

DOI: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-41-46

А.А. Буданов^{1,2}, В.Л. Медведев^{1,2}, А.Н. Курзанов¹, А.А. Басов¹, Г.А. Палагута^{1,2}, Т.В. Русинова¹**ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН-РОДСТВЕННЫЙ ПРОТЕИН
КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉ * А.А. Буданов, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4, e-mail: artembudanov2203@gmail.com

- Введение** В статье изучается возможная роль паратиреоидного гормон-родственного протеина (ПТГрП) в патогенезе мочекаменной болезни.
- Цель** Изучение уровня паратиреоидного гормон-родственного протеина при первичном и рецидивном нефролитиазе с оценкой значимости роли данного белка в патогенезе мочекаменной болезни.
- Материал и методы** Представлен анализ лечения 79 пациентов с первичным и рецидивным нефролитиазом, которым проводилось оперативное лечение в условиях уронефрологического центра ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара с 2017 по 2019 г. Все наблюдаемые больные были разделены на две группы – пациенты с первичным и рецидивным нефролитиазом. В исследование также была включена контрольная группа из 10 условно-здоровых людей. Всем пациентам с мочекаменной болезнью (МКБ) и условно-здоровым людям было проведено исследование показателей крови, в частности измеряли уровень паратиреоидного гормон-родственного белка во всех трех группах.
- Выводы** Показано, что уровень ПТГрП статистически значимо отличается у пациентов с МКБ от показателя группы условно-здоровых людей. При этом группы с первичным и рецидивным нефролитиазом по уровню ПТГрП между собой не отличались. Учитывая полученные результаты, планируются дальнейшие исследования по изучению данного белка как одного из предикторов МКБ с оценкой его роли в патогенезе нефролитиаза.
- Ключевые слова:** паратиреоидный гормон-родственный протеин, паратиреоидный гормон, первичный нефролитиаз, рецидивный нефролитиаз.
- Цитировать:** Буданов А.А., Медведев В.Л., Курзанов А.Н., Басов А.А., Палагута Г.А., Русинова Т.В. Паратиреоидный гормон-родственный протеин как предиктор развития мочекаменной болезни. Инновационная медицина Кубани. 2020;17(1):41-46. DOI: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-41-46
- ORCID ID**
 А.А. Буданов, <https://0000-0002-9126-1649>
 В.Л. Медведев, <https://0000-0001-8335-2578>
 А.Н. Курзанов, <https://0000-0002-0566-256X>
 А.А. Басов, <https://0000-0002-2262-4549>
 Г.А. Палагута, <https://0000-0002-3462-8766>
 Т.В. Русинова, <https://0000-0003-2962-3212>

**Artem A. Budanov^{1,2}, Vladimir L. Medvedev^{1,2}, Anatoly N. Kurzanov¹,
Aleksandr A. Basov¹, Georgy A. Palaguta^{1,2}, Tatyana V. Rusinova¹****PARATHYROID HORMONE-RELATED PROTEIN AS PREDICTOR
OF UROLITHIASIS DISEASE DEVELOPMENT**¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia² Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia

✉ * А.А. Буданов, Кубанский государственный медицинский университет, 4, Седина стр., Краснодар, 350063, e-mail: artembudanov2203@gmail.com

- Background** The present article studies a possible role of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in urolithiasis pathogenesis.
- Aim** To consider PTHrP level as a predictor of the urolithiasis development.
- Material and methods** We presented an analysis of treatment in 79 patients with primary and recurrent nephrolithiasis that had underwent surgical treatment in the Uronephrological Center of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar from 2017 to 2019. All observed patients were divided in two groups: patients with primary and recurrent nephrolithiasis. A group of 10 relatively healthy people was included in the study as well. All patients and conditionally healthy people had a test for blood parameters; in particular, the level of parathyroid hormone-related protein was assessed in order to compare the indicators in all three groups.
- Conclusions** The PTHrP level was showed to be statistically significantly different in patients with urolithiasis from the group with relatively healthy people. Groups with primary and recurrent nephrolithiasis show not difference in the level of PTHrP. Further studies are necessary to consider this protein as one of the predictors of urolithiasis and study its role in the pathogenesis of nephrolithiasis.

Keywords: parathyroid hormone-related protein, parathyroid hormone, primary nephrolithiasis, recurrent nephrolithiasis.

Cite this article as: Budanov A.A., Medvedev V.L., Kurzanov V.N., Basov A.A., Palaguta G.A., Rusinova T.V. Parathyroid hormone-related protein as predictor of urolithiasis disease development. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;17(1):41-46. DOI:10.35401/2500-0268-2020-17-1-41-46

ORCID ID A.A. Budanov, <https://0000-0002-9126-1649>
 V.L. Medvedev, <https://0000-0001-8335-2578>
 A.N. Kurzanov, <https://0000-0002-0566-256X>
 A.A. Basov, <https://0000-0002-2262-4549>
 G.A. Palaguta, <https://0000-0002-3462-8766>
 T.V. Rusinova, <https://0000-0003-2962-3212>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мочекаменная болезнь (МКБ) является распространенным заболеванием во всем мире, ее частота колеблется от 7 до 13% в Северной Америке, 5–9% – в Европе и 1–5% – в Азии [1, 2]. В России наблюдается тенденция к росту заболеваемости мочекаменной болезни: за период с 2005 по 2016 г. прирост составил 34,1%, в том числе в Краснодарском крае и Республике Адыгея [3]. В хирургическом удалении конкрементов достигнуты значимые успехи, но, несмотря на это, на данный момент остается множество вопросов относительно этиопатогенеза заболевания и факторов, влияющих на него. Так, одним из доказанных факторов является влияние паратиреоидного гормона (ПТГ) на развитие мочекаменной болезни и увеличение рисков рецидива данного заболевания [4, 5]. В литературе не описано возможное воздействие паратиреоидного гормон-родственного протеина (ПТГрП) на патогенез МКБ, при этом известно, что ПТГрП и ПТГ обладают смежными эффектами и воздействуют на схожие клетки-мишени [6].

Паратиреоидный гормон-родственный белок – это белок из семейства паратиреоидного гормона, который участвует в регуляции кальциевого и костного гомеостаза, а также в различных процессах развития многих тканей и органов. Доказано, что ПТГрП играет роль в функционировании почек. Например, одним из паракринных эффектов данного белка является регуляция транспорта кальция в почках. Помимо этого, его повышение может приводить к развитию гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях предстательной железы и других заболеваниях [7–11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение уровня паратиреоидного гормон-родственного протеина при первичном и рецидивном нефролитиазе с оценкой значимости роли данного белка в патогенезе мочекаменной болезни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 79 пациентов с мочекаменной болезнью, проходивших лечение в урологическом центре ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара с 2017 по 2019 г. в

возрасте от 23 до 78 лет. Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение исследования. Контрольную группу составляли 10 условно-здоровых людей в возрасте до 40 лет без МКБ и гиперпаратиреоза в анамнезе, у которых проводилось исследование уровня ПТГрП в крови. Распределение пациентов с МКБ по полу было следующее: 38 (48%) женщин и 41 (52%) мужчина, которые были разделены на две основные группы. В первую группу были включены пациенты с первичным нефролитиазом, а во вторую – с рецидивным нефролитиазом. Они соответствовали критериям включения и исключения, для чего им проводились клинические, инструментальные (УЗИ, КТ мочевыводящих путей) и лабораторные (клинический и биохимические анализы крови и мочи, коагулограмма) исследования. Также выполнялось исследование содержания в крови ПТГ, ПТГрП. У исследуемых групп по данным лабораторных и инструментальных обследований был исключен уратный, фосфатный и цистиновый уролитиаз. Всем наблюдаемым пациентам было выполнено оперативное удаление конкрементов.

Для определения уровня ПТГрП в сыворотке периферической крови использовали метод конкурентного ингибирования, или ингибиторный иммуноферментный анализ (ИФА): твердофазный анализ ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) и реактивы для определения паратиреоидного гормон-родственного белка (PTHrP, Cloud-Clone Corp, США, кат. номер SEA819Hu). Выполнение данной методики осуществляли в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (АААА-А18-118122690052-3). При этом ИФА-антиген, присутствующий в исследуемом образце, связывается с моноклональными антителами, мечеными ферментной меткой, и ингибирует их взаимодействие со стандартным антигеном, иммобилизованным на твердой фазе. Присутствие в образце даже следовых количеств специфического к конъюгату антигена ингибирует связывание меченых антител с иммобилизованным антигеном. Степень ингибирования прямо пропорциональна

содержанию антигена в растворе. Для проведения количественного анализа была построена калибровочная кривая с помощью последовательных разведений стандартного антигена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный анализ литературных и справочных источников показал, что отсутствуют референсные значения паратиреоидного гормон-родственного протеина для пациентов с диагнозом «мочекаменная болезнь». Для поиска референсных значений ПТГрП были проанализированы полученные выборки пациентов с диагнозом «мочекаменная болезнь» ($n = 79$).

Выполнено статистическое распределение выборки по возрасту: асимметрия = $-0,232$; эксцесс = $-0,966$. Несмотря на отличие от нормального распределения по значению эксцесса, осуществлена попытка классификации пациентов по возрасту с помощью среднего (M) и стандартного отклонения (σ) выборки: значения в интервале менее « $M - \sigma$ » рассматривали как «младший возраст», от « $M - \sigma$ » до « $M + \sigma$ » – как «типичный возраст», а более « $M + \sigma$ » – как «старший возраст». Классифицированы следующие возрастные группы пациентов: «младший возраст» ($31,3 \pm 4,6$ года), «типичный возраст» ($50,5 \pm 8,1$ года), «старший возраст» ($66,1 \pm 3,1$ года). Измеренные у пациентов выборки значения ПТГрП представлены далее (рис. 1, 2).

Выявлено, что распределение частот выборки ПТГрП скошено влево и отличается от нормального распределения. Проведена коррекция выборки ПТГрП с помощью исключения значений, больших 42 ед. Образована откорректированная выборка пациентов с диагнозом: «мочекаменная болезнь» ($n = 67$).

Выявлено, что распределение частот откорректированной выборки ПТГрП статистически значимо ($p < 0,05$) близко к нормальному распределению (асимметрия = $-0,164$; эксцесс = $-0,433$).

Стандартизация продолжена с помощью вычисления среднего (M) и стандартного отклонения (σ) откорректированной выборки ПТГрП: $M = 26,60$; $\sigma = 6,06$. Вычислены референсные значения ПТГрП пациентов с диагнозом «мочекаменная болезнь» ($20,54 - 32,66$ пк/мл).

Затем проанализированы данные, полученные у пациентов с помощью F -критерия Фишера [12], и выполнен анализ отличия уровня ПТГрП при первичном и рецидивном нефролитиазе по сравнению с группой условно-здоровых людей (рис. 3).

У пациентов трех выборок были измерены значения ПТГрП. Составление распределения частот уровней ПТГрП соответствовало критериям: ниже референсного интервала, в пределах референсного интервала и выше референсного интервала (рис. 3).

Выявлено, что статистически значимо ($p < 0,01$) отличаются распределения частот уровней ПТГрП у условно-здоровых людей и группы с первичным нефролитиазом. Также в полученных результатах выявлено статистически значимое отличие ($p < 0,01$) распределения частот уровней ПТГрП у условно-здоровых людей и пациентов с рецидивным нефролитиазом (рис. 3).

Относительное количество случаев ПТГрП ниже референсного интервала у пациентов с первичным нефролитиазом ниже, чем у пациентов с рецидивным нефролитиазом, но статистически незначимо ($p > 0,05$). Относительное количество случаев ПТГрП в пределах референсного интервала у пациентов с первичным нефролитиазом выше, чем у группы с рецидивным нефролитиазом, но статистически незначимо ($p > 0,05$). Относительное количество случаев ПТГрП выше референсного интервала у группы с первичным нефролитиазом ниже, чем у группы с рецидивным нефролитиазом, но статистически незначимо ($p > 0,05$).

Отметим, что в данных группах уровень паратиреоидного гормона у всех пациентов находился в нормальных пределах и статистически значимо не отличался ($p > 0,05$).

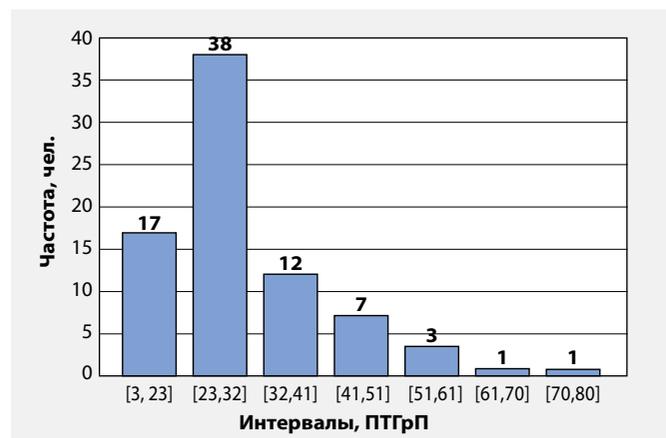


Рис. 1. Распределение частот выборки паратиреоидного гормон-родственного протеина (ПТГрП)

Fig. 1. PTH_rP sampling frequency allocation

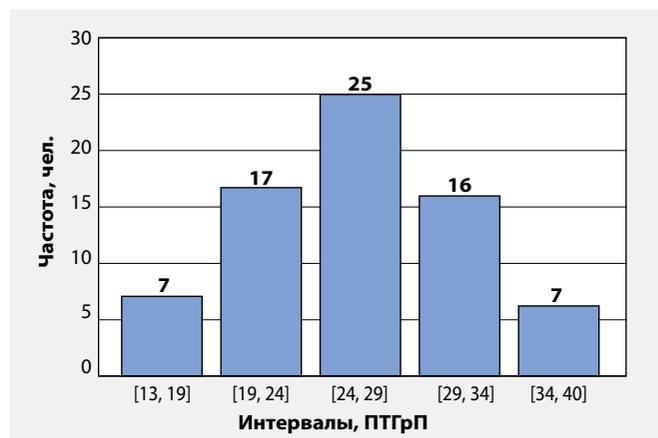


Рис. 2. Распределение частот откорректированной выборки паратиреоидного гормон-родственного протеина (ПТГрП)

Fig. 2. Repaired PTH_rP sampling frequency allocation

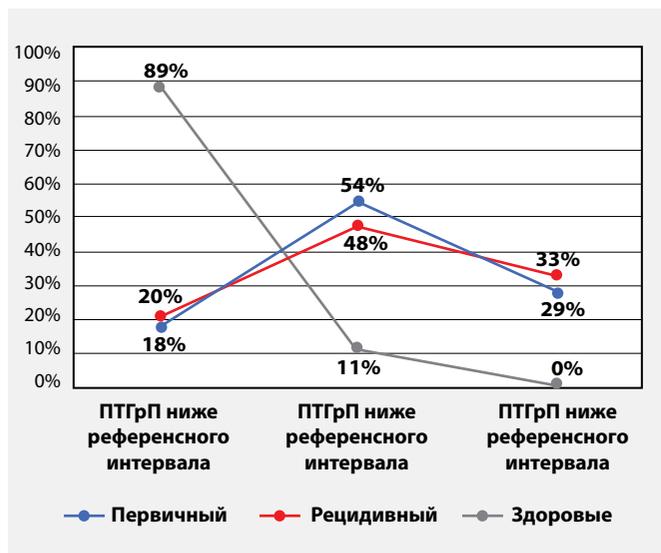


Рис. 3. Распределения частот уровней паратиреоидного гормон-родственного протеина (ПТГрП)

Fig. 3. PTHrP level frequency allocation

ОБСУЖДЕНИЕ

МКБ остается одним из самых распространенных заболеваний в изучаемом регионе, и в настоящее время развитие лечения этого заболевания направлено на метафилактику и раннее выявление факторов риска развития и рецидивирования. Изучение нового параметра образования конкрементов позволит значительно глубже понимать процессы развития нефролитиаза и улучшить методы лечения, дополняя хирургическое лечение медикаментозным, воздействуя при этом на разные звенья этиопатогенеза заболевания.

В проведенном исследовании изучался уровень ПТГрП у условно-здоровых людей и пациентов с первичным и рецидивным нефролитиазом с целью оценки потенциала использования данного белка в диагностике развития МКБ. Ранее в научной литературе исследованный протеин не рассматривался как предиктор развития нефролитиаза. Было выполнено исследование уровня ПТГрП сыворотки периферической крови при помощи ИФА, а также проводилось изучение других показателей крови, отражающих ключевые нарушения обмена у пациентов с МКБ. Полученные результаты наглядно демонстрируют, что уровень ПТГрП между группами пациентов с первичным и рецидивным нефролитиазом, независимо от содержания ПТГ в крови, статистически значимо не отличается, что позволяет говорить о том, что изменение этого белка существенно не влияет на увеличение рисков рецидива мочекаменной болезни. Но при этом уровень ПТГрП в крови у пациентов с первичным и рецидивным нефролитиазом статистически значимо отличается по сравнению с показателями контрольной группы, что указывает на

целесообразность дальнейшего исследования данного белка для выявления ведущих механизмов, приводящих к появлению неодинаковых показателей у группы условно-здоровых людей и пациентов с различным видом нефролитиаза.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты проведенного исследования позволили установить достоверное изменение ПТГрП при развитии мочекаменной болезни. Тем не менее его роль в патогенезе нефролитиаза требует дальнейшего исследования на основе большего количества пациентов и статистической обработки более репрезентативной выборки биохимических параметров.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sorokin I, Mamoulakis Ch, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Ya. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017;35(9):1301-20. DOI: 10.1007/s00345-017-2008-6
2. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of urolithiasis in the ED: a review of the literature. *Am J Emerg Med.* 2018;36(4):699-706. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.01.003
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А., Просянников М.Ю. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005–2016 годы). Экспериментальная и клиническая урология. 2018. №4. С. 4-14. [Apolikhin OI, Sivkov AV, Komarov VA, Prosyannikov MJu, et al. Incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016). *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya.* 2018;4:4-14. (In Russ.)].
4. Sharma S, Rastogi A, Bhadada SK, et al. Prevalence and predictors of primary hyperparathyroidism among patients with urolithiasis. *Endocrine Practice.* 2017;23(11):1311-5. DOI: 10.4158/EP171759.OR
5. Перетокина Е.В., Мокрышева Н.Г. Нефролитиаз при первичном гиперпаратиреозе, современный взгляд. Ожирение и метаболизм. 2014. Т. 11, №3. С. 3-8. [Perotokina EV, Mokrysheva NG. Nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism, a contemporary look. *Ozhirenie i metabolism.* 2014;11(3):3-8. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/omet201433-8
6. Курзанов А.Н., Быков И.М., Ледванов М.Ю. Паратиреоидный гормон-родственный белок – современные представления о структуре, биохимических характеристиках и физиологической роли в организме. Современные проблемы науки и образования. 2016. №6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25543>. [Kurzanov AN, Bykov IM, Ledvanov MYu. Parathyroid hormone-like protein – modern views on structure, biochemical characteristics and physiological role in organism. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016;6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25543> (In Russ.)].
7. Курзанов А.Н., Ледванов М.Ю., Быков И.М. и др. Паратгормон-родственный протеин: монография. М.: ИД Академии естествознания, 2018. С. 77-78. [Kurzanov AN, Ledvanov MYu, Bykov IM, et al. Parathormone-related protein. Monograph. Moscow: Publishing House of the Natural Science Academy, 2018. P. 77-78. (In Russ.)].
8. Deligiorgi MV, Panayiotidis MI, Travails DT. Parathyroid hormone related protein (PTHrP)-mediated hypercalcemia in

malignancy associated with anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor treatment and related inflammatory reactions. *Int Immunopharmacol.* 2019;77:105942. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105942

9. Медведев В.Л., Стрыгина Е.А., Курзанов А.Н. Паратиреоидный гормон-родственный белок и рак предстательной железы. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017. №1(162). С. 145-154. [Medvedev VL, Strygina EA, Kurzanov AN. Parathyroid hormone-related protein and prostate cancer. *Kubanskiy nauchny meditsinskiy vestnik.* 2017;1(162):145-54. (In Russ.)].

10. Lai NK, Martinez D. Physiological roles of parathyroid hormone-related protein. *Acta Biomed.* 2019;23:90(4):510-6. DOI: 10.23750/abm.v90i4.7715

11. Медведев В.Л., Ледванов М.Ю., Курзанов А.Н., Быков И.М. Роль паратгормон-родственного протеина в развитии, функционировании и патологии мочевого выделительной и репродуктивной систем: монография. М.: ИД Академии естествознания, 2019. С. 14-16. [Medvedev VL, Ledvanov MYu, Kurzanov AN, Bykov IM. The role of parathormon-related protein in the development, functioning and pathology of urinary and reproductive systems. Monograph. Moscow: Publishing House of the Natural Science Academy, 2019. P. 14-16. (In Russ.)].

12. Некрасов С.Д. Математические методы в психологии (MS Excel): учебное пособие. 3-е изд., испр. и доп. Краснодар: Кубанский гос. ун-т, 2014. 147 с. URL: <http://docspace.kubsu.ru/docspace/handle/1/295>. [Nekrasov SD. Mathematical methods in psychology (MS Excel). 3rd ed., corrected and completed. Krasnodar: Kubansky gos. universitet, 2014. 147 p. URL: <http://docspace.kubsu.ru/docspace/handle/1/295> (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Буданов Артем Андреевич, врач-уролог урологического отделения №1, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, аспирант кафедры урологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: artembudanov2203@gmail.com.

Медведев Владимир Леонидович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по урологии, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, руководитель краевого уронефрологического центра, главный внештатный уролог Министерства здравоохранения Краснодарского края, заведующий кафедрой урологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: medvedev_vl@mail.ru.

Курзанов Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и функциональной диагностики, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: kyrzanov@mail.ru.

Басов Александр Александрович, д.м.н., доцент, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: son_sunytch@mail.ru.

Палагута Георгий Александрович, врач-уролог урологического отделения №1, НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, ассистент кафедры урологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: palaguta83@gmail.com.

Русинова Татьяна Викторовна, к.б.н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: rusinova.tv@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 25.02.2020 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Budanov Artem A., Urologist of Urology Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Postgraduate Student of Urology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: artembudanov2203@gmail.com.

Medvedev Vladimir L., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Doctor on Urology, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Head of Regional Urology Center, Chief External Urologist of Health Care Ministry of Krasnodar Region, Head of Urology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: medvedev_vl@mail.ru.

Kurzanov Anatoly N., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology and Functional Diagnostics, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: kyrzanov@mail.ru.

Basov Aleksandr A., Professor of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: son_sunytch@mail.ru.

Palaguta Georgy A., Urologist of Urology Department, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Teaching Assistant of Urology Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: palaguta83@gmail.com.

Rusinova Tatyana V., Cand. of Sci. (Biol.), Researcher, Central Research Laboratory, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: rusinova.tv@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 25.02.2020