

Кит О.И.<sup>1</sup>, Кононенко В.И.<sup>2</sup>, Максимов А.Ю.<sup>1</sup>, Демидова А.А.<sup>2</sup>

## Молекулярно-генетические маркеры рака слизистой оболочки полости рта

1 - ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; 2 - ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Kit O.I., Kononenko V.I., Maksimov A.Ju., Demidova A.A.

### Molecular-genetic markers for cancer of the oral mucosa

#### Резюме

В обзорной статье раскрыты особенности экспрессии молекулярно-генетических маркеров при раке слизистой оболочки полости рта (СОПР). Опухолевая ткань начинает продуцировать вещества, необходимые для реализации различных функций, не свойственные нормальным клеткам и получившие название маркеров опухолевой прогрессии. Маркеры опухолевой прогрессии необходимы для инвазивного роста, экстравазации, разрушения барьеров на пути распространения опухоли - базальных мембран, внеклеточного матрикса, тканевых элементов. Наибольшей прогностической значимостью для рака СОПР обладают инактивация генов-супрессоров p21, p27, p53, p63, p73, микросателлитная нестабильность, активация протоонкогенов c-ras, c-myc, плоидность ДНК, потеря гетерозиготности, молекулы адгезии - интегрин, кадгерин, CD44, маркеры дифференциации - кератины, углеводные антигены, а также маркеры ангиогенеза - сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF, FGFBP1 – белок 1, связывающий фактор роста фибробластов, экспрессия белка сурвивина, активация ферментов эндогенного протеолиза.

**Ключевые слова:** рак слизистой оболочки полости рта, опухолевые маркеры, малигнизация, опухолевая прогрессия

#### Summary

In a review article to reveal the features of the expression of molecular markers in the patients with cancer of the oral mucosa (COM). Tumoral tissue begins to produce substances that are required to implement various features not typical of normal cells and known as tumor progression marker. Markers of tumor progression are required for invasive growth, extravasation, the destruction of barriers to the spread of tumours-basal membrane, extracellular matrix, tissue elements. Most predictive significance for cancer gene inactivation have COM suppressor p21, p27, p53, p63, p73, microsatellite instability, activation of proto-oncogenes c-ras, c-myc, DNA ploidy, loss of heterozygosity, adhesion molecule integrin, cadherin, CD44, markers of differentiation keratins, carbohydrate antigens, as well as markers of angiogenesis vascular endothelial growth factor, FGFBP1 1 protein that binds the fibroblast growth factor, protein expression survivin, activating the endogenous proteolytic enzymes.

**Keywords:** oral squamous cell carcinoma, tumor markers, malignization, tumour progression

В процессе жизнедеятельности опухолевая ткань начинает продуцировать вещества, необходимые для реализации тех или иных функций. Такие продукты метаболизма не свойственны нормальным клеткам и получили название маркеров опухолевой прогрессии [12, 38]. Маркеры опухолевой прогрессии необходимы для инвазивного роста, экстравазации, разрушения барьеров на пути распространения опухоли - базальных мембран, внеклеточного матрикса, тканевых элементов.

Вне зависимости от локализации при малигнизации в клетках опухоли наблюдается активация онкогенов или генов-супрессоров, активность которых может идентифицироваться иммуногистохимическим методом. К

таким онкогенам относят bcl-2 (B-cell lymphoma 2), ras p21 (обладает ГТФ-азной активностью и играет ключевую роль во внутриклеточной передаче сигналов), HER2/neu (ген, кодирующий рецептор типа 2 для человеческого эпителиального фактора роста) и гены-супрессоры p53 и Rb (retinoblastoma gene) [4]. Их рассматривают как независимые прогностические признаки онкопрогрессии.

Эпителий слизистой оболочки полости рта (СОПР) является излюбленной локализацией для рака. Причиной этому может быть сбой механизмов контролирования гиперплазии эпителия и плоскоклеточной метоплазии. Кроме того, может наблюдаться нарушение и дифференцировка клеток, поскольку при раке СОПР происходит

активация маркеров дифференцировки эпителиальных клеток - цитокератинового фенотипа [1,2], наблюдается гиперэкспрессия раково-эмбрионального антигена (РЭА) [19], маркера пролиферации Ki-67 [11].

Целью обзора явилось раскрыть особенности экспрессии молекулярно-генетических маркеров при раке СОПР.

Белковый продукт опухолевого гена-супрессора p53 относится к ядерному транскрипционному фактору. Под влиянием данного маркера происходит блокирование клеточного цикла в эпителии СОПР и индуцируется апоптоз [14]. Блок клеточного цикла под влиянием белка p53 при экспрессии соответствующего гена происходит во многих клетках, поэтому эпителий СОПР не является исключением. Если повреждения гена p53 отсутствуют, то блок p53 находится в неактивном состоянии. Если же происходит мутация гена p53, то соответствующий белок начинает активироваться. Его активация проявляется в способности связываться с ДНК и активировать транскрипцию генов, содержащих в регуляторной области специфичную нуклеотидную последовательность p53-response element. Мутации гена p53 в раковых клетках наблюдаются в 50%. Белок p53 накапливается в ядре и при иммуногистохимическом исследовании обеспечивает отчетливое ядерное прокрашивание [14].

Для развития апоптоза ведущую роль играет «дикий» тип гена-онкосупрессора wt-53, который кодирует соответствующий белок p53. При мутации ДНК наблюдается экспрессия гена wt53 и синтез протеина p53, который блокирует клеточный цикл в G1-S фазе. В результате происходит ингибция дальнейшего процесса репликации поврежденной ДНК, поврежденный локус удаляется, наступает репарация поврежденного локуса. У больных раком СОПР было обнаружено, что при достижении репарации клетка делится и генерирует здоровый пул клеток. В случае отсутствия репарации запускаются механизмы, ответственные за гибель эпителиальной клетки СОПР с мутагенной ДНК (апоптоз) [23,24].

В работе Murti P.R. et al. при красном плоском лишае СОПР иммуногистохимическим методом была проведена оценка прогностической значимости экспрессии p53 в ткани относительно вероятности развития малигнизации [43]. Авторы не выявили диагностической информативности гиперэкспрессии p53 в отношении злокачественного потенциала при красном плоском лишае СОПР. Было высказано предположение, что пик гиперэкспрессии p53 совпадает с этапом перехода предрака в рак и не имеет диагностической информативности в отношении раннего прогноза.

Напротив, в исследовании De Sousa F.A. et al. была подтверждена прогностическая значимость p53 как маркера злокачественного потенциала при трансформации предрака в рак СОПР [21].

В работе Ebrahimi M. et al. было установлено, что ген TP53 кодирует около 9 различных изоформ белка с разной прогностической значимостью в отношении развития рака СОПР [23]. Кроме того, p63 семейства p53 кодирует 6 различных изоформ белка и имеет большую

роль в отношении развития рака СОПР. Экспрессия белка p63 отмечается исключительно в эпителиальных клетках. Причем, в норме p63 в отличие от p53 детектируется в многослойном плоском эпителии, его экспрессия ограничена базальными клетками. Изоформа p63 без N-терминального домена трансактивации ( $\Delta$ Np63 $\alpha$ ) может экспрессироваться в интактном эпителии (Westfall M. D. et al., 2004), а изоформа p63 с N-терминальным доменом трансактивации (TAp63) активирует транскрипцию генов-мишеней и функционирует как p53.  $\Delta$ Np63 может функционировать как онкоген и является его антагонистом – репрессором, в неизменном эпителии отвечает за окончательную дифференциацию кератиноцитов и обуславливает наличие камбиальных (стволовых) клеток [36,40,54]. Для гена p63 не характерны мутации, а могут наблюдаться амплификации, что является причиной оверэкспрессии или избыточного синтеза белка p63 [53]. При злокачественной трансформации лейкоплакии чрезмерная экспрессия белка p63 в клеточных элементах базального слоя сопровождается его накоплением в дифференцированных клетках. Это приводит к детекции белка p63 по всему слою эпителии [15, 18, 48]. При воспалительном процессе в эпителии белок p63 детектируется только в пределах базального слоя [18]. Количество ядер с позитивным окрашиванием антителами к p63 сопряжено с тяжестью дисплазии [20]. Однако, в работах Haniffa A.M. et al. такой связи не обнаружено [28]. Наличие оверэкспрессии  $\Delta$ Np63 $\alpha$  сопровождается высоким риском перехода лейкоплакии СОПР в плоскоклеточный рак в течение трехлетнего периода [48]. У 61% больных лейкоплакией при одновременной экспрессии  $\Delta$ Np63 $\alpha$ , подоплатина и воспалительных изменений за 5 лет наблюдения развивался рак СОПР [48]. Данный факт выявлен в проспективном когортном исследовании. Авторы выдвинули предположение, что именно p63 ассоциирован с развитием плоскоклеточной карциномы головы и шеи. В то же время, есть мнение, что p53 либо p63 не может быть использован как единственный маркер для прогнозирования развития рака СОПР и требует комбинированного применения с другими маркерами [14].

Пролиферативный потенциал раковых клеток в СОПР может контролироваться с помощью маркеров пролиферации. Изученным маркером пролиферативной активности клеток при предраковых процессах, а также уже после формирования опухоли является антиген Ki-67 [2]. Данный антиген экспрессируется во все фазы клеточного цикла, что хорошо отражает интенсивность пролиферации. Ген, который кодирует Ki-67, находится на длинном плече 10-й хромосомы. Белок Ki-67 относится к регуляторным, обнаружение белка совпадает с наступлением митоза клетки, в связи с чем, его относят к универсальному маркеру пролиферации и рак СОПР исключением не является [14]. Кроме Ki-67 к маркерам пролиферации относят антитела к ядерному антигену пролиферирующих клеток PCNA, протеин эндотелия AgNORsb [5]. Однако, последние мало изучены при плоскоклеточных карциномах головы.

Таблица 1. Молекулярно-генетические маркеры, используемые в диагностике рака СОПР [39]

Изменения внутриклеточной ДНК	Повреждение транскрипции мРНК	Изменения уровней белковых маркеров
Аллельный локус хромосомы 9p	Презентация интерлейкина-8	Повышение уровня десферина-1
Мутации митохондриальной ДНК	Презентация интерлейкина-1 $\beta$	Повышение CD44
Мутации гена p53	DUSP1 (двойная специфичность распознавания гена phosphatase 1)	Повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-8
Гиперметилирование промотора генов p16, MGMT, DAP-K	H3F3A (H3 гистон, семейства 3A)	Ингибиторы апоптоза (IAP)
Амплификация гена циклин D1	OAZ1 (орнитина декарбоксилаза антигены 1)	Антиген, ассоциированный с плоскоклеточной карциномой
Увеличение экспрессии маркера Ki67	S100P (S100 кальцийзависимый протеин P)	CEA (карцинома-эмбриональный антиген), антиген CA-19-9, CA 125, CA 128
Микросателлитные повреждения ДНК	SAT (спермидин/спермин N1-ацетилтрансфераза)	CEA (карцинома-эмбриональный антиген), антиген CA-19-9, CA 125, CA 128
Присутствие вируса папилломы человека		Промежуточный филамент белка Суфа 21-1 Тканевой полипептидный специфический антиген (TPS) Химическая активность разности азота (RNS) 8-OHdG маркер повреждения ДНК Лактатдегидрогеназа Иммуноглобулин IgG Секреторный иммуноглобулин А (s-IgA) Инсулиноподобный фактор роста IGF Металлопротеиназы MMP-2 и MMP-11

Наряду с инактивацией генов-супрессоров p21, p27, p53, p63, p73, к известным молекулярным маркерам риска развития рака СОПР в регионах с предраковыми изменениями относят микросателлитную нестабильность, активацию протоонкогенов c-ras, c-myc, плоидность ДНК, потерю гетерозиготности, молекулы адгезии - интегринны, кадгеринны, CD44, маркеры дифференциации - кератины, углеводные антигены, а также маркеры ангиогенеза - VEGF, индуцированная синтеза оксида азота iNOS, FGFBP1 – белок 1, связывающий фактор роста фибробластов [5].

Плоидность ДНК, которая определяется с помощью флуоресцентной проточной или оптической цитометрии, позволяет дать первоначальную оценку генетической нестабильности и аббераций ДНК в клетке. Оценку плоидности ДНК обычно проводят в биопсийных образцах, но можно использовать и соскобы со СОПР [11]. В нормальных клетках СОПР определяются генетически стабильные диплоидные клетки. Напротив, в опухолевых клетках, встречаются генетически нестабильные анеуплоидные клетки. Анеуплоидия ДНК в биопсийных образцах из мест лейкоплакии в области языка, мягкого неба, дна полости рта, сопряжена с высоким риском злокачественной трансформации [16, 29, 52].

Под потерей гетерозиготности (loss of heterozygosity – LOH) понимают потерю генетического материала одной из пары хромосом, что устанавливается с помощью микросателлитных маркеров. Например, в локусах 3p14-25 расположен FHIT (fragile histidine triad), в локусах 5q21-23 находится APC (adenomatous polyposis coli), в локусе 9p21 должен присутствовать p16INK4a, представляющий инги-

битор циклин-зависимых киназ, на длинном плече хромосомы 13 (13q14) локализован ген Rb, а ген tp53 размещается в локусах 17p12-14. Потеря микросателлитов в этих локусах может быть причиной нестабильности мРНК, сдвига рамки считывания, что приводит к вероятной инактивации гена опухолевого супрессора и последующей злокачественной трансформации. Потеря гетерозиготности при злокачественной трансформации лейкоплакии в 77-100% была выявлена для хромосомных плеч 3p и/или 9p [31, 47]. При лейкоплакии потеря гетерозиготности в этих локусах приводит к риску развития рака в 3,8 раза, а присоединение потери микросателлитов в локусах 4q, 8p, 11q или 17p сопровождается повышением риска в 33 раза [25].

В исследовании Ye H. et al. были определены гены, экспрессия которых статистически значимо отличалась в опухолевой ткани плоскоклеточного рака СОПР и неизменной слизистой [55]. Усиление экспрессии было отмечено для генов, кодирующих белки MMP1, MMP10, MMP3, MMP12, PTHLH, INHBA, LAMC2, IL8, KRT17, COL1A2, IFI6, ISG15, PLAU, GREM1, MMP9, IFI44, CXCL1, а ослабление экспрессии для генов, отвечающих за синтез KRT4, MAL, CRNN, SCEL, CRISP3, SPINK5, CLCA4, ADH1B, P11, TGM3, RHCG, PPP1R3C, CEACAM7, HPGD, CFD, ABCA8, CLU, CYP3A5. Наиболее выраженные различия были сформированы для синтеза интерлейкина-8 и MMP-9 [55].

В работе Markopoulos A. et al. была обобщена информация о молекулярно-генетических маркерах, используемых в диагностике рака СОПР [39], которая представлена в таблице 1.

Не только генетические, но и эпигенетические изменения могут способствовать злокачественной трансформации предраковых изменений в СОПР. В работе Naganuma K. et al. было доказано, что эпигенетические изменения гена KRT13 (кератин 13) коррелируют со злокачественной трансформацией эпителиальных клеток слизистой ротовой полости и развитием плоскоклеточно-го рака [44].

В последнее время в качестве онкомаркера рака СОПР рассматривают белок подоплатин, который является в тканях иммуногистохимическим методом. Подоплатин является мукопротеином, относится к интегральным мембранным белкам. В клетках СОПР подоплатин экспрессируется эндотелиальными клетками лимфатических капилляров в здоровых участках, а также в области воспаления либо неоплазии [17]. Ebrahimi M. et al. было установлено, что существует сопряжение между переходом предрака в рак при красном плоском лишае СОПР и экспрессией подоплатина и АТФ-связывающего белка подгруппы G2 (ABCG2) [24]. При одновременной гиперэкспрессии подоплатина и ABCG2 риск малигнизации и развития рака СОПР повышался по сравнению с оценкой экспрессии факторов по отдельности. Подоплатин признан независимым маркером повышенного риска злокачественной трансформации эпителия в рак СОПР [34].

К биомаркерам развития рака СОПР можно отнести уровень экспрессии Fas/FasL в ткани. Fas (или APO-1, CD95) относится к трансмембранным гликопротеинам I типа и отвечает за индукцию апоптоза. Он экспрессирован во многих тканях, опухолевой ткани, в инфицированных вирусом клетках. При связи Fas с Fas-лигандом (FasL) или агонистами (моноклональные антитела против Fas) происходит индукция апоптоза. Причиной устойчивости различных типов клеток к Fas-зависимому апоптозу может быть повышенная продукция растворимого Fas этими клетками [5].

При инвазивном росте либо экстрavasации опухолевые клетки преодолевают барьеры в виде базальных мембран, внеклеточного матрикса и тканевых элементов с помощью протеолитических ферментов. В норме баланс между протеазами и их ингибиторами поддерживает необходимый уровень протеолиза. В работе Спириной Л.В. было доказано, что определенное тканевое экспрессии протеаз и их ингибиторов позволяет дать оценку прогноза опухолевой прогрессии и риска рецидивирования и метастазирования. Автором было установлено, что у пациентов с плоскоклеточными карциномами головы и шеи по мере распространения опухоли и увеличения стадии злокачественного новообразования, лимфогенного метастазирования наблюдалось повышение тотальной активности протеасом наряду со снижением экспрессии иммунной протеолитической субъединицы LMP2. При активации неспецифического протеолиза в опухолевой ткани происходит накопление дефектных и аномальных белков и полипептидов, что служит толчком к прогрессированию заболевания [12]. Лимфогенное метастазирование плоскоклеточных карцином головы и шеи было

сопряжено с изменением содержания в ткани опухоли транскрипционного фактора NF-κB p50. При вовлечении в опухолевый процесс регионарных лимфоузлов происходило повышение экспрессии транскрипционного фактора NF-κ p50, что коррелировало с ростом активности протеасом. Однако, на стадии опухоли T2-3 на пике активности протеасом наблюдалась минимальная экспрессия транскрипционного фактора NF-κB. Но соотношение субъединиц транскрипционного фактора было смещено в сторону преобладания его активированных форм [13].

У больных раком СОПР в экспрессии транскрипционного фактора NF-κB p50 большое значение имеют также кальпаины. Кальпаины относятся к семейству цистеиновых нелизоsomальных протеаз, которое представлено 14 изоформами. Специфическим ингибитором кальпаинов является кальпаистатин [26]. Кальпаины локалируются преимущественно в цитоплазме. Их активация сопровождается увеличением концентрации внутриклеточного кальция [10]. Субстратом для кальпаинов в зависимости от типа клеток являются белки цитоскелета, - актин, виментин, фодрины [27], а также белки, участвующие в процессах пролиферации клеток и апоптозе: Bax, Bid, Bcl-XL, p53, c-Fos [27]. Кальпаины участвуют в протеолизе некоторых онкосупрессорных белков - p53, NF2, p107, что сопровождается стимуляцией роста опухолевых клеток [30]. Наряду с этим, установлено участие кальпаинов в разрушении таких онкогенных продуктов как рецептор эпидермального фактора роста, тромбоцитарный фактор роста [46], протеникиназы C, что сопровождается снижением опухолевой прогрессии [6]. Установлено участие изоформы кальпаина-2 в опухолевом ангиогенезе. Повышение экспрессии кальпаина-2 сочетается с повышением основного фактора ангиогенеза - сосудистым эндотелиальным фактором роста VEGF [49].

С развитием плоскоклеточных карцином связана экспрессия изоформ кальпаина-1 и кальпаина-10 [41, 45]. В работе Спириной Л.В. установлено, что у больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи в ткани опухоли по сравнению с гистологически неизменной тканью наблюдалось почти трехкратное увеличение активности кальпаинов [12]. Повышение активности ферментов было зарегистрировано при лимфогенном метастазировании опухоли и при увеличении количества пораженных лимфоузлов. Таким образом, влияние внутриклеточных протеиназ кальпаинов на онкогенез при плоскоклеточных карциномах головы и шеи связано с влиянием на ростовые и транскрипционные факторы, пролиферацию, апоптоз и лимфогенное распространение раковых клеток в организме.

Матриксные металлопротеиназы (MMP, matrix metalloproteinase) представляют собой комплекс цинк-зависимых протеиназ, отвечающих за протеолиз веществ внеклеточного матрикса. MMP вызывают деградацию компонентов базальной мембраны как первого барьера на пути распространения опухолевых клеток. Матриксные металлопротеиназы наряду с тканевыми ингибиторами (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases – TIMP) создают систему, отвечающую за ремоделирование внеклеточ-

ного матрикса. От организации внеклеточного матрикса зависит эмбриогенез, ангиогенез, сокровость заживления при тканевой деструкции [7,8]. У больных раком СОПР имеет место гиперэкспрессия MMP, оверэкспрессия TIMP, ассоциированная с по-вышением инвазии опухоли, лимфогенным метастазированием, поражением большого количества лимфатических узлов, плохой выживаемостью [13, 22, 33, 50]. Прогрессия опухоли при раке СОПР сопряжена, прежде всего, с экспрессией MMP-2 и MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2 в сыворотке крови [8]. Увеличение уровня экспрессии MMP происходит на уровне мРНК и белка. В работе Jordan R.C. et al. было выявлено, что уровни мРНК MMP 1 и MMP 9 многократно выше у больных раком СОПР по сравнению с предраком СОПР без злокачественной трансформации [32]. В работе Munck-Wikland E. et al. показано, что экспрессия стромелизина 3 (MMP 11) является независимым фактором риска малигнизации в области предраковых изменений СОПР [42]. У 75% больных со стромелизин-3-позитивными дисплазиями СОПР плоскоклеточный рак был диагностирован в течение 5 месяцев [42].

В работе Клишо Е.В. было доказано, что для прогноза общей выживаемости больных с плоскоклеточными карциномами головы и шеи можно ориентироваться на экспрессию изоформы MMP-2, рецептора активатора плазминогена урокиназного типа  $\alpha$ -PA, внутриклеточных протеаз катепсинов D и H, а также внутриклеточных ингибиторов цистеиновых протиназ стефинов A и B в сыворотке крови и опухолевой ткани [6]. Для прогноза безрецидивной выживаемости необходимо оценивать в сыворотке крови и ткани опухоли концентрацию рецептора активатора плазминогена урокиназного типа  $\alpha$ -PA [3,9], опухолевую экспрессию MMP-9, катепсина H, стефинов A и B. При прогнозировании эффективности химиотерапии у больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи нужно определять уровень опухолевой экспрессии MMP-2 и MMP-9 [12].

В большинстве исследований динамика изменения уровня экспрессии MMP по мере прогрессии предракового заболевания СОПР не отслеживалась. Такие исследования позволяют сделать лишь предварительные заключения о прогностическом значении уровня экспрессии металлопротеиназ [50]. Выводы о наличии прогностического значения уровней MMP-1 и MMP-9, которое было

выявлено в единичном проспективном когортном исследовании, должны быть подтверждены в аналогичных исследованиях.

В раковых клетках при плоскоклеточной карциноме головы обнаруживается обширная экспрессия белка сурвивина, который является ингибитором апоптоза и регулирует митотическую активность [35, 37, 51]. В норме в клетках СОПР экспрессия сурвивина происходит в единичных случаях в базальных клетках. У больных раком СОПР при экспрессии сурвивина наблюдается плохой прогноз в отношении выживаемости [37]. При дисплазии СОПР отмечают чрезмерную экспрессию сурвивина, уровень которой коррелирует с тяжестью дисплазии [37].

Литературный анализ возможностей использования молекулярно-генетических маркеров в отношении выявления риска малигнизации и опухолевой прогрессии при раке СОПР позволил выявить, что на современном этапе система прогнозирования распространенности и метастазирования рака СОПР на основе использования иммуногистохимических, молекулярно-генетических методов в сочетании с клиническими методами диагностики не разработана. Существуют отдельные исследования по изучению иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров при плоскоклеточных карциномах головы и шеи, требующие разработки стройной ранжированной диагностической системы по определению риска опухолевой прогрессии. ■

*Кит О.И. – доктор медицинских наук, профессор, Директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону. Кононенко В.И. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой стоматологии №3 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. Максимов А.Ю. – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научным перспективным разработкам ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. Демидова А.А. – к.м.н., доцент кафедры медицинской и биологической физики ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону. Автор, ответственный за переписку – Кононенко В.И., г.Ростов-на-Дону. 344022 г.Ростов-на-Дону пер. Нахичеванский 29. Тел. 271-96-81. E-mail: alald@inbox.ru*

## Литература:

1. Бабиченко И.И., Григорьян А.С., Катушкина А.А. Экспрессия кератина 8 при гиперкератозе и плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта. // *Архив патологии.* -2011. -№6. -С.18-21.
2. Бабиченко И.И., Григорьян А.С., Ковязин В.А., Катушкина А.А. Особенности экспрессии белка Ki-67 при лейкоплакии и плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта. // *Стоматология.* -2010. -№6. -С.4-6.
3. Герштейн Е.С., Бацев А.Ф., Матякин Е.Г. Кушлинский Н.Е. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор PAI-1 в опухолях больших раком слизистой оболочки полости рта: взаимосвязь с основными клинко-морфологическими факторами. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* -2010. -№3. -С.323-326.
4. Дибирова Р.К., Яременко А.И., Кутукова С.И., Манихас Г.М. Молекулярно-генетические факторы прогноза выживаемости пациентов, страдающих раком слизистой оболочки полости рта. // *Инцидент*

- тут стоматологии. -2013. -№2. -С.46-48.
5. Ивина А.А., Бабиченко И.И., Рабинович О.Ф., Того-нидзе А.А. Белки Ki-67 и клаудин-1 при гиперплазии, плоскоклеточной внутриэпителиальной неоплазии и плоскоклеточном раке слизистой оболочки рта. // *Стоматология*. -2014. -№1. -С.31-33.
  6. Клишио Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии и прогнозе плоскоклеточных карцином головы и шеи // *Сибирский онкологический журнал*. - 2009. - № 6. - С. 48-53.
  7. Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Клишио Е.В., Шишкин Д.А. Уровень матриксной метал-лопротеиназы ММП-9 и ее эндогенного тканевого ингибитора ТИМП-1 в сыворотке крови у больных с плоскоклеточными карциномами головы и шеи. // *Российский онкологический журнал*. -2008. -№2. -С.16-19.
  8. Кондакова И.В., Клишио Е.В., Малахова Е.В. Матриксные металлопротеазы – новые опухолевые прогностические маркеры // *Российский биотерапевтический журнал*. - 2008. - Том 7, № 1. - С. 58.
  9. Матякин Е.Г., Герштейн Е.С., Кузлинский Н.Е., Дворова Е.К., Бацев А.Ф. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор PAI-1 в опухолях больных раком слизистой оболочки полости рта: взаимосвязь с основными клинико-морфологическими факторами. // *Российский биотерапевтический журнал*. -2009. -№4. -С.29-32.
  10. Немова Н.Н., Лысенко Л.А., Канцеров Н.П. Протеиназы семейства кальпаинов. Структура и функции // *Онтогенез*. -2010. -Т.41. -№5. -С.381-389.
  11. Скородумова Л.О., Мураев А.А., Володина Е.В., Иванов С.Ю., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П., Ларин С.С. Молекулярные маркеры риска злокачественной трансформации лейкоплакии слизистой оболочки полости рта. // *Вопросы онкологии*. -2012. -Т.58. -№3. -С.327-332.
  12. Стирина Л.В., Чойнзонов Е.Л., Кондакова И.В., Шишкин Д.А., Чижевская С.Ю. Экспрессия транскрипционных факторов NF-κB и HIF-1 в плоскоклеточных карциномах головы и шеи: связь с прогнозом заболевания. // *Вопросы онкологии*. -2013. -№5. -С.575-579.
  13. Чойнзонов Е.Л., Клишио Е.В., Кондакова И.В., Шишкин Д.А., Чижевская С.Ю. Связь уровня матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови с эффективностью лучевой терапии больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. -2012. -№6. -С.51-57.
  14. Acay R.R., Felizzola C.R. Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. // *Oral. Oncol.* -2006. -Vol.42. -N5. -P.475-480.
  15. Bortoluzzi M.C., Yurgel L.S., Dekker N.P. et al. Assessment of p63 expression in oral squamous cell carcinomas and dysplasias. // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* -2004. -Vol.98. -P.698-704.
  16. Bradley G., Odell E.W., Raphael S. et al. Abnormal DNA content in oral epithelial dysplasia is associated with increased risk of progression to carcinoma. // *Br. J. Cancer*. -2010. -Vol.103. -P.1432-1442.
  17. Breiteneder Gelef S. et al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries. // *Am. J. Pathol.* -1999. -Vol.154. -P.385-394.
  18. Chen Y.K., Hsue S.S., Lin L.M. Expression of p63 protein and mRNA in oral epithelial dysplasia. // *J. Oral. pathol. med.* -2005. -Vol.34. -N4. -P.232-9.
  19. Cheng Y.S.L., Rees T., Wrigth J. A review of research on salivary biomarkers for oral cancer detection // *Clinical and Translational Medicine*. - 2014. - Vol.3. -P.3-13.
  20. Choi H.R., Batsakis J.G., Zhan F. Differential expression of p53 gene family members p63 and p73 in head and neck squamous tumorigenesis. // *Hum. Pathol.* -2002. -Vol.33. -N2. -P.158-64.
  21. De Sousa F.A., Paradella T.C., Carvalho Y.R. Comparative analysis of the expression of proliferating cell nuclear antigen, p53, bax, and bcl-2 in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. // *Annals of diagnostic pathology*. -2009. -Vol.13. -N5. -P.308-312.
  22. De Vicente J.C., Fresno M.F., Villalain L. et al. Immunoeexpression and prognostic significance of TIMP-1 and -2 in oral squamous cell carcinoma. // *Oral. oncol.* -2005. -Vol.41. -N6. -P.568-79.
  23. Ebrahimi M., Boldrup L. Expression of novel p53 isoforms in oral lichen planus. // *Oral. oncol.* -2008. -Vol.44. -N2. -P.156-61.
  24. Ebrahimi M., Boldrup L., Wahlin Y.B. Decreased expression of the p63 related proteins beta-catenin, E-cadherin and EGFR in oral lichen planus. // *Oral. oncol.* -2008. -Vol.44. -N7. -P.634-638.
  25. Epstein J.B., Zhang L., Rosin M. Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. // *J. Can. dent. assoc.* -2002. -Vol.68. -N10. -P.617-21.
  26. Goll D.E., Thompson V.F., Li H. et al. The calpain system. // *Physiol. Rev.* -2003. -Vol.83. -P.731-801.
  27. Guicciardi M.E., Gores G.J. Calpains can do it alone. Implication for cancer therapy. // *Cancer biology and therapy*. -2003. -Vol.2. -P.153-154.
  28. Haniffa A.M., Saitoh M., Abiko Y. et al. Expression pattern of p63 in oral epithelial lesions and submucous fibrosis associated with betel-quid chewing in Sri Lanka. // *Med. mol. morphol.* -2007. -Vol.40. -N4. -P.203-207.
  29. Islam M.N., Kornberg L., Veenker E. et al. Anatomic site based ploidy analysis of oral premalignant lesions. // *Head neck pathol.* -2010. -Vol.4. -N1. -P.10-4.
  30. Jang J.S., Choi Y.H. Proteolytic degradation of the retinoblastoma family protein p107: A putative cooperative role of calpain and proteasome. // *Int. J. Mol. Med.* -2009. -Vol.4. -N5. -P.487-492.
  31. Jiang J., Tang Y.L., Liang X.H. A new vision of hypoxia promoting cancer progression. // *Cancer biol. ther.*

- 2011. —Vol.11. —P.714-723.
32. Jordan R.C., Macabeo-Ong M., Shiboski C.H. et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-1 and -9 mRNA is associated with progression of oral dysplasia to cancer. // *Clin. cancer res.* —2004. —Vol.10. —N19. —P.6460-5.
33. Katayama A., Bandoh N., Kishibe K. et al. Expressions of matrix metalloproteinases in early-stage oral squamous cell carcinoma as predictive indicators for tumor metastases and prognosis. // *Clin. cancer res.* —2004. —Vol.10. —N2. —P.634-40.
34. Kawaguchi H., El-Naggar A.K., Papadimitrakopoulou V. et al. Podoplanin: a novel marker for oral cancer risk in patients with oral premalignancy. // *J. Clin. oncol.* —2008. —Vol.26. —N3. —P.354-360.
35. Khan Z., Tiwari R.P., Mulherkar R. et al. Detection of survivin and p53 in human oral cancer: correlation with clinicopathologic findings. // *Head neck.* —2009. —Vol.31. —N8. —P.1039-48.
36. Koster M.I., Dai D., Roop D.R. Conflicting roles for p63 in skin development and carcinogenesis. // *Cell Cycle.* —2007. —Vol.6. —N3. —P.269-73.
37. Lo Muzio L., Pannone G., Staibano S. et al. Survivin expression in oral squamous cell carcinoma. // *Br J. Cancer* —2003. —Vol.89. —N12. —P.2244-8.
38. Lynch C.C., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases in tumor-host cell communication // *Differentiation.* —2002. —Vol.70. —P.561-573.
39. Markopoulos A.K., Evangelia Z. Michailidou E.Z., Tzimogiorgis G. Salivary Markers for Oral Cancer Detection // *The Open Dentistry Journal.* —2010. —Vol.4. —P. 172-178
40. Moll U.M., Slade N. P63 and p73: roles in development and tumor formation. // *Mol. cancer res.* —USA. —2004. —Vol.2. —P.371-386.
41. Moreno-Luna R., Abrante A., Esteban F. et al. Calpain 10 gene and laryngeal cancer: a survival analysis. // *Head Neck.* —2011. —Vol.33. —N1. —P.72-76.
42. Munck-Wikland E., Heselmeyer K., Lindholm J. et al. Stromelysin-3 mRNA expression in dysplasias and invasive epithelial cancer of the larynx. // *Int. J. Oncol.* —1998. —Vol.12. —N4. —P.859-64.
43. Murti P.R. P53 expression in oral precancer as a marker for malignant potential. // *J. of oral pathology & medicine.* —1998. —Vol.27. —N5. —P.191-196.
44. Naganuma K. Hatta M., Tetsuro Ikebe T., Yamazaki J. Epigenetic alterations of the keratin 13 gene in oral squamous cell carcinoma // *BMC Cancer.* —2014. —Vol.14. —P.988-995.
45. Reicharth J., Welter C., Mitschele T. et al. Different expression patterns of calpain isozymes 1 and 2 (CAPN 1 and 2) in squamous cell carcinomas (SCC) and basal cell carcinomas (BCC) of human skin. // *J. Pathol.* —2003. —Vol.199. —N4. —P.509-516.
46. Rock K.L., Goldberg A.L. Degradation of cell proteins and the generation of MHC class I-presented peptides. // *Ann. rev. immunol.* —2009. —Vol.17. —P.739-779.
47. Rosin M.P., Cheng X., Poh C. et al. Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade oral epithelial dysplasia. // *Clin. cancer res.* —2000. —Vol.6. —P.357-362.
48. Saintigny P., El-Naggar A.K., Papadimitrakopoulou V. et al.  $\Delta N$  p63 overexpression, alone and in combination with other biomarkers, predicts the development of oral cancer in patients with leukoplakia. // *Clinical cancer research.* —2009. —Vol.15. —N19. —P.6284-91.
49. Su Y., Cui Z., Li Z., Block E.R. Calpain-2 regulation of VEGF-mediated angiogenesis. // *The FASEB Journal.* —2006. —Vol.20. —P.1443-1451.
50. Sutinen M., Kainulainen T., Hurskainen T. et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-1 and -2) and their inhibitors (TIMP-1, -2 and -3) in oral lichen planus, dysplasia, squamous cell carcinoma and lymph node metastasis. // *Br. J. Cancer* —1998. —Vol.77. —P.2239-45.
51. Tanaka C., Uzawa K., Shibahara T. et al. Expression of an inhibitor of apoptosis, survivin, in oral carcinogenesis. // *J. dent. res.* —2003. —Vol.82. —N8. —P.607-11.
52. Torres-Rendon A., Stewart R., Craig G.T. et al. DNA ploidy analysis by image cytometry helps to identify oral epithelial dysplasias with a high risk of malignant progression. // *Oral. Oncol.* —2009. —Vol.45. —N6. —P.468-73.
53. Weber A., Bellmann U., Bootz F. et al. Expression of p53 and its homologues in primary and recurrent squamous cell carcinomas of the head and neck. // *Int. J. Cancer.* —2002. —Vol.99. —N1. —P.22-8.
54. Westfall M.D., Pietenpol J.A. P63: molecular complexity in development and cancer // *Carcinogenesis.* —2004. —Vol.25. —N6. —P.857-864.
55. Ye H., Yu T., Teman S., Ziober B. et al. Transcriptomic dissection of tongue squamous cell carcinoma // *BMC Genomics.* —2008. —Vol.9. —P.69-80.