the possibility of using known and new tumor markers in primary and differential diagnosis of lung cancer has been actively studied. **The purpose of the study** was to study the level of sialic acids, the total content of imidazole compounds and seromucoids in the saliva of patients with lung cancer, depending on the histological type of tumor. **Material and Methods.** Total of 478 people took part in the case-control study. They were divided into 3 groups: the main group (lung cancer, n=218), the comparison group (non-malignant lung pathologies, n=60) and the control group (conditionally healthy, n=200). **Results.** Patients with non-malignant lung pathologies exhibited increased levels of imidazole compounds and seromucoids and decreased levels of sialic acids. A statistically significant decrease in the level of sialic acids was observed in patients with non-small cell lung cancer. The concentration of imidazole compounds was significantly higher in all study groups, except for carcinoid tumors. The nature of the changes in the studied parameters were ambiguous and depended on both the histological type of the tumor and the stage of the disease, including the presence / absence of distant and regional metastasis.

Key words: saliva, lung cancer, glycoproteins, sialic acids, histidine, histamine.

Рак легкого остается актуальной проблемой онкологии. Он является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью и основной причиной смерти от онкологических заболеваний [1, 2]. Активно изучается возможность применения известных и новых опухолевых маркеров в первичной и дифференциальной диагностике рака легкого. Ряд исследователей указывают на возможность использования для этих целей гликопротеинов [3], в том числе серогликоидов и сиаловых кислот [4], а также имидазольных соединений [5]. В подавляющем большинстве исследований, посвященных изучению данных параметров, в качестве материала используют сыворотку крови, тогда как, на наш взгляд, перспективным является применение для этих целей слюны человека [6]. Исследование слюны имеет преимущества по сравнению с анализом венозной или капиллярной крови, что обусловлено неинвазивностью сбора материала [7, 8]. При этом слюна адекватно отражает биохимический статус и физиологическое состояние человека, что позволяет использовать ее как в клинической лабораторной диагностике, так и в научных целях [9, 10].

Смешанная слюна представляет собой вязкую жидкость, большую часть органических соединений которой составляют гликопротеины, представленные в основном муцином. Гликопротеины – сложные белки, содержащие до 80 % углеводов (N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин, галактоза, фукоза, манноза и нейраминовая кислота). Присутствие сиаловых кислот, обычно N-ацетилнейраминовой, и/или сульфатных остатков придает отрицательный заряд молекуле гликопротеина. Существует обширная статистика, показывающая связь между нарушениями гликолизирования и развитием онкопатологии [11]. Общее содержание серогликоидов, как наиболее лабильной фракции гликопротеинов, отражает протекание воспалительных и некробиотических процессов, в том числе при злокачественных опухолях.

Имидазольные производные включают аминокислоту гистидин и ее метаболиты (гистамин, урোকаниловая кислота и др.). Процессы малигнизации вызывают значительные изменения катаболизма гистидина. В результате внутримолекулярного дезаминирования из гистидина под действием ферментов гистидазы и урোকаниназы образуется урোকаниновая кислота. Известно, что при злокачественных опухолях различной локализации происходит уменьшение синтеза ферментов вплоть до почти полного его подавления. В связи с этим синтез урোকаниновой кислоты также подавляется. Однако уровень эндогенного гистамина возрастает как в плазме крови, так и в самой опухолевой ткани [12]. Получены свидетельства секреции опухолевыми клетками гистамина, а также фермента, метаболизирующего гистамин, – гистаминазы [13]. Предполагают, что повышение активности гистаминазы в опухоли способствует изменению метаболизма полиаминов и образованию активных форм кислорода, участвующих в канцерогенезе [14]. Гистамин участвует в процессах воспаления и репарации, увеличивая проницаемость сосудов, запуская цитокиновый каскад и активируя клеток иммунной системы, стимулируя ангиогенез. В онкогенезе он может стимулировать процессы пролиферации и ангиогенеза, увеличивая скорость роста опухоли [15]. Считается, что при онкологических процессах, в том числе при раке легкого, уровень гистамина является параметром для мониторинга заболевания [16].

Целью исследования являлось изучение уровня сиаловых кислот, суммарного содержания имидазольных соединений и серогликоидов в слюне больных раком легкого в зависимости от гистологического типа опухоли.

Материал и методы

В исследование включены 278 пациентов Клинического онкологического диспансера г. Омска мужского пола и 200 практически здоровых муж-

Таблица 1

Содержание гликопротеинов и имидазольных веществ в слюне в сравниваемых группах

Показатель	Контрольная группа (n=200)	Группа сравнения (n=60)	Основная группа (n=218)
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,220 [0,146; 0,317]	0,125 [0,079; 0,225] $p_1 \leq 0,001$	0,153 [0,092; 0,244] $p_1 \leq 0,001$, $p_2 = 0,043$
Имидазольные соединения, ммоль/л	0,270 [0,172; 0,361]	0,357 [0,197; 0,554] $p_1 = 0,002$	0,326 [0,212; 0,501] $p_1 \leq 0,001$
Серогликоиды, у.е.	0,086 [0,057; 0,122]	0,098 [0,056; 0,144]	0,102 [0,057; 0,160] $p_1 = 0,048$

Примечание: p_1 – различия статистически значимы по сравнению с показателями контрольной группы; p_2 – различия статистически значимы по сравнению с показателями группы сравнения.

чин, выбранных в качестве контрольной группы. Основная группа включала 218 больных раком легкого различного гистотипа (аденокарцинома (АК) – 93, плоскоклеточный рак (ПРЛ) – 85, мелкоклеточный рак (МРЛ) – 22, смешанный рак – 10, карциноид – 8); группа сравнения – 60 больных с незлокачественной легочной патологией, из них 20 – с туберкулезом легких, 28 – с гамартомой, 12 – с саркоидозом легких. В основной группе средний возраст больных составил $58,5 \pm 0,9$ года, в группе сравнения – $56,0 \pm 2,1$ года, в контрольной группе – $49,4 \pm 4,7$ года.

Группы обследуемых были сформированы согласно правилам проведения клинических испытаний после получения информированного согласия. Критерии включения в исследование: возраст 30–70 лет, отсутствие специального лечения на момент проведения исследования, отсутствие признаков активной инфекции (включая гнойные процессы), проведение санации полости рта. У всех пациентов до начала лечения проводили забор слюны в объеме 1 мл, во всех образцах определяли концентрацию сиаловых кислот, имидазольных соединений и серогликоидов [17].

Статистический анализ выполнен при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и пакета R (версия 3.2.3) непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна – Уитни. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей [LQ; UQ]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На первоначальном этапе исследования было проведено определение нормального содержания сиаловых кислот, имидазольных соединений и серогликоидов в слюне (табл. 1). Показано, что в норме содержание сиаловых кислот выше, чем при патологиях легких, тогда как концентрация имидазольных веществ и серогликоидов существенно ниже. Снижение уровня сиаловых кислот в группы сравнения составило 43,2 %, в основной группе – 30,5 % ($p_1 < 0,001$), причем различия между

основной группой и группой сравнения также статистически значимы ($p_2 = 0,043$). Концентрация имидазольных соединений выше как в группе сравнения (32,2 %), так и в основной группе (20,7 %) по сравнению с контролем. Динамика уровня серогликоидов менее выражена, однако наблюдается тенденция роста данного показателя в группе сравнения и основной группе – на 14,0 и 18,6 % соответственно.

Группа больных раком легкого неоднородна, поскольку объединяет несколько гистологических типов опухолей, из них большинство (~85 %) составляют аденокарцинома и плоскоклеточный рак. На следующем этапе исследования проведено определение содержания гликопротеинов и имидазольных веществ в слюне больных раком легкого различных гистологических типов (табл. 2). Статистически значимые отличия уровня сиаловых кислот по сравнению с контрольной группой отмечены для АК, ПРЛ и смешанного (АК + ПРЛ) рака легкого. Концентрация имидазольных соединений была значимо выше во всех исследуемых подгруппах, кроме пациентов с карциноидными новообразованиями. При данном гистотипе опухолей легкого у больных наблюдался повышенный уровень сиаловых кислот, близкое к нормальному содержание имидазольных соединений и повышенный уровень серогликоидов (табл. 2).

Дополнительно были рассчитаны коэффициенты корреляции по Спирмену между определяемыми параметрами для каждой из сравниваемых групп. Подтверждена слабая положительная корреляционная связь между содержанием сиаловых кислот и серогликоидов в слюне контрольной группы ($r = 0,1820$, $p < 0,05$). Данная связь усиливается в группе сравнения ($r = 0,4230$). Пациенты с ПРЛ занимают промежуточное положение ($r = 0,2626$), тогда как у больных с АК и МРЛ наблюдается усиление корреляционного взаимодействия ($r = 0,4969$ и $r = 0,5609$ соответственно). У пациентов с АК наблюдается также слабая отрицательная корреляция между содержанием имидазольных соединений и серогликоидов ($r = -0,2677$), однако при МРЛ это взаимодействие становится положительным ($r = 0,4906$).

Таблица 2

Содержание гликопротеинов и имидазольных веществ в слюне в зависимости от гистотипа рака легкого

Показатель	АК (1), n=93	ПРЛ (2), n=85	МРЛ (3), n=22	АК+ПРЛ (4), n=10	Карциноид (5), n=8
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,134	0,171	0,201	0,131	0,336
	[0,098; 0,226]	[0,087; 0,250]	[0,082; 0,366]	[0,104; 0,146]	[0,238; 0,372]
	p≤0,001	p≤0,001		p=0,010	p ₁₋₅ =0,013, p ₂₋₅ =0,017, p ₄₋₅ =0,009
Имидазольные соединения, ммоль/л	0,357	0,303	0,372	0,368	0,296
	[0,220; 0,516]	[0,212; 0,516]	[0,273; 0,615]	[0,167; 0,584]	[0,106; 0,319]
	p≤0,001	p=0,023	p=0,002	p≤0,001	
Серогликоиды, у.е.	0,093	0,099	0,105	0,083	0,151
	[0,046; 0,152]	[0,063; 0,160]	[0,053; 0,181]	[0,046; 0,094]	[0,106; 0,184]
					p=0,045, p ₄₋₅ =0,038

Примечание: p – различия статистически значимы по сравнению с показателями контрольной группы.

На следующем этапе была изучена динамика уровня гликопротеинов и имидазольных соединений в слюне в зависимости от распространенности опухоли. Поскольку пациентов с диагнозом МРЛ было недостаточно для разбиения по стадиям, то в дальнейшем рассматриваются только группы пациентов с АК и ПРЛ (табл. 3). Отмечена тенденция нелинейного изменения уровня сиаловых кислот, их содержание растет по мере увеличения распространенности процесса, при этом наблюдаются локальные максимумы и минимумы, соответствующие стадиям Т2N0–3M0 и Т4N0–3M0 соответственно. Для уровня имидазольных соединений видна тенденция монотонного увеличения вплоть до стадии Т4N0–3M0, при наличии отдаленных метастазов данный показатель снижается как при АК, так и при ПРЛ. Уровень серогликоидов нелинейно возрастает, существенные отличия наблюдаются при наличии метастазов в легких, при этом концентрация серогликоидов в слюне пациентов с ПРЛ в 1,7 раза выше, чем с АК.

Одним из прогностически важных факторов, определяющих показатели выживаемости, является выраженность лимфогенного метастазирования. Показано, что характер изменения отдельных параметров существенно отличается для АК и ПРЛ (табл. 4). Уровень сиаловых кислот максимален у больных АК с N1 и при большем поражении лимфоузлов снижается, тогда как при ПРЛ с аналогичной лимфогенной распространенностью этот показатель кислот минимален и в дальнейшем повышается до первоначальных значений. Как для АК, так и для ПРЛ характерно нарастание уровня имидазольных соединений, и снижение концентрации серогликоидов наблюдается по мере перехода от N0 к N3.

Обсуждение

Полученные результаты показывают, что на фоне как доброкачественных изменений, так

и злокачественных новообразований в легких происходит увеличение суммарного содержания имидазольных соединений. Причем этот процесс одинаково выражен для большинства гистологических форм рака легкого, за исключением карциноидных опухолей. В зависимости от распространенности процесса как при АК, так и при ПРЛ наблюдается равномерный рост уровня имидазольных веществ до стадии Т4N0–3M0. Следует учесть, что на ранних стадиях заболевания для этих гистотипов рака легкого характерен более низкий уровень имидазольных веществ, чем в норме: для АК – на 27,0 %, для ПРЛ – на 15,6 %. При АК стадии Т2N0–3M0 и при ПРЛ стадии Т2–3N0–3M0 уровень имидазольных соединений близок к нормальному, для стадий Т3–4N0–3M0–1 характерен максимум этого показателя, однако на фоне метастатического поражения легких содержание производных гистидина снижается: при АК – на 25,1 %, при ПРЛ – на 29,6 %. По-видимому, на начальных стадиях заболевания включены резервы имидазольных соединений, а активный рост опухоли способствует увеличению секреции гистамина, однако на фоне некроза опухолевой ткани и возникновения новых очагов в легких секреция гистамина несколько снижается [18]. При отсутствии регионарного метастазирования содержание имидазольных соединений соответствует норме, однако при метастатическом поражении лимфоузлов их уровень существенно повышается, причем при N3 уровень производных гистидина существенно возрастает по сравнению с N0: для АК – на 91,9 %, для ПРЛ – на 81,3 %.

Интересным является сопоставление описанных выше изменений с динамикой содержания гликопротеинов, в частности сиаловых кислот. В норме концентрация сиаловых кислот максимальна, при патологии легких наблюдается ее уменьшение. Причем, как и в случае имидазольных производных, максимальное отклонение от нормы

Таблица 3

Содержание гликопротеинов и имидазольных веществ у больных раком легкого в зависимости от гистотипа и стадии опухоли

Аденокарцинома	Стадия по классификации TNM				
	T1N0–3M0 (1), n=7	T2N0–3M0 (2), n=44	T3N0–3M0 (3), n=9	T4N0–3M0 (4), n=12	T1–4N0–3M1 (5), n=21
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,128 [0,107; 0,189]	0,140 [0,095; 0,226]	0,122 [0,061; 0,153]	0,281 [0,095; 0,409]	0,101 [0,061; 0,183]
Имидазольные соединения, ммоль/л	0,197 [0,175; 0,744]	0,285 [0,167; 0,436]	0,395 [0,220; 0,554]	0,486 [0,300; 0,535]	0,364 [0,266; 0,516]
		p ₂₋₄ =0,010		p ₂₋₄ =0,010	
Серогликоиды, у.е.	0,139 [0,065; 0,166]	0,103 [0,071; 0,163]	0,115 [0,042; 0,149]	0,097 [0,054; 0,127]	0,061 [0,028; 0,137]
Плоскоклеточный рак легкого	Стадия по классификации TNM				
	T1N0–3M0 (1), n=4	T2N0–3M0 (2), n=28	T3N0–3M0 (3), n=22	T4N0–3M0 (4), n=11	T1–4N0–3M1 (5), n=20
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,098 [0,070; 0,244]	0,207 [0,153; 0,305]	0,130 [0,079; 0,232]	0,235 [0,061; 0,262]	0,165 [0,098; 0,232]
		p ₂₋₃ =0,041	p ₂₋₃ =0,041		
Имидазольные соединения, ммоль/л	0,228 [0,212; 0,228]	0,269 [0,159; 0,448]	0,285 [0,212; 0,448]	0,463 [0,311; 0,596]	0,326 [0,152; 0,486]
		p ₂₋₄ =0,049		p ₂₋₄ =0,049	
Серогликоиды, у.е.	0,102 [0,093; 0,151]	0,112 [0,065; 0,228]	0,103 [0,053; 0,119]	0,125 [0,076; 0,174]	0,104 [0,051; 0,159]

Примечание: p – различия статистически значимые.

характерно для группы сравнения. Можно предположить, что данные биохимические параметры характеризуют наличие/отсутствие патологии легких в целом. Тем не менее различия по уровню сиаловых кислот между основной группой (рак легкого) и группой сравнения (неопухольная патология) статистически значимы. При сопоставлении различных гистотипов рака легкого можно отметить значительно более низкий уровень сиаловых кислот при АК и смешанном раке, средний – при ПРЛ, тогда как при МРЛ содержание сиаловых кислот не отличается от нормального, при карциноидных опухолях – значимо выше (табл. 2). Сходное повышение уровня сиаловых кислот при МРЛ и карциноиде объясняется тем, что они относятся к образованиям одного гистогенеза – нейроэндокринным опухолям. Однако карциноиды легких являются достаточно редкими новообразованиями, поэтому значительно более высокий уровень сиаловых кислот может быть связан с недостаточно представительной выборкой (n=8).

В литературе имеются противоречивые данные, согласно которым содержание сиаловых кислот в крови больных раком легкого значимо превышает аналогичные показатели у здоровых доноров, а также у пациентов с неопухольными заболеваниями легких [19]. Однако значимых отличий уровня сиаловых кислот в крови и жидкости бронхально-го лаважа у пациентов с раком легкого и неопухоль-

выми заболеваниями не найдено [20]. Увеличение уровня сиаловых кислот в крови при раке легкого положительно коррелирует с метастазированием данной опухоли [21]. Известно, что содержание сиаловых кислот связано с уровнем острофазовых белков, в частности α -1 кислого гликопротеина, концентрация которого может возрастать при любом патологическом процессе [22]. Большая часть молекулы α -1 кислого гликопротеина представлена углеводным компонентом, характеризующимся наличием концевых N-ацетилнейраминовых остатков – сиаловых кислот. Повышенная сиалированность углеводных цепей способствует маскировке гликановых антигенных детерминант при онкологических процессах [23]. Уменьшение количества концевых N-ацетилнейраминовых остатков обуславливает появление свободных сиаловых кислот в крови. В норме, как правило, в свободном виде сиаловые кислоты встречаются в незначительном количестве [24]. Общий уровень сиаловых кислот является суммой двух фракций: связанных с гликоконъюгатами и свободно циркулирующих в кровотоке, его определение дает полную информацию об активности процессов сиалирования и десиалирования белков в организме. Показана отрицательная корреляционная связь между концентрацией сиаловых кислот и α -1 кислого гликопротеина при миелолипролиферативных заболеваниях, которая отсутствует в норме

Таблица 4

Содержание гликопротеинов и имидазольных веществ в слюне у больных раком легкого в зависимости от лимфогенной распространенности опухоли

Аденокарцинома	Критерий N			
	N0 (n=31)	N1 (n=28)	N2 (n=20)	N3 (n=14)
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,156 [0,104; 0,238]	0,183 [0,095; 0,220]	0,122 [0,098; 0,201]	0,101 [0,037; 0,183]
Имидазольные соединения, ммоль/л	0,273 [0,175; 0,463]	0,406 [0,212; 0,455]	0,368 [0,266; 0,637]	0,524 [0,372; 0,683]
		p=0,003	p=0,042	p≤0,001
Серогликоиды, у.е.	0,104 [0,086; 0,166]	0,086 [0,058; 0,124]	0,075 [0,040; 0,139]	0,041 [0,023; 0,203]
Плоскоклеточный рак легкого	Критерий N			
	N0 (n=30)	N1 (n=14)	N2 (n=31)	N3 (n=10)
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,168 [0,088; 0,305]	0,101 [0,085; 0,232]	0,189 [0,089; 0,262]	0,171 [0,107; 0,232]
Имидазольные соединения, ммоль/л	0,247 [0,175; 0,448]	0,322 [0,220; 0,524]	0,349 [0,250; 0,516]	0,448 [0,197; 0,827]
	0,121 [0,081; 0,177]	0,101 [0,066; 0,149]	0,065 [0,041; 0,121]	0,045 [0,040; 0,066]
Серогликоиды, у.е.			p=0,044	p=0,012

Примечание: p – различия статистически значимы по сравнению с показателями у больных с N0 для соответствующего гистологического типа рака легкого.

[25]. Известно, что нарушенное гликолизирование раковых клеток, в частности повышенный уровень сиалирования клеточных мембран, связано с процессом малигнизации, с инвазивным и метастатическим потенциалом [26]. Установлено, что десиалирование опухолевых клеток снижает их потенциал роста, делая их более уязвимыми для клеток иммунной системы.

Однако в отличие от крови, где наблюдается увеличение уровня сиаловых кислот на фоне опухоли, в слюне наблюдаются противоположные изменения – уменьшение содержания сиаловых кислот. По-видимому, это обусловлено спецификой данной биологической жидкости, в частности высоким содержанием муцина. Вероятно, в норме преобладают сиаломуцины слюны, тогда как при патологии легких секреторируются нейтральные и кислые муцины [11], при этом опухолевые клетки интенсивно связывают сиаловые кислоты [27], в результате уровень свободных сиаловых кислот в слюне в норме существенно выше, чем при раке легкого.

Как в случае АК, так и ПРЛ наблюдается сходная динамика концентрации сиаловых кислот: максимальное падение относительно нормы на I стадии, затем активный рост на стадии T2N0–3M0, наиболее ярко выраженный для ПРЛ. Вероятно, на начальной стадии развития опухоли опухолевые клетки интенсивно связывают сиаловые кислоты. Уровень свободных сиаловых кислот в слюне падает, однако на фоне снижения защитных механизмов уровень сиаловых кислот возрастает

и стабилизируется вплоть до стадии T3N0–3M0. При дальнейшем прогрессировании заболевания наблюдается резкое увеличение уровня свободных сиаловых кислот в слюне, которое несколько уменьшается в случае появления метастатического поражения легких. Интересная ситуация складывается при рассмотрении процесса регионарного метастазирования. Существует локальный максимум концентрации сиаловых кислот, соответствующий поражению перибронхиальных и/или лимфатических узлов корня лёгкого (N1), для АК, при аналогичной лимфогенной распространенности у больных с ПРЛ уровень сиаловых кислот минимален.

Доказано, что гистологический тип во многом определяет скорость роста опухоли и процессы метастазирования [28]. При этом учитываются как особенности метаболизма клеток опухолевой ткани, так и реактивность иммунной системы [29]. Установлено, что у больных ПРЛ и АК наблюдается сходное снижение концентрации Т-лимфоцитов и Т-хелперов при повышении содержания В-лимфоцитов [30]. Однако содержание натуральных киллерных клеток в периферической крови повышается только у больных ПРЛ, что позволяет предположить более выраженную интенсивность иммунных процессов в лимфоузлах. Таким образом, для АК характерен более низкий уровень сиаловых кислот как в среднем, так в динамике заболевания, что может быть связано с менее выраженными процессами десиалирования клеточных мембран, более высокой скоростью

роста и метастатическим потенциалом, тогда как для ПРЛ уровень сиаловых кислот выше, что может свидетельствовать о меньшей скорости роста и более низком метастатическом потенциале. Снижение концентрации сиаловых кислот на фоне ПРЛ при регионарном метастазировании может являться результатом иммунного ответа, тогда как для АК подобного эффекта не наблюдается. При отдаленном метастазировании для АК сохраняются меньшее содержание свободных сиаловых кислот и более высокий уровень имидазольных производных. Для ПРЛ при отдаленном метастазировании уровень сиаловых кислот выше, а имидазольных веществ ниже, чем для АК.

Уровень серогликоидов у пациентов основной группы значимо выше, чем в группах контроля и сравнения. При этом основной вклад вносят нейроэндокринные опухоли (МРЛ, карциноид), при которых уровень серогликоидов максимален, что связано с продукцией этими новообразованиями биогенных аминов и активацией симпатико-адреналовой системы [31]. В динамике уровень серогликоидов снижается для АК и остается практически постоянным для ПРЛ. При сравнении с динамикой концентрации имидазольных

производных видно, что для АК изменения разнонаправлены. Это подтверждается наличием отрицательной корреляционной связи ($r = -0,2677$, $p < 0,05$). По-видимому, более высокое содержание производных гистидина на каждом этапе болезни обусловлено в случае АК преобладанием пролиферативных процессов над некробиотическими, тогда как для ПРЛ динамика имидазольных соединений менее выражена, а для серогликоидов вовсе отсутствует. При регионарном метастазировании концентрация серогликоидов изменяется одно-типно для ПРЛ и АК.

Заклучение

Таким образом, гликопротеины и имидазольные производные принимают значительное участие в метаболических процессах при канцерогенезе, поэтому определение их содержания в слюне имеет важное прогностическое значение. Характер изменения исследуемых параметров неоднозначный и зависит как от гистологического типа опухоли, так и от стадии заболевания. Полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания и мониторинга процесса лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака легкого. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010; 21 (3): 3–13. [Mukeria A.F., Zaridze D.G. Lung cancer epidemiology and prevention. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer. 2010; 21 (3): 3–13. (in Russian)].
2. Нидюлин В.А., Эрдниева Б.В. Об эпидемиологии рака легких. Медицинский вестник Башкортостана. 2009; 4 (1): 66–71. [Nidyulin V.A., Erdnieva B.V. About epidemiology of carcinoma of lungs. Bashkortostan Medical Journal. 2009; 4 (1): 66–71. (in Russian)].
3. Tran T.T., Nguyen T.M.P., Nguyen B.N., Phan V.C. Changes of Serum Glycoproteins in Lung Cancer Patients. J Proteom Bioinformat. 2008; 1: 11–16.
4. Shamberger R.J. Serum sialic acid in normal and cancer patients. J Clin Chem Clin Biochem. 1984 Oct; 22 (10): 647–51.
5. Bowrey P.F., King J., Magarey C., Schwartz P., Marr P., Bolton E., Morris D.L. Histamine, mast cells and tumor cell proliferation in breast cancer: does preoperative cimetidine administration have an effect? Br J Cancer. 2000; 82 (1): 167–70. doi: 10.1054/bjoc.1999.0895.
6. Wong D.T. Salivary Diagnostics. Wiley-Blackwell, 2008. 320.
7. Malathi N., Mythili S., Vasanthi H.R. Salivary Diagnostics: A Brief Review. ISRN Dent. 2014 Jan 29; 2014: 158786. doi: 10.1155/2014/158786.
8. Miller C.S., Foley J.D., Bailey A.L., Campell C.L., Humphries R.L., Christodoulides N., Floriano P.N., Simmons G., Bhagwandin B., Jacobson J.W., Redding S.W., Ebersole J.L., McDevitt J.T. Current developments in salivary diagnostics. Biomark Med. 2010; 4 (1): 171–89.
9. Arunkumar S., Arunkumar J.S., Krishna N.B., Shakunthala G.K. Developments in diagnostic applications of saliva in oral and systemic diseases: A comprehensive review. J Sci Innov Res. 2014; 3 (3): 372–87.
10. Nunes L.A., Mussavira S., Bindhu O.S. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. Biochem Med (Zagreb). 2015 Jun 5; 25 (2): 177–92. doi: 10.11613/BM.2015.018.
11. Мозильная Г.М., Дурлештер В.М., Мозильная В.Л., Игнатенко В.В. Муцины в оценке биологического потенциала опухоли. Кубанский научный медицинский вестник. 2014; 146 (4): 88–92. [Mogilnaja G.M., Durlshter V.M., Mogilnaja V.L., Ignatenko V.V. Mucins in assessment of tumoral biopotential. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2014; 146 (4): 88–92. (in Russian)].
12. Сперанский В.В., Алексин Е.К., Петрова И.В., Алексин В.Е. О роли гистамина и антигистаминных препаратов в онкогенезе. Медицинский вестник Башкортостана. 2010; 5(4): 151–56. [Speransky V.V., Alyekhin Ye.K., Petrova I.V., Alyekhin V.Ye. The role of histamine and antihistamine drugs in oncogenesis. 2010; 5 (4): 151–56. (in Russian)].
13. Флеминг М.В., Климов В.В., Чердынцева Н.В. О взаимовлиянии аллергических реакций и злокачественных процессов. Сибирский онкологический журнал. 2005; 1: 96–101. [Fleming M.V., Klimov V.V., Cherdyntseva N.V. On the mutual influence of allergic reactions and malignant processes. Siberian Journal of Oncology. 2005; 1: 96–101. (in Russian)].
14. Keskinige A., Elgun S., Yitmaz E. Possible implications of arginase and diamine oxidase in prostatic carcinoma. Cancer Detect. Prev. 2001; 25 (1): 76–9.
15. Манина И.В., Перетолчина Н.М., Сапрыкина Н.С., Козлов А.М., Михайлова И.Н., Жордания К.И., Барышников А.Ю. Перспективы применения антагониста H2-гистаминовых рецепторов (циметидина) в качестве адъюванта биотерапии меланомы. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010; 4: 42–51. [Manina I.V., Peretolchina N.M., Saprikina N.S., Kozlov A.M., Mikhaylova I.N., Jordanya K.I., Barishnikov A.Y. Prospects of using antagonist histamine 42-receptor (cimetidine) as adjuvant for melanoma biotherapy treatment. Immunopathology, Allergology, Infectology. 2010; 4: 42–51. (in Russian)].
16. Faverio F., Guzzetti A., Mereghetti A., Jemoli R. Hiperhistaminemia nelle neoplasie della mammilla. Chir Ital. 1982; 34 (5): 727–34.
17. Бельская Л.В., Сарф Е.А., Косенок В.К. Биохимия слюны: методы исследования. Омск, 2015. 70. [Belskaya L.V., Sarf E.A., Kosenok V.K. Biochemistry of saliva: research methods. Omsk, 2015. 70. (in Russian)].
18. Stoyanov E., Uddin M., Mankuta D., Dubinett S.M., Levi-Schaffer F. Mast cells and histamine enhance the proliferation of non-small cell lung cancer cells. Lung Cancer. 2012 Jan; 75 (1): 38–44. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.05.029.
19. Хайленко В.А., Давыдов М.И., Новиков А.М., Сперанский Д.Л. Клиническое значение определения сиаловых кислот у больных раком легкого. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 1991; 2 (1): 25–27. [Khailihiko V.A., Davidov M.I., Novikov A.M., Speransky D.L. Clinical value of sialic acids in lung cancer patients. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer. 1991; 2 (1): 25–27. (in Russian)].
20. Isitmangil T., Isitmangil G., Budak Y., Aydilek R., Celenk M.K. Comparison of serum and bronchoalveolar lavage fluid sialic acid level between malignant and benign lung diseases. Pulm Med. 2001; 1: 1–5.
21. Chen S., Fukuda M. Cell type-specific roles of carbohydrates in tumor metastasis. Methods in enzymology. 2066; 416: 371–380.
22. Parkash A., Singla P., Seth M., Agarwal H.K. Study of serum total sialic acid level and its correlation with atherogenic index in cases of acute myocardial infarction. Int J Pharma Bio Science. 2011; 2: 8–14.
23. Vedralova E., Borovansky J. Evolution of serum sialic acid fraction as markers for malignant melanoma. Ann Clin Labor Sci. 2003; 33: 156–59.

24. Bragava N.V. Glycoproteins and glycolipids. Med Biochem. 2002; 102: 153–71.
25. Маслак А.С., Костюк О.В., Машиёко И.В., Бразалук А.З. Содержание α-1 кислого гликопротеина и сиаловых кислот в биологических жидкостях у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013; 1: 39–41. [Maslak A.S., Kostyuk O.V., Mashejko I.V., Brazaluk A.Z. The content of α-1 acid glycoprotein and sialic acids in biological fluids in patients with chronic myeloproliferative disease. Journal of Grodno State Medical University. 2013; 1: 39–41. (in Russian)].
26. Матвеева О.В., Кочнева Г.В., Нетесов С.В., Оникиенко С.Б., Чумаков П.М. Механизмы онколитического действия парамиксовируса Сендай. Acta Naturae. 2015; 7 (2): 6–17. [Matveeva O.V., Kochneva G.V., Netesov S.V., Onikienko S.B., Chumakov P.M. Mechanisms of oncolysis by paramyxovirus Sendai. Acta Naturae. 2015; 7 (2): 6–16. (in Russian)].
27. Кондратьев Р.Б., Василенко И.В., Гульков Ю.К. Лектино-гистохимическая оценка углеводных детерминант опухолевых клеток основных гистологических типов рака желудка. Патология. 2015; 33 (1): 73–9. [Kondratyuk R.B., Vasilenko I.V., Gulkov Yu.K. Lectin-histochemical assessment of carbohydrate determinants in tumour cells of main histological types of gastric cancer. Pathology. 2015; 33 (1): 73–9. (in Russian)].
28. Nomori H., Watanabe K., Ohtsuka T., Naruke T., Suemasu K., Uno K. The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 127 (4): 1087–92.
29. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nuture Review. 2012; 70 (5): 257–65.
30. Лапешин П.В., Савченко А.А., Дыхно Ю.А., Московских М.Н., Денисов И.Н., Коленчукова О.А. Особенности фенотипического состава лимфоцитов крови и лимфоузлов у больных аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого. Сибирский онкологический журнал. 2005; 2: 34–38. [Lapeshin P.V., Savchenko A.A., Dichno U.A., Moskovskich M.N., Denisov I.N., Kolenchukova O.A. Phenotypic composition of blood lymphocytes and lymph nodes in patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. Siberian Journal of Oncology. 2005; 2: 34–38. (in Russian)].
31. Райхлин Н.Т., Букаева И.А., Смирнова Е.А., Пономарева М.В., Чекини А.К., Павловская А.И., Шабанов М.А. Проллиферативная активность, степень злокачественности и прогноз при карциноидных опухолях легких. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2012; 23 (4): 17–24. [Raykhlin N.T., Bukaeva I.A., Smirnova E.A., Ponomareva M.V., Chekini A.K., Pavlovskaya A.I., Shabanov M.A. Pulmonary carcoid: proliferative activity, grade and prognosis. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer. 2012; 23 (4): 17–24. (in Russian)].

Поступила/Received 09.10.17
Принята в печать/Accepted 03.07.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бельская Людмила Владимировна, кандидат химических наук, доцент кафедры химической технологии и биотехнологии, Омский государственный технический университет (г. Омск, Россия). E-mail: ludab2005@mail.ru. SPIN-код (РИНЦ): 4189-7899. ORCID: 0000-0002-6147-4854.

Косенок Виктор Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой терапии, Омский государственный медицинский университет (г. Омск, Россия). E-mail: vic.kos_senok@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2072-2460. SPIN-код (РИНЦ): 4578-1551.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Lyudmila V. Belskaya, PhD, Associate Professor, Department of Chemical Technology and Biotechnology, Omsk State Medical University; ChemService Ltd (Omsk, Russia). E-mail: ludab2005@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6147-4854.

Viktor K. Kosenok, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Oncology Department with the Course of Radiation Therapy, Omsk State Medical University (Omsk, Russia). E-mail: victorkosenok@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2072-2460.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.