

7. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.:ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. 288 с.
8. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина: проблемы и задачи // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012. Т. 57. № 4(2). Р. 4-13.
9. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G. et al. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J Allergy Clin Immunol. 2015. Vol. 136 (3). Р. 769–780
10. Kramer P.A., Ravi S., Chacko B. et al. Review of the mitochondrial and glycolytic metabolism in human platelets and leukocytes: Implications for their use as bioenergetic biomarkers // RedoxBiology. 2014. Vol. 2. P.206–210.
11. Maynard S., Keijzers G., Gram M. et al. Relationships between human vitality and mitochondrial respiratory parameters, reactive oxygen species production and dNTP levels in peripheral blood mononuclear cells // Aging (AlbanyNY). 2013.
12. Патент Кондрашова М.Н., ОАО ДИОД, Захарченко М.В., Хундерякова Н.В., Маевский Е.И. Пат. № 2007143021/15 (047111). Россия. Цитобиохимический способ определения активности сукцинатдегидрогеназы, окисления эндогенной янтарной кислоты, сигнального действия микромолярных концентраций янтарной кислоты, его применение для количественной оценки уровня адренергической регуляции в организме, среда и набор для осуществления способа. 23 Бюллетень Роспатента. 20.08.2009, №2364868.

СПЕКТР И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИГЛИКАНОВЫХ АНТИТЕЛ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПРИ РАЗВИТИИ БОЛЬШИХ АКУШЕРСКИХ СИНДРОМОВ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФЕКТАМИ ПЛАЦЕНТАЦИИ

Зиганшина М.М.¹, Шилова Н.В.^{2,4}, Хасбиуллина Н.Р.^{2,4}, Ракитько А.С.^{3,4}, Тютюнник Н.В.¹, Мантрова Д.А.¹, Кан Н.Е.¹, Тютюнник В.Л.¹, Бовин Н.В.², Сухих Г.Т.¹

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

²ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

⁴ООО «Семiotics», Москва

SPECTRUM AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ANTI-GLYCAN ANTIBODIES DETECTED WITH THE DEVELOPMENT OF GREAT OBSTETRIC SYNDROME RELATED TO DEFECTS OF PLACENTATION

Ziganshina M.M.¹, Shilova N.V.², Khasbiullina N.R.², Rakitko A.S.³, Tyutyunnik N.V.¹, Mantrova D.A.¹, Kan N.E.¹, Tyutyunnik V.L.¹, Bovin N.V.², Sukhikh G.T.¹

¹Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²M.M. Shemyakin and Y.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Moscow

³M.V. Lomonosov Moscow State University, Department of Mechanics and Mathematics, Moscow

⁴ООО «Semiotics», Moscow

Большие акушерские синдромы являются важнейшей проблемой современного акушерства, поскольку связаны с высоким уровнем материнской и перинатальной заболеваемости и

смертности и развитием осложнений в послеродовом и постнатальном периоде [1]. Общеизвестно что ключевыми звеньями патогенеза заболеваний данной группы являются дефекты плацентации,

ограничение ремоделирования и обструктивные поражения миоэпителиальных сегментов спиральных артерий [2]. Исследования последних лет свидетельствуют, что в процессе плацентации ключевая роль отводится межклеточным взаимодействиям, опосредуемым углеводами и углевод-связывающими белками, которые экспрессируются клетками эндovasкулярного трофобласта и эндотелием маточных артерий. Поэтому, альтернативой модели «эндотелиальной мимикрии», сфокусированной на изменении эпителиального фенотипа клеток трофобласта на эндотелиальный фенотип, явилась модель лектин-углеводных взаимодействий, обеспечивающих адгезионные контакты, с последующей инвазией трофобласта [3]. К настоящему времени накоплено множество доказательств в пользу того, что эти молекулы задействованы в процессе гестационной перестройки спиральных артерий при физиологической беременности, и выявлены нарушения их экспрессии при преэклампсии (ПЭ) и задержке роста плода (ЗРП) [4-6]. Несмотря на то, что патофизиологические изменения в плаценте развиваются с ранних сроков беременности, в настоящее время нет маркеров, обладающих достаточными характеристиками диагностической ценности, которые могли бы дифференцировать конкретный синдром данной группы от других, и обеспечить малоинвазивную диагностику.

Целью данного исследования явилось разработка дифференциальной диагностики ПЭ и ЗРП на основе сигнатуры анти-гликановых антител (AgAT) методом гликочипа.

Материал и методы: В одномоментное исследование были включены 317 пациенток II-го и III-го триместров беременности. Группу сравнения составили 87 условно здоровых беременных пациенток (25 пациенток II-го и 62 пациентки III-го триместров). В основную группу вошли 230 пациенток: с ЗРП (15 пациенток II-го и 40 пациентки III-го триместров); 175 пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности (20 пациенток с тяжелой ПЭ II-го триместра; 15 пациенток с тяжелой ПЭ III-го триместра; 55 пациенток с умеренной ПЭ III-го триместра; 85 пациенток с хронической и гестационной артериальной гипертензией составили объединенную под-

группу гипертензивные расстройства). AgAT в сыворотке периферической крови определяли с помощью гликочипа, содержащего около 600 лигандов: олиго-/полисахаридов и пептидов (производство ООО «Семиотик»). Одновременно детектировали AgAT IgG и IgM классов. Результаты считывали с помощью сканера для биочипов и анализировали специально разработанным математическим аппаратом — «Иммунорулер» [7].

Результаты: Анализ групп «умеренная ПЭ—гипертензивные расстройства» III-го триместра выявил сигнатуру, состоящую из сочетания трех антител класса M (специфичность: O-полисахариды клеточной стенки бактерий *Cronobacter sakazakii* G2356 O2; *Escherichia coli* O36 и хитоолигосахарид, соответственно) и двух антител класса G (специфичность: липополисахарид *Escherichia coli* O11ab и хитоолигосахарид, соответственно) величина AUC=0,74, чувствительность/специфичность 0,58/0,75.

При сравнении групп «умеренная ПЭ — здоровые беременные» III-го триместра была получена сигнатура, состоящая из двух антител класса G (специфичность антител: гексасахарид Le^Y и декапептид - фрагмент поверхностного бактериального белка TmpA-1, соответственно), величина AUC=0,75; чувствительность/специфичность 0,59/0,72.

Для групп «тяжелая ПЭ—здоровые беременные» II-го триместра была получена сигнатура, состоящая из сочетания одного антитела класса G (специфичного в отношении O-полисахарида *Shigella flexneri* type 3b) и одного антитела класса M (специфичного к олигосахариду N-ацетиллактозамина-α); AUC=0,93; чувствительность/специфичность 0,83/0,88.

При дифференциации диагноза в группах «тяжелая ПЭ—здоровые беременные» III-го триместра была получена сигнатура, состоящая из двух антител класса M (специфичность: олигосахарид Manβ1-4GlcNAcβ и O-полисахарид *Shigella boydii* type 7, соответственно); AUC=0,91; чувствительность/специфичность 0,57/0,97.

Сравнение групп «ЗРП—здоровые беременные» II-го триместра позволило идентифицировать сигнатуру, состоящую из двух антител — одного антитела класса M (специфичность — O-полисахарид *Escherichia*

coli 0135) и одного антитела класса G (специфичность – O-полисахарид *Shigella boydii* type 12); AUC=0,84; чувствительность/специфичность 0,71/0,86. В аналогичной группе у пациенток III-го триместра выявлена сигнатура, включающая сочетание пяти антител класса M и одного антитела класса G (специфичность антител - олигосахариды производные лактозамина и его изомера–изолактозамина, производные ди-N-ацетиллактозамина и олигосахарид мальтотриоза). Одно из AgAT IgM данной сигнатуры специфически связывалось с глюкозаминилмурамилдипептидом (ГМДП) – минимальным биологически активным фрагментом пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий. Данная сигнатура имеет AUC=0,87; чувствительность/специфичность 0,86/0,67.

Заключение: Использование комбинации диагностически значимых антител (сигнатур) позволили: а) выявить возможные молекулярные детерминанты развития заболевания, которые можно рассматривать в качестве специфичных маркеров, эксклюзивных для конкретной нозологии; б) дифференцировать ПЭ от больных с другими гипертензивными расстройствами в III триместре; в) идентифицировать сигнатуру с высокой диагностической ценностью для дискриминации ранней тяжелой ПЭ и ранней ЗРП с нормальной беременностью.

Сопоставление полученных данных с данными мета-анализов, выполненных с целью выявления диагностической ценности наиболее перспективных в настоящий момент маркеров для прогноза развития и ранней диагностики ПЭ (аутоантител к рецептору 1 типа ангиотензина II, и факторов, регулирующих ангиогенез: растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста, и особенно, их соотношения (sFlt-1/ PIGF)) показало, что диагностическая ценность наших тестов сопоставима с известными [8, 9]. Представленные данные свидетельствуют, что тесты для молекулярной диагностики поздней ПЭ имеют слабую диагностическую ценность, что позволяет предположить наличие дополнительных фак-

торов, которые необходимо учитывать в формировании когорт пациентов для подобных исследований, а также необходимость выделения фенотипических вариантов в поздней ПЭ, что существенно может облегчить ее диагностику и прогноз.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Фролова Н.А., Кутузова О.А., Приходько А.В. Методология профилактики больших акушерских синдромов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т.15.№2. С.20-30.
2. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Mar; 204(3): 193–201.
3. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003;69(1):1-7.
4. Sukhikh GT, Ziganshina MM, Nizyaeva NV, Kulikova GV, Volkova JS, Yarotskaya EL, Kan NE, Shchyogolev AI, Tyutyunnik VL. Differences of glycocalyx composition in the structural elements of placenta in preeclampsia. *Placenta.* 2016;43:69-76.
5. Pang PC, Haslam SM, Dell A, Clark GF. The human fetoe embryonic defense system hypothesis: Twenty years on. *Mol Aspects Med.* 2016;51:71-88.
6. Minas V, Mylonas I, Schiessl B, Mayr D, Schulze S, Friesse K, Jeschke U, Makrigiannakis A. Expression of the blood-group-related antigens Sialyl Lewis a, Sialyl Lewis x and Lewis y in term placentas of normal, preeclampsia, IUGR- and HELLP-complicated pregnancies. *Histochem Cell Biol.* 2007;128(1):55-63.
7. Vuskovic MI, Xu H, Bovin NV, Pass HI, Huflejt ME. Processing and analysis of serum antibody binding signals from Printed Glycan Arrays for diagnostic and prognostic applications. *Int J Bioinform Res Appl.* 2011;7(4):402-26.
8. Zhao M, Zhu Z, Liu C, Zhang Z. Dual-cutoff of sFlt-1/PIGF ratio in the stratification of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1079-1087.
9. Lei J, Li Y, Zhang S, Wu Y, Wang P, Liu H. The Prognostic Role of Angiotensin II Type 1 Receptor Autoantibody in Non-Gravid Hypertension and Pre-eclampsia: A Meta-analysis and Our Studies. *Medicine.* 2016;95(17):e3494.