

УДК 616.329-002-07:577.73

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Суярова Е.А., Тарасова Г.Н.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: okt@rostgmu.ru

Современный этап развития медицины характеризуется появлением высокотехнологичных методик, наиболее перспективной из которых является протеомное профилирование, позволяющее изучить сложные клеточные и внутриклеточные взаимодействия, первичную структуру белка и его посттрансляционные модификации. Технологические платформы для протеомного профилирования представлены двумерным электрофорезом в полиакриламидном геле (2-DPAGE), высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ/МС), времяпролетной масс-спектрометрией с лазерно-десорбционной ионизацией (MALDI-TOFF-МС), объединенные общностью этапов исследования. Протеомный анализ используется в различных областях внутренней медицины, открывая новые диагностические и прогностические возможности. В гастроэнтерологии исследования малочисленны, определены маркеры острого панкреатита, аутоиммунного гепатита, изучается протеомный профиль пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. На примере гастроэзофагеальной рефлюксной болезни показана значимость протеомного исследования при рефлюкс-эзофагитах разной градации, а также осложненного течения заболевания.

**Ключевые слова:** протеомный анализ, биоаналитические технологические платформы, масс-спектрометрия, гастроэнтерология, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

## DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES OF PROTEOMIC PROFILING IN GASTROENTEROLOGY

Suyarova E.A., Tarasova G.N.

Rostov State Medical University, Rostov, e-mail: okt@rostgmu.ru

The modern stage of development of medicine is characterized by the appearance of hi-tech techniques, the most promising of which is the proteomic profiling, which allows to study complex cellular and inter-cellular communication, the primary structure of a protein and its posttranslational modifications. Technology platform for proteomic profiling presents two-dimensional electrophoresis in polyacrylamide gel (2-DPAGE), high performance liquid chromatography (HPLC/MS), time – of-flight mass spectrometry with laser-desorption ionization (MALDI-TOFF-MS), United by a common stages of the study. Proteomic analysis has been used in various fields of internal medicine, opening new diagnostic and prognostic capabilities. In gastroenterology research small, identified markers of acute pancreatitis, autoimmune hepatitis, examined the proteomic profile of patients with inflammatory bowel disease. For example, gastroesophageal reflux disease shows the importance of proteomic research at reflux esophagitis in different gradations and also complicated course of the disease.

**Keywords:** proteome analysis, bioanalytical technology platform, mass spectrometry, gastroenterology, gastroesophageal reflux disease

На современном этапе развития медицины и фармакологии меняются представления об этиологии, патогенезе и лечении заболеваний человека, что во многом обусловлено появлением высокотехнологичных методик изучения «постгеномного» уровня организации организма [8]. Данные методики позволяют выявить риски развития того или иного заболевания на доклиническом этапе, определяя план профилактических мероприятий с учетом персонализированных особенностей индивида. Ведущим и наиболее перспективным направлением в этом отношении является изучение белкового (протеомного) спектра в биологическом образце, в качестве последнего могут использоваться биологические жидкости, клетки и ткани, а также протеомы микроорганизмов.

Установлено, что протеом – динамичная система всех белков и полипептидов организма человека, меняющаяся вследствие действия биологических факторов и окружающей среды [26]. Соответственно, протеомика – наука, занимающаяся выявлением, регистрацией и созданием банков данных всех работающих белков в клетке [19]. Первые клинические опыты по идентификации белков в биологических жидкостях относятся к середине XIX века. Так, в 1847 г. химиком Генри Бенс-Джонсом у пациентов с множественной миеломой был выделен белок в моче, состоящий из моноклональных легких цепей иммуноглобулинов. Однако только в 1995 году термин «протеом» впервые прозвучал при сравнении генетической экспрессии простейших бактерий [17].

Технологические платформы для протеомных исследований находятся на разных стадиях своего развития [8]. В нашей стране они представлены двумерным электрофорезом в полиакриамидном геле (2-DPAGE), высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ/МС), времяпролетной масс-спектрометрией с лазерно-десорбционной ионизацией (MALDI-TOFF-МС), объединенные общностью этапов исследования. Так, на первом этапе происходит забор биологического образца с дальнейшей его подготовкой к исследованию (второй этап). При помощи аналитического двумерного электрофореза с окраской гелей нитратами серебра (третий этап) достигается трипсинолиз белка в геле (четвертый этап). Использование ВЭЖХ/МС и/или MALDI-TOFF-МС направлено на получение белкового спектра (пятый этап) с целью его поиска и идентификации в базах данных (шестой этап) [22].

Благодаря развитию современных технологических платформ с расширенными возможностями диагностического поиска за последние 15 лет изменились взгляды на протеомный профиль организма человека. В литературе представлены протеомные исследования в разных областях внутренней медицины: кардиологии [25], неврологии, эндокринологии, дерматологии и венерологии [5], онкологии, акушерстве и гинекологии [4, 9]. Так, в работах М.З. Гасанова (2012), R.N. Moresco (2015) оценивалась значимость протеомного профилирования в диагностике нефропатий [16, 2]. Основным результатом этих исследований стал диагностический алгоритм IgA-нефропатии и **фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС)** путем оценки следующих белков:  $\alpha$ -цепь коллагена, аннексина А3, ЭФР, аминопептидазы Н,  $\beta$ 2-микроглобулина, РППКК, ТФР  $\beta$ 2, МАК белка, тимозина  $\beta$  4, тропо-миозина 1, ядерного антигена пролиферации клеток, сосудистого белка клеточной адгезии. Выявленные белки позиционируются авторами в качестве неинвазивных прогностических маркеров, патогномоничных для изучаемой патологии.

Вызывают научно-практический интерес работы, где с помощью методик протеомного анализа изучаются протеомные профили в отношении сердечно-сосудистых катастроф, их осложнений. В этой связи показательными являются исследования Wang ВН et al. (2012), продемонстрировавшие изменение таких белков, как синапсина-2, транскрипционного фактора- D в ответ на базисную терапию острого инфаркта миокарда [25]. Л.Ф. Знаменская (2011) отме-

тила значимость протеомных технологий в изучении патогенеза псориаза, где профилирование открывает новые возможности в отношении персонализированной терапии заболевания. Установлено, что при положительном ответе на введение инфликсимаба достоверно повышаются s100-A8 и глутатион-S-трансферазы кожи [3]. В отечественных исследованиях протеомный анализ сыворотки крови проводился для оценки ее изменений у здорового человека при воздействии факторов космического полета [7], в диагностике грибовидного микоза [1], инфекций, передаваемых половым путем, и заболеваний кожи [5], а также в верификации доброкачественных опухолей матки [9] и рака яичников [4].

Исследования с использованием протеомного анализа в гастроэнтерологии немногочисленны, но, по мнению G.I. Parachristou (2007), T. Rath et al. (2013), очень перспективны [20, 21]. Так, в работе С.Л. Ну (2012) представлены дополнительные маркеры аутоиммунного гепатита, и автором выделено более 10 высокочувствительных и специфичных белков, позволяющих достоверно судить об аутоиммунном характере поражения печеночной ткани [13]. Маркеры острого панкреатита изучены в исследованиях А. Кагравичиус (2012), где показано диагностическое значение увеличения концентрации адипокинов в сыворотке крови, коррелирующего со степенью тяжести острого воспалительного процесса [14].

Протеомный профиль пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) привлекает внимание исследователей, так как именно эта патология является социально значимой: высокая распространенность заболевания, развитие тяжелых форм с последующей инвалидизацией. Так, в работе А. Vaioroulou et al. (2015) показана повышенная экспрессия кластерина, церулоплазмينا и аполипротеина В-100 в различных возрастных группах ВЗК [24]. Авторы приходят к логичному выводу о возможности использования изученных белков в качестве предикторов рецидива и прогрессии заболевания.

Маркеры гепатоцеллюлярной карциномы отражены в исследованиях Liu Y (2014) [15]. Достоверное повышение экспрессии аполипротеинов а-1 в сыворотке крови отмечается у данной категории пациентов, расширяя возможности неинвазивной диагностики. В ряде исследований установлена специфичность изменений белкового спектра при опухолях поджелудочной железы [18], желудка [23], толстого кишечника [12].

На сегодняшний день гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является наиболее острой проблемой гастроэнтерологии в связи с широкой распространенностью заболевания и развитием таких осложнений, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. В отношении ГЭРБ протеомные исследования единичны [6, 10, 11, 27]. Так, авторами С. Calabrese et al. (2011) было выделено 33 дифференциально экспрессируемых белка слизистой оболочки пищевода при эрозивных (ЭРБ) и неэрозивных формах (НЭРБ) ГЭРБ, которые могут использоваться как биомаркеры отличия этих форм заболевания [11]. В работе J. Breton et al. (2008) изучался протеомный скрининг клеток линейной модели канцерогенеза пищевода [10]. Отмечено повышение экспрессии катепсина D и альфокеторедуктазы 1C2,1B10 в метапластических и диспластических клеточных линиях с постепенным увеличением уровня этих белков в зависимости от степени трансдифференцировки поражения и снижение при аденокарциноме пищевода. Авторы предполагают, что механизмы действия катепсина D и альфо-кеторедуктазы 1C2,1B10 связаны с воздействием на процессы апоптоза, транспорт желчных кислот и метаболизм ретиноидов. Интересные данные были получены в исследовании J. Zhao et al. (2007), где сравнению подверглись биоптаты слизистой пищевода с морфологически верифицированным пищеводом Барретта и образцы ткани больных с аденокарциной пищевода [27]. Авторам удалось идентифицировать 38 дифференциально экспрессируемых белка, а также показано увеличение экспрессии альфа-энлазы, ламина A/C и нуклеозид-дифосфаткиназы у пациентов с аденокарциномой пищевода по сравнению с пищеводом Барретта. С.А. Колесов и соавт. (2014) провели исследование протеомного профиля сыворотки крови у детей, страдающих ГЭРБ [6]. В исследование были включены 16 детей с ГЭРБ, 15 детей составили группу контроля. Установлены 39 белков отличия в протеомном профиле здоровых и больных детей, наиболее значимые из которых 1564 дальтон (ДА) и 907 ДА. Результаты свидетельствуют о различиях в обмене низкомолекулярных белков и пептидов, что может служить основанием для разработки малоинвазивных методов диагностики и мониторинга заболевания.

Таким образом, дальнейшие исследования протеомного профиля в клинике внутренних болезней смогут расширить диапазон диагностических и терапевтических перспектив.

## Список литературы

1. Братцева Е.В., Машковский С.А., Знаменская Л.Ф. и др. Поиск потенциальных маркеров хронических дерматозов с помощью протеомного анализа // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 2. – С. 13–20.
2. Гасанов М.З., Батюшин М.М., Терентьев В.П., Садовнича Н.А. Особенности протеомного зеркала мочи пациентов с гломерулонефropатиями различного генеза // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 4. – С. 37–42.
3. Знаменская Л.Ф. Протеомные технологии в изучении патогенеза псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 3. – С. 27–33.
4. Зиганшин Р.Х., Алексеев Д.Г., Арапиди Г.П. и др. Поиск потенциальных биомаркеров рака яичников в сыворотке крови // Биомед. химия. – 2008. – Т. 54. – С. 408–419.
5. Китаева Н.В., Фриго Н.В., Ротанов С.В., Хайруллин Р.Ф. Перспективы использования протеомных технологий в диагностике ИПП и заболеваний кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 4. – С. 17–27.
6. Колесов С.А., Шабунина Е.И., Канькова Н.Ю., Башурова И.А. Особенности низкомолекулярного субпротеома сыворотки крови детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 11. – С. 448–451.
7. Пахарукова Н.А. Исследование протеома сыворотки крови здорового человека в условиях гипербаргии и дыхания кислородно-аргоновой смесью // Материалы VIII конференции молодых ученых, специалистов и студентов, посвященные Дню Космонавтики: тезис докладов. – М., 2009. – С. 38.
8. Сарвилина И.В., Каркищенко В.Н., Горшкова Ю.В. Междисциплинарные исследования в медицине. – М.: Техносфера, 2007. – 368 с.
9. Сорокина А.В., Радзинский В.Е., Сохова З.М., Косикова Т.А., Зиганшин Р.Х., Арапиди Г.П., Говорун В.М. Потенциальные протеомные маркеры доброкачественных заболеваний матки в сыворотке крови // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 47–51.
10. Breton J., Gage M.C., Hay A.W., Keen J.N., Wild C.P., Donnellan C., Findlay J.B., Hardie L. Proteomic screening of a cell line model of esophageal carcinogenesis identifies cathepsin D and aldo-keto reductase 1C2 and 1B10 dysregulation in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma // J.J Proteome Res. – 2008 May. – Vol. 7. – № 5. – P. 1953–62.
11. Calabrese C., Marzano V., Urbani A., Lazzarini G., Valerii M.C., Liguori G., Di Molfetta S., Rizzello F., Gionchetti P., Campieri M., Spisni E. Distinct proteomic profiles characterise non-erosive from erosive reflux disease // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – Vol. 34. – № 8. – P. 982–93.
12. de Wit M., Kant H., Piersma S.R., Pham T.V., Mongera S., van Berkel M.P., Boven E., Pontén F., Meijer G.A., Jimenez C.R., Fijneman R.J. Colorectal cancer candidate biomarkers identified by tissue secretome proteome profiling // J Proteomics. – 2014. – Vol. 17. – № 99. – P. 26–39.
13. Hu C.J., Song G., Huang W., Liu G.Z., Deng C.W., Zeng H.P., Wang L., Zhang F.C., Zhang X., Jeong J.S., Blackshaw S., Jiang L.Z., Zhu H., Wu L., Li Y.Z. Identification of new autoantigens for primary biliary cirrhosis using human proteome microarrays // Mol Cell Proteomics. – 2012. – Vol. 11. – № 9. – P. 669–80.
14. Karpavicius A., Dambrauskas Z., Sileikis A., Vitkus D., Strupas K. Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: comprehensive review // World J Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18. – № 45. – P. 6620–7.
15. Liu Y., Sogawa K., Sunaga M., Umemura H., Satoh M., Kazami T., Yoshikawa M., Tomonaga T., Yokosuka O., Nomura F. Increased concentrations of apo A-I and apo A-II fragments in the serum of patients with hepatocellular carcinoma by magnetic beads-assisted MALDI-TOF mass spectrometry // Am J Clin Pathol. – 2014. – Vol. 141. – № 1. – P. 52–61.

16. Moresco R.N., Speeckaert M.M., Delanghe J.R. Autoimmun. Diagnosis and monitoring of IgA nephropathy: the role of biomarkers as an alternative to renal biopsy // *Rev. 2015*.
17. Opitck G.J., Scheffler J.E. Targest class strategies in mass-spectrometry-based proteomics// *Expert Rev. Proteomics*. – 2004. – Vol. 1. – № 1. – P. 57–66.
18. Pan S., Chen R., Crispin D.A., May D., Stevens T., McIntosh M.W., Bronner M.P., Ziogas A., Anton-Culver H., Brentnall T.A. Protein alterations associated with pancreatic cancer and chronic pancreatitis found in human plasma using global quantitative proteomics profiling // *J Proteome Res*. – 2011. – Vol. 10. – № 5. – P. 2359–76.
19. Pandey A., Manngenes M. Proteomics to study genes and genomes // *Nature*. – 2000. – Vol. 405. – P. 837–846.
20. Papachristou G.I., Malehorn D.E., Lamb J., Slivka A., Bigbee W.L., Whitcomb D.C. Serum proteomic patterns as a predictor of severity in acute pancreatitis // *Pancreatol.* – 2007. – Vol. 7. – № 4. – P. 317–24.
21. Rath T., Hage L., Kügler M., Menendez Menendez K., Zachoval R., Naehrlich L., Schulz R., Roderfeld M., Roeb E. Serum proteome profiling identifies novel and powerful markers of cystic fibrosis liver disease. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 3.
22. Staudenmann W., Hatt P.D., Hoving S., Lehmann A., Kertesz M., James P. Sample handling for proteome analysis // *Electrophoresis*. – 1998. – Vol. 19. – P. 901–908.
23. Subbannayya Y., Mir S.A., Renuse S., Manda S.S., Pinto S.M., Puttamalles V.N., Solanki H.S., Manju H.C., Syed N., Sharma R., Christopher R., Vijayakumar M., Veerendra Kumar K.V., Keshava Prasad T.S., Ramaswamy G., Kumar R.V., Chatterjee A., Pandey A., Gowda H. Identification of differentially expressed serum proteins in gastric adenocarcinoma // *J Proteomics*. – 2015.
24. Vaiopoulou A., Gazouli M., Papadopoulou A., Anagnostopoulos A.K., Karamanolis G., Theodoropoulos G.E., M'Koma A., Tsangaris G.T. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jan. – Vol. 60. – № 1. – P. 42–47.
25. Wang B.H., Reisman S., Bailey M., Kompa A., Ayhan M., Krum H., Rice G. Peptidomic profiles of post myocardial infarction rats affinity depleted plasma using matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight (MALDI-ToF) mass spectrometry // *Clin Transl Med*. 2012 Jun. – Vol. 11. – № 1. – P. 11.
26. Wilkins M.R., Sanchez J.C., Gooley A.A. Progress with proteome projects: why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it // *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.* – 1996. – Vol.13. – P. 19–50.
27. Zhao J., Chang A.C., Li C., Shedden K.A., Thomas D.G., Misek D.E., Manoharan A.P., Giordano T.J., Beer D.G., Lubman D.M. Comparative proteomics analysis of Barrett metaplasia and esophageal adenocarcinoma using two-dimensional liquid mass mapping // *Mol Cell Proteomics*. – 2007 Jun. – Vol. 6. – № 6. – P. 987–99.
28. tike IPP i zbolevanij kozhi, Vestnik dermatologii i venerologii, 2010, no. 4, pp. 17–27.
29. 6. Kolesov S.A., Shabunina E.I., Kankova N.Ju., Bashurova I.A. Osobennosti nizkomolekularnogo subproteoma syvorotki krovi detej s gastroezofagealnoj refljukсноj boleznju, Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij, 2014, no. 11, pp. 448–451.
30. 7. Paharukova N.A. Issledovanie proteoma syvorotki krovi zdorovogo cheloveka v uslovijah giperbargii i dyhanija kislorodno-argonovoj smesju. *Materialy VIII konferencii molodyh uchenyh, specialistov i studentov, posvjashhennye Dnju Kosmonavtiki: tezis dokladov*. Moskva, 2009, pp. 38.
31. 8. *Mezhdisciplinarnye issledovanija v medicine* [Interdisciplinary research in medicine]. Moskva, Tehnosfera, 2007. 368 p.
32. 9. Sorokina A.V., Radzinskij V.E., Sohova Z.M., Kosikova T.A., Ziganshin R.H., Arapidi G.P., Govorun V.M. Potencialnye proteomnye markery dobrokachestvennyh zbolevanij matki v syvorotke krovi, Nauchno-prakticheskiy zhurnal «Akusherstvo i ginekologija», 2011, no. 3, pp. 47–51.
33. 10. Breton J., Gage M.C., Hay A.W., Keen J.N., Wild C.P., Donnellan C., Findlay J.B., Hardie L. Proteomic screening of a cell line model of esophageal carcinogenesis identifies cathepsin D and aldo-keto reductase 1C2 and 1B10 dysregulation in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma // *J.J Proteome Res*. 2008 May. Vol. 7. no. 5. pp. 1953–62.
34. 11. Calabrese C., Marzano V., Urbani A., Lazzarini G., Valerii M.C., Liguori G., Di Molfetta S., Rizzello F., Gionchetti P., Campieri M., Spisni E. Distinct proteomic profiles characterise non-erosive from erosive reflux disease // *Aliment Pharmacol Ther*. 2011. Vol. 34. no. 8. P. 982–93.
35. 12. de Wit M., Kant H., Piersma S.R., Pham T.V., Mongera S., van Berkel M.P., Boven E., Pontén F., Meijer G.A., Jimenez C.R., Fijneman R.J. Colorectal cancer candidate biomarkers identified by tissue secretome proteome profiling // *J Proteomics*. 2014. Vol. 17. no. 99. pp. 26–39.
36. 13. Hu C.J., Song G., Huang W., Liu G.Z., Deng C.W., Zeng H.P., Wang L., Zhang F.C., Zhang X., Jeong J.S., Blackshaw S., Jiang L.Z., Zhu H., Wu L., Li Y.Z. Identification of new autoantigens for primary biliary cirrhosis using human proteome microarrays // *Mol Cell Proteomics*. 2012. Vol. 11. no. 9. pp. 669–80.
37. 14. Karpavicius A., Dambrauskas Z., Sileikis A., Vitkus D., Strupas K. Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: comprehensive review // *World J Gastroenterol*. 2012. Vol. 18. no. 45. pp. 6620–7.
38. 15. Liu Y., Sogawa K., Sunaga M., Umemura H., Satoh M., Kazami T., Yoshikawa M., Tomonaga T., Yokosuka O., Nomura F. Increased concentrations of apo A-I and apo A-II fragments in the serum of patients with hepatocellular carcinoma by magnetic beads-assisted MALDI-TOF mass spectrometry // *Am J Clin Pathol*. 2014. Vol. 141. no. 1. pp. 52–61.
39. 16. Moresco R.N., Speeckaert M.M., Delanghe J.R. Autoimmun. Diagnosis and monitoring of IgA nephropathy: the role of biomarkers as an alternative to renal biopsy // *Rev. 2015*.
40. 17. Opitck G.J., Scheffler J.E. Targest class strategies in mass-spectrometry-based proteomics// *Expert Rev. Proteomics*. 2004. Vol. 1. no. 1. pp. 57–66.
41. 18. Pan S., Chen R., Crispin D.A., May D., Stevens T., McIntosh M.W., Bronner M.P., Ziogas A., Anton-Culver H., Brentnall T.A. Protein alterations associated with pancreatic cancer and chronic pancreatitis found in human plasma using global quantitative proteomics profiling // *J Proteome Res*. 2011. Vol. 10. no. 5. pp. 2359–76.
42. 19. Pandey A., Manngenes M. Proteomics to study genes and genomes // *Nature*. 2000. Vol. 405. pp. 837–846.
43. 20. Papachristou G.I., Malehorn D.E., Lamb J., Slivka A., Bigbee W.L., Whitcomb D.C. Serum proteomic patterns as a predictor of severity in acute pancreatitis // *Pancreatol.* 2007. Vol. 7. no. 4. pp. 317–24.
44. 21. Rath T., Hage L., Kügler M., Menendez Menendez K., Zachoval R., Naehrlich L., Schulz R., Roderfeld M., Roeb E.

## References

1. Bratceva E.V., Mashkovskij S.A., Znamenskaja L.F. i dr. Poisk potencialnyh markerov hronicheskikh dermatozov s pomoshhju proteomnoogo analiza, Vestnik dermatologii i venerologii, 2010, no. 2, pp. 13–20.
2. Gasanov M.Z., Batjushin M.M., Terentev V.P., Sadovnichaja N.A. Osobennosti proteomnogo zerkala mochi pacientov s glomerulonefropatijami razlichnogo geneza, Kubanskiy nauchnyj medicinskij vestnik, 2012, no. 4, pp. 37–42.
3. Znamenskaja L.F. Proteomnye tehnologii v izuchenii patogeneza psoriaza, Vestnik dermatologii i venerologii, 2011, no. 3, pp. 27–33.
4. Ziganshin R.H., Alekseev D.G., Arapidi G.P. i dr. Poisk potencialnyh biomarkerov raka jaichnikov v syvorotke krovi, Biomed. Himija, 2008, no. 54, pp. 408–419.
5. Kitaeva N.V., Frigo N.V., Rotanov S.V., Hajruln R.F. Perspektivy ispolzovanija proteomnyh tehnologij v diagnos-

Serum proteome profiling identifies novel and powerful markers of cystic fibrosis liver disease. // PLoS One. 2013. Vol. 8. no. 3.

22. Staudenmann W., Hatt P.D., Hoving S., Lehmann A., Kertezz M., James P. Sample handling for proteome analysis // Electrophoresis. 1998. Vol. 19. pp. 901–908.

23. Subbannayya Y., Mir S.A., Renuse S., Manda S.S., Pinto S.M., Puttamalles V.N., Solanki H.S., Manju H.C., Syed N., Sharma R., Christopher R., Vijayakumar M., Veerendra Kumar K.V., Keshava Prasad T.S., Ramaswamy G., Kumar R.V., Chatterjee A., Pandey A., Gowda H. Identification of differentially expressed serum proteins in gastric adenocarcinoma // J Proteomics. 2015.

24. Vaiopoulou A., Gazouli M., Papadopoulou A., Anagnostopoulos A.K., Karamanolis G., Theodoropoulos G.E., M'Koma A., Tsangaris G.T. // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015 Jan. Vol. 60. no. 1. pp. 42–47.

25. Wang B.H., Reisman S., Bailey M., Kompa A., Ayhan M., Krum H., Rice G. Peptidomic profiles of post myocardial infarction rats affinity depleted plasma using matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight (MALDI-ToF) mass spectrometry // Clin Transl Med. 2012 Jun. Vol. 11. no. 1. pp. 11.

26. Wilkins M.R., Sanchez J.C., Gooley A.A. Progress with proteome projects: why all proteins expressed by a genome

should be identified and how to do it // Biotechnol. Genet. Eng. Rev. 1996. Vol. 13. pp. 19–50.

27. Zhao J., Chang A.C., Li C., Shedden K.A., Thomas D.G., Misek D.E., Manoharan A.P., Giordano T.J., Beer D.G., Lubman D.M. Comparative proteomics analysis of Barrett metaplasia and esophageal adenocarcinoma using two-dimensional liquid mass mapping // Mol Cell Proteomics. 2007 Jun. Vol. 6. no. 6. pp. 987–99.

**Рецензенты:**

Погорелова Т.Н., д.б.н., профессор, заведующая отделом медико-биологических проблем, ФГБУ РНИИАП Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Яковлев А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и эндоскопии с курсом клинической фармакологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.