

- с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2015;87(5):76-83. [Drapkina O. M., Deeva T. A., Ivashkin V. T. Evaluation of endothelial function and estimation of the degree of apoptosis in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskij arhiv*. – *Therapeutic Archive*. 2015;87(5):76-83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201587576-83>
13. Juneja M., Kobelt D., Walther W. [et al.]. Statin and rotlerin small-molecule inhibitors restrict colon cancer progression and metastasis via MACC1. *PLoS Biol*. 2017;15(6):e2000784. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000784>
 14. Yokomichi H., Nagai A., Hirata M. [et al.]. Statin use and all-cause and cancer mortality: BioBank Japan cohort. *J. Epidemiol*. 2017;27(3S):S84-S91. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.12.011>
 15. Díaz-Flores L., Gutiérrez R., García M. P. [et al.]. Human resident CD34+ stromal cells/telocytes have progenitor capacity and are a source of α SMA+ cells during repair. *Histol. Histopathol*. 2015;30(5):615-627. <https://doi.org/10.14670/HH-30.615>
 16. Hawinkels L. J., Paauwe M., Verspaget H. W. [et al.]. Interaction with colon cancer cells hyperactivates TGF- β signaling in cancer-associated fibroblasts. *Oncogene*. 2014;33(1):97-107. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.536>
 17. Valcz G., Sipos F., Krenács T. [et al.]. Increase of α -SMA(+) and CK (+) cells as an early sign of epithelial-mesenchymal transition during colorectal carcinogenesis. *Pathol. Oncol. Res*. 2012;18(2):371-376. <https://doi.org/10.1007/s12253-011-9454-z>
 18. Hsia L.-T., Ashley N., Ouaret D., Wang L. M., Wilding J., Bodmer W. F. Myofibroblasts are distinguished from activated skin fibroblasts by the expression of AOC3 and other associated markers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016;113(15):E2162-2171. <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.1603534113>
 19. Pascal R. R., Kaye G. I., Lane N. Colonic pericryptal fibroblast sheath: replication, migration, and cytodifferentiation of a mesenchymal cell system in adult tissue. I. Autoradiographic studies of normal rabbit colon. *Gastroenterology*. 1968;54(5):835-851.
 20. Roberts J. A., Waters L., Ro J. Y., Zhai Q. J. Smoothelin and caldesmon are reliable markers for distinguishing muscularis propria from desmoplasia: a critical distinction for accurate staging colorectal adenocarcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014;7(2):792-796.

Сведения об авторах:

Осадчук Михаил Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии института клинической медицины; тел.: 89160712626; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0485-6802; Scopus 6701741609

Свистунов Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ фармации, первый проректор; тел.: 84956229808; e-mail: svistunov@sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-1592-5703

Золотовицкая Александра Михайловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии института клинической медицины; тел.: 89257777700; e-mail: Alexandra@zolotovitskaya.ru; ORCID: 0000-0001-5807-975X

Решетников Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения; тел.: 84992487288; e-mail: resh1960@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7853-7356

Козлов Василий Владимирович, доцент кафедры; тел.: 89163768808; e-mail: kvv.doc@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2389-3820

Миронова Екатерина Дмитриевна, клинический врач-ординатор; тел.: 89152094094; e-mail: yek.mironova1995@yandex.ru; ORCID:0000-0003-3268-2408

Огибенина Екатерина Сергеевна, заведующая приемным отделением университетской клинической больницы № 4; тел.: 89067825795; ORCID:0000-0002-2129-818X

© Коллектив авторов, 2019
УДК 616.61-006:612.015-074:616.4
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14153>
ISSN – 2073-8137

АКТИВНОСТЬ ГУМОРАЛЬНЫХ СИСТЕМ И УРОВЕНЬ БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

О. И. Кит, Н. Д. Ушакова, С. Н. Димитриади, А. В. Величко, Д. А. Розенко, Е. М. Франциянц

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

HUMORAL SYSTEMS ACTIVITY AND BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURIES LEVELS IN LOCALISED RENAL CELL CANCER

Kit O. I., Ushakova N. D., Dimitriadi S. N., Velichko A. V., Rozenko D. A., Frantsiyants E. M.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Изучали влияние опухолевого поражения на функциональное состояние почек у больных локализованным почечно-клеточным раком. Обследовали 46 больных почечно-клеточным раком (ПКР) без клинических признаков хронической болезни почек (ХБП) и 13 здоровых людей. Определяли содержание в плазме крови и моче цистатина С, длинноцепочечных жирных кислот, молекул повреждения почек, интерлейкина 18 (L-FABP, КИМ-1, IL-18), калликреина (К), прекалликреина (ПК), общую активность трипсиноподобных протеиназ (ОТП), активность карбоксипептидазы N (АПФ), α -1-протеиназного ингибитора (α -1ПИ) и α -2-макроглобулина (α -2М), ренина (Р), ангиотензина-I (АТ-I), кортизола и альдостерона. Выявили снижение соотношения цистатина С в крови и моче в 1,8 раза и его увеличение

в 1,4 раза при экспрессии IL-18 и L-FABP: в крови – в 2,6 и 1,9 раза, а также в моче – в 2,3 и 1,5 раза. К был повышен в 2,3 и 2,0 раза, АПФ – в 1,3–1,4 раза; активность α -1ПИ и α -2М крови была снижена более чем в 2 раза, коэффициент взаимодействия K/ α -2М повышен, а α -1ПИ/ α -2М – снижен. Значения трипсиноподобных протеиназ (ТП) в моче были выше, а ингибиторов протеолиза – ниже по сравнению с нормой. Уровни Р, АТ-1, альдостерона и кортизола были значительно увеличены. На фоне снижения соотношения К/Р были повышены коэффициенты взаимодействия: ренин/АТ-1 – в 2,5 раза, К/АТ-1 – в 1,6 раза, кортизол/АТ-1 – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Таким образом, опухолевое поражение почки сопровождается тубулоинтерстициальной дисфункцией, смещением протеиназо-ингибиторного равновесия в сторону активации протеолиза, дизрегуляцией механизмов адаптации, нарушением локального метаболизма почек на уровне микроциркуляции и почечной паренхимы.

Ключевые слова: локализованный рак почки, маркеры почечного повреждения, калликреин-кининовая система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

The influence of the tumor injury on the kidney functional state among the patients with localized renal cell cancer (RCC) was studied. We examined 46 patients with RCC without clinical signs of CRD and 13 healthy people. We studied the content of cystatin C, L-FABP, KIM-1, IL-18, kallikrein (K), prekallikrein (PK), total activity of trypsin-like proteinase (ATP), activity of carboxypeptidases N (ACE), α -1-proteinase inhibitor (α -1PI) and α -2-macroglobulin (α -2M), renin (R), angiotensin-I (AT-I), cortisol and aldosterone in blood and urine. We have revealed the decrease of the ratio coefficient of cystatin C in blood and urine by 1.8 times or its increase by 1.4 times in expression of IL-18 and L-FABP: in blood by 2.6 and 1.9 times; in urine 2.3 and 1.5 times. K was increased by 2.3 and 2.0 times, ACE – by 1.3–1.4 times; the activity of α -1PI and α -2M in blood was increased more than 2 times, the coefficient of interaction of K/ α -2M was increased and α -1PI/ α -2M was decreased. The concentration of TP in urine was higher and the inhibitors of proteolysis were lower as compared with the norm. R, AT-I, aldosterone and cortisol were substantially increased as compared with the norm. On the background of decrease of the ratio of K/R the ratio coefficient of renin/AT-I was increased by 2.5 times, K/AT-I by 1.6 times, cortisol/AT-I – by 1.5 times ($p < 0,05$). The tumor injury of kidney is accompanied by the tubulointerstitial disfunction, displacement of the proteinase-inhibitor equilibrium toward activation of proteolysis, dysregulation of the adaptation mechanisms, disturbance of the local renal metabolism on the level of microcirculation and kidney parenchyma.

Keywords: localized renal cancer, markers of renal injury, kallikrein-kinin system, renin-angiotensin-aldosterone system

Для цитирования: Кит О. И., Ушакова Н. Д., Димитриади С. Н., Величко А. В., Розенко Д. А., Франциянц Е. М. АКТИВНОСТЬ ГУМОРАЛЬНЫХ СИСТЕМ И УРОВЕНЬ БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):614-619. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14153>

For citation: Kit O. I., Ushakova N. D., Dimitriadi S. N., Velichko A. V., Rozenko D. A., Frantsiyants E. M. HUMORAL SYSTEMS ACTIVITY AND BIOMARKERS OF ACUTE KIDNEY INJURIES LEVELS IN LOCALISED RENAL CELL CANCER. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):614-619. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14153> (In Russ.)

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АТ-1 – ангиотензин-1
БАЭЭ – этиловый эфир N- α -бензоил-L-аргинина
К – калликреин
ККС – калликреин-кининовая система
ОПП – острое повреждение почек
ОТП – общая активность трипсиноподобных протеиназ (карбоксипептидазы N)
ПК – прекалликреин
ПКР – почечно-клеточный рак

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТП – трипсиноподобные протеиназы
ХБП – хроническая болезнь почек
 α -1ПИ – α -1-протеиназный ингибитор
 α -2М – α -2-макроглобулин
IL – интерлейкин
KIM-1 – молекула повреждения почки
L-FABP – длинноцепочечная жирная кислота
NGAL – нейтрофильный липокалин-2

Почечно-клеточный рак (ПКР) продолжает занимать лидирующие позиции в структуре онкоурологической заболеваемости. Почты у 30 % больных даже при нормально функционирующей второй почке в раннем послеоперационном периоде развивается острое повреждение почек (ОПП), что в большинстве случаев проявляется транзиторным снижением СКФ. Развитие почечной дисфункции может быть обусловлено не только тактикой оперативного вмешательства, но и наличием исходных нарушений, связанных как с сопутствующими хроническими заболеваниями, влияющими на функциональное состояние почек, так и непосредственно с развитием злокачественного новообразования в органе [1, 2]. В целом в почечной ткани в условиях действия повреждающих факторов наблюдается изменение функционирования многих регулирующих гомеостаз систем [3].

При формировании опухоли происходит разрушение почечной ткани либо путем прямой инвазии в паренхиму, либо механическим изменением архитектуры почки посредством сдавливания почечной

паренхимы, собирательных трубочек, канальцев и нефронов. Кроме того, раковая опухоль может секретировать биологически активные вещества, которые могут оказывать опосредованное отрицательное влияние на функциональное состояние почек [4].

В настоящее время наиболее точным маркером нарушения функции почек считается цистатин С, который продуцируется всеми ядерными клетками и поступает в кровотоки равномерно, а его сывороточная концентрация поддерживается на постоянном уровне [5]. Небольшая молекулярная масса и низкое сродство к другим сывороточным белкам определяют способность данной молекулы свободно фильтроваться в почечных клубочках, поступать в канальцы, где она реабсорбируется и затем полностью метаболизируется в эпителиоцитах проксимальных канальцев, вследствие чего в норме экскретируется с мочой в минимальных количествах. Сывороточная концентрация цистатина С, в отличие от креатинина, используемого в современной клинической практике, не зависит от ренальных факторов и наиболее точно отражает значения СКФ [6].

Другими не менее специфичными маркерами почечного повреждения являются: белок, связывающий внутри клеточных длинноцепочечные жирные кислоты (L-FABP), провоспалительный цитокин IL-18, нейтрофильный липокалин-2 (NGAL) и молекула повреждения почек-1 (KIM-1). Рост содержания L-FABP и IL-18 в моче наблюдается при развитии острой и хронической почечной недостаточности [7]. Молекула NGAL физиологически секретируется в низких количествах, в том числе эпителиальными клетками проксимальных канальцев почек, в дистальных частях нефрона при почечном повреждении различного генеза [8]. Повышение содержания NGAL в крови и моче регистрируется у больных при состоявшейся ренальной дисфункции, этот маркер не может рассматриваться в качестве предиктора развития ХБП [9]. KIM-1 – трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 90 кДа в нормальных тканях почки не определяется. Интенсивная экспрессия KIM-1 в клетках регенерирующих проксимальных канальцев почек наблюдается после их ишемического или токсического повреждения и мало специфична для влияния других повреждающих факторов [10].

Существенное значение в формировании функциональных нарушений почек придается калликреинкининовой (ККС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) системам. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что альдостерон, ангиотензин-1 (AT-1) и ренин могут быть существенными независимыми факторами развития и прогрессирования почечных нарушений. РААС и ККС «работают» в тесном контакте, уравновешивая друг друга благодаря общим ферментам – плазменным калликреинам и кининазам [11, 12].

Цель исследования: изучить влияние опухолевого поражения на функциональное состояние почек у больных локализованным почечно-клеточным раком.

Материал и методы. Обследовали 46 больных и 13 здоровых людей в возрасте 62,4±5,7 лет, прошедших лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте с 2013 по 2017 год по поводу локализованного рака почки. Нефрометрические характеристики опухоли по индексу R.E.N.A.L. составляли 6–10 баллов. Наряду с общеклиническим обследованием в крови и моче методом ИФА были изучены маркеры ОПП: цистатин С (BioVendor, Чехия), NGAL (BCMDiagnostics, США), L-FABP (Nucultbiotech, Нидерланды), KIM-1 (BCMDiagnostics, США), IL-18 (BenderMedsystems, США). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКФ=80,35/цистатин С – 4,32. Исследовали компоненты ККС и РААС в крови и моче. Калликреин крови определяли кинетическим методом после хроматографии плазмы крови и мочи на ДЭАЭ-сефадексе А-50 (Amersham Biosciences, Швеция) с последующей оценкой его активности в реакции с этиловым эфиром N- α -бензоил-L-аргинина (БАЭЭ) в качестве субстрата (Sigma, США). Учитывая, что из всех исследуемых трипсиноподобных протеиназ только калликреин является острофазовым гликопротеином, опосредованно (через брадикинин) задействованным в процессе фильтрации мочи, мы изучали его активность в соотношениях с остальными ферментами. Кинетику обеих реакций измеряли в одинаковых условиях с одним синтетическим субстратом. Расчет проводили во всех случаях на 1 мл плазмы крови за 1 минуту. Содержание прекалликреина исследовали в неадсорбированной фракции плазмы крови и мочи с последующей активацией прекалликреина трипсином и оценкой его ко-

личества в реакции с БАЭЭ. Активность калликреина и содержание прекалликреина выражали в миллиединицах на 1 мл плазмы крови (мед/мл), где «мед» – количество фермента, гидролизующего 1 мкМ БАЭЭ за 1 минуту при 25 °С. Суммарную активность трипсиноподобных протеиназ определяли кинетическим методом в тех же условиях без фракционирования с субстратом БАЭЭ против того же контроля на реактивы. Активность трипсиновых протеиназ выражали в миллиэстеразных единицах (мЭЕ) гидролизованного БАЭЭ за 1 минуту. Активность кининразрушающего фермента – карбоксипептидазы N (кининазы 1) определяли кинетическим методом в цельной плазме крови и моче по скорости гидролиза гиппурил-L-лизина в присутствии ионов кобальта в течение 20 минут при 37 °С и выражали в мкМ/мл исследуемой жидкости за 1 минуту. Измерение кинетики реакций выполняли на дулучевом спектрофотометре «HITACHI U-2900 IIO UV Solutions» в термостатированных кюветах. Определение α -1-протеиназного ингибитора и α -2-макроглобулина в плазме крови больных проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-наборов. Определение ренина, ангиотензина-1, кортизола и альдостерона проводили непрямой методом радиоиммунного анализа (РИА).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета сертифицированных прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). Оценку значимости различий средних значений показателя осуществляли по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При исследовании концентрации цистатина С в сыворотке крови больных ПКР выявили, что у 21 из 46 больных (45,7 %) показатель варьировал в пределах нормальных значений и был ниже 1000 нг/мл, тогда как у других (25 человек, 54,3 %) сывороточное содержание его превышало 1000 нг/мл. Учитывая взаимосвязь сывороточного содержания цистатина С и функционального состояния почек, все больные были разделены на 2 группы: 1-я – с уровнем цистатина С крови ≤ 1000 нг/мл, 2-я – выше 1000 нг/мл. Анализ данных анамнестического обследования выявил, что больные с сопутствующими соматическими заболеваниями, являющимися модифицированными факторами риска ХБП, в обеих группах больных были распределены равномерно, что не позволяло разделить группы по данному признаку.

Результаты исследования цистатина С в моче (табл. 1) показали, что у больных с нормальным его содержанием в крови и сохраненной СКФ (группа 1) его значения были повышены в 1,9 раза, а при повышенном содержании цистатина С в крови и сниженной СКФ (группа 2) значения цистатина С мочи варьировали в пределах нормальных величин. При этом соотношение цистатина С в крови и моче у всех больных имело статистически значимые отличия от нормальных показателей: у больных 1-й группы – ниже, а 2-й группы – выше нормальных величин в 1,8 и 1,4 раза соответственно. Исходя из того, что цистатин С свободно экскретируется путем клубочковой фильтрации, почти полностью метаболизируется в почках и не секретируется в проксимальных канальцах, полученные результаты с высокой долей вероятности можно связать с развитием тубулярной дисфункции, обусловленной развитием опухолевого процесса в органе.

Таблица 1

Маркеры острого почечного повреждения у больных локализованным раком почки

Показатель	Группы исследования		
	Здоровые (n=13)	Цистатин С крови ≤1000 нг/мл	Цистатин С крови >1000 нг/мл
		1 гр. больных (n=21)	2 гр. больных (n=25)
Цистатин С крови (нг/мл)	871,7±89,1	838,6±101,5	1255,3±220,2*
Цистатин С мочи (нг/мл)	1058,7±83,5	1961,1±205,3*	1163,5±198,5
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	85,5±5,2	93,1±1,4	59,6±1,5*
L-FABP крови (нг/мл)	0,4	0,3	0,7*
L-FABP мочи (нг/мл)	0,3±0,2	0,3	0,6*
IL-18 крови (пг/мл)	32,7±2,6	20,2±1,7	84,1±9,1*
IL-18 мочи (пг/мл)	18,8±2,1	17,8±2,1	29,4±1,8*
NGAL крови (нг/мл)	3,0±0,4	2,4±0,7	2,9±0,6
NGAL мочи (нг/мл)	1,1±0,2	0,3±0,1	0,3
KIM-1 крови (нг/мл)	0,2	0,1	0,1
KIM-1 мочи (нг/мл)	0,5±0,2	1,1±0,1	1,2±0,2

* p<0,05 – достоверность отличий в сравнении со здоровыми людьми.

В результате исследования других маркеров ОПП выявлены статистически значимые изменения со стороны L-FABP и IL-18 у больных 2-й группы: концентрация L-FABP в крови была выше нормальных значений в 1,9 раза, в моче – в 2,3 раза; концентрация IL-18 в крови выше в 2,6 раза, в моче – в 1,5 раза. Какие-либо значимые изменения со стороны NGAL и KIM-1 в крови и моче отсутствовали, что соответствует данным литературы.

Как следует из таблицы 2, на фоне сниженного почти в 2 раза (относительно нормальных величин) содержания прекалликреина плазмы, активация калликреина в группах исследования в сравнении со здоровыми людьми была повышена в 2,2 и 2,0 раза. Это сопровождалось ростом в 1,3–1,4 раза активности карбоксипептидаз, являющихся ангиотензин-превращающими ферментами, что характеризовало активацию процессов продукции и разрушения брадикинина в системном кровотоке больных при развитии ПКР. Результаты исследования показали, что у больных локализованным раком почки доля активного калликреина в общей активности трипсиновых протеиназ была снижена в сравнении с нормальными величинами и составляла у больных 1-й и 2-й групп 8,9 и 9,1 % соответственно.

Таблица 2

Показатели ККС, трипсиновых протеиназ и плазменных ингибиторов протеолиза в плазме крови и моче у больных локализованным раком почки

Показатель в крови	Группы исследования		
	Здоровые (n=13)	Цистатин С крови ≤1000 нг/мл	Цистатин С крови >1000 нг/мл
		1 гр. больных (n=21)	2 гр. больных (n=25)
ПК (Ед/мл)	272,7±18,2	141,8±12,7*	138,1±10,0*
К (Ед/мл)	48,6±3,2	103,9±9,3*	99,5±7,4*
АПФ (мкМ/мл)	0,7±0,1	0,9±0,1*	0,9±0,1*
ОТП (Ед/мл)	399,0±24,8	1150,5±84,0*	1091,8±89,0*
ТП (Ед/мл)	350,4±23,5	1055,5±75,1*	1066,1±73,7*
α-1ПИ (ИЕ/мл)	25,3±1,6	11,8±1,0*	11,7±1,1*
α-2М (ИЕ/мл)	4,6±0,4	2,2±0,1*	1,9±0,3*
Коэффициенты взаимодействия			
ПК/К	6,3±0,4	1,3±0,1*	1,3±0,1*
К/АПФ	70,5±4,2	109,8±9,7*	97,1±8,0*
ОТП/К	8,2±0,5	11,1±0,9*	11,7±0,9*
К/α-2М	10,6±0,7	46,9±4,1*	45,6±3,6*
α-1ПИ/α-2М	7,1±0,4	4,9±0,5*	4,6±0,5*
Показатель в моче	Группы исследования		
	Здоровые люди (n=13)	Цистатин С крови <1000 нг/мл	Цистатин С крови >1000 нг/мл
		1 гр. больных (n=21)	2 гр. больных (n=25)
ПК (Ед/мл)	254,4±17,1	384,3±26,6*	445,3±32,8*
К (Ед/мл)	54,5±3,4	199,0±17,2*	222,0±19,1*
АПФ (мкМ/мл)	0,4	1,2*	1,3*
ОТП (Ед/мл)	487,5±30,3	1269,0±86,4*	2357,0±167,5*
ТП (Ед/мл)	433,1±27,4	1069,7±72,9*	2135,0±150,5*
α-1ПИ (ИЕ/мл)	31,9±2,1	15,7±1,2*	16,1±1,2*
α-2М (ИЕ/мл)	7,5±0,5	5,0±0,3*	4,3±0,3*
Коэффициенты взаимодействия			
ПК/К	5,7±0,4	1,9±0,1*	2,0±0,1*
К/АПФ	129,0±8,1	172,9±12,4*	174,8±12,9*
ОТП/К	11,3±0,8	5,7±0,5*	10,6±0,8
К/α-2М	10,9±0,7	39,8±3,0*	51,4±23,8*
α-1ПИ/α-2М	4,3±0,3	3,1±0,2*	3,6±0,3*
ТП/α-1ПИ	13,8±0,9	68,1±5,4*	133,1±9,8*

* p<0,05 – достоверность отличий в сравнении со здоровыми людьми.

Из таблицы 2 следует, что активность α -1ПИ и α -2М была резко снижена: в 1-й группе в 2,2 и 2,0 раза соответственно, во 2-й – в 2,2 и 2,4 раза в сравнении с нормальными значениями. Формирование протеиназо-ингибиторного дисбаланса с превалированием процессов протеолиза при развитии опухолевого процесса в почке подтверждалось статистически более высоким значением коэффициента взаимодействия К/ α -2М и низким – α -1ПИ/ α -2М по сравнению со здоровыми людьми.

Следует отметить, что выявленные изменения со стороны показателей ККС, трипсиновых протеиназ и плазменных ингибиторов протеолиза в плазме крови от состояния фильтрационной функции почек не зависели и каких-либо значимых отличий не имели, что свидетельствует о взаимосвязи выявленных изменений со злокачественным новообразованием в почке.

Картина изменений показателей ККС в моче была идентична выявленным нарушениям в крови (табл. 2). В обеих группах уровень прекалликреина и калликреина был существенно выше в сравнении с нормальными показателями: в 1-й – в среднем в 1,5 и 3,6 раза, во 2-й – в 1,7 и 4,0 раза. По данным литературы, такие изменения сопровождают развитие ХБП, что является компенсаторным фактором, так как повышение активности калликреина, приходящейся на один нефрон, способствует сохранению экскреции натрия, а также кровотока в жизнеспособных нефронах [13]. Отсутствие значимых отличий этих показателей в моче у больных обеих групп также дает основание предполагать, что эти изменения, вероятнее всего, связаны с развитием злокачественного новообразования в почке.

Значения остальных трипсиновых протеаз были значительно выше, а ингибиторов протеолиза – ниже по сравнению с нормальными показателями. При этом общая активность трипсиновых протеаз как с учетом калликреина, так и без него была в среднем в 2 раза выше в моче больных 2-й группы. Также у этих больных отмечали более высокие в сравнении с показателями в 1-й группе коэффициенты К/ α -2М и ТП/ α -1ПИ. Эти данные имеют закономерное объяснение с точки зрения разной степени повреждения функциональных структур почек.

Как следует из таблицы 3, показатели ренина, ангиотензина-I, альдостерона и кортизола были значительно повышены, что, вероятно, является закономерной компенсаторной реакцией в ответ на стресс, связанный с развитием онкологического процесса. Вместе с тем выявленные изменения равновесия в соотношениях компонентов РААС, ККС и кортизола свидетельствовали о нарушении регуляции механизмов адаптации при локализованном раке почки. У всех больных на фоне снижения в сравнении с нормальными показателями соотношения К/ренин (в 1-й группе в 1,6 раза, во 2-й – в 1,5 раза) регистрировали повышенные значения коэффициентов взаимодействия ренин/АТ-I (в 1-й группе в 2,4 раза, во 2-й – в 2,5 раза), К/АТ-I (в 1-й группе в 1,5 раза, во 2-й – в 1,9 раза), кортизол/АТ-I (в 1-й группе в 1,5 раза, во 2-й – в 1,4 раза).

Полученные результаты исследования согласуются с данными ряда авторов, в работах которых доказан факт изменения протеиназо-ингибиторного равновесия крови в сторону активации протеолиза при злокачественном процессе, что способствует нарушению целостности капиллярного эндотелия, базальной мембраны и внутреннего листка капсу-

лы Шумлянского – Боумена, т. е. подоцитов [14, 15]. В результате препятствий для белков крови практически не остается. Положение, возможно, могло бы быть исправлено при канальцевой реабсорбции, однако лизирующее действие протеиназ не дает такой возможности: разрушенные канальцевые структуры не препятствуют попаданию белков крови во вторичную мочу, что мы и регистрировали в настоящем исследовании.

Таблица 3

Показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и кортизола у больных локализованным раком почки

Показатель	Группы исследования		
	Здоровые (n=13)	Цистатин С крови ≤1000 нг/мл	Цистатин С крови >1000 нг/мл
		1 гр. больных (n=21)	2 гр. больных (n=25)
Ренин (нгат/мл час)	0,6	1,9±0,2*	1,9±0,1*
АТ-I (нг/мл)	0,2	0,3	0,3
Альдостерон (пг/мл)	29,0±2,8	41,1±3,4*	45,7±4,1*
Кортизол (мм/л)	387,7±24,1	758,8±61,1*	677,3±53,3*
Коэффициенты взаимодействия			
К/Ренин	74,6±0,5	46,1±5,6*	48,6±5,9*
Ренин/АТ-I	2,9±0,4	6,9±1,9*	7,2±3,1*
К/АТ-I	219,1±46,2	324,0±34,8*	419,1±53,0*
АПФ/АТ-I	3,1±0,9	3,2±1,0	3,5±1,1
Альдостерон/АТ-I	131,0±44,3	139,0±46,1	145,5±52,7
Кортизол/АТ-I	1746,0±111,7	2658,6±147,1*	2410,5±116,5*

* p<0,05 – достоверность отличий в сравнении со здоровыми людьми.

Заключение. Опухолевое поражение почки сопровождается формированием тубулоинтерстициальной дисфункции, более выраженной при нарушении фильтрационной функции почек. Отмечено уменьшение коэффициента соотношения цистатина С в крови и моче относительно нормальных значений в среднем в 1,8 раза либо его увеличение в 1,4 раза при одновременном росте продукции IL-18 и L-FABP. В развитии почечной дисфункции при локализованном раке почки также значимую роль играет нарушение состояния ККС и РААС и их взаимодействия: смещение протеиназо-ингибиторного равновесия в сторону активации протеолиза, дисрегуляция механизмов адаптации, нарушение локального метаболизма почек на уровне микроциркуляции и почечной паренхимы.

Финансирование. Исследование было поддержано грантом Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых № МД-5060.2018.7.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Thompson R. H., Lane B. R., Lohse C. M. Renal functional after nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and of quality of kidney. *Urology*. 2012;79(2):356-360. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.10.031>
2. Kadkhodaei M., Sedaghat Z. Novel renoprotection methods by local and remote conditioning. *J. Renal. Inj. Prev.* 2013;3(2):37-38. <https://doi.org/10.12861/jrip.2014.12>
3. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трипитаки Л. К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;1:20-23. [Kit O. I., Frantsiyants E. M., Dimitriadi S. N., Shevchenko A. N., Kaplieva I. V., Tripitaki L. K. The expression of markers of neoangiogenesis and fibrinolytic system in dynamics of experimental renal ischemia in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. – Experimental and clinical urology*. 2015;1:20-23. (In Russ.)].
4. Donin N. L., Suh L. K., Barlow L. Tumour diameter and decreased preoperative estimated glomerular filtration rate are independently correlated in patients with renal cell carcinoma. *BJU International*. 2011;109:379-383. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10331.x>
5. Fonseca I., Reguengo H., Oliveira J. C., Martins L. S., Malheiro J. [et al.]. A triple-biomarker approach for the detection of delayed graft function after kidney transplantation using serum creatinine, cystatin C, and malondialdehyde. *Clin. Biochem*. 2015;48(16-17):1033-1038. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.07.007>
6. Hořková L., Franeková J., Málek I., Kautzner J., Szárszoi O. [et al.]. Comparison of Cystatin C and NGAL in Early Diagnosis of Acute Kidney Injury After Heart Transplantation. *Ann. Transplant*. 2016;21:229-245. <https://doi.org/10.12659/aot.896700>
7. Ichikawa D., Kamijo-Ikemori A., Sugaya T., Ohata K., Hisamichi M. [et al.]. Utility of urinary tubular markers for monitoring chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(4):308-316. <https://doi.org/10.1111/nep.12998>
8. Au V., Feit J., Barasch J., Sladen R. N., Wagener G. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) distinguishes sustained from transient acute kidney injury after general surgery. *Kidney Int. Rep.* 2016;1(1):39. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0973>
9. Forster C. S., Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: utility in urologic conditions. *Pediatr. Nephrol.* 2017;32(3):377-381. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3540-0>
10. Уразаева Л. И., Максудова А. Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина*. 2014;1(4):125-130. [Urazaeva L. I., Maksudova A. N. Biomarkers of early kidney injury: literature review. *Prakticheskaya medicina. – Practical medicine*. 2014;1(4):125-130. (In Russ.)].
11. Avgeris M., Scorilas A. Kallikrein-related peptidases (KLKs) as emerging therapeutic targets: focus on prostate cancer and skin pathologies. *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2016;20(7):801-818. <https://doi.org/10.1517/14728222.2016.1147560>
12. Weber K. T. Aldosterone in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:1689-1697. <https://doi.org/10.1007/s11936-005-0027-x>
13. Яровая Г. А., Нешкова А. Е. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее (к 90-летию открытия системы) *Биоорганическая химия*. 2015;41(3):275-291. [Yarova G. A., Neshkova A. E. Kallikrein-kinin system. Past and present (to the 90th anniversary of the discovery of the system). *Bioorganicheskaya himiya. – Bioorganic chemistry*. 2015;41(3):275-291. (In Russ.)].
14. Bornstein S. R., Allolio B., Arlt W., Barthel A., Don-Wauchope A. [et al.]. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(2):364-389. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710> PMID: PMC4880116
15. Франциянц Е. М., Козлова Л. С., Джабаров Ф. Р., Розенко Л. Я., Кольчева Е. В., Чугунова Н. С. Исследование трипсиноподобных протеиназ и их ингибиторов в плазме крови больных раком носоглотки в динамике лучевого лечения. *Паллиативная медицина*. 2012;1:31-36. [Frantsiyants E. M., Kozlova L. S., Dzhabarov F. R., Rozenko L. Ya., Kolycheva E. V., Chugunova N. S. The study of trypsin-like proteinases and their inhibitors in blood plasma of patients with nasopharyngeal cancer in the dynamics of radiation treatment. *Palliativnaya medicina. – Palliative care*. 2012;1:31-36. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор; тел.: 8633000200; e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Ушакова Наталья Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии; тел.: 89185533155; e-mail: ndu2000@rambler.ru

Димитриади Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкоурологии; тел.: 89282791790; e-mail: dimitriadi@yandex.ru

Величко Алексей Вячеславович, врач-аспирант; тел.: 89525818474; e-mail: lex.vel@mail.ru

Розенко Дмитрий Александрович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации; тел.: 89282795922; e-mail: rz67@yandex.ru

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, руководитель лаборатории патогенеза злокачественных опухолей; тел.: 89185354388; e-mail: super.gormon@yandex.ru