

Причины неудач эндоскопического лечения больных с холедохолитиазом (n=20)

Патология	Причина неудачи	Абсолютное кол-во	В %
Синдром Мирризи	Невозможность захватить конкремент	2	10
Крупный(-е) конкремент	Невозможность завести корзинку за конкремент	7	35
Ретродуоденальная перфорация при механической литоэкстракции	Лапаротомия	1	5
Фиксированные конкременты	Невозможность завести корзинку за конкремент	6	30
Недоступность БДС после перенесенных ранее операций (резекция желудка по Б-2, гастрэктомия или др.)	Невозможность доступа к БДС	4	20
Итого		20	100%

в условиях реанимационного отделения, отмечен у 12 больных (2,6%). В одном случае (0,2%) имел место разрыв терминального отдела холедоха при механической литоэкстракции конкремента. Больная оперирована в этот же день, выписана с выздоровлением на 14-е сутки. Итого осложнения имели место у 21 больного (4,5%). Хочется отметить, что у 126 больных (27,5%) после вмешательства отмечалась амилаземия без клинических проявлений, не потребовавшая интенсивной терапии и пребывания в условиях реанимационного отделения.

В данной группе было два летальных исхода (0,4%). В обоих случаях летальные исходы не связаны с выполнением чреспапиллярных вмешательств, а явились результатом общего тяжелого состояния при поступлении и прогрессированием симптомов полиорганной недостаточности.

Таким образом, эффективность эндоскопических вмешательств при лечении холедохолитиаза в нашей группе больных представлена следующим образом: эффективными наши вмешательства оказались у 438 больных (95,6%), неэффективными (неудачными) – у 20 больных (4,4%), осложнения имели место у 21 больного (4,5%).

В заключение хочется отметить, что эндоскопические чреспапиллярные методы являются методами выбора в лечении больных с холедохолитиазом с высоким показателем эффективности. Это обеспечивается комплексным применением эндоскопиче-

ских методик, наличием современной аппаратуры и инструментария.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев А. Л., Проценко А. В., Глобин А. В. Эндовидеохирургия холедохолитиаза // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – № 1. – С. 26–27.
2. Бабышин В. В., Абдуллаев Э. Г., Зезин В. П., Боровков И. Н. и др. Комбинированные эндохирургические вмешательства при осложненном течении желчно-каменной болезни // Тез. докл. 4-го Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии: Эндоскопическая хирургия. – 2001. – Т. 7. № 2. – С. 6–7.
3. Балалыкин А. С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. – М.: «Медицина», 1996. – 152 с.
4. Бородач А. В., Бородач В. А., Полов А. Л. Некоторые патогенетические аспекты хирургического лечения осложненной желчно-каменной болезни. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2008. – 187 с.
5. Клименко Г. А. Холедохолитиаз (диагностика и оперативное лечение). – М.: Медицина, 2000. – 224 с.
6. Никуленков С. Ю., Климов П. Г., Макаров Ю. А. Папиллосфинктеротомия в лечении доброкачественных поражений терминального отдела холедоха // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2001. – № 1. – С. 73–76.
7. Рудин Э. П., Юрченко С. В., Казанцев С. В. Хирургическое лечение больных желчно-каменной болезнью // Хирургия. – 1990. – № 10. – С. 33–38.

Поступила 21.09.2012

М. З. ГАСАНОВ, М. М. БАТЮШИН, В. П. ТЕРЕНТЬЕВ, Н. А. САДОВНИЧАЯ

ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕОМНОГО ЗЕРКАЛА МОЧИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРОПАТИЯМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Кафедра внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел. +7-903-472-02-07. E-mail: mitkhat@mail.ru

В статье приведены сведения о молекулярном патогенезе хронических гломерулонефропатий (ХГН), раке почки (РП), а также найдены общие механизмы формирования и развития патологического процесса. Детально рассмотрен белковый

спектр мочи пациентов с ХГН и РП, полученный в результате масс-спектрометрии мочи. Определены роль и происхождение найденных белков, и в зависимости от выполняемых ими функций они распределены на группы. Расшифровка масс-спектрограмм и классификация полученного протеомного зеркала мочи исследуемых групп позволяют не только обновить знания о механизмах патогенеза ХГН и рака почки, но и оптимизировать существующие алгоритмы обследования соматических пациентов на поликлиническом этапе.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, рак почки, протеомика, масс-спектрометрия.

M. Z. GASANOV, M. M. BATYUSHIN, V. P. TERYTYEV, D. G. PASECHNIK, D. S. TSVETKOV

FEATURES OF THE URINE PROTEIN SPECTRUM OF PATIENTS WITH VARIOUS ORIGINS GLOMERULONEPHROPATHY

*Department of Internal disease № 1 Rostov state medical university,
Russia, 344022, Rostov-on-Don, st., Nahichevansky, 29, tel. +7-903-472-02-07. E-mail: mitkhat@mail.ru*

The article discusses molecular pathogenesis of chronic glomerulonephritis, kidney cancer and common pathways of pathological processes. We studied urine protein spectrum of patients with chronic glomerulonephritis and kidney cancer studied by urine mass-spectrometry. The protein are divided on groups depending on their function and origin. Interpretation of mass-spectrometry results and classification of urine protein spectrum will let us update our concepts of glomerulonephritis pathogenesis and optimize diagnostic work up in outpatient department.

Key words: chronic glomerulonephritis, kidney cancer, proteomics, mass-spectrometry.

Введение

Распространенность хронической болезни почек составляет около 11% в популяции [1, 2, 9]. Хронический гломерулонефрит (ХГН) является причиной хронической почечной недостаточности (ХПН) в странах Европы в 14% случаев согласно регистру ERA-EDTA [3]. Гломерулонефрит составляет 10–15% гломерулярных заболеваний почек: у 80–90% пациентов наблюдается латентное начало заболевания со случайным выявлением изменений в анализе мочи [1, 4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, патология почек и мочевых путей ежегодно приводит к смерти примерно 1 млн человек из 30–35 млн. лиц, умирающих от всех хронических заболеваний [1, 2]. Хронические гломерулопатии, особенно у пациентов с резко сниженной скоростью клубочковой фильтрации и наличием хронической почечной недостаточности, а также находящихся на диализе наряду с наличием факторов риска в целом, повышают риск развития у них онкопатологии, в частности рака почки. Так, отмечен повышенный риск развития почечно-клеточного рака при терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Заболеваемость новообразованиями также ежегодно растет и в 2011 г., по данным Федеральной службы государственной статистики с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования, на 100 тысяч населения составила 365,7 в Российской Федерации [5, 6]. В структуре онкологической патологии рак почки занимает 10-е место по уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований [1, 3, 4, 8]. За последнее десятилетие заболеваемость в России возросла на треть. Мужчины страдают данной патологией в два раза чаще, чем женщины. Наблюдается ежегодный прирост смертности от болезней мочеполовой системы. Смертность при ХГН и раке почки зависит от формы и темпов прогрессирования заболевания. Первые манифесты рака почки встречаются достаточно часто и обычно представлены триадой симптомов: гематурия, боль в поясничной области и снижение массы тела, т.е. неспецифичными симпто-

мами, что снижает настороженность врачей и создает прецеденты для поздней диагностики [8].

За последние два десятилетия накопление новых знаний, усовершенствование методов диагностики и лечения способствовали эволюционным изменениям представлений о молекулярном патогенезе ХГН, который доказательно раскрывает пути формирования основных гистологических типов ХГН [3, 11, 15]. Исследования молекулярных механизмов развития ХГН связаны с открытиями в области генома и протеома человека, освоением нового оборудования, позволяющего выявить биомаркеры патогенеза ХГН [7, 9].

Целью данного исследования явился поиск перспективных прогностических молекулярных маркеров возникновения и развития ХГН и рака почки на основе анализа результатов стандартных методов исследования и протеомных исследований мочи с последующим построением межмолекулярных взаимодействий.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты (n=60), которые были разделены на две группы. В первую группу были включены пациенты с гломерулонефропатиями при РП (n=30). Средний возраст составил 52,8±2,6 года. Критерием включения в исследуемую группу был верифицированный диагноз рака почки. Диагноз был поставлен на основании заключения морфологического исследования биоптата. Морфологические варианты рака почки были представлены тремя формами: светлоклеточный рак (n=15), папиллярный рак (n=9) и хромобластный рак почки (n=6).

Во вторую группу вошли 30 пациентов с ХГН (мужчин – 18 человек, женщин – 12 человек), средний возраст 37,2±1,3 года. По результатам нефробиопсии в группе пациентов с ХГН были выявлены следующие морфологические варианты: IgA – нефропатия (n=12); мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН, n=7), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС, n=5), болезнь минимальных изменений (липоидный нефроз) (ЛН, n=4), мембранозный гломерулонефрит (МГН, n=2). Критериями включения

в исследование было наличие верифицированного диагноза хронического гломерулонефрита до начала терапии глюкокортикостероидами.

Группу контроля составили относительно здоровые люди, средний возраст которых составил $52,1 \pm 1,8$ года. Всем пациентам была выполнена масс-спектрометрия мочи. Пациентам 1-й группы масс-спектрометрия мочи была выполнена до операции и через 10 дней после операции.

У пациентов второй группы верифицированы клинические формы заболевания: латентная форма (16 человек), гипертоническая (6 человек), нефротическая (6 человек), гематурическая (2 человека). Подтверждены функциональные стадии ХГН: стадия сохранной функции почек (22 человека), стадия с нарушением функции почек и развитием ХПН (8 человек).

Пациенты обеих групп получали симптоматическое лечение при обнаружении отеочного синдрома или АГ (диуретики, антигипертензивные и гиполипидемические препараты, антиагреганты).

В исследовании оценивались следующие стандартные показатели: а) клинические параметры – наличие симптомов отеочного синдрома и артериальной гипертензии (АГ); б) показатели инструментальных методов исследования – УЗИ почек, осмотр глазного дна; в) показатели лабораторных методов исследования – общий анализ крови; биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин-глобулиновый коэффициент, общий холестерин, калий и натрий); общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, суточная протеинурия; определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD; коагулограмма; иммунологические показатели (компоненты комплемента C3 и C4; антитела к антистрептолизину О, титр антител к двуспиральной ДНК, цитоплазме нейтрофилов, LE (lupuserythematosus) клеток; г) показатели иммуноморфологического исследования на материале пункционных биоптатов почек; исследование гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином по Ван-Гизону и Шифф-реактивом; ультраструктурное исследование почек; иммуноморфологическое исследование почечных биоптатов.

Молекулярное фенотипирование мочи пациентов с ХГН выполнялось на основе протеомных методов исследования: префракционирование/двумерный электрофорез в полиакриламидном геле/MALDI (ионизация лазерной десорбции при содействии матрицы), TOF (время – пролетная), масс-спектрометрия (прибор, «Ultraflex II», «Bruker», США). Биоинформационный анализ межмолекулярных взаимодействий проводился на основе интегрированных баз данных «InterPro», «Entrez», «SWISS-PROT», «OWL», «NRDB», «PROSITE», «PRINTS», «PDB». Обязательным условием включения белка-маркера в диагностический профиль являлся показатель «покрытия сиквенса» при анализе масс-спектрограмм, который составил более 15%. Также учитывался показатель «ожидаемой интенсивности пептидного фингерпринта» («Expect») для каждого обнаруженного белка, представленный в поисковой системе «MascotSearch» (UK). Статистическая обработка материала исследования реализована с использованием пакета статистических программ для биомедицинских исследований «Statistica 7.0». Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования у пациентов первой и второй групп были зарегистрированы изменения в лабораторных исследованиях: анемия, увеличение содержания мочевины и креатинина в крови, гипоальбуминемия, гипопроteinемия, гиперхолестеринемия, гиперкоагуляция, гипергидратация, протеинурия, микро- или макрогематурия, лимфоцитурия, цилиндрурия, снижение скорости клубочковой фильтрации.

На масс-спектрограммах прослеживаются различия по показателю m/z пептидных фрагментов белков мочи в диапазоне M_r от 1 до 14 кДа, которые позволили уже на этапе графической регистрации диагностических молекулярных паттернов выявить отличия в качественном составе молекул белков мочи пациентов с ХГН и в группе здоровых лиц (рис. 1 и 2).

Анализ результатов MALDI-TOF-TOF-MS пептидных фрагментов белков мочи в утреннее время суток в контрольной группе здоровых лиц и исследуемых группах пациентов с ХГН выявил различную частоту обнаружения молекул белков мочи разного M_r . На основе анализа частоты выявления молекул белков мочи разного M_r нами были разработаны и рекомендованы к внедрению в клиническую практику диагностические маркеры и паттерны возникновения и прогрессирования поражения почечной ткани при ХГН.

Обнаружены различия в качественном составе спектра белков мочи и в абсолютном количестве здоровых лиц и пациентов с ХГН и раком почки, у которых представлена экспрессия белков мочи разных функциональных групп (таблица).

Различия в качественном составе спектра белков мочи здоровых лиц контрольной группы и спектра белков мочи пациентов с ХГН исследуемой группы состояли в следующем: обнаружена экспрессия белков лактатдегидрогеназы А, комплемента C4В, β -дефензина-1, уромуллина в протеомном спектре мочи исследуемой группы пациентов с ХГН, которая не выявлялась в протеомном спектре мочи контрольной группы здоровых лиц. В протеомном спектре мочи здоровых лиц отмечалась экспрессия ретинолсвязывающего белка, трансферрина, пируват-киназы (мышечная форма), которая не регистрировалась в молекулярном спектре мочи пациентов с ХГН.

В ходе протеомного анализа нами были выделены следующие функциональные группы новых белков, составивших молекулярные профили мочи у пациентов с ХГН в стадии сохранной функции почек и с нарушением функции почек и развитием ХПН, которые отражают универсальные пути возникновения и прогрессирования поражения почек: белки, регулирующие СРО-АОС на уровне почечной ткани, участники систем детоксикации и элиминации (глицин-амидинотрансфераза); белки – участники метаболизма в нефроцитах (амидинотрансфераза, агматиназа, ЛДГ А, пируват-киназа, мышечная форма); белки, регулирующие клеточный рост, опухолевый рост клетки, реакции протеолиза в клетке, процессинг нейрогормональных факторов, процессы ангиогенеза и адгезии клеток (толлоидоподобный белок 2, эритропоэтин, глутатион-S-трансфераза); белки, регулирующие активность рецепторных структур нефроцитов, сосудов почек (рецептор к эпидермальному фактору роста); структурные белки почечной ткани (уромуллин), белки – транскрипционные факторы, регулирующие активность ядра клетки (метил-СрG-связывающий белок 2, изоформа В);

иммунные белки почечной ткани и белки – участники иммунновоспалительных процессов (комплемент С4В, пероксиеродоксин 1, β -дефензин-1); транспортные белки (трансферрин, РСБ).

Следовательно, анализ протеомного спектра мочи в группе пациентов с ХГН разных стадий позволил выделить группы молекул белков, которые могут являться чувствительными и специфическими маркерами возникновения и прогрессирования заболевания, а также молекулярными мишенями для создания инновационных нефропротекторов.

Молекулярные технологии анализа мочи пациентов с раком почки различных стадий, размеров, характера роста и гистологической характеристики обнаружили новые молекулы – маркеры ранней диагностики и прогрессирования онкопроцесса в почечной ткани, а также его метастазирования. Полученные нами данные о динамике протеомных паттернов мочи у пациентов с раком почки доказали существование универсальных молекулярных путей, ответственных за возникновение и прогрессирование поражения почечной ткани при данной патологии, а также молекулярных путей, ответственных за метастазирование опухолевых клеток. Протеомный анализ белков – маркеров рака почки у пациентов после проведения оперативного вмешательства выявил динамику их качественного состава, что позволит в перспективе выработать показания к выбору наиболее эффективной технологии оперативного лечения на основе полученных закономерностей молекулярного патогенеза рака почки. Качественный состав спектра белков мочи здоровых лиц совпадал с качественным составом спектра белков мочи пациентов с раком почки до и после операции по пунктам 2–30 таблицы. Исключением является толлоидоподобный белок 2, экспрессия которого отсутствовала в моче у пациентов с раком почки до и после нефрэктомии.

При классифицировании полученных белков в результате масс-спектрометрии мочи пациентов с раком почки были выявлены белки, которые позволили сформировать новые группы: белки, регулирующие тонус сосудов и активность свертывающей и противосвертывающей систем крови, процессы кроветворения (эритропоэтин, аннексин 5, фибронектин) и сократительные белки нефротелия, эндотелия почечных сосудов (кальбиндин 1).

Обнаружена высокая экспрессия белков в моче пациентов с раком почки до операции, которые не идентифицировались в моче здоровых лиц контрольной группы и у пациентов с ХГН: бетаин-гомоцистеинметилтрансфераза 2, матриксная металлопротеиназа 2, матриксная металлопротеиназа 9, β 2-микроглобулин, кадгерин 1, аргининосукцинат-синтетаза, кальбиндин 1, глутатион-S-трансфераза, опухоль-ассоциированный ингибитор трипсина, пероксиеродоксин 1, аннексин А5, кальпаин 11, энолаза 2, аннексин А4, цистатин В, альдолаза С, фибронектин.

Обсуждение

В ходе протеомного анализа нами было выделено около 500 белков.

Сравнительный анализ экспрессии белков в моче пациентов с раком почки до и после операции продемонстрировал следующие закономерности в динамике показателей абсолютного количества и прироста значений абсолютного количества пациентов с экспрессией белков мочи различных функциональных групп:

уменьшение абсолютного количества и значений прироста абсолютного количества пациентов с раком почки после операции зарегистрировано для экспрессии таких белков, как метил-СrG-связывающий белок 2, изоформа В, матриксная металлопротеиназа 9, матриксная металлопротеиназа 2, β 2-микроглобулин, эритропоэтин, рецептор к эпидермальному фактору роста, кадгерин 1, кальбиндин 1, глутатион-S-трансфераза, ЛДГ А, опухоль-ассоциированный ингибитор трипсина, пероксиеродоксин 1, аннексин А5, β -дефензин-1, кальпаин 11, уромодуллин, энолаза 2, аннексин А4, фибронектин, РСБ, трансферрин, по сравнению с аналогичными показателями в группе пациентов с раком почки до операции. Увеличение экспрессии отмечено для таких белков в моче пациентов с раком почки до операции, как бетаин-гомоцистеинметилтрансфераза 2, аргининосукцинат-синтетаза, глицин-амидинотрансфераза и агматиназа.

Отсутствовала динамика показателей абсолютного количества и прироста значений абсолютного количества пациентов с раком почки после операции с экспрессией таких белков, как комплемент С4В, цистатин В, альдолаза С, пируват-киназа (мышечная форма), в сравнении с аналогичными показателями в группе пациентов с раком почки до операции.

Динамика протеомного спектра мочи пациентов с раком почки до проведения операции позволила обнаружить маркеры прогрессирования онкологического процесса в почечной ткани и метастазирования опухолевых клеток, которые могут быть рекомендованы в качестве перспективных диагностических маркеров возникновения рака почки на самых ранних этапах. Обнаруженные молекулы-маркеры могут являться мишенями для разработки перспективных противоопухолевых лекарственных средств.

Изменения в молекулярном спектре белков мочи пациентов с раком почки после проведения оперативного вмешательства показали его эффективность в отношении снижения экспрессии белков, регулирующих тонус сосудов и активность свертывающей и противосвертывающей систем крови, процессы кроветворения, в отношении системы СРО-АОС на уровне почечной ткани, участников систем детоксикации и элиминации, сократительных белков нефротелия, эндотелия почечных сосудов, участников метаболизма в нефроцитах, белков, регулирующих клеточный и опухолевый рост клетки, реакции протеолиза в клетке, процессинг нейроромональных факторов, процессы ангиогенеза и адгезии клеток, белков, регулирующих активность рецепторных структур нефроцитов, сосудов почек, структурных белков почечной ткани, транскрипционных факторов, иммунных белков почечной ткани и транспортных белков по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

В ходе сравнительного анализа молекулярных паттернов мочи пациентов с ХГН и раком почки после проведения оперативного вмешательства обнаружены общие закономерности в качественном составе белков мочи: отмечена высокая экспрессия таких белков в моче пациентов обеих групп, как метил-СrG-связывающий белок 2, изоформа В, глицин-амидинотрансфераза, агматиназа, ЛДГ А, комплемент С4В, β -дефензин-1.

Каждая молекула белка в функциональной группе взаимодействует с другими молекулами белков, реализуя межмолекулярные взаимодействия. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что

Профиль белков – маркеров хронического гломерулонефрита и рака почки в моче у пациентов исследуемых групп

№	Название белка-маркера	Mr, Да	Конт-роль (n=30)	I группа ХГН (n=30)	Δ%*	II группа, до операции (n=30)	Δ%**	Δ%***	II группа, после операции (n=30)	Δ%****	Δ%*****
1	Толлоидоподобный белок 2	12 014	17	6	-64,7	-	-	-	-	-	-
2	Бетаин-гомоцистеинметилтрансфераза 2	21 738	0	0	-	15	100	100	25	40	100
3	Метил-СpG-связывающий белок 2, изоформа В	43 255	25	17	-32	6	50	-76	16	-50	-36
4	Матриксная металлопротеиназа 9	78 458	0	0	-	30	100	100	15	-100	100
5	Матриксная металлопротеиназа 2	72 000	0	0	-	30	100	100	18	-67	100
6	β2-микроглобулин	13 715	0	0	-	30	100	100	29	-4	100
7	Эритропоэтин	21 307	5	0	-	15	100	66,7	12	-25	59
8	Рецептор к эпидермальному фактору роста	7519	1	0	-	24	100	95,8	15	-38	94
9	Кадгерин 1	99 694	0	0	-	30	100	100	24	-25	100
10	Глицин-амидинотрансфераза	48 455	28	12	-34	10	-20	-180	17	42	-65
11	Аргининосукцинат-синтетаза	24 180	0	0	-	3	100	100	6	50	100
12	Кальбиндин 1	28 000	0	0	-	9	100	100	6	-50	100
13	Агматиназа	37 660	12	9	-34	5	-80	-140	10	50	-17
14	Глутатион-S-трансфераза	23 356	0	0	-	15	100	100	9	-67	100
15	Лактатдегидрогеназа А	36 689	0	5	100	9	45	100	6	-50	100
16	Комплемент С4В	192 793	0	8	100	6	-34	100	6	0	100
17	Опухоль-ассоциированный ингибитор трипсина	8507	0	0	-	30	100	100	15	-100	100
18	Пероксиредоксин 1	22 110	0	0	-	18	100	100	9	-100	100
19	Аннексин А5	35 937	0	0	-	15	100	100	9	-67	100
20	β-дефензин-1	7400	0	12	100	18	34	100	9	-100	100
21	Кальпаин 1	84 423	0	0	-	6	100	100	3	-100	100
22	Уромодулин	69 761	0	11	100	12	9	100	0	0	0
23	Энолаза 2	47 269	0	0	-	9	100	100	6	-50	100
24	Аннексин А4	36 000	0	0	-	12	100	100	6	-100	100
25	Цистатин В	11 140	0	0	-	9	100	100	9	0	100
26	Альдолаза С	22 329	0	0	-	9	100	100	9	0	100
27	Фибронектин	13 341	0	0	-	12	100	100	6	0	100
28	Ретинол-связывающий белок	15 800	1	0	0	9	100	89	6	-50	84
29	Трансферрин	77 064	4	0	0	12	100	67	6	-100	34
30	Пируват-киназа, мышечная форма	40 190	2	0	0	6	100	67	6	0	67

Примечание: Δ%* – прирост количества пациентов с наличием высокой экспрессии белка – маркера поражения почек в моче в I группе/контрольной группе здоровых лиц; Δ%** – прирост количества пациентов с наличием высокой экспрессии белка – маркера поражения почек в моче в I группе/II группе до операции; Δ%*** – прирост количества пациентов с наличием высокой экспрессии белка – маркера поражения почек в моче во II группе до операции/контрольной группе здоровых лиц; Δ%**** – прирост количества пациентов с наличием высокой экспрессии белка – маркера поражения почек в моче в I группе/II группе после операции; Δ%***** – прирост количества пациентов с наличием высокой экспрессии белка – маркера поражения почек в моче во II группе после операции/контрольной группе здоровых лиц.

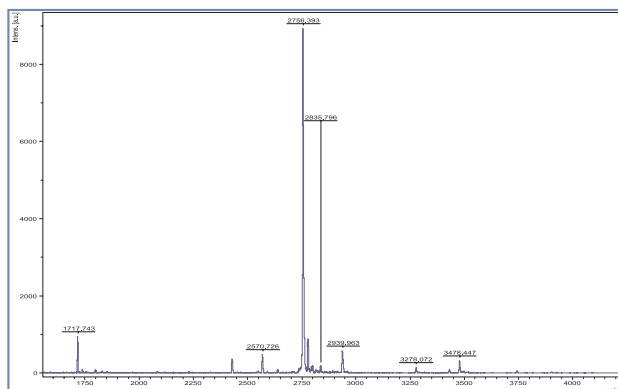


Рис. 1.

Пример масс-спектрограммы пептидных фрагментов и белков мочи здорового человека, Н., 52 лет (диапазон M_r = 1–4 кДа)

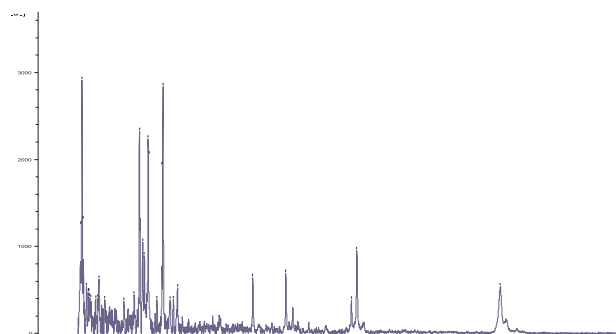


Рис. 2.

Пример масс-спектрограммы пептидных фрагментов и белков мочи пациента А., 65 лет. Светлоклеточный рак почки Т3А, низкодифференцированный, папиллярная форма, 1-й тип (диапазон M_r = 4–18 кДа)

существуют единые универсальные механизмы молекулярного патогенеза аутоиммунного и онкологического путей развития первичного и вторичного (при РП) ХГН, связанные с активацией белков, регулирующих СРО-АОС на уровне почечной ткани, участников систем детоксикации и элиминации, структурных белков почечной ткани, транскрипционных факторов, регулирующих активность ядра клетки, иммунных белков и белков – участников иммунновоспалительных процессов в почечной ткани.

Обнаруженный нами и расшифрованный белковый спектр мочи пациентов с хроническими первичными и вторичными (при РП) гломерулонефропатиями представляет интерес в аспекте обновления знаний о патогенезе этих заболеваний. Выявленные белки и уровень их экспрессии позволяют предположить наличие универсальных механизмов поражения почек при ХГН

и РП. Выявлены протеины, ответственные за процессы воспаления, иммунного ответа, которые характерны для разных фаз течения патологического процесса. Расшифровка масс-спектрограмм мочи пациентов с ХГН и РП позволяет разделить белковый спектр на условные группы. Такая дифференцировка протеома дает возможность определить полученные белки в качестве потенциальных – чувствительных и специфичных маркеров возникновения и прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батюшин М. М., Повилайтите П. Е. Клиническая нефрология: Руководство. – Элиста: ЗАО НПП «Джангар», 2009. – 656 с.
2. Мухин Н. А., Тареева И. Е., Шилов Е. М., Козловская Л. В. Диагностика и лечение болезней почек. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 383 с.
3. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н. А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 716 с.
4. Нефрология / Под ред. Е. М. Шилова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 696 с.
5. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики РФ, доступен на <http://www.gks.ru> (1 декабря 2011).
6. Российский статистический ежегодник. – М., 2011. – 795 с.
7. Сарвилина И. В., Каркищенко В. Н., Горшкова Ю. В. Междисциплинарные исследования в медицине (Мир биологии и медицины). – М.: Техносфера, 2007. – 368 с.
8. Рич Джером П. Онкоурология / Джером П. Рич, Энтони В. Д'Амико; перевод с англ. Под ред. чл.-кор. РАМН, проф. О. Б. Лорана. – М.: Бином, 2011. – 896 с.
9. Томилиа Н. А., Бикбов Б. Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // Тер. архив. – 2005. – № 77 (6). – С. 87–92.
10. Banks R., Dunn M., Hochstrasser D. Proteomics: New perspectives, new biomedical opportunities // Lancet. – 2000. – № 356. – С. 1749–1756.
11. Bowling C. B., Muntner P. Epidemiology of chronic kidney disease among older adults: a focus on the oldest old // J. gerontol. a biolsci med. sci. – 2012. – Sep 7 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22960475.
12. Caiazzo R. J. Jr., Maher A. J., Drummond M. P., Lander C. I., Tassinari O. W., Nelson B. P., Liu B. C. S. Protein microarrays as an application for disease biomarkers // Proteomics clin. appl. – 2009. – № 3 (2). – P. 138–147 [doi:10.1002/prca. 200800149]
13. Fassett R. G., Venuthurupalli S. K., Gobe G. C., Coombes J. S., Cooper M. A., Hoy W. E. Biomarkers in chronic kidney disease: a review // Kidney. int. – 2011. – Oct. № 80 (8). – P. 806–821. doi: 10.1038/ki.2011.198. Epub 2011 jun 22. Review. PubMed PMID: 21697815.
14. Jing W. U., Yi-ding Chen, Wei G. U. Urinary proteomics as a novel tool for biomarker discovery in kidney diseases // J. zhejiang. univ-sci B (Biomed & Biotechnol). – 2010. – № 11 (4). – P. 227–237.
15. Kawasaki Y. Mechanism of onset and exacerbation of chronic glomerulonephritis and its treatment // Pediatr. int. – 2011. – № 53 (6). – P. 795–806.

Поступила 05.10.2012