

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ АНТИГЛИКАНОВЫХ АНТИТЕЛ КРОВИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ ПАЦИЕНТОК С НОРМАЛЬНОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ УМЕРЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

**Зиганшина М.М.¹, Шилова Н.В.^{1,2}, Хасбиуллина Н.Р.¹,
Тютюнник Н.В.¹, Кан Н.Е.¹, Наумов В.А.¹, Тютюнник В.Л.^{1,3}**

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

³ Перинатальный центр Европейского медицинского центра, Москва, Россия

Резюме. Одним из новых трендов в изучении патогенеза преэклампсии (ПЭ) является исследование развития гликопатологии в функциональной системе мать-плацента-плод. Учитывая важность углевод-белковых взаимодействий для морфогенеза плаценты, взаимодействий в иммунной системе, формирования толерантности к аллоантигенам плода, особую роль в патогенезе ПЭ могут иметь антигликановые антитела (АгАт), которые способны вмешиваться в эти взаимодействия, изменяя их. Поскольку продукция антител происходит на фоне имеющихся естественных антител, а также адаптивных, приобретенных в течение жизни, очевидно, что имеется значительное число факторов, которые находятся во взаимосвязи с АгАт, что имеет значение для патогенеза и выявления факторов риска заболевания. Цель исследования — определение взаимосвязи между содержанием АгАт в крови и клинико-лабораторными параметрами у пациенток с физиологической беременностью и ПЭ.

В исследование включены 146 беременных: основную группу I составила 51 пациентка с умеренной ПЭ, группу сравнения — 95 условно здоровых беременных. Изучены клинико-анамнестические данные, особенности течения беременности, данные лабораторных обследований, данные представительного спектра АгАт. АгАт (IgG и IgM) исследовались в сыворотке крови с помощью гликоципа, содержащего 473 гликана и 216 полисахаридов. Для определения связи между переменными были использованы непараметрический метод ранговой корреляции по Спирмену для анализа количественных данных, и Т-критерий Вилкоксона для анализа качественных данных.

Адрес для переписки:

Зиганшина Марина Михайловна
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ
117997, Россия, Москва, ул. Акад. Опарина, 4.
Тел.: 8 (903) 105-97-46.
E-mail: mmz@mail.ru

Address for correspondence:

Ziganshina Marina M.
V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
117997, Russian Federation, Moscow, Acad. Oparin str., 4.
Phone: 7 (903) 105-97-46.
E-mail: mmz@mail.ru

Образец цитирования:

М.М. Зиганшина, Н.В. Шилова, Н.Р. Хасбиуллина, Н.В. Тютюнник, Н.Е. Кан, В.А. Наумов, В.Л. Тютюнник «Взаимосвязь между уровнем антигликановых антител крови и клинико-лабораторными параметрами пациенток с нормальной и осложненной умеренной преэклампсией беременностью» // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 3. С. 435-444.
doi: 10.46235/1028-7221-1034-RBT

© Зиганшина М.М. и соавт., 2021

For citation:

M.M. Ziganshina, N.V. Shilova, N.R. Khasbiullina, N.V. Tyutyunnik, N.E. Kan, V.A. Naumov, V.L. Tyutyunnik "Relationship between the level of antiglycan antibodies in the blood and clinical and laboratory parameters of patients with normal pregnancy and pregnancy complicated by moderate preeclampsia", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 3, pp. 435-444.
doi: 10.46235/1028-7221-1034-RBT
DOI: 10.46235/1028-7221-1034-RBT

Установлено, что в основной группе выявляется больше корреляционных связей между уровнем АгАт различных специфичностей и клинико-лабораторными параметрами, чем в группе сравнения. Отягощенный гинекологический и инфекционный анамнез, осложнения во время беременности ассоциированы с изменениями профиля АгАт обоих классов у пациенток, беременность которых осложнена умеренной ПЭ, что свидетельствует о патогенетическом значении этих антител. У здоровых беременных уровень антител к ряду гликанов реципрокно связан с количеством лимфоцитов, тромбоцитов и АЛТ, что может свидетельствовать о регуляторной роли этих антител, поскольку лимфоцитоз, тромбоцитопения и повышение трансаминаз в крови относятся к патологическим состояниям.

Выявленные взаимосвязи между уровнем АгАт и клинико-анамнестическими и лабораторными параметрами свидетельствуют о различных паттернах корреляционных взаимосвязей в норме и при патологии, что, по-видимому, указывает на патогенетическое значение АгАт ряда специфичностей при ПЭ, и их регуляторную роль при нормальной беременности.

Ключевые слова: гуморальный иммунитет, беременность, преэклампсия, гликаны, антигликановые антитела, микроцир

RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVEL OF ANTIGLYCAN ANTIBODIES IN THE BLOOD AND CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS OF PATIENTS WITH NORMAL PREGNANCY AND PREGNANCY COMPLICATED BY MODERATE PREECLAMPSIA

Ziganshina M.M.^a, Shilova N.V.^{a,b}, Khasbiullina N.R.^a,
Tyutyunnik N.V.^a, Kan N.E.^a, Naumov V.A.^a, Tyutyunnik V.L.^{a,c}

^a V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

^b M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

^c Perinatal Center of European Medical Center, Moscow, Russian Federation

Abstract. One of the new trends in the study of the pathogenesis of preeclampsia (PE) is the study of the development of glycopathology in the functional mother-placenta-fetus system. Given the importance of carbohydrate-protein interactions for the morphogenesis of the placenta, interactions in the immune system, and the formation of tolerance to fetal alloantigens, anti-glycan antibodies (AgAbs), which can interfere with these interactions, changing them, may play a special role in the pathogenesis of PE. Since the production of antibodies occurs against the background of existing natural antibodies, as well as adaptive ones acquired during life, it is obvious that there are a significant number of factors that are interrelated with AgAbs, which is important for the pathogenesis and identification of risk factors for the disease. Objective: to determine the relationship between the content of AgAbs in the blood and clinical and laboratory parameters in patients with physiological pregnancy and PE.

The study includes 146 pregnant women: the main group I consisted of 51 patients with moderate PE, the comparison group – 95 conditionally healthy pregnant women. Clinical and anamnestic data, peculiarities of the course of pregnancy, data of laboratory examinations, data of a representative spectrum of AgAbs were studied. AgAbs (IgG and IgM) were studied in serum using a glycoarray containing 473 glycans and 216 polysaccharides. To determine the relationship between the variables, the nonparametric Spearman rank correlation method was used for the analysis of quantitative data, and the Wilcoxon T-test for the analysis of qualitative data.

It was found that in the main group there were more correlations between the level of AgAbs of various specificities and clinical and laboratory parameters than in the comparison group. A burdened gynecological and infectious history, complications during pregnancy are associated with changes in the profile of AgAbs of both classes in patients whose pregnancy is complicated by moderate PE, which indicates the pathogenetic significance of these antibodies. In healthy pregnant women, the level of antibodies to a number of glycans is reciprocally related to the number of lymphocytes, platelets, and ALT, which may indicate the regulatory role

of these antibodies, since lymphocytosis, thrombocytopenia, and increased transaminases in the blood are pathological conditions.

The revealed relationships between the AgAbs level and clinical-anamnestic and laboratory parameters indicate different patterns of correlation relationships in health and disease, which apparently indicates the pathogenetic significance of AgAbs with a number of specificities in PE, and their regulatory role in normal pregnancy.

Keywords: humoral immunity, pregnancy, preeclampsia, glycans, anti-glycan antibodies, microarray

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-015-00102.

Введение

Преэклампсия (ПЭ) относится к группе специфических для беременности синдромов, проявляется во второй половине беременности, и характеризуется высокой частотой материнской и перинатальной заболеваемости [4, 6]. Одним из патогенетических факторов развития ПЭ является плацентарная ишемия, которая формируется вследствие неполноценной перестройки спиральных артерий в результате нарушения процессов инвазии трофобласта [15]. Другим, немаловажным фактором развития плацентарной ишемии является экстрагенитальная патология матери, в частности, врожденные и приобретенные тромбофилии [10].

Гипоксически-ишемические повреждения ткани могут нарушать процессы гликозилирования в клетке [5]. Как было показано ранее, при ПЭ установлен измененный углеводный фенотип в структурах плацентарного барьера, что проявляется в нарушении экспрессии гликанов и их функциональных остатков, которые являются лигандами эндогенных лектинов, широко представленных на клетках иммунной и репродуктивной систем и опосредующих межклеточные коммуникации, в том числе в иммунной системе [14]. Высказываются предположения, что измененный углеводный фенотип при ПЭ может: приводить к нарушенным межклеточным контактам при плацентации [12]; способствовать формированию DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns, образ опасности); реализовываться в активированном фенотипе клеток и структур плаценты, что инициирует эффекторные реакции в иммунной системе [13]. Все вышеописанное свидетельствует, что измененный углеводный фенотип является фактором развития системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции и провоцирует изменения в функционировании гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, что ведет к иммунной дезадаптации и нарушению формирования иммунологической толерантности к полуаллогенному плоду. Вследствие этого, особый инте-

рес представляет исследование антигликановых антител (АгАт) крови, поскольку измененные гликаны могут распознаваться иммунной системой как неоантигены или DAMPs, что сдвигает гомеостатический баланс в пуле естественных АгАт, существующий в норме, а также провоцирует синтез адаптивных антител. Этот факт остается малоизученным при беременности, а также отсутствуют исследования, которые посвящены выявлению связи между АгАт и клинико-лабораторными особенностями и факторами риска при ПЭ. **Целью исследования** явилось определение взаимосвязи между уровнем АгАт в крови и клинико-лабораторными параметрами у пациенток с физиологической беременностью и ПЭ.

Материалы и методы

В исследование включены 146 беременных: группу I (основную) составила 51 пациентка с беременностью, осложненной умеренной ПЭ и группа II (сравнения) – 95 условно здоровых беременных. Беременные включались в исследование по методу подбора пар. Критерием отсеки для включения в группы явился срок беременности ≥ 34 недель. Критериями включения для основной группы являлись: одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, осложненная умеренной ПЭ, подтвержденной данными клинико-лабораторных исследований. Для группы сравнения – отсутствие ПЭ. Критериями исключения для обеих групп являлись: резус-конфликт; острые воспалительные заболевания при беременности; тяжелая экстрагенитальная патология; пороки развития плода; онкологические и аутоиммунные заболевания; лечение низкомолекулярными гепаринами. Беременные были ознакомлены с целью и методами исследования, дали письменное добровольное информированное согласие. Всем пациенткам, включенным в исследование, выполнен стандартный набор обследования согласно приказу Министерства здравоохранения РФ № 572н, включая клинический и биохимический анализы крови, гемостазиограмму и проведено изучение клинико-анамнестических данных.

АгАт (IgG и IgM) исследовались в сыворотке крови с помощью гликоципа, содержащего

473 гликана (гликаны чипа представляют собой фрагменты О- и N-цепей гликопротеинов; олигосахариды гликолипидов; бактериальные полисахариды; антигены групп крови углеводной природы и их модифицированные производные) и 216 полисахаридов (производство ООО «Семиотик»). Полный список гликанов и полисахаридов гликочипа представлен в таблице М1 метаданных. Исследование проводилось по протоколу, описанному в [11], который предусматривал последовательное нанесение на чип анализируемых сывороток крови и антител, узнающих человеческие IgG и IgM, меченные Су3 и Су5, соответственно. Интенсивность флуоресценции, выраженную в относительных единицах (уеф), измеряли с помощью конфокального сканера ProScanArrayGx (PerkinElmer, США) с разрешением 10 мкм. Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения ScanArrayExpress 4.0, используя метод фиксированных колец диаметром 70 мкм, а также Microsoft Excel. Уровень AgAt (отражающий аффинность антител и их количество) характеризовали с помощью медианы интенсивностей флуоресценции повторов лигандов гликочипа.

Полученные данные по уровню AgAt были проверены на корреляцию с количественными и качественными данными клинико-лабораторных параметров пациенток включая возраст, вес матери и новорожденного, уровень лейкоцитов, нейтрофилов абсолютных и относительных, тромбоцитов, гемоглобина, белка в моче, фибронектина, протромбинового индекса, ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и клиническими данными, включая характеристику соматической патологии, репродуктивной функции, течения беременности.

Для определения связи между переменными (антителами и клинико-лабораторными данными пациенток) были использованы непараметрический метод ранговой корреляции по Спирмену для анализа количественных данных, и Т-критерий Вилкоксона для анализа качественных данных, для выявления направленности и выраженности изменений и рассчитывалась вероятность ошибки для выявленной корреляции. В качестве порога достоверности использовали значение $p\text{-val} < 0,05$ с учетом поправки FDR (коэффициент ложных обнаружений).

Результаты и обсуждение

Все беременные, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту и срокам беременности. Проведение сравнительного анализа исходной клинической характеристики показало у женщин основной группы превалирование

заболеваний сердечно-сосудистой и мочевыводящей систем, а также статистически значимые различия в частоте нарушения жирового обмена 1 степени ($n = 14, 16,9\%$) (OR = 3,5 (1,4-32,4)). Среди гинекологических заболеваний отмечено увеличение частоты миомы матки ($n = 15, 18,0\%$) (OR = 15,4 (2,0-120,3)), хронического эндометрита ($n = 5, 6,0\%$) (OR = 4,5 (0,5-39,2)), сальпингофорита ($n = 4, 4,8\%$) (OR = 3,5 (0,4-32,4)).

Течение настоящей беременности при ПЭ в I триместре чаще осложнялось ранним токсикозом умеренной и тяжелой степени ($n = 15, 18,1\%$), (OR = 0,8 (0,4-1,6)) и угрозой прерывания ($n = 29, 34,9\%$), (OR = 1,1 (0,6-2,2)) с формированием ретрохориальной гематомы (по данным УЗИ) ($n = 5, 6,0\%$) (OR = 1,2 (0,2-12,1)), ($p < 0,05$). Во II триместре в основной группе достоверно чаще отмечалась угроза прерывания ($n = 21, 25,3\%$), (OR = 3,4 (1,3-9,1), $p < 0,05$). Обращает на себя внимание также более высокая частота анемии ($n = 14, 16,9\%$) (OR = 2,1 (0,5-8,4), $p > 0,05$) и задержки роста плода (ЗРП) ($n = 3, 3,6\%$) (OR = 1,3 (0,4-1,9), $p > 0,05$). В III триместре беременности выявлялась достоверно более высокая частота ЗРП ($n = 9, 10,8\%$) (OR = 4,5 (1,4-9,6), $p < 0,05$) и маловодия ($n = 8, 9,6\%$) (OR = 1,3 (1,4-2,9), $p < 0,05$).

Межгрупповые различия были выявлены по ряду AgAt IgG класса, в том числе по антителам к бактериальным полисахаридам и антителам к гликанам – «образам опасности» (данные не представлены), что свидетельствует о преимущественно адаптивном происхождении этих антител, несмотря на то, что большинство имеющихся данных о естественных AgAt (в литературе преимущественно представлены данные о AgAt IgM класса) указывают на их консервативный репертуар и постоянный уровень в крови [1, 9].

Анализ результатов корреляционного анализа показал, что связи между AgAt и качественными/количественными клинико-лабораторными признаками в обеих группах различны. В группе сравнения отмечается наличие корреляционных связей между заболеваниями передающимися половым путем (ЗППП), которые пациентки перенесли в анамнезе, среди которых преобладает вирус простого герпеса (ВПГ) (связь с рядом антител М класса), хламидиоз и уреоплазмоз (связь с антителами обоих классов), а также угрозой I и II триместров (табл. 1). В таблице 2 представлены обобщенные данные значимых корреляционных связей, выявленных в основной группе между антителами и качественными признаками, среди которых преобладают ЗППП, особенно вирус папилломы человека (ВПЧ), наличие ретрохориальной гематомы (РХГ) в первом триместре беременности, гинекологическими заболеваниями

ТАБЛИЦА 1. ОЦЕНКА КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЕМ АНТИГЛИКАНОВЫХ АНТИТЕЛ И КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ (КАЧЕСТВЕННЫЕ ПРИЗНАКИ) В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ

TABLE 1. ASSESSMENT OF THE CORRELATION BETWEEN THE LEVEL OF ANTI-GLYCAN ANTIBODIES AND CLINICAL AND ANAMNESTIC PARAMETERS (QUALITATIVE CHARACTERISTIC) IN THE COMPARISON GROUP

Класс антител_Номер гликана / Короткое название гликана* Antibody class_Glycan number / Short name of the glycan*	p-val**	Среднее значение в группе с наличием признака Average value in the group with presented characteristic	Среднее значение в группе с отсутствием признака Average value in the group without characteristic	Качественный признак Qualitative characteristic
IgM_237/ABtri	0,023	11,05	11,93	Уреаплазмоз Ureaplasmosis
IgM_529/LSTb	0,027	9,88	9,19	Хламидиоз Chlamydia
IgG_151/TF6'Su	0,027	9,50	10,96	Вирус простого герпеса Herpes simplex virus
IgM_103/core5	0,030	12,95	14,64	Вирус простого герпеса Herpes simplex virus
IgG_479/Htype1Lac	0,036	9,56	10,91	Бактериальный вагиноз Bacterial vaginosis
IgM_1608/Proteusmirabilis O23	0,036	10,84	11,70	Угроза II триместра Risk in II trimester
IgM_241/(Ga6)3b isomaltotriose	0,036	11,78	10,50	Вирус простого герпеса Herpes simplex virus
IgG_1605/Proteusmirabilis O11	0,039	9,11	8,47	Уреаплазмоз Ureaplasmosis
IgM_434/GD3	0,042	8,90	9,73	Вирус простого герпеса Herpes simplex virus
IgG_497/LeYLac	0,044	9,33	8,21	Хламидиоз Chlamydia
IgM_398/LeC(Fm)3'LeC	0,044	13,20	14,49	Вирус простого герпеса Herpes simplex virus
IgG_497/LeYLac	0,045	9,09	9,70	Угроза I триместра Risk in I trimester

Примечание. * – структуры гликанов, соответствующие номерам и коротким названиям, представлены в файлах метаданных, ** – данные отсортированы по значению p-val (от меньшего к большему) в каждой группе.

Note. *, glycan structures corresponding to numbers and short names are presented in metadata files; **, data sorted by p-val (lowest to highest) in each group.

ями, подъемом артериального давления, ЗРП и нарушением жирового обмена. Поскольку, при анализе клинических данных, большинство отмеченных выше качественных признаков были отмечены, как имеющие значимо более высокую частоту при ПЭ, АгАт, для которых выявлены корреляционные связи с ними, по-видимому, имеют патогенетическое значение.

Анализ данных таблиц 1 и 2 свидетельствует, что: а) в основной группе выявляется более широкий спектр корреляционных связей с АгАт различных специфичностей; б) отягощенный гинекологический и инфекционный анамнез,

осложнения во время беременности, ассоциированы с изменениями профиля АгАт обоих классов у пациенток, беременность которых осложнена умеренной ПЭ. Также обращает на себя внимание факт, что в основной группе установлена связь антител к низкомолекулярной форме гиалуроновой кислоты (HyalU13-ol) и ее структурному дисахариду (GUb3GN) с клиническими симптомами, в частности развитием ЗРП во время беременности, наличием миомы и ВПЧ в анамнезе. Как известно, низкомолекулярная гиалуроновая кислота выделяется в кровоток при шелушивании эндотелиального гликокаликса

ТАБЛИЦА 2. ОЦЕНКА КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЕМ АНТИГЛИКАНОВЫХ АНТИТЕЛ И КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ (КАЧЕСТВЕННЫЕ ПРИЗНАКИ) В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ

TABLE 2. ASSESSMENT OF THE CORRELATION BETWEEN THE LEVEL OF ANTI-GLYCAN ANTIBODIES AND CLINICAL AND ANAMNESTIC PARAMETERS (QUALITATIVE CHARACTERISTIC) IN THE MAIN GROUP

Класс антител_Номер гликана / Короткое название гликана* Antibody class_Glycan number / Short name of the glycan*	p-val**	Среднее значение в группе с наличием признака Average value in the group with presented characteristic	Среднее значение в группе с отсутствием признака Average value in the group without characteristic	Качественный признак Qualitative characteristic
IgG_164/GUb3GN	0,004	9,75	10,78	Миома Myoma
IgG_529/LSTb	0,005	9,13	8,27	Задержка развития плода Fetal growth retardation
IgG_293/3'SL	0,009	8,31	8,47	Угроза I триместра Risk in I trimester
IgG_479/Htype1Lac	0,020	8,81	8,01	Вирус папилломы человека Human papilloma virus
IgM_2010/ Shigellaboydiitype 7	0,022	13,07	11,09	Цитомегаловирус Cytomegalovirus
IgG_398/LeC(Fm)3'LeC	0,022	9,87	8,93	Хронический эндометрит Chronic endometritis
IgG_818/ANa4ANa	0,023	12,74	14,95	Хронический пиелонефрит Chronic pyelonephritis
IgM_398/LeC(Fm)3'LeC	0,025	12,44	14,20	Ретрохориальная гематома Subchorionic hematoma
IgM_632/HyalU13-ol	0,027	11,57	10,23	Вирус папилломы человека Human papilloma virus
IgM_241/(Ga6)3b	0,028	12,30	8,63	Ретрохориальная гематома Subchorionic hematoma
IgG_296/6'SL-Gly	0,029	8,59	7,83	Миома Myoma
IgM_296/6'SL-Gly	0,030	9,55	8,54	Ретрохориальная гематома Subchorionic hematoma
IgG_241/(Ga6)3b	0,030	9,84	7,68	Ретрохориальная гематома Subchorionic hematoma
IgM_293/3'SL	0,030	9,78	8,98	Цитомегаловирус Cytomegalovirus
IgM_1608/Proteusmirabilis O23	0,032	11,28	9,22	Ретрохориальная гематома Subchorionic hematoma
IgG_296/6'SL-Gly	0,032	8,55	7,23	Ретрохориальная гематома Subchorionic hematoma
IgM_164/GUb3GN	0,033	12,77	12,03	Задержка развития плода Fetal growth retardation
IgM_529/LSTb	0,034	9,48	9,90	Повышение АД во II триместре High Arterial pressure in II trimester
IgM_529/LSTb	0,035	9,76	8,91	Хронический эндометрит Chronic endometritis

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Класс антител_Номер гликана / Короткое название гликана* Antibody class_Glycan number / Short name of the glycan*	p-val**	Среднее значение в группе с наличием признака Average value in the group with presented characteristic	Среднее значение в группе с отсутствием признака Average value in the group without characteristic	Качественный признак Qualitative characteristic
IgG_632/GD3	0,039	8,87	9,31	Повышение АД во II триместре High Arterial pressure in II trimester
IgG_434/GD3	0,039	8,27	7,64	Нарушение жирового обмена I степени Lipid metabolism disorder I rate
IgM_293/3'SL	0,039	9,79	9,18	Вирус папилломы человека Human papilloma virus
IgM_2010/ Shigellaboydiitype 7	0,039	12,76	13,18	Повышение АД во II триместре High Arterial pressure in II trimester
IgM_123/Mb4GN	0,042	12,14	8,91	Ретрохориальная гематома Subchorionic hematoma
IgG_398/LeC(Fm)3'LeC	0,042	10,02	9,49	Угроза I триместра Risk in I trimester
IgG_241/(Ga6)3b	0,043	9,60	10,18	Угроза II триместра Risk in II trimester
IgM_818/ANa4ANa	0,044	13,75	13,03	Повышение АД во I триместре High Arterial pressure in I trimester
IgG_273/Fb2LN	0,044	8,73	8,51	Угроза II триместра Risk in II trimester
IgG_151/TF6'Su	0,045	9,31	8,55	Уреаплазмоз Ureaplasmosis
IgM_237/ABtri	0,046	10,80	11,36	Токсикоз легкой степени Mild toxicosis

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

вследствие развития воспалительной реакции [2]. Повышенный уровень антител к гиалуроновой кислоте и ее структурному дисахариду был нами выявлен ранее, что свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции при ПЭ и может являться фактором, препятствующим восстановлению эндотелиального гликокаликса и, следовательно, восстановлению физиологической регуляции артериального давления [3]. Поэтому выявленные связи, также подтверждают патогенетическое значение AgAt со специфичностью к гиалуроновой кислоте при ПЭ.

При анализе связей между уровнем AgAt и клинико-лабораторными параметрами (количе-

ственные признаки) было установлено, что в группе сравнения уровень антител к ряду гликанов реципрокно связан с количеством лимфоцитов, тромбоцитов и уровнем АЛТ, что может свидетельствовать о регуляторной роли этих антител, поскольку лимфоцитоз, тромбоцитопения и повышение трансаминаз в крови относятся к патологическим состояниям (таблица 3). Выявленные связи могут быть отражением участия данных антител в регуляции контролируемой воспалительной реакции, которая развивается при физиологически протекающей беременности. Подобные, предположительно регуляторные, связи не выявляются при ПЭ.

ТАБЛИЦА 3. ОЦЕНКА КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЕМ АНТИГЛИКАНОВЫХ АНТИТЕЛ И КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ (КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПРИЗНАКИ) В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

TABLE 3. ASSESSMENT OF THE CORRELATION BETWEEN THE LEVEL OF ANTI-GLYCAN ANTIBODIES AND CLINICAL AND ANAMNESTIC PARAMETERS (QUALITATIVE CHARACTERISTIC) IN GROUPS

Антигликановые антитела, класс Anti-glycan antibodies, class	r	p-val	Параметр Characteristic
Группа сравнения Comparison group			
Анти-LeYЛac (IgG) Anti-LeYЛac (IgG)	0,878	0,022	уровень лимфоцитов lymphocyte level
Антитела к О-полисахариду <i>P. mirabilis</i> 23 (IgM) Antibodies to O-polysaccharide <i>P. mirabilis</i> 23 (IgM)	0,742	0,035	АЛТ ALT
Анти-core5 (IgG) Anti-core5 (IgG)	0,740	0,036	АСТ AST
Антитела к О-полисахариду <i>P. mirabilis</i> 11 (IgM) Antibodies to O-polysaccharide <i>P. mirabilis</i> 11 (IgM)	-0,281	0,029	уровень тромбоцитов thrombocyte level
Антитела к О-полисахариду <i>Sh. boydii</i> type 7 (IgG) Antibodies to O-polysaccharide <i>Sh. boydii</i> type 7 (IgG)	-0,764	0,027	АЛТ ALT
Антитела к О-полисахариду <i>P. mirabilis</i> 23 (IgG) Antibodies to O-polysaccharide <i>P. mirabilis</i> 23 (IgG)	-0,825	0,043	уровень лимфоцитов lymphocyte level
Антитела к О-полисахариду <i>P. mirabilis</i> 11 (IgG) Antibodies to O-polysaccharide <i>P. mirabilis</i> 11 (IgG)	-0,834	0,039	уровень лимфоцитов lymphocyte level
Антитела к изомальтотриозе (IgG) Antibodies to maltotriose (IgG)	-0,965	0,002	уровень лимфоцитов lymphocyte level
Основная группа Main group			
Антитела к О-полисахариду <i>P. mirabilis</i> O23 (IgG) Antibodies to O-polysaccharide <i>P. mirabilis</i> O23 (IgG)	0,374	0,011	масса тела body weight
Анти-LeC(Fm)3'LeC (IgM) Anti-LeC(Fm)3'LeC (IgM)	-0,318	0,033	масса тела body weight

При умеренной ПЭ установлены слабые корреляционные связи между уровнем АгАт и массой тела пациенток, что может указывать на патогенетическое значение этих антител, поскольку нарушение жирового обмена является фактором риска развития ПЭ.

Развитие полуаллогенного плода при физиологической беременности сопровождается формированием состояния иммунологической толерантности, которая обеспечивается целым комплексом гуморальных и клеточных реакций. В частности, имеются данные о блокирующих антителах, которые маскируют фетальные антигены и выполняют, в ряде случаев, регуляторную функцию [8]. Как свидетельствуют проведенные ранее исследования блокирующих антител, определенное их количество выявляется вне бе-

ременности, и возрастает при физиологической беременности [7]. Их продукция происходит на фоне исходно присутствующих в организме естественных антител, а также адаптивных антител, которые являются отражением перенесенных заболеваний в течение жизни. Поэтому предположение о том, что АгАт могут быть ассоциированы с факторами риска развития ПЭ, ее клиническими симптомами и клиническими лабораторными маркерами, которые отражают развитие воспалительной реакции, и свидетельствуют о дисфункции органов-мишеней ПЭ, подтвердилось в данном исследовании. Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о формировании специфических корреляционных паттернов, отличающих норму от патологии, что требует дальнейших исследований и подтверждений.

Заключение

Таким образом, выявленные взаимосвязи между уровнем АгАт и клинико-анамнестическими и лабораторными параметрами при нормальной беременности, и осложненной преэклампсией умеренной степени, свидетельствуют о различных паттернах корреляционных взаимосвязей в норме и при патологии, что, по-видимому, указывает на патогенетическое значение АгАт ряда специфичностей при ПЭ, и их регуляторную роль при нормальной беременности. Полученные ре-

зультаты демонстрируют связь АгАт с факторами риска развития ПЭ, различными осложнениями беременности и требуют дальнейшего более подробного уточнения, которое позволит более глубоко изучить патогенез ПЭ и идентифицировать молекулярные маркеры ее развития.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Биобанку ФГБУ НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России за сбор и хранение образцов сыворотки крови, используемой в исследовании.

Список литературы / References

1. Бовин Н.В. Естественные антитела к гликанам // Биохимия, 2013 Т. 78, № 7. С. 1008-1022. [Bovin N. Natural antibodies to glycans. *Biokhimiya = Biochemistry (Mosc.)*, 2013, Vol. 78, no. 7, pp. 1008-1022. (In Russ.)]
2. Зиганшина М.М., Павлович С.В., Бовин Н.В., Сухих Г.Т. Гиалуроновая кислота сосудистом и иммунном гомеостазе при физиологической беременности и преэклампсии // *Acta Naturae*, 2016. Т. 8, № 3 (30). С. 66-79. [Ziganshina M.M., Pavlovich S.V., Bovin N.V., Sukhikh G.T. Hyaluronic Acid in Vascular and Immune Homeostasis during Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Acta Naturae*, 2016, Vol. 3, no. 3 (30), pp. 66-79. (In Russ.)]
3. Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Новаковский М.Е., Николаева М.А., Кан Н.Е., Вавина О.В., Николаева А.В., Тютюнник Н.В., Сергунина О.А., Бот И., Тютюнник В.Л., Бовин Н.В., Сухих Г.Т. Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии // *Акушерство и гинекология*, 2016. № 3. С. 24-31. [Ziganshina M.M., Shilova N.V., Khasbiullina N.R., Novakouski M.E., Nikolayeva M.A., Kan N.E., Vavyna O.V., Nikolayeva A.V., Tyutyunnik N.V., Srgunina O.A., Bot I., Tyutyunnik V.L., Bovin N.V., Sukhikh G.T. Autoantibodies to endothelial antigens in preeclampsia. *Akusherstvo I gynecologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2016; no. 3, pp. 24-31. (In Russ.)]
4. Шувалова М.П., Фролова О.Г., Ратушняк С.С., Гребенник Т.К., Гусева Е.В. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности // *Акушерство и гинекология*, 2014. Т. 8. С. 81-87. [Shuvalova M.P., Frolova O.G., Ratushnyak S.S., Grebennik T.K., Guseva E.V. Preeclampsia and eclampsia as the cause of maternal death. *Akusherstvo I gynecologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2014, Vol. 8, pp. 81-87. (In Russ.)]
5. Arriagada C., Silva P., Torres V.A. Role of glycosylation in hypoxia-driven cell migration and invasion. *Cell Adh. Migr.*, 2019, Vol. 13, pp. 13-22.
6. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A., McCarthy F.P., Saito Sh., Hall D.R., Warren C.E., Adoyi G., Ishaku S. on behalf of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.*, 2018, Vol. 13, pp. 291-310.
7. Canellada A., Gentile T., Dokmetjian J., Margni R.A. Occurrence, properties, and function of asymmetric IgG molecules isolated from non-immune sera. *Immunol. Invest.*, 2002, Vol. 31, no. 2, pp. 107-120.
8. Gutierrez G., Gentile T., Miranda S., Margni R.A. Asymmetric antibodies: a protective arm in pregnancy. *Chem. Immunol. Allergy*, 2005, Vol. 89, pp. 158-168.
9. Huflejt M.E., Vuskovic M., Vasiliu D., Xu H., Obukhova P., Shilova N., Tuzikov A., Galanina O., Arun B., Lu K., Bovin N. Anti-carbohydrate antibodies of normal sera: findings, surprises and challenges. *Mol. Immunol.*, 2009, Vol. 46, no. 15, pp. 3037-3049.
10. Kemp M., Thomas W. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Lupus*, 2018, Vol. 27, pp. 28-31.
11. Khasbiullina N.R., Shilova N.V., Navakouski M.J., Nokel A.Y., Blixt O., Kononov L.O., Knirel Y.A., Bovin N.V. The Repertoire of Human Antiglycan Antibodies and Its Dynamics in the First Year of Life. *Biochemistry (Mosc.)*, 2019, Vol. 84, no. 6, pp. 608-616.
12. Pang P.C., Haslam S.M., Dell A., Clark G.F. The human fetoembryonic defense system hypothesis: Twenty years on. *Mol. Aspects Med.*, 2016, Vol. 51, pp. 71-88.
13. Rabinovich G.A., Toscano M.A. Turning 'sweet' on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 9, no. 5, pp. 338-352.
14. Sukhikh G.T., Ziganshina M.M., Nizyaeva N.V., Kulikova G.V., Volkova J.S., Yarotskaya E.R., Kan N.E., Shchyogolev A.I., Tyutyunnik V.L. Differences of glycocalyx composition in the structural elements of placenta in preeclampsia. *Placenta*, 2016, Vol. 43, pp. 69-76.
15. Zárate A., Saucedo R., Valencia J., Manuel L., Hernández M. Early disturbed placental ischemia and hypoxia creates immune alteration and vascular disorder causing preeclampsia. *Arch. Med. Res.*, 2014, Vol. 45, no. 7, pp. 519-524.

Авторы:

Зиганшина М.М. — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Шилова Н.В. — к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник лаборатории углеводов ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

Хасбиуллина Н.Р. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Тютюнник Н.В. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории инновационных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Кан Н.Е. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Наумов В.А. — научный сотрудник лаборатории биоинформатики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Тютюнник В.Л. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник центра научных и клинических исследований департамента организации научной деятельности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ; главный врач Перинатального центра Европейского медицинского центра, Москва, Россия

Authors:

Ziganshina M.M., PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Shilova N.V., PhD (Chemistry), Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Senior Research Associate, Laboratory of Carbohydrates, M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Khasbiullina N.R., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Tyutyunnik N.V., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Innovative Technologies, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Kan N.E., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Naumov V.A., Research Associate, Laboratory of Bioinformatics, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Tyutyunnik V. L., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Research and Development Service, V. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Chief Physician, Perinatal Center of European Medical Center, Moscow, Russian Federation

Поступила 29.06.2021
Принята к печати 20.07.2021

Received 29.06.2021
Accepted 20.07.2021