

- Meditinskaya kriologiya. N. Novgorod; 2003; 4: 51—4 (in Russian).
2. Glad'ko V.V., Shafranov V.V., Taganov A.V. Investigation of the quality of life of patients with basal cell carcinoma of the skin before, during and after a hardware cryoablation. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2005; 1: 50—3 (in Russian).
  3. Paches A.I. Head and neck tumors. M.: Prakticheskaya meditsina; 2013. (in Russian).
  4. Buschmann W. Cryotherapy and excision. Indications and limits in eyelid basalioma. *Ophthalmologe*. 1992; 89(3): 237—42.
  5. Goncalves J. C. Fractional cryosurgery for skin cancer. *Dermatol Surg*. 2009 Nov; 35(11): 1788—96.
  6. Shental' V.V., Ptukha T.P., Mikhaylovskiy A.V. Treatment of tumors of the face and head by cryosurgery. In: *New instruments and devices in biology and medicine*. Kiev; 1975: 11—2 (in Russian).
  7. Poulsen M., Burmeister B., Kennedy D. Preservation of form and function in the management of head and neck skin cancer. *World J Surg*. 2003; 27(7): 868—74.
  8. Aliev D.A., Dzhamalov D.B. Comparative evaluation of different methods of treatment of skin cancer. *Azerbaydzanskiy meditsinskiy zhurnal*. 1986; 7: 7—11 (in Russian).
  9. Paches A.I., Shental' V.V., Ptukha T.P., Rikberg A.B., Trushkevich L.I. Cryogenic treatment of head and neck tumors. Moscow: Meditsina; 1978 (in Russian).
  10. Pisklakov T.P. Experience in the treatment of basal cell skin carcinoma by cryosurgery. Moscow; 1988: 39—42 (in Russian).
  11. Churilova L.A., Igitov V.I., Khodorenko S.A. Cryosurgical treatment of basal cell skin cancer. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 1989; 142(3): 95—7 (in Russian).
  12. Savel'eva A.E. Comparative analysis of the effectiveness of treatment of basal cell skin cancer in different ways. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2003; 6: 4—7 (in Russian).
  13. Clinical recommendations for the treatment of head and neck cancer. National Comprehensive Cancer Network. Moscow: Grafika; 2011 (in Russian).
  14. Edgerton M.T. Advanced basal cell cancer. Prognosis and treatment philosophy. *Am. J. Surg*. 1982; 144(4): 392—400.
  15. Lawson V.G. Management of advanced and recurrent facial carcinoma. *Arch. Otolaryngol*. 1979; 105(8): 471—4.
  16. Khuseynov Z.Kh. The clinical course and ways to optimize the treatment of squamous cell skin cancer of the head and neck. Dr. med. Sci. diss. Dushanbe; 2004 (in Russian).
  17. Sartore L., Lancerotto L., Salmaso M. Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up strategies. *Oncol Rep*. 2011; 26(6): 1423—9.

Поступила 17.09.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.316.5-006.04-07

**Е.В. Кочурова, С.В. Козлов, В.Н. Николенко, О.С. Гуйтер****ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ БИОМАРКЕРОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва

*Новообразования челюстно-лицевой области нарушают основные физиологические функции. Опухоли околоушной слюнной железы встречаются наиболее часто, но протекают бессимптомно. После лечения данных опухолей необходимо длительное последующее наблюдение. На данный момент не разработан неинвазивный метод ранней диагностики новообразований околоушной слюнной железы. В свою очередь, семейство матриксных металлопротеиназ вовлечено в контроль роста злокачественных новообразований через метастазирование и ангиогенез, что подтвердилось в нашем исследовании по изучению уровня биомаркеров ротовой жидкости.*

Ключевые слова: новообразование; околоушная слюнная железа; биомаркер; матриксные металлопротеиназы; тканевые ингибиторы металлопротеиназ.

## DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF ORAL FLUID BIOMARKERS FOR TUMORS OF THE PAROTID

E.V. Kochurova, S.V. Kozlov, V.N. Nikolenko, O.S. Gujter

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

*Tumors of maxillofacial area violate main physiological functions. Tumors of the parotid gland are common, but asymptomatic. After the treatment of these tumors long-term observation of the following is required. Currently a noninvasive method for early diagnosis of tumors of the parotid gland is not developed. In turn, the family of matrix proteinases are involved in the control of malignant tumors growth through metastasis and angiogenesis. This is confirmed in our study of the biomarkers level in oral fluid.*

Key words: tumor; parotid gland; biomarker; matrix metalloproteinase; Itissue inhibitor of metalloproteinases.

Проблема качества жизни, связанного со здоровьем, имеет большое значение при злокачественных опухолях головы и шеи. Опухоли данной локализа-

ции нарушают основные физиологические функции (т.е. возможность жевать, глотать и дышать), чувствительность (вкус, обоняние и слух) и уникальные характеристики человека (например, внешний вид и голос). Состояние здоровья определяет индивидуальные физические, эмоциональные и социальные возможности и ограничения. Функции и общее состояние определяются тем, как хорошо индивидуум

Для корреспонденции: Кочурова Екатерина Владимировна — канд. мед. наук, ассистент каф. ортопедической стоматологии; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: evkochurova@mail.ru

## Уровень биомаркеров ротовой жидкости

Биомаркер, нг/мл	Ротовая жидкость		
	у лиц без онкологической патологии (n = 21)	доброкачественные новообразования околоушной слюнной железы (n = 14)	злокачественные новообразования околоушной слюнной железы (n = 12)
ММП-8	31,75 ± 7,9	550,29 ± 137,6	520,33 ± 126,08
ММП-9	144,47 ± 36,0	418 ± 102	836,6 ± 196,15
ТИМП-1	94,86 ± 24,7	140,2 ± 35,05	258,32 ± 64,58
ТИМП-2	8,74 ± 2,3	24,99 ± 6,2	27,86 ± 6,96

способен выполнять важные роли, задачи или виды деятельности [1].

По сравнению с другими видами рака, злокачественные опухоли слюнных желез встречаются относительно редко. В Соединенных Штатах Америки в 2008 г. они составляли только около 12% от рака полости рта и ротоглотки или 0—3% в сочетании с другими локализациями [2].

Опухоли слюнных желез составляют около 5% всех новообразований головы и шеи. Большинство этих опухолей приходится на околоушную железу (75%) [3—5], которая является крупнейшей среди трех пар больших слюнных желез, 10% опухолей возникают в подчелюстной железе, а 15% — в малой слюнной железе желудочно-кишечного тракта, менее 1% — в подъязычной железе [5]. Около 20% опухолей околоушной железы являются злокачественными.

Половина опухолей подчелюстной и подъязычной желез, а также 20% опухолей малых слюнных желез являются доброкачественными [6]. Пятилетняя выживаемость пациентов со злокачественной опухолью слюнной железы зависит от стадии рака: при I стадии — 96%, при II — 77%, при III — 73%, а при IV — 37% соответственно [7].

Большинство доброкачественных опухолей околоушной слюнной железы — это плеоморфные аденомы (71%) [8]. Трудностью в диагностике доброкачественных новообразований околоушных слюнных желез является то, что они имеют долгое безболезненное клиническое течение, за которым необходимо следить в течение десятилетия и дольше [9].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) — семейство внеклеточных, цинксодержащих протеиназ. Члены этого семейства вовлечены в контроль роста злокачественных новообразований через метастазирование [10] и ангиогенез [11, 12]. ММП синтезируются в виде неактивных проферментов и активируются после отщепления пропептида. Активность ММП в клетке регулируется на разных уровнях, включая транскрипцию, активацию белка и взаимодействие с эндогенными ингибиторами такими как тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) [13].

Необходимость ранней диагностики, динамики и мониторинга больных с новообразованием околоушной слюнной железы, а также последующее постоянное наблюдение послужили целью нашего исследования.

## Материал и методы

Нами обследовано 47 пациентов. Из них 21 пациент без онкологической патологии, 14 пациентов с доброкачественными новообразованиями и 12 пациентов со злокачественными новообразованиями околоушной слюнной железы. Все больные осматривались стомато-

логом при первичном поступлении в стационар до проведения лечебно-диагностических манипуляций.

В последующем все пациенты проходили стандартное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование. Пациенты с отдаленными метастазами и рецидивами исключались. Клинический диагноз подтверждали морфологической верификацией биопсийного материала опухоли и/или лимфатического узла.

Для определения уровня биомаркеров ротовой жидкости производили забор слюны до приема пищи или после (но не ранее чем через 2 ч) с последующим центрифугированием в течение 15 мин при 3000 об/мин. Ротовая жидкость готовилась стандартным способом. Исследование биомаркеров ММП-8, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2 было выполнено методом иммуноферментного анализа на плашке (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) с использованием наборов Human Total MMP-8, Human MMP-9, Human TIMP-1, Human TIMP-2, фирмы-производителя «R&D Systems», Соединенное Королевство).

## Результаты и обсуждение

В таблице приведены данные по концентрациям биомаркеров в ротовой жидкости у лиц без онкологического заболевания и у пациентов с новообразованиями околоушной слюнной железы, что указывает на возможность изучения гемато-саливарного барьера у пациентов при помощи биомаркеров ротовой жидкости.

По данным результатов исследования, наиболее значимы для дополнительной экспресс-диагностики новообразований околоушной слюнной железы посредством определения уровня биомаркеров ротовой жидкости являются следующие маркеры: ММП-8, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2, а для дифференциальной экспресс-диагностики — ММП-9 и ТИМП-1.

Данное исследование показало, что в ротовой жидкости человека присутствуют маркеры (ММП-8, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2) в биологических концентрациях, которые имеют значимые изменения уровня (ММП-9 и ТИМП-1) в зависимости от приобретенной патологии околоушной слюнной железы, что можно использовать в качестве дополнительной ранней и дифференциальной экспресс-диагностики, динамики проведенного лечения и последующего мониторинга пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Patrick D., Erickson P. Health status and health policy: quality of life in health care evaluation and resource allocation. New York: Oxford University Press; 1993: 416—28.
2. Horner M.J., Ries L.A.G., Krapcho M., eds. SEER cancer statistics review, 1975—2006. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009.

3. Nagler R.M., Laufer D. Tumors of the major and minor salivary glands: review of 25 years of experience. *Anticancer Res.* 1997; 17: 701–7.
4. Pinkston J.A., Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120: 834–40.
5. Rubin R., Strayer D.S. (eds) *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine.* 4th ed. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1283–5.
6. Davidson T.M. *Clinical manual of otolaryngology.* 3th ed. San Diego, California: University of California Medical School, Copyright 2006 Regents University of California. Formerly published under the title *Clinical manual of otolaryngology*, McGraw-Hill Inc; 1992.
7. Salivary gland cancer overview. Learn about cancer from the American Cancer Society. 2012 Copyright. [www.cancer.org](http://www.cancer.org). <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003074-pdf.pdf>
8. Bradley P. General epidemiology and statistics in a defined UK population. In: McGurk M, Renehan A, eds. *Controversies in the management of salivary gland disease.* Oxford: Oxford University Press; 2001: 3–23.
9. McGurk M. Benign parotid tumours. Can be removed safely by extra-capsular dissection, a less invasive procedure. *Br. Med. J.* 2004; 329(7478): 1299–300.
10. Matrisian L.M. Cancer biology: extracellular proteinases in malignancy. *Curr. Biol.* 1999; 9(20): R776–8.
11. Liotta, L.A., Steeg P.S., Stetler-Stevenson W.G. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell.* 1991; 64(2): 327–36.
12. Bergers G. et al. Effects of angiogenesis inhibitors on multistage carcinogenesis in mice. *Science.* 1999; 284(5415): 808–12.
13. Kleiner D.E., Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases and metastasis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1999. 43(Suppl.): S42–51.

Поступила 06.08.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.37-006.6-092:612.112.911-092.9

И.В. Березовский<sup>1</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>1,2</sup>, С.Д. Фокеев<sup>1</sup>

## ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРА ЭЛАСТАЗЫ НЕЙТРОФИЛОВ ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул; <sup>2</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, 656049, г. Барнаул

*ZD0892 — ингибитор эластазы нейтрофилов в эксперименте — обладает способностью блокировать (замедлять) распространение раковых клеток поджелудочной железы по брюшине, их фиксацию к ней и развитие канцероматоза, а также замедляет рост первичной опухоли поджелудочной железы. Эти способности усиливаются при совместном применении ZD0892 с кселодой.*

Ключевые слова: рак поджелудочной железы; ингибитор эластазы нейтрофилов; кселода.

THE IMPORTANCE OF NEUTROPHIL ELASTASE INHIBITOR FOR PANCREATIC CANCER EXTENDING IN EXPERIMENT

*I.V. Berezovsky<sup>1</sup>, A.F. Lazarev<sup>1,2</sup>, S. D. Fokeev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>The Altay State Medical University, 656038, Barnaul, Russia Federation; <sup>2</sup>Altay branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation

*ZD892- the neutrophil elastase inhibitor possesses ability to block (to slow down) extending of pancreatic cancer cells on the peritoneum, their fixing on it and development of carcinomatosis, it also slows down growth of primary pancreatic tumor. These abilities amplify at joint application ZD892 and xeloda.*

Key words: pancreatic cancer; neutrophil elastase inhibitor; xeloda.

Заболеть раком поджелудочной железы составляет 2,9% от всех злокачественных новообразований, это около 10% всех злокачественных опухолей пищеварительного тракта. Данная опухоль занимает 4-5-е место среди причин смерти от всех злокачественных опухолей.

Самая высокая заболеваемость (> 10 на 100 000 населения) наблюдается в США и Восточной Европе. В структуре злокачественных новообразований в России опухоли поджелудочной железы занимают 8-9-е место, частота их постоянно растет и достигает показателя 9 на 100 000 населения [1]. Результаты лечения рака подже-

лудочной железы остаются неудовлетворительными. До 95% больных погибают в течение года после установления диагноза, а пятилетняя выживаемость составляет 3–4% [2–4].

Поздняя диагностика и выявление рака поджелудочной железы в запущенных стадиях является причиной низкого процента радикально пролеченных больных. Увеличению продолжительности жизни могла способствовать системная химиотерапия, но она малоэффективна: ответ на лечение наблюдается менее чем у 20% пациентов [5]. Клиническое улучшение отмечается у 45,4% больных при комбинации гемцитабина и капецитабина, а медиана выживаемости равна 10 мес [6].

Предполагается, что на развитие опухоли влияют нейтрофилы человека [7, 8]. Проопухолевающая деятельность нейтрофилов проявляется чаще всего на более поздних стадиях заболевания. [7, 9, 10].

Для корреспонденции: Фокеев Сергей Дмитриевич — д-р мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии им. проф. И.И. Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, e-mail: [fokeev.serгей@yandex.ru](mailto:fokeev.serгей@yandex.ru)