

СИАЛОВЫЕ КИСЛОТЫ СЛЮНЫ В ПЕРВИЧНОЙ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО

DOI: 10.17691/stm2018.10.2.12

УДК 616.24–006.6–078

Поступила 7.10.2017 г.

Л.В. Бельская, к.х.н., доцент кафедры химической технологии и биотехнологии¹;В.К. Косенок, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии с курсом лучевой терапии²;Zh. Massard, MD, Professor, Head of the Department of Thoracic Surgery and Transplantology³¹Омский государственный технический университет, Омск, 644050, Проспект Мира, 11;²Омский государственный медицинский университет, Омск, 644099, ул. Ленина, 12;³Strasbourg University Hospital, 1 Hospital Square, BP 426, Strasbourg, 67091, France

Цель исследования — определение возможности использования уровня сиаловых кислот в слюне в качестве маркера в первичной и дифференциальной диагностике рака легкого.

Материалы и методы. В исследование включены 1903 человека, которые были разделены на группы: основную (рак легкого, n=337, и незлокачественные патологии легких, n=108); группу сравнения (другие виды онкологических заболеваний, n=1033) и контрольную (условно здоровые, n=425). Всем участникам были проведены анкетирование, биохимическое исследование слюны, гистологическая верификация диагноза. Уровень сиаловых кислот и содержание муцина в слюне определены спектрофотометрически.

Результаты. Установлено, что средний уровень сиаловых кислот в контрольной группе (0,270±0,037 ммоль/л) существенно выше, чем на фоне рака легкого (0,138±0,006 ммоль/л) и неопухолевых патологий легких (0,148±0,003 ммоль/л). Содержание сиаловых кислот при различных гистологических типах рака легкого статистически значимо не отличается (0,175±0,027 и 0,166±0,024 ммоль/л для плоскоклеточного рака легкого и аденокарциномы соответственно). Отмечено, что при метастатическом поражении легких уровень сиаловых кислот в слюне максимально снижен по сравнению с уровнем у условно здоровых пациентов.

Заключение. Уровень сиаловых кислот в слюне снижается как на фоне рака легкого, так и при неопухолевых патологиях легких, что подтверждает возможность применения этих кислот в качестве маркера для первичной диагностики патологий легких в целом, однако для дифференциальной диагностики заболеваний легких определение только уровня сиаловых кислот является малоинформативным.

Ключевые слова: диагностика рака легкого; биохимия слюны; сиаловые кислоты; муцин; клиническая лабораторная диагностика.

Как цитировать: Bel'skaya L.V., Kosenok V.K., Massard Zh. Sialic acids of saliva in primary and differential diagnosis of lung cancer. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(2): 110–117, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.2.12>

English

Sialic Acids of Saliva in Primary and Differential Diagnosis of Lung Cancer

L.V. Bel'skaya, PhD, Associate Professor, Department of Chemical Technology and Biotechnology¹;V.K. Kosenok, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology with the Course of Radiation Therapy²;Zh. Massard, MD, Professor, Head of the Department of Thoracic Surgery and Transplantology³¹Omsk State Technical University, 11 Prospekt Mira, Omsk, 644050, Russia;²Omsk State Medical University, 12 Lenin St., Omsk, 644099, Russia;³Strasbourg University Hospital, 1 Hospital Square, BP 426, Strasbourg, 67091, France

The aim of the study was to explore the option of using sialic acid of saliva as a marker for primary and differential diagnosis of lung cancer.

Materials and Methods. The study included 1903 subjects divided as follows: the main group (lung cancer, n=337, and non-malignant lung diseases, n=108), the comparison group (other types of oncological diseases, n=1033), and the control group (generally healthy, n=425). All participants filled the medical questionnaires and presented the histological verification of their diagnoses; then they

Для контактов: Бельская Людмила Владимировна, e-mail: ludab2005@mail.ru

underwent biochemical examination of their saliva samples. The level of sialic acids and the content of mucin in the saliva were determined spectrophotometrically.

Results. We found that the average level of sialic acids in the control group (0.270 ± 0.037 mmol/L) was significantly higher than that in lung cancer (0.138 ± 0.006 mmol/L) or non-tumor diseases of the lungs (0.148 ± 0.003 mmol/L). The saliva content of sialic acids did not significantly differ between various histological types of lung cancer (0.175 ± 0.027 and 0.166 ± 0.024 mmol/L for squamous cell lung cancer and adenocarcinoma, respectively). We also noted that in patients with metastatic lung cancer, the level of sialic acids in the saliva was the lowest as compared with the generally healthy subjects.

Conclusion. The level of sialic acids in the saliva decreases both in patients with lung cancer and in patients with non-malignant lung diseases. These results rationalize the option of using this parameter for the primary diagnosis of lung disorders as a whole; however, for the differential diagnosis of various lung diseases, the level of saliva sialic acids is of little value.

Key words: diagnosis of lung cancer; biochemistry of saliva; sialic acids; mucin; clinical laboratory diagnostics.

Введение

Рак легкого (РЛ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью и входит в число основных причин смерти от онкологических заболеваний [1, 2]. Для диагностики РЛ были апробированы и показали свою неэффективность такие методы, как рентгенография грудной клетки и цитологическое исследование мокроты [3]. В настоящее время для его выявления рекомендована низкодозовая компьютерная томография грудной клетки, однако ее применение ограничено возрастной группой — 55–74 года — и целевой аудиторией — заядлые курильщики или отказавшиеся от курения менее 15 лет назад. Большие надежды возлагаются на выявление ранних молекулярных маркеров РЛ (CEA, Cyfra 21-1, CA 72-4 — для аденокарциномы; Cyfra 21-1, SCC, CEA — для плоскоклеточного и крупноклеточного РЛ; ProGRP, HCE, CEA — для мелкоклеточного РЛ) [4, 5]. Однако их использование зачастую ограничивается уточняющей диагностикой, оценкой эффективности лечения, прогнозом течения опухолевого процесса и доклиническим выявлением развития рецидивов, и только в ряде случаев их используют для активного выявления рака. В последние годы широко изучается возможность применения известных и новых опухолевых маркеров в первичной и дифференциальной диагностике РЛ. Еще в конце прошлого века появилась идея использования для этих целей сиаловых кислот [6]. В ряде исследований показана потенциальная применимость определения уровня сиаловых кислот для диагностики колоректального рака [7], рака щитовидной железы [8], предстательной железы [9], яичников [10] и полости рта [11]. Однако тема диагностики РЛ с использованием в качестве маркера сиаловых кислот не разрабатывалась. Следует отметить, что во всех описанных работах уровень сиаловых кислот определяли в крови или тканях, тогда как потенциально более информативно использование для этих целей слюны [12, 13].

Сиаловые (нейраминовые) кислоты являются полифункциональными соединениями, присутствующими во всех тканях и жидкостях организма человека,

однако наибольшее их количество обнаруживается в слюне человека [12, 13]. Как правило, в норме сиаловые кислоты не встречаются в свободном виде, а входят в состав различных углеводсодержащих веществ, таких как гликопротеины (в слюне в основном муцины), гликолипиды и олигосахариды [14, 15]. Гликопротеины — сложные белки, содержащие до 80% углеводов, а именно: N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин, галактозу, фукозу, маннозу и нейраминовою кислоту. Присутствие сиаловых кислот, обычно N-ацетилнейраминовой, и (или) сульфатных остатков придает отрицательный заряд молекуле гликопротеина, что влияет на способность клеток к адгезии. Сиаловые кислоты являются компонентами многих рецепторов клеточных мембран и способны маскировать раковые клетки от распознавания иммунной системой [16]. Существует обширная статистика, показывающая связь между нарушениями процессов сиалирования гликопротеинов и канцерогенезом [14, 17, 18].

Цель исследования — определение возможности использования уровня сиаловых кислот в слюне в качестве маркера в первичной и дифференциальной диагностике рака легкого.

Материалы и методы

В исследовании «случай–контроль» приняли участие 1903 добровольца, из которых сформировали три группы: основную (с патологиями легких), группу сравнения (с другими видами онкологических заболеваний) и контрольную (условно здоровые). Включение в группы происходило параллельно. Всем участникам выполнено биохимическое исследование слюны.

Основная группа включала 445 пациентов с патологиями легких, в том числе 337 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом РЛ (98 женщин, 239 мужчин) и 108 больных — с незлокачественной легочной патологией, из них 7 — с хронической пневмонией, 20 — с туберкулезом легких, 28 — с гамартомой, 10 — с саркоидозом, 24 — с фиброзом и др. Группа больных РЛ дополнительно была разделена на подгруппы по следующим признакам: пол и возраст

пациентов, гистологический тип опухоли (аденокарцинома, плоскоклеточный рак), стадия заболевания по Международной системе TNM.

Группа сравнения включала 1033 пациента с другими видами онкологических заболеваний и состояла из двух подгрупп. В первую вошли 302 пациента мужского пола, в том числе 129 пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) желудочно-кишечного тракта, 59 — с ЗНО мочеполовой системы, 114 — с ЗНО предстательной железы. Вторая состояла из 731 пациентки женского пола, в том числе 400 — с ЗНО тела, шейки матки и яичников, 180 — с ЗНО молочной железы, 118 — с ЗНО желудочно-кишечного тракта, 33 — с ЗНО мочеполовой системы.

Контрольная группа включала 425 условно здоровых пациентов (192 мужчины, 233 женщины), у которых при проведении плановой диспансеризации не было выявлено онкологической патологии.

Группы обследуемых были сформированы согласно правилам проведения клинических испытаний после получения информированного согласия.

В качестве критериев включения рассматривались следующие: возраст пациентов 30–75 лет; отсутствие какого-либо лечения на момент проведения исследования, в том числе хирургического, химиотерапевтического или лучевого; отсутствие признаков активной инфекции (включая гнойные процессы); проведение санации полости рта.

Критерий исключения — отсутствие гистологической верификации диагноза.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено на заседании Комитета по этике Клинического онкологического диспансера.

У всех пациентов до начала лечения проводили забор слюны в количестве 1 мл. Используемый метод определения сиаловых кислот заключался в гидролизе безбелкового фильтрата, в результате чего из состава сиалогликопротеинов выделяли сиаловые кислоты, которые взаимодействуют с уксусной и серной кислотами в условиях повышенной температуры (создаваемой в кипящей водяной бане) и дают окрашенные соединения, изменяющие цвет раствора [19]. В пробирки вносили по 1 мл раствора трихлоруксусной кислоты, 2 мл дистиллированной воды и 0,6 мл слюны. Пробирки после тщательного перемешивания содержимого ставили в кипящую водяную баню на 5 мин, затем охлаждали, центрифугировали при 2000 об./мин для отделения осадка. К надосадочной жидкости добавляли 0,4 мл уксусно-серноокислой смеси, пробы повторно нагревали в кипящей водяной бане в течение 15 мин, охлаждали и добавляли 2 мл дистиллированной воды. После этого измеряли оптическую плотность растворов относительно холостой пробы с зеленым светофильтром (500–560 нм) в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество муцина в слюне определяли спектрофотометрическим методом по разнице концентрации белка в исходном материале и надосадочной жидко-

сти, образующейся после кислотного осаждения муцина. Для этого готовили две опытные пробы: первая содержала слюну и рабочий реагент; вторая — надосадочную жидкость и рабочий реагент; а также стандартную пробу, содержащую водный раствор альбумина с концентрацией 0,25 г/л и рабочий реагент. Также готовили контрольную пробу, содержащую дистиллированную воду и рабочий реагент, который получали смешиванием раствора бромфенолового синего в концентрации 1,2 г/л и буферного раствора (рН=3,0), содержащего 320 ммоль/л лимонной кислоты и 160 ммоль/л натрия фосфата в соотношении 2:23. Содержимое каждой пробы перемешивали и инкубировали 10 мин. Определяли оптическую плотность опытных и стандартной проб относительно контрольной при длине волны 620 нм.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft) и пакета R (версия 3.2.3). Графики плотностей построены при помощи пакета ggplot2 (версия 2.0.0).

Результаты и обсуждение

Определение уровня сиаловых кислот в слюне в норме. На первоначальном этапе исследования было проведено определение нормального содержания сиаловых кислот в слюне. Установлено, что для женщин (средний возраст 45,89±1,59 года) в норме концентрация сиаловых кислот составляет 0,244±0,023 ммоль/л, для мужчин (средний возраст — 41,86±1,53 года) — 0,285±0,025 ммоль/л, что хорошо согласуется с литературными данными, несмотря на отличия в методике определения сиаловых кислот [20].

Установлено, что содержание сиаловых кислот в норме незначительно повышается с возрастом, однако статистически значимых половозрастных отличий не выявлено (табл. 1), что позволяет использовать средние значения в качестве референтных при дальнейших расчетах.

Определение уровня сиаловых кислот при разных видах онкологических заболеваний. Для определения потенциальной возможности применения уровня сиаловых кислот в диагностике рака проведено два исследования среди мужчин и женщин. Сначала сравнение плотности распределения кон-

Т а б л и ц а 1

Половозрастные особенности содержания сиаловых кислот в слюне, ммоль/л

Возраст, лет	Женщины (n=233)	Мужчины (n=192)
40–49	0,226±0,039	0,300±0,033
50–59	0,237±0,040	0,243±0,041
60–69	0,246±0,077	0,258±0,056
Старше 70	0,265±0,083	0,260±0,076

центраций сиаловых кислот выполнено у 624 пациентов мужского пола, включая 192 условно здоровых, 130 пациентов с РЛ, 129 больных с ЗНО желудочно-кишечного тракта, 59 — с ЗНО мочеполовой системы, 114 — со ЗНО предстательной железы (рис. 1).

Установлено, что средние уровни сиаловых кислот в контрольной группе ($0,285 \pm 0,025$ ммоль/л) и в группах пациентов со ЗНО желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и предстательной железы близки ($0,231 \pm 0,021$, $0,231 \pm 0,049$ и $0,236 \pm 0,009$ ммоль/л соответственно), тогда как для РЛ это значение существенно ниже ($0,138 \pm 0,006$ ммоль/л).

Аналогично были обследованы 1014 пациенток женского пола: 233 условно здоровых, 400 — с ЗНО тела, шейки матки и яичников, 180 — с ЗНО молочной железы, 118 — с ЗНО желудочно-кишечного тракта, 50 — с РЛ, 33 — с ЗНО мочеполовой системы. Средняя концентрация сиаловых кислот в контрольной группе составила $0,244 \pm 0,023$ ммоль/л. Отмечен

существенно более низкий уровень сиаловых кислот в группах с РЛ, а также с ЗНО тела, шейки матки и яичников ($0,148 \pm 0,003$ и $0,169 \pm 0,003$ ммоль/л соответственно) (рис. 2). Во всех остальных группах отличий от среднего содержания сиаловых кислот в группе условно здоровых не выявлено.

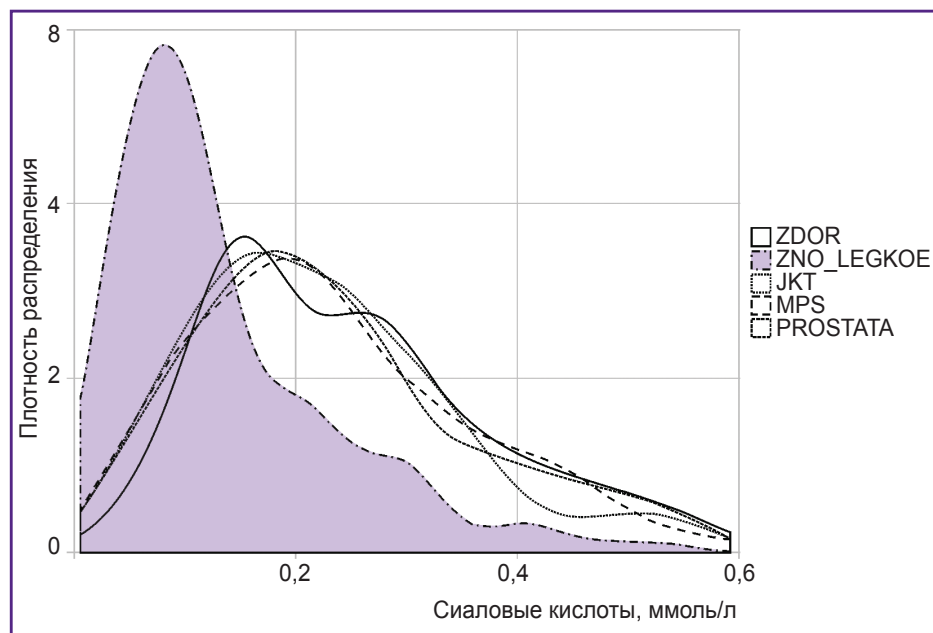


Рис. 1. Плотность распределения концентраций сиаловых кислот в группах условно здоровых мужчин (ZDOR), пациентов мужского пола со злокачественными новообразованиями легкого (ZNO_LEGKOE), желудочно-кишечного тракта (JKT), мочеполовой системы (MPS), предстательной железы (PROSTATA)

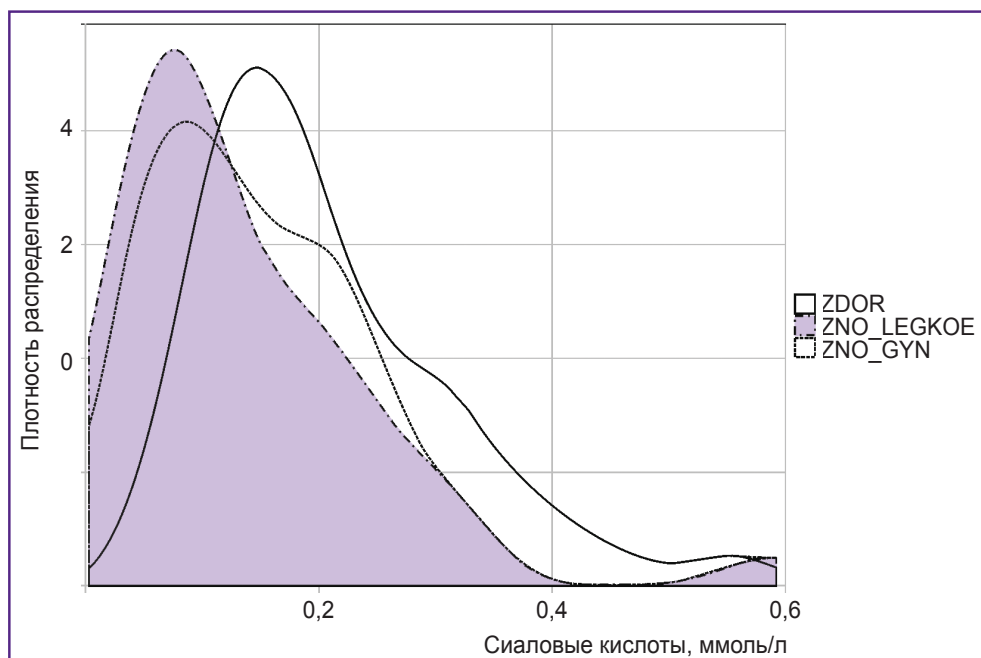


Рис. 2. Плотность распределения концентраций сиаловых кислот в группах условно здоровых женщин (ZDOR), пациенток женского пола со злокачественными новообразованиями легкого (ZNO_LEGKOE), тела, шейки матки и яичников (ZNO_GYN)

На основании полученных результатов была сформулирована научная гипотеза, что для больных РЛ уровень сиаловых кислот статистически значимо отличается от уровня всех остальных групп, включенных в исследование. С этой целью выполнена оценка характера распределения и гомогенности дисперсий в группах. Согласно тесту Шапиро–Уилка, распределение уровня сиаловых кислот не соответствует нормальному ($p < 0,05$). Проведенный тест на гомогенность дисперсий в группах (тест Бартлетта) позволил отклонить гипотезу, что дисперсии гомогенны по группам ($p = 0,00017$). Вследствие этого в дальнейшем были применены непараметрические методы статистики. Результаты тестов Вилкоксона и Манна–Уитни для каждой пары групп показали, что распределение концентрации сиаловых кислот в группе пациентов с РЛ отличается как от контрольной группы, так и от групп с другими онкологическими патологиями ($p = 0,0000$). Отличий в распределении данного параметра между группами с разными видами рака не выявлено ($p > 0,05$). Поэтому график плотности рассматриваемого признака для группы РЛ смещен ближе к оси Y относительно всех остальных групп.

Полученный результат согласуется с литературными данными, согласно которым определение уровня сиаловых кислот может быть использовано при диагностике РЛ и рака яичников [10, 21]. Однако наши исследования показали, что данный метод можно расширить также на ЗНО тела и шейки матки.

Оценка возможности применения сиаловых кислот для дифференциальной диагностики заболеваний легких. Дополнительно исследован

уровень сиаловых кислот при РЛ и неопухолевых патологиях легких. Установлено, что снижение уровня сиаловых кислот наблюдается в обоих случаях до $0,138 \pm 0,006$ и $0,148 \pm 0,003$ ммоль/л (рис. 3).

Индивидуально для гамартомы, туберкулемы и воспалительных заболеваний легких среднее содержание сиаловых кислот составило $0,154 \pm 0,035$, $0,163 \pm 0,054$ и $0,098 \pm 0,030$ ммоль/л соответственно. По-видимому, наличие активного воспалительного процесса в легких смещает уровень сиаловых кислот до значений ниже, чем на фоне РЛ, что может привести к ложноположительному результату и должно учитываться в качестве критерия ограничения предлагаемого метода. Среди неопухолевых заболеваний легких выделяется саркоидоз легких ($0,201 \pm 0,041$ ммоль/л), поскольку это воспалительное заболевание характеризуется формированием неказеозных гранул в различных органах и тканях, в том числе в легких [22, 23]. Таким образом, понижение уровня сиаловых кислот наблюдается как в случае РЛ, так и при неопухолевых патологиях легких, что подтверждает возможность применения данного параметра для диагностики заболеваний легких в целом, однако целесообразность его применения для дифференциальной диагностики не доказана.

Оценка возможности применения сиаловых кислот для диагностики при разных типах рака легкого. Подавляющее количество случаев РЛ составляют аденокарцинома и плоскоклеточный рак, их общая доля в числе всех случаев — порядка 85%. Содержание сиаловых кислот для различных ги-

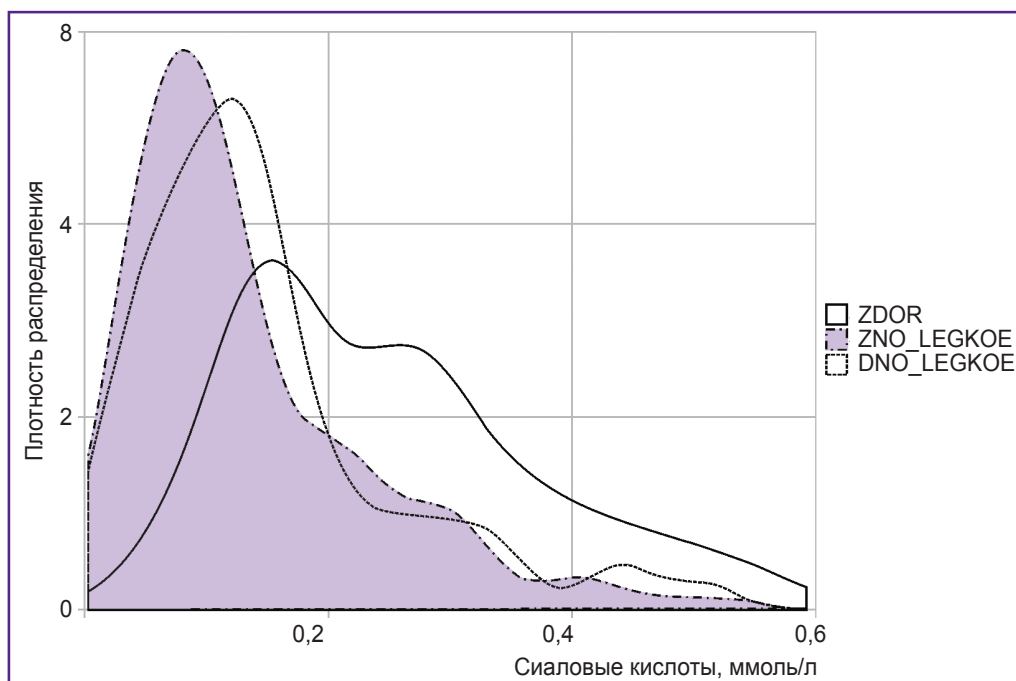


Рис. 3. Плотность распределения концентраций сиаловых кислот в группах условно здоровых людей (ZDOR), пациентов со злокачественными новообразованиями легкого (ZNO_LEGKOE) и неопухолевыми заболеваниями легкого (DNO_LEGKOE)

стологических типов РЛ статистически значимо не отличается и составляет $0,189 \pm 0,066$ ммоль/л для мелкоклеточного РЛ, $0,175 \pm 0,027$ ммоль/л для плоскоклеточного РЛ, $0,166 \pm 0,024$ ммоль/л — для аденокарциномы, что позволяет использовать данный параметр в общей диагностике наиболее распространенных гистологических типов РЛ независимо от размеров опухоли (табл. 2), но не дифференцировать их.

Полученные данные показали, что при метастатическом поражении легких уровень сиаловых кислот максимально снижен по сравнению с группой условно здоровых лиц (см. табл. 1, 2).

Половозрастные характеристики пациентов с РЛ, по нашим данным, также не влияют на возможности использования концентрации сиаловых кислот в слюне в качестве диагностического параметра (табл. 3).

Таким образом, уровень сиаловых кислот в слюне снижается как на фоне РЛ, так и при неопухолевых патологиях легких. Это подтверждает принципиальную возможность применения данного маркера для первичной диагностики патологии легких в целом, однако для дифференциальной диагностики данных заболеваний определение уровня сиаловых кислот является малоинформативным.

Обоснование выявленной динамики уровня сиаловых кислот в слюне. Существуют противоречивые литературные данные о содержании сиаловых кислот в крови больных РЛ. Согласно одним авторам [6], их уровень достоверно превышает показатели здоровых доноров, а также пациентов с неопухолевыми заболеваниями легких. В других работах [24] статистически значимых отличий уровня сиаловых кислот в крови и жидкости бронхиального лаважа у пациентов с РЛ и неопухолевыми заболеваниями легких не обнаружено. Авторы [25] отмечают, что увеличение уровня сиаловых кислот в крови при РЛ положительно коррелирует со степенью метастазирования данной опухоли.

Следует отметить, что содержание сиаловых кислот связано с уровнем острофазовых белков, в частности α -1-кислого гликопротеина, концентрация которого может возрастать при любом патологическом процессе [16]. 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 [17]. 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 [26]. Поскольку общий уровень сиаловых кислот является суммой двух фракций: связанных с гликоконъюгатами и свободно циркулирующих в кровотоке, его определение дает полную информацию об активности

Таблица 2

Концентрация сиаловых кислот в зависимости от гистологического типа и размеров опухоли, ммоль/л

Стадия рака легкого	Плоскоклеточный рак легкого	Аденокарцинома
T ₁	Нет данных	0,155±0,041
T ₂	0,162±0,027	0,188±0,043
T ₃	0,147±0,040	0,118±0,026
T ₄ без метастазов	0,164±0,041	0,174±0,089
T ₄ с метастазами	0,155±0,031	0,143±0,034

Таблица 3

Половозрастные особенности содержания сиаловых кислот в слюне пациентов с раком легкого, ммоль/л

Возраст, лет	Женщины	Мужчины
40–49	0,141±0,049	0,129±0,037
50–59	0,116±0,031	0,132±0,031
60–69	0,101±0,029	0,156±0,040
Старше 70	0,137±0,046	0,133±0,064

процессов сиалирования и десиалирования белков в организме [15]. Показана отрицательная корреляционная связь между концентрацией сиаловых кислот и α -1-кислого гликопротеина при миелолифферативных заболеваниях, которая отсутствует в норме [15]. Известно, что нарушенное гликозилирование раковых клеток, в частности повышенный уровень сиалирования клеточных мембран, связано с процессом малигнизации, с инвазивным и метастатическим потенциалом клеток [27]. Установлено, что использование некоторых ингибиторов сиалирования позволяет снизить злокачественность раковых клеток. Десиалирование опухолевых клеток снижает их потенциал роста, делая более уязвимыми для клеток иммунной системы.

Однако в отличие от крови, где наблюдается увеличение уровня сиаловых кислот на фоне неопластического процесса, в слюне отмечаются противоположные изменения, а именно уменьшение их содержания. По-видимому, это обусловлено спецификой данной биологической жидкости, в частности высоким содержанием муцина. Для проверки этой гипотезы было проведено определение содержания муцина в слюне пациентов исследуемых групп. Установлено, что в слюне условно здоровых пациентов содержание муцина выше, чем у пациентов с РЛ (табл. 4), при этом наблюдается слабая положительная корреляционная связь между содержанием муцина и сиаловых кислот в слюне ($R=0,34$; $p=0,000$).

По всей вероятности, в норме преобладают сиало-

Таблица 4

Половозрастные особенности содержания муцина в слюне пациентов с раком легкого и условно здоровых, мг/л

Возраст, лет	Женщины		Мужчины	
	Условно здоровые	Рак легкого	Условно здоровые	Рак легкого
40–49	1,15±0,18	0,87±0,41	1,19±0,12	0,99±0,34
50–59	1,17±0,16	0,77±0,23	1,23±0,19	0,81±0,27
60–69	1,18±0,33	1,06±0,29	1,48±0,49	0,80±0,13
Старше 70	1,71±0,60	0,97±0,35	1,21±0,38	0,83±0,40

муцины слюны, тогда как при патологиях легких секретируются нейтральные и кислые муцины [28], при этом опухолевые клетки интенсивно связывают сиаловые кислоты [29], в результате чего уровень свободных сиаловых кислот в слюне в норме существенно выше, чем при РЛ.

Заключение

Уровень сиаловых кислот в слюне снижается как на фоне рака легкого, так и при неопухолевых патологиях легких, что позволяет применять данный маркер для первичной диагностики патологий легких в целом, однако для дифференциальной диагностики заболеваний легких определение только уровня сиаловых кислот является малоинформативным.

Среди включенных в исследование онкологических заболеваний определение уровня сиаловых кислот потенциально информативно лишь для пациентов с раком легкого, яичников, тела и шейки матки.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

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. *Vestnik Rossijskogo onkologiceskogo naucnogo centra im. N.N. Blohina RAMN* 2010; 21(3): 3–13.
2. Нидюлин В.А., Эрдниева Б.В. Об эпидемиологии рака легких. Медицинский вестник Башкортостана 2009; 4(1): 66–71. Nidyulin V.A., Erdniyeva B.V. About epidemiology of carcinoma of lungs. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana* 2009; 4(1): 66–71.
3. Давыдов М.И., Заридзе Д.Г. Скрининг злокачественных опухолей: современное состояние и перспективы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2014; 3: 2–6. Davydov M.I., Zaridze D.G. Screening for cancer: current status and the perspectives. *Vestnik Rossijskogo onkologiceskogo naucnogo centra im. N.N. Blohina RAMN* 2014; 3: 2–6.
4. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Солохина М.П.,

Алентов И.И., Парилова Н.К., Зенкина Е.В., Скачкова Т.Е. Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии. Успехи молекулярной онкологии 2014; 1: 69–84. Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Solokhina M.P., Alentov I.I., Parilova N.K., Zenkina E.V., Skatchkova T.E. Modern conceptions of serological tumor markers and their role in oncology. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* 2014; 1: 69–84.

5. Новикова С.Е., Курбатов Л.К., Завьялова М.Г., Згода В.Г., Арчаков А.И. Омиксные технологии для диагностики аденокарциномы легкого. Биомедицинская химия 2017; 63(3): 181–210. Novikova S.E., Kurbatov L.K., Zavalova M.G., Zgoda V.G., Archakov A.I. Omics technologies in diagnostics of lung adenocarcinoma. *Biomeditsinskaya khimiya* 2017; 63(3): 181–210, <https://doi.org/10.18097/pbmc20176303181>.
6. 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. Khailiniko V.A., Davidov M.I., Novikov A.M., Speransky D.L. Clinical value of sialic acids in lung cancer patients. *Vestnik Rossijskogo onkologiceskogo naucnogo centra im. N.N. Blohina RAMN* 1991; 2(1): 25–27.
7. Feijoo C., Páez de la Cadena M., Rodriguez-Berrocal F.J., Martinez-Zorzano V.S. Sialic acid levels in serum and tissue from colorectal cancer patients. *Cancer Lett* 1997; 112(2): 155–160, [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(96\)04564-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(96)04564-8).
8. Kökoğlu E., Uslu E., Uslu I., Hatemi H.H. Serum and tissue total sialic acid as a marker for human thyroid cancer. *Cancer Lett* 1989; 46(1): 1–5, [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(89\)90207-3](https://doi.org/10.1016/0304-3835(89)90207-3).
9. Michalakis K., Ilias I., Triantafyllou A., Polymeris A., Kastriotis I., Chairakaki A.-D., Savopoulos C. Detection of prostate cancer by sialic acid level in patients with non-diagnostic levels of prostate-specific antigen. *Maturitas* 2012; 73(4): 325–330, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.07.016>.
10. Li P., Zhang X., Li T., Wang L., Du L., Yang Y., Li J., Wang H., Zhang Y., Wang C. Combined detection of sialic acid and hydroxyproline in diagnosis of ovarian cancer and its comparison with human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125. *Clin Chim Acta* 2015; 439: 148–153, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.026>.
11. Rajpura K.B., Patel P.S., Chawda J.G., Shah R.M. Clinical significance of total and lipid bound sialic acid levels in oral pre-cancerous conditions and oral cancer. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(5): 263–267, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2004.00210.x>.

12. Dadhich M., Prabhu V., Pai V.R., D'Souza J., Harish S., Jose M. Serum and salivary sialic acid as a biomarker in oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Indian J Cancer* 2014; 51(3): 214–218, <https://doi.org/10.4103/0019-509x.146720>.
13. Vajaria B.N., Patel K.R., Begum R., Shah F.D., Patel J.B., Shukla S.N., Patel P.S. Evaluation of serum and salivary total sialic acid and α -L-fucosidase in patients with oral precancerous conditions and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115(6): 764–771, <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.01.004>.
14. Лукьянов П.А., Журавлева Н.В. Современная гликобиология и медицина. Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук 2004; 3: 24–34. Lukyanov P.A., Zhuravleva N.V. The current glycobiology and medicine. *Vestnik Dal'nevostochnogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk* 2004; 3: 24–34.
15. Маслак А.С., Костюк О.В., Машейко 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(41): 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. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2013; 1(41): 39–41.
16. Lemjabbar-Alaoui H., McKinney A., Yang Y.-W., Tran V.M., Phillips J.J. Glycosylation alterations in lung and brain cancer. *Adv Cancer Res* 2015; 126: 305–344, <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2014.11.007>.
17. Shamberger R.J. Serum sialic acid in normal and cancer patients. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22(10): 647–651, <https://doi.org/10.1515/cclm.1984.22.10.647>.
18. Thanh T.T., Phuong N.T.M., Nhi N.B., Chi P.V. Changes of serum glycoproteins in lung cancer patients. *J Proteomics Bioinform* 2008; 1(1): 11–16, <https://doi.org/10.4172/jpb.1000004>.
19. Титов А.В., Бельская Л.В., Коваленко Д.А., Харитонашвили И.Т., Зайченко Н.М. Способ определения сиаловых кислот в биологических жидкостях. Евразийский патент 027937. 2017. Titov A.V., Bel'skaya L.V., Kovalenko D.A., Kharitonashvili I.T., Zaychenko N.M. *Method for the determination of sialic acids in biological fluids*. Eurasian patent 027937. 2017.
20. Мосеева М.В., Хохлачева Н.А. Влияние стоматологических профилактических мероприятий на агрессивного-протективный потенциал желудка при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны. Практическая медицина 2013; 4(70): 70–74. Moseeva M.V., Khokhlacheva N.A. Impact of dental preventive measures on aggressive and protective potential at erosive and ulcerative lesion of gastroduodenal area. *Prakticheskaya meditsina* 2013; 4(70): 70–74.
21. Бассалык Л.С., Лактионов К.П., Травников М.Е., Новиков А.М., Махова Е.Е. Динамика изменений уровня и профиля сиалогликолипидов в тканях и биологических жидкостях больных с опухолями яичников. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 1993; 4: 54–59. Bassalyk L.S., Laktionov K.P., Travnikov M.E., Novikov A.M., Makhova E.E. Dynamics of changes in the level and profile of sialoglycolides in tissues and biological fluids in patients with ovarian tumors. *Vestnik Rossijskogo onkologiceskogo nauchnogo centra im. N.N. Blohina RAMN* 1993; 4: 54–59.
22. Петров Д.В., Овсянников Н.В., Мажбич С.М., Кочетов А.М. Заболеваемость и возможности диспансерного наблюдения больных саркоидозом в г. Омске. Вестник современной клинической медицины 2010; 3(4): 29–32. Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Mazhbich S.M., Kochetov A.M. Sickness rate and dispensary examination potential of sarcoidosis in Omsk. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* 2010; 3(4): 29–32.
23. Терпигорев С.А., Эль-Зейн Б.А., Верещагина В.М., Палеев Н.Р. Саркоидоз и проблемы его классификации. Вестник РАМН 2012; 5: 30–37. Terpigorev S.A., El-Zein B.A., Vereshagina V.M., Paleev N.R. Sarcoidosis: problems in classification classification. *Vestnik RAMN* 2012; 5: 30–37.
24. Prakash A., Singla P., Seth M., Agarwal H.K., Seth S., Study of serum total sialic acid level and its correlation with atherogenic index in cases of acute myocardial infarction. *Int J Pharm Bio Sci* 2011; 2(2): 8–14.
25. Chen S., Fukuda M. Cell type-specific roles of carbohydrates in tumor metastasis. *Methods Enzymol* 2006; 416: 371–380, [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(06\)16024-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(06)16024-3).
26. Bragava N.V. Heteropolysaccharides I: glycoproteins and glycolipids. In: *Medical Biochemistry*. Elsevier; 2002; p. 153–171, <https://doi.org/10.1016/b978-012095440-7/50012-3>.
27. 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.
28. Могильная Г.М., Дурлештер В.М., Могильная В.Л., Игнатенко В.В. Муцины в оценке биологического потенциала опухоли. Кубанский научный медицинский вестник 2014; 4(146): 88–92. Mogilnaja G.M., Durleshter V.M., Mogilnaja V.L., Ignatenko V.V. Mucins in assessment of tumoral biopotential. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* 2014; 4(146): 88–92.
29. Кондратюк Р.Б., Василенко И.В., Гульков Ю.К. Лектино-гистохимическая оценка углеводных детерминант опухолевых клеток основных гистологических типов рака желудка. Патология 2015; 1(33): 73–79. 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. *Patologija* 2015; 1(33): 73–79.