

Л.В. Бельская^{1, 2}, В.К. Косенок^{2, 3}, Ж. Массард⁴

Активность метаболитических ферментов слюны при немелкоклеточном раке легкого

¹Омский государственный технический университет, Омск

²ООО «ХимСервис», Москва

³Омский государственный медицинский университет, Омск

⁴Университетская больница Страсбурга, Страсбург

До настоящего времени остаются актуальными проблемы оптимизации методов диагностики и прогнозирования течения рака легкого, занимающего лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний. Целью исследования являлось установление закономерностей изменений активности ферментов в слюне пациентов с немелкоклеточным раком легкого. В исследовании случай — контроль приняли участие 505 человек, которые были разделены на 2 группы: основную (рак легкого, $n=290$) и контрольную (условно здоровые, $n=215$). Всем участникам было проведено анкетирование, биохимическое исследование слюны, гистологическая верификация диагноза. Активность ферментов определена спектрофотометрически. Межгрупповые различия оценены непараметрическим критерием. Показано, что на фоне рака легких наблюдаются метаболические изменения, характеризующиеся уменьшением коэффициента де Ритиса ($p<0.001$), а также увеличением активности аланинаминотрансферазы ($p=0.044$), щелочной фосфатазы ($p=0.008$; $p=0.049$) и α -амилазы ($p=0.009$). Выявлены особенности изменения ферментативной активности в зависимости от гистологического типа опухоли. Наблюдается повышение активности α -амилазы в слюне при аденокарциноме ($p=0.009$). Установлено, что независимо от гистологического типа рака легкого происходит уменьшение активности исследуемых ферментов на фоне отдаленного и регионарного метастазирования.

Ключевые слова: слюна, ферменты, аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, α -амилаза, гаммаглутамилтрансфераза, рак легкого

В настоящее время рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре онкологических заболеваний [4, 34, 36]. При этом наблюдается тенденция увеличения заболеваемости и омоложения рака легкого [8]. В связи с чем остаются актуальными проблемы оптимизации методов его диагностики и прогнозирования течения [12, 24].

Перспективным направлением является исследование особенностей метаболитических процессов при раке легкого, в частности активности ряда ферментов [5]. В качестве потенциально информативных можно рассматривать щелочную фосфатазу (ЩФ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), гаммаглутамилтрансферазу (ГГТ), аминотрансферазы (АЛТ, АСТ) и α -амилазу.

Известно, что клетки рака легкого могут продуцировать различные ферменты, например, α -амилазу [21, 31]. Увеличение активности α -амилазы в плазме крови при раке легкого подтверждено рядом исследований, в том числе показано, что способность продуцировать амилазу зависит от гистологического типа опухоли [44]. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ, в том числе ЛДГ, обуславливает адаптивные изменения клеточного обмена веществ [16]. Исследования показали, что активность ЛДГ в плазме крови может быть полезным прогностическим фактором как для мелкоклеточного [18], так и немелкоклеточного рака легких [20, 42]. У онкологических больных наблюдается угнетение адаптогенных функций организма, в том числе антиоксидантной защиты [11]. Известна важная роль системы глутатиона в антиоксидантной защите легких [19]. В ряде работ показано, что ГГТ-зависимые прооксидантные реакции вовлечены в ингибирование пролиферации раковых клеток [25]. Отмечено повышение уровня ГГТ при раке груди [14], раке предстательной железы [7]. Мониторинг активности ЩФ широко используется для определения метастазирования онкологических заболеваний в кости и печень [39]. Существуют данные, подтверждающие применение ЩФ в качестве информативного диагностического параметра при патологиях легких, включая ХОБЛ, туберкулез, бронхиальную астму и рак легкого различных гистологических типов [26]. Данные об активности аминотрансфераз при онкологической патологии немногочисленны и противоречивы [9].

Активность ферментов традиционно определяют в сыворотке и плазме крови, однако перспективным является использование в качестве субстрата слюны [41]. Преимущества слюны по

сравнению с венозной или капиллярной кровью обуславливаются неинвазивностью сбора и отсутствием риска инфицирования при получении биоматериала [27, 29, 30]. При этом слюна не только адекватно отражает биохимической статус и физиологическое состояние человека, но и является потенциально более информативной средой для использования ее как в клинической лабораторной диагностике, так и в специальных научных целях [10, 22, 33].

В доступной литературе не описано применение слюны в качестве материала для изучения активности ферментов при раке легкого. Следует также отметить, что практически отсутствуют систематизированные сведения об активности всех перечисленных ферментов в том числе и в плазме крови больных с раком легкого в зависимости от гистологического типа опухоли. В связи с тем, что наиболее распространенными гистологическими типами рака легкого являются плоскоклеточный рак и аденокарцинома (немелкоклеточный рак легкого) [8], целью работы являлось исследование активности метаболических ферментов в слюне больных немелкоклеточным раком легкого в зависимости от гистологического типа опухоли, а также наличия/отсутствия регионарного и отдаленного метастазирования.

Материал и методика

В исследовании случай — контроль приняли участие добровольцы, которые были разделены на 2 группы: основную (с диагнозом рак легкого) и контрольную группу (условно здоровые). Включение в группы происходило параллельно. В качестве критериев включения рассматривались: 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. Критерии исключения: отсутствие гистологической верификации диагноза. Исследования одобрены на заседании комитета по этике БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер» от 21 июля 2016 г., протокол № 15.

В исследование включены 290 пациентов Клинического онкологического диспансера г. Омска (230 мужчин, 60 женщин) и 215 практически здоровых людей, выбранных в качестве контрольной группы. Средний возраст больных составил $58,9 \pm 1,1$ года для основной группы ($57,2 \pm 2,5$ и $60,7 \pm 1,1$ лет для женщин и мужчин соответственно) и $58,9 \pm 1,5$ года для контрольной группы ($58,6 \pm 1,5$ и $59,3 \pm 1,7$ лет для женщин и мужчин соответственно). Основная группа включала 290 больных немелкоклеточным раком легкого (плоскоклеточный рак — 116, аденокарцинома — 174 человека). Контрольная группа включала условно здоровых пациентов, у которых при проведении плановой диспансеризации не было выявлено патологии легких. Оценка биохимических параметров слюны пациентов контрольной группы проведена без дополнительного разделения на подгруппы.

У всех участников до начала лечения проводили забор слюны в количестве 2 мл. Образцы слюны собирали утром натощак путем сплевывания в стерильные пробирки, центрифугировали при 7000 об/мин. Активность АЛТ и АСТ определяли колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом по Райтману-Френкелю, ЩФ методом конечной точки по Бессею-Лоури-Броку, ЛДГ кинетическим УФ-методом по скорости окисления НАДН, ГГТ кинетическим методом с использованием L-гамма-глутамил-3-карбоксит-4-нитроанилида в качестве субстрата по Зейцу-Персину, α -амилазы кинетическим методом по гидролизу СNP-олигосахарида с образованием 2-хлор-4-нитрофенола [2, 3]. Дополнительно оценивали значение коэффициента де Ритиса, рассчитанного как соотношение активности АСТ/АЛТ (у.е.).

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи программ Statistica 10.0 (StatSoft) и пакета R (версия 3.2.3) непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах — U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ произведен методом Спирмена.

Результаты исследования

Результаты определения активности ферментов слюны в исследуемых группах представлены в табл.1.

Показано, что активность ферментов на фоне рака легкого статистически достоверно отличается по сравнению с контрольной группой (табл.1). Так, повышается активность АЛТ на

Таблица 1. Ферментативная активность слюны в норме и при раке легкого

Показатель, Е/л	Контроль, n=215	АК, n=174	ПРЛ, n=116
АЛТ	3,46 [2,38; 4,85]	3,62 [2,62; 5,38]	3,96 [2,69; 5,31]
	-	-	$p_i=0,044$
АСТ	5,67 [3,33; 7,75]	5,17 [3,00; 7,67]	5,17 [3,17; 7,17]
АСТ/АЛТ	1,51 [1,18; 2,06]	1,30 [1,02; 1,74]	1,25 [0,97; 1,57]
	-	$p_i=0,001$	$p_i<0,001$
ЩФ	60,84 [43,46; 86,92]	78,23 [45,63; 130,38]	70,62 [49,98; 99,96]
	-	$p_i=0,008$	$p_i=0,049$
ЛДГ	1366,0 [819,0; 2054,0]	1253,0 [645,5; 1748,9]	989,6 [508,1; 1827,5]
	-	-	$p_i=0,002$
ГГТ	21,0 [18,1; 25,2]	21,6 [18,0; 25,7]	21,4 [17,8; 25,5]
α -амилаза	233,4 [124,4; 480,4]	336,2 [192,7; 689,4]	240,6 [119,2; 373,0]
	-	$p_i=0,009; p_2=0,048$	-

Примечание: p_i — статистически достоверные отличия по сравнению с контрольной группой

Таблица 2. Ферментативная активность слюны при прогрессировании рака легкого различных гистологических типов

Показатель, Е/л	ГТ	T ₁ N ₀₋₃ M ₀	T ₂ N ₀₋₃ M ₀	T ₃ N ₀₋₃ M ₀	T ₄ N ₀₋₃ M ₀	T ₁₋₄ N ₀₋₃ M ₁
АЛТ	АК	4,00 [3,23; 5,08]	3,62 [2,62; 5,77]	3,38 [2,08; 5,85]	3,92 [3,38; 5,15]	3,08 [2,23; 5,23]
	ПРЛ	Нет данных	4,23 [2,77; 5,23]	3,54 [2,54; 4,92]	4,54 [2,77; 6,54]	4,08 [3,08; 5,40]
АСТ	АК	5,58 [3,92; 7,75]	5,42 [3,50; 7,83]	5,42 [2,50; 7,67]	4,83 [2,58; 6,25]	4,67 [2,08; 6,92]
	ПРЛ	Нет данных	6,00 [3,75; 8,50]	4,33 [2,67; 5,83]	6,08 [2,68; 8,08]	4,42 [3,17; 5,92]
		-	-	-	<i>p₁=0,012</i>	-
АСТ/АЛТ	АК	1,40 [0,98; 1,56]	1,47 [1,10; 1,96]	1,31 [1,04; 1,60]	1,21 [0,66; 1,30]	1,19 [0,84; 1,57]
	ПРЛ	Нет данных	1,34 [1,04; 1,96]	1,25 [0,77; 1,56]	1,20 [0,97; 1,57]	1,16 [1,01; 1,35]
		-	-	-	-	-
ЩФ	АК	74,97 [40,20; 105,39]	80,40 [49,98; 126,03]	60,84 [45,63; 208,61]	73,88 [53,24; 135,81]	71,71 [41,29; 139,07]
	ПРЛ	Нет данных	73,88 [49,98; 102,13]	70,62 [41,29; 116,26]	71,71 [47,81; 99,96]	67,36 [34,77; 84,75]
ЛДГ	АК	1371,5 [687,2; 2189,0]	1216,0 [654,5; 1881,0]	1559,0 [1141,4; 1749,5]	1320,0 [686,1; 2181,0]	1078,0 [445,9; 1549,0]
	ПРЛ	Нет данных	1349,0 [429,2; 1665,0]	957,9 [667,3; 1731,5]	551,6 [383,1; 1824,0]	1159,0 [574,9; 1931,0]
		-	-	-	-	<i>p₂=0,029</i>
ГГТ	АК	25,8 [23,2; 29,4]	22,3 [18,5; 25,0]	20,2 [16,0; 21,6]	21,9 [17,6; 29,2]	19,5 [16,8; 23,1]
		-	<i>p₁=0,026</i>	<i>p₁=0,012</i>	-	<i>p₁=0,002</i>
	ПРЛ	Нет данных	21,1 [19,4; 26,1]	22,5 [17,8; 25,0]	19,3 [16,3; 24,1]	22,2 [17,9; 25,8]
α-амилаза	АК	563,9 [238,5; 939,2]	466,4 [265,8; 662,4]	301,6 [122,8; 307,7]	178,0 [112,0; 293,3]	357,9 [206,7; 645,0]
	ПРЛ	Нет данных	241,4 [100,0; 302,1]	198,6 [34,8; 271,5]	241,8 [196,2; 267,7]	232,3 [145,3; 385,6]

Примечание: *p₁* — статистически достоверные отличия по сравнению с группой T₁N₀₋₃M₀ для аденокарциномы и T₂N₀₋₃M₀ для плоскоклеточного рака легких, *p₂* — статистически достоверные отличия по сравнению с АК соответствующей стадии.

4,6% и 14,5% для аденокарциномы и плоскоклеточного рака легких соответственно, тогда как активность АСТ уменьшается на 8,8%. Значение коэффициента де Ритиса уменьшается в обоих случаях. Следует отметить, что изменение активности ферментов происходит однонаправленно для обоих гистологических типов рака легкого. Исключение составляет α-амилаза, активность которой при аденокарциноме существенно возрастает (+44,0%), тогда как при плоскоклеточном раке легкого практически не меняется.

На следующем этапе исследования проведена оценка ферментативной активности слюны при прогрессировании рака легкого в зависимости от гистологического типа опухоли (табл.2).

Показано, что активность аминотрансфераз уменьшается при переходе от начальных стадий заболевания к распространенным. Значение коэффициента де Ритиса также монотонно уменьшается, достигая минимального значения на фоне отдаленного метастазирования как в случае аденокарциномы, так и плоскоклеточного рака легких. Характер из-

менения активности ЩФ и ЛДГ неоднозначный: при прогрессировании рака легкого активность обоих ферментов уменьшается, однако для ЩФ на стадии T₃N₀₋₃M₀ отмечается локальный минимум активности (-18,8%), для ЛДГ — локальный максимум (+13,7%). Динамика активности ГГТ ярко выражена в случае аденокарциномы, наблюдается статистически достоверное уменьшение активности при прогрессировании заболевания, тогда как для плоскоклеточного рака легких четкой зависимости выявить не удалось. Активность α-амилазы при плоскоклеточном раке легкого практически не меняется, для аденокарциномы наблюдается снижение активности до стадии T₄N₀₋₃M₀ (-68,4%) и резкое увеличение на фоне отдаленного метастазирования (+101,1%).

В целом, сравнение активности ферментов показало, что при наличии отдаленного метастазирования активность исследуемых ферментов снижается (рис. 1) за исключением α-амилазы в случае аденокарциномы и ЛДГ при плоскоклеточном раке легкого.

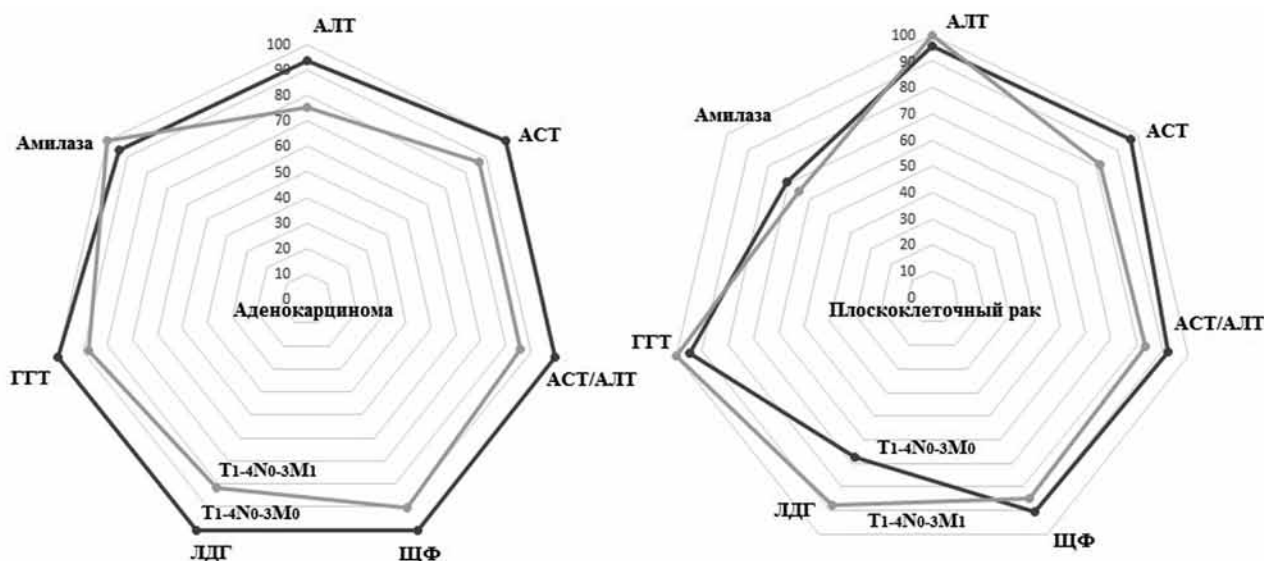


Рис.1. Профиль метаболических ферментов при наличии/отсутствии отдаленного метастазирования

На фоне регионарного метастазирования сохраняется тенденция уменьшения значения коэффициента де Ритиса при прогрессировании заболевания (табл.3). Так, происходит снижение коэффициента на 28,2% для аденокарциномы и 35,4% для плоскоклеточного рака легких. Следует отметить, что активность АЛТ увеличивается при переходе от N₀ к N₃, тогда как в этом же

направлении активность АСТ снижается. Активность ЩФ падает на 17,9 и 38,9%, ЛДГ растет на 98,3 и 20,9% в случае аденокарциномы и плоскоклеточного рака легких соответственно, однако в каждом случае изменения происходят без ярко выраженной закономерности. Активность ГГТ и α-амилазы при прогрессировании заболевания снижается.

Таблица 3. Активность ферментов слюны в зависимости от наличия/отсутствия регионарного метастазирования РЛ

Показатель, Е/л	ГТ	N ₀ M ₀	N ₁ M ₀	N ₂ M ₀	N ₃ M ₀
АЛТ	АК	3,35 [2,62; 4,90]	3,42 [2,65; 5,08]	3,69 [2,46; 5,08]	3,77 [2,85; 5,23]
	ПРЛ	4,04 [2,42; 5,23]	4,38 [3,00; 5,54]	4,46 [2,62; 5,77]	4,62 [3,77; 5,46]
АСТ	АК	5,83 [4,08; 7,75]	5,36 [3,84; 6,04]	4,92 [3,25; 9,33]	2,73 [2,58; 5,42]
	ПРЛ	5,08 [3,17; 8,13]	5,33 [2,92; 7,25]	5,21 [2,83; 7,33]	4,63 [2,08; 7,17]
АСТ/АЛТ	АК	1,42 [1,11; 1,97]	1,38 [1,03; 1,75]	1,21 [1,02; 1,51]	1,02 [0,66; 1,60]
	ПРЛ	1,44 [0,97; 1,73]	1,26 [1,01; 1,75]	1,25 [0,88; 1,46]	0,93 [0,55; 1,31]
ЩФ	АК	60,84 [41,29; 130,38]	89,09 [56,50; 160,80]	82,57 [49,98; 117,34]	49,98 [21,73; 104,30]
	ПРЛ	78,23 [54,33; 108,65]	69,54 [49,98; 104,30]	70,62 [41,29; 99,96]	47,81 [19,56; 76,06]
ЛДГ	АК	1332,0 [686,1; 2157,0]	1084,0 [630,2; 1489,5]	1344,0 [918,9; 1660,0]	2642,0 [927,1; 2986,4]
	ПРЛ	1067,0 [498,0; 1589,0]	1193,0 [649,7; 2036,0]	761,2 [415,6; 1543,0]	1290,0 [319,0; 2261,0]
ГГТ	АК	23,7 [19,8; 26,8]	20,5 [16,1; 23,8]	20,2 [16,0; 23,1]	21,6 [19,5; 23,2]
	ПРЛ	-	p _i =0,011	p _i =0,008	-
α-амилаза	АК	437,3 [168,1; 903,0]	533,7 [183,2; 1156,0]	352,3 [178,7; 698,5]	267,6 [147,5; 307,7]
	ПРЛ	241,4 [99,5; 295,5]	232,8 [90,1; 360,3]	275,8 [194,3; 343,7]	Нет данных

Примечание: p_i — статистически достоверные отличия по сравнению с группой N0M0 для соответствующего гистологического типа.

Обсуждение результатов

На фоне рака легких наблюдаются метаболические изменения, характеризующиеся уменьшением коэффициента де Ритиса за счет повышения активности АЛТ на фоне повышения активности ГГТ и ЩФ, а также понижения активности ЛДГ (табл.1). ГГТ — фермент, отвечающий за транспорт аминокислот в клетки, повышение активности ГГТ усиливает поступление аминокислот через мембрану клеток. Понижение активности ЛДГ означает общее торможение энергетических систем. Известно, что в крови больных раком легкого снижена активность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ, в том числе и ЛДГ, что означает снижение интенсивности анаэробных и аэробных энергетических процессов [5]. Повышение активности АЛТ также можно рассматривать как усиление роли аланингликозного пути с выбросом из клеток глюкозы за счет ее дефосфорилирования при высокой активности ЩФ. ЩФ участвует в процессах трансмембранного фосфорилирования, обеспечивая наряду с гормональной системой вход и выход глюкозы в клетки, что напрямую влияет на уровень глюкозы в крови, играет роль в поддержании уровня фосфатов, необходимых для биоэнергетики. В связи с этим наблюдается торможение конечных путей обмена глюкозы, о чем говорит низкая активность АСТ, участвующая в понижении коэффициента де Ритиса. Подобные изменения ферментативной активности могут отражать стимуляцию периферических зон обмена, особенно белкового, на фоне торможения центральных путей метаболизма.

Выявлены особенности изменения ферментативной активности слюны в зависимости от гистологического типа опухоли (табл. 1, 2). Известно, что наиболее выраженное увеличение активности ряда метаболических ферментов в клетках как здоровой, так и опухолевой ткани легкого выявляется у больных аденокарциномой [6]. В частности, повышенная экспрессия α -амилазы характерна для аденокарциномы легкого, что согласуется с полученными нами данными [21]. Известно также, что уровень α -амилазы в плевральной жидкости хорошо коррелирует с развитием рака легкого, особенно аденокарциномы [37]. В целом, повышение активности слюнной α -амилазы может быть ответом на развитие системной эндогенной интоксикации [15].

ГГТ также составляет одну из детоксицирующих систем организма, он принимает участие в разрушении серотонина, гистамина, а также протеолизе денатурированных белков. ГГТ можно рассматривать, как маркер интоксикации [40].

Статистически достоверное повышение активности ГГТ выявлено только на ранних стадиях заболевания при аденокарциноме (табл. 2, 3).

Активность ЩФ на 28,6 % выше на фоне аденокарциномы, чем для контрольной группы, что коррелирует с литературными данными [26]. Известно, что для аденокарциномы характерен более высокий уровень окислительного фосфорилирования, для плоскоклеточного рака легких — более высокая скорость гликолиза [23], что может являться одним из факторов непропорционального увеличения активности ЩФ при аденокарциноме легкого [13].

Анализ активности ЛДГ показал, что плоскоклеточный рак легкого характеризуется понижением активности данного фермента (табл. 1, 2). В ряде исследований показано, что высокий уровень ЛДГ при раке легкого является прогностически неблагоприятным признаком и ассоциирован с незначительным ответом на проводимую терапию [17, 28]. Как фермент, участвующий в анаэробном метаболизме, ЛДГ может влиять на злокачественный потенциал опухоли посредством различных механизмов, в частности увеличения пролиферации, жизнеспособности и инвазивной способности опухолевых клеток, а также уменьшения апоптоза [38, 43].

Следует отметить, что только при плоскоклеточном раке легкого выявлено наиболее существенное уменьшение коэффициента де Ритиса. Описанные изменения свидетельствуют о более выраженных явлениях гипоксии при плоскоклеточном раке легкого [32, 35].

В целом, несмотря на выявленные различия ферментативной активности слюны для разных гистологических типов рака легкого при прогрессировании заболевания сохраняется общая тенденция в динамике исследуемых параметров (табл. 2, 3). Активность ферментов максимальна на ранних стадиях заболевания и уменьшается вплоть до появления отделенных метастазов (табл. 2). Как было показано ранее, это может быть связано с увеличением в данном направлении уровня эндогенной интоксикации [1].

Ограничения проведенного исследования связаны с небольшим числом ферментов, включенных в исследование, в частности перспективным является рассмотрение активности антиоксидантных ферментов, а также изоферментов ЛДГ и ЩФ для уточнения и расширения выявленных закономерностей. Интересным является обоснование применения полученных результатов для мониторинга течения заболевания, что требует изучения динамики исследуемых параметров на фоне различных видов лечения, в том числе химиотерапевтического и лучевого.

Заключение

На фоне рака легких наблюдается изменение активности метаболических ферментов. Характер изменения ферментативной активности близок для обоих гистологических типов немелкоклеточного рака легкого. Статистически достоверные отличия между аденокарциномой и плоскоклеточным раком выявлены только для активности α -амилазы. Показано уменьшение активности исследуемых ферментов на фоне отдаленного и регионарного метастазирования. В целом, полученные результаты могут быть использованы для оптимизации традиционных методов диагностики, прогнозирования течения заболевания и мониторинга процесса лечения и т.д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельская Л.В., Косенок В.К., Массард Ж., Завьялов А.А. Состояние показателей липопероксидации и эндогенной интоксикации у больных раком легкого // Вестник РАМН. — 2016. — Т. 71. — № 4. — С. 313-322.
2. Бельская Л.В., Сарф Е.А., Косенок В.К. Биохимия слюны: методы исследования, методическое пособие. — Омск: Омскбланкиздат, 2015. — 70 с.
3. Клиническая биохимия. Сборник инструкций. — Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест», 2011. — 132 с.
4. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России. — Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. — С. 259-282.
5. Савченко А.А., Лапешин П.В., Дыхно Ю.А. Зависимость активности метаболических ферментов лимфоцитов крови в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого у больных раком легкого // Российский биотерапевтический журнал. — 2004. — Т. 4. — № 3. — С. 70-75.
6. Савченко А.А., Лапешин П.В., Дыхно Ю.А. Состояние иммунной системы и метаболизм здоровых и опухолевых клеток легочной ткани у больных немелкоклеточным раком легкого в зависимости от метастазирования // Российский биотерапевтический журнал. — 2005. — Т. 4. — № 2. — С. 106-112.
7. Adecola S.A., Popoola O.A., Ogundiran S.M. et al. Is gamma glutamyl transferase a diagnostic marker of prostate disease? // International Journal of Medicine and Biomedical Research. — 2013. — Vol. 2. — № 2. — P. 147-151.
8. Alberg A.J., Brock M.V., Samet J.M. Epidemiology of lung cancer. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. — 2016. — Vol. 2. — P. 927-939.
9. Alexander M., Burbury K. A systematic review of biomarkers for the prediction of thromboembolism in lung cancer – Results, practical issues and proposed strategies for future risk prediction models // Thrombosis Research. — 2016. — Vol. 148. — P. 63-69.
10. 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 // Journal of Scientific and Innovative Research. — 2014. — Vol. 3. — № 3. — P. 372-387.
11. Asaduzzaman KM, Tania M, Zhang Dz, et al. Antioxidant enzymes and cancer // Chinese Journal of Cancer Research. — 2010. — Vol. 22. — № 2. — P. 87-92.
12. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addizzo-Harris DJ, Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer // Chest — 2013. — Vol. 143. — № 5. — P. 7-37.
13. Dokic-Lisanin M, Pantovic V, Jovanovic Z, Samardzic G, Jurisic V. Values of alkaline phosphatase and their isoenzyme profiles in patients with cancer in respect to bone and liver metastasis // Arch. Oncol. — 2013. — Vol. 21. — № 1. — P. 14-16.
14. Fentiman I.S., Allen D.S. γ -Glutamyl transferase and breast cancer risk // British Journal of cancer. — 2010. — Vol. 103. — P. 90-93.
15. Grigoleit J-S, Kullmann J.S., Overbeck R., Schedlowski M., Engler H. Salivary α -amylase response to endotoxin administration in humans // Psychoneuroendocrinology. — 2013. — Vol. 38. — P. 1819-1823.
16. Hertz L., Hertz E. Cataplerotic TCA cycle flux determined as glutamate-sustained oxygen consumption in primary cultures of astrocytes // Neurochemical Int. — 2003. — Vol. 43. — № 4-5. — P. 355-361.
17. Huijgen H.J., Sanders G., Koster R.W. et al. The clinical value of lactate dehydrogenase in serum: a quantitative review // Eur. Clin. Chem Biochem. — 1997. — Vol. 35. — № 8. — P. 569-579.
18. Inomata M., Hayashi R., Tokui K. et al. Lactate dehydrogenase and body mass index are prognostic factors in patients with recurrent small cell lung cancer receiving amrubicin // Tumori. — 2015. — doi: 10.5301/tj.5000435.
19. Jean J-Ch, Liu Y, Joyce-Brady M. The importance of gamma-glutamyl transferase in lung glutathione homeostasis and antioxidant defense // Bio Factors. — 2003. — Vol. 17. — P. 161-173.
20. Jin Yun Y, Rok Kim S. Lactate Dehydrogenase (LDH) as a tumor marker for non-small cell lung cancer // Cancer Research and Treatment. — 2002. — Vol. 34. — № 5. — P. 339-344.
21. Lenler-Petersen P, Grove A, Brock A, Jelnes R. Alpha-amylase in resectable lung cancer // Eur. Respir. J. — 1994. — Vol. 7. — P. 941-945.
22. Liu J, Duan Y. Saliva: A potential media for disease diagnostics and monitoring // Oral Oncology. — 2012. — Vol. 48. — P. 569-577.
23. Lopez-Rios F, Sanchez-Arago M, Garcia-Garcia E, et al. Loss of the mitochondrial bioenergetics capacity underlies the glucose avidity of carcinomas // Cancer Res. — 2007. — Vol. 67. — P. 9013-9017.
24. Lung cancer screening. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2012.
25. Maellaro E, Dominici S, Del Bello B, et al. Membrane gamma-glutamyl transpeptidase activity of melanoma cells: effects on cellular H₂O₂ production, cell surface protein thiol oxidation and NF- κ B activation status // Journal of Cell Science. — 2000. — Vol. 13. — P. 2671-2678.
26. Malathi M., Shrinivas B.R. Relevance of serum alkaline phosphatase as a diagnostic aid in lung pathology // Indian J Physiol Pharmacol. — 2001. — Vol. 45. — № 1. — P. 119-121.
27. Malathi N., Mythili S., Vasanthi H.R. Salivary Diagnostics: A Brief Review // ISRN Dentistry. — 2014. — Vol. 2014. — P. 158786. — doi: 10.1155/2014/158786.

28. McClelland ML, Adler AS, Deming L, Lee L, Blackwood EM, Solon M, Tao J, Li L, Shames D, Jackson E, Forrest WF, Firestein R. Lactate Dehydrogenase B is required for the growth of KRAS-dependent lung adenocarcinoma // *Clinical Cancer Research*. — 2013. — Vol. 19. — № 4. — P. 773-784.
29. Miller CS, Foley JD, Bailey AL, et al. Current developments in salivary diagnostics // *Biomark Med*. — 2010. — Vol. 4. — № 1. — P. 171-189.
30. Nunes LA, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review // *Biochem Med (Zagreb)*. — 2015. — Vol. 25. — № 2. — P. 177-192.
31. Ramya A.S., Uppala D., Majumdar S. et al. Are salivary amylase and pH — prognostic indicators of cancers? // *Journal of oral biology and craniofacial research*. — 2015. — Vol. 5. — P. 81-85.
32. Schuurbiens O., Meijer T., Kaanders J., Looijen-Salamon M.G. et al. Glucose Metabolism in NSCLC Is Histology-Specific and Diverges the Prognostic Potential of ¹⁸FDG-PET for Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma // *J. Thorac. Oncol.* — 2014. — Vol. 9. — P. 1485-1493.
33. Shipper R.G., Silletti E., Vingerhoeds M.H. Saliva as research material: Biochemical, physicochemical and practical aspects // *Archives of oral biology*. — 2007. — Vol. 52. — P. 1114-1135.
34. Siegel R., Ma J., Zou Zh, Jemal Ah. Cancer Statistics // *CA Cancer J. Clin.* — 2014. — Vol. 64. — № 1. — P. 9-29.
35. Swinson D.E., Jones J.L., Cox G. et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha in non-small cell lung cancer: relation to growth factor, protease and apoptosis pathways // *Int. J. Cancer*. — 2004. — Vol. 111. — P. 43-50.
36. Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M. et al. Lung adenocarcinoma classification // *J. Thorac. Oncol.* — 2011. — Vol. 6. — № 2. — P. 244-281.
37. Turkeli S., Atici A.G., Kayhan S., Yilmaz Y.A. Analysis of pleural amylase levels in chest disease clinic // *Journal of Experimental and Clinic Medicine*. — 2013. — Vol. 30. — P. 349-352.
38. Wang Z-X, Yang L-P, Qiu M-Z et al. Prognostic value of preoperative serum lactate dehydrogenase levels for resectable gastric cancer and prognostic nomograms // *Oncotarget*. — 2016. — Vol. 26. — № 7. — P. 945-956.
39. Wasif Saif M., Alexander D., Wicox C.M. Serum alkaline phosphatase level as a prognostic tool in colorectal cancer: a study of 105 patients // *The Journal of Applied Research*. — 2005. — Vol. 5. — № 1. — P. 88-95.
40. Whitfield JB. Gamma Glutamyl Transferase // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. — 2001. — Vol. 38. — № 4. — P. 263-355.
41. Wong D.T. Salivary Diagnostics. — Wiley-Blackwell. — 2008. — 320 p.
42. Xu FX, Zhang YL, Liu JJ, Zhang DD, Chen HB. Hypoxic markers in non-small cell lung cancer (NSCLC) // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. — 2016. — Vol. 20. — P. 849-852.
43. Yao F, Zhao T, Zhong C., Zhu J., Zhao H. LDHA is necessary for the tumorigenicity of esophageal squamous cell carcinoma // *Tumor Biology*. — 2013. — Vol. 34. — P. 25-31.
44. Zhang J., Zhang L., Pan S. et al. Amylase: sensitive tumor marker for amylase-producing lung adenocarcinoma // *J. Thorac. Dis.* — 2013. — Vol. 5. — № 4. — P. 167-169.

Поступила в редакцию 31.01.2017 г.

L.V. Belskaya^{1,2}, V.K. Kosenok^{2,3}, Zh. Massard⁴

Sialic acid in the primary and differential diagnosis of lung cancer

¹Omsk State Technical University, Omsk

²Ltd. ChemService, Moscow

³Omsk State Medical University, Omsk

⁴University Hospital of Strasbourg, Strasbourg

So far optimization problems for diagnostics and prognostication aids remained relevant for lung cancer as a leader in the structure of cancers. Objective: a search for regularities of changes in the saliva enzyme activity in patients with non-small cell lung cancer. In the case-control study, 505 people took part, divided into 2 groups: primary (lung cancer, n=290) and control (conventionally healthy, n=215). All the participants went through a questionnaire survey, saliva biochemical counts, and a histological verification of their diagnosis. The enzyme activity was measured with spectrophotometry. Between-group differences were measured with the nonparametric test. It was shown that in terms of lung cancer, we observe metabolic changes, described with the decreased de Ritis coefficient ($p < 0.001$), as well as the increased activity of alanine aminotransferase ($p = 0.044$), alkaline phosphatase ($p = 0.008$, $p = 0.049$), and α -amylase ($p = 0.009$). We have identified specifics of the change in the enzyme activity depending on a histological type of the tumour. There is the observable increased activity of α -amylase in the saliva in lung adenocarcinoma and neuroendocrine tumours ($p < 0.001$). It was established that the enzyme activity decreases with a regional and distant metastasis independently of histological types of lung cancer.

Key words: saliva, enzymes, aminotransferase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, α -amylase, gamma-glutamyltransferase, lung cancer