

На правах рукописи

ДОЛГОПОЛОВА

Елена Леонидовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ
ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА
АНТИГЛИКАНОВЫХ АНТИТЕЛ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Шмаков Роман Георгиевич

кандидат биологических наук

Зиганшина Марина Михайловна

Официальные оппоненты:

Никитина Наталья Александровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);

Зазерская Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России

Ведущая организация: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Защита состоится «20» июня 2023г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России <https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Dolgopolova%20UL-disser.pdf?805239981>

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Преэклампсия (ПЭ) развивается у 2-15% беременных и занимает лидирующие позиции в структуре причин материнской смертности, а также заболеваемости и смертности новорожденных (Shamshirsaz A.A. et al., 2012; Eastabrook G. et al., 2011; Poon L.C. et al., 2019). От осложнений, связанных с ПЭ, ежегодно в мире умирают около 40 тысяч женщин и свыше 500 тысяч детей (Poon L.C. et al., 2019). На сегодняшний день основными задачами современного акушерства и перинатологии остаются снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Развитие ПЭ связано с нарушением плацентации, что сопровождается локальной гипоперфузией и ишемическими повреждениями тканей плаценты с высвобождением множества молекул, активирующих иммунную систему матери (Thilaganathan B., 2017; Sircar M. et al., 2015). В результате развивается системный воспалительный ответ, эндотелиальная дисфункция и иммунная дезадаптация.

Исследования последних лет свидетельствуют об обнаружении измененных гликанов и гликан-связывающих белков на клетках фетоплацентарной системы, в том числе в структурах плаценты, трофобласте и на иммунных клетках матери при ПЭ (Sukhikh G.T. et al., 2016, Ziganshina M.M. et al., 2022). Установлена их ключевая роль в процессах инвазии и ремоделирования матрикса (Gu J. et al., 2016), а также выявлено изменение содержания отдельных антигликановых антител (АГАТ) в крови матери при осложненной беременности (Dotan N. et al., 2006; Blank M. et al., 2012, Зиганшина, М.М. и др., 2019). Гуморальные факторы иммунитета являются перспективными биомаркерами для малоинвазивной диагностики и прогноза развития патологии беременности. Кроме этого, их уровень в крови может быть параметром, отражающим активацию/супрессию иммунного ответа, что также является значимым для изучения механизмов развития болезни.

Значимым аспектом изучения патофизиологии ПЭ является отсутствие научно обоснованных данных, которые позволили бы ответить на вопрос: что является причиной, пусковым механизмом и предиктором развития ПЭ и тяжелых неонатальных осложнений? Поскольку на настоящий момент отсутствуют предикторы перинатальных исходов при ПЭ, АГАТ могут рассматриваться как перспективные маркеры для этих целей. Поэтому актуальным является идентификация патогенетически значимых антител, спектр и специфичность которых, позволит сформировать представление о детерминантах развития заболевания и прогнозировать перинатальные исходы. Вышеизложенные данные свидетельствуют об актуальности выбранной темы исследования и перспективности дальнейшего внедрения полученных результатов в клиническую практику.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время крайне актуальным является выявление высокочувствительных и специфичных клинических и молекулярных предикторов ПЭ при том, что имеются данные о пренатальном выявлении изменений ангиогенных плацентарных маркеров (sFlt-1/PlGF) и доплерометрических показателей, свидетельствующих о нарушениях плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока (Stepan H. et al., 2020; Chilumula K. et al, 2021); постнатально выявляются морфологические изменения плаценты, сочетающиеся с изменениями углеводного фенотипа (гликотипа), которые отражают как нарушенный морфогенез ранних сроков, так и нарушения межклеточных взаимодействий вследствие провоспалительных влияний вызванных ишемическими изменениями плаценты. Вследствие провоспалительного фона изменяется лабильный углеводный ландшафт клеток и структур плаценты и создаются условия для иммунного ответа на поврежденные и измененные гликаны (Sukhikh G.T. et al., 2016). При ПЭ установлены изменения репертуара и содержания АГАТ в периферической крови матери по сравнению с нормальной беременностью и выявлена их взаимосвязь с клинико-anamnestическими и лабораторными

параметрами, что свидетельствует о значимой роли АГАТ в патогенезе патологии беременности (Игнатьева Н.В и др., 2019). Было показано, что при ПЭ выявляются качественные и количественные изменения АГАТ (Зиганшина М.М. и др., 2016). В связи с возможностью трансплацентарного переноса IgG от матери (Хасбиуллина Н.Р. и др., 2019; Wilcox C.R. et al., 2018), и вероятностью получения плодом как протективных антител, так и болезнь-ассоциированных, можно предположить, что эти факторы в последующем оказывают влияние на здоровье новорожденного, в т.ч. на иммунную реактивность, что может приводить к серьезным осложнениям. Вышеизложенное послужило основой углубленного изучения АГАТ при ПЭ и их связи с перинатальными исходами в представленном исследовании.

Цель исследования

Оптимизировать тактику ведения беременности и прогнозирования перинатальных исходов при преэклампсии на основании комплексного анализа антигликановых антител в периферической крови матери и пуповинной крови.

Задачи исследования

1. Представить сравнительную клинико-anamнестическую характеристику и оценить особенности течения беременности, развития плода и состояния новорожденных у пациенток с преэклампсией;
2. Выявить плодово-плацентарные факторы риска в группах с преэклампсией на основании доплерометрии и ангиогенных плацентарных маркеров (sFlt-1/PlGF);
3. Сравнить содержание антигликановых антител в периферической крови матери и пуповинной крови при преэклампсии и проанализировать их корреляцию с перинатальными исходами;
4. Оценить отдаленные результаты здоровья новорожденных у матерей после перенесенной ранней тяжелой преэклампсии в зависимости от тактики ведения беременности (активная/выжидательная);

5. Совершенствовать алгоритм ведения беременности и определение сроков родоразрешения на основании изменения профиля антигликановых антител.

Научная новизна

На этапах выполнения диссертационной работы проведен анализ частоты материнских и неонатальных осложнений в зависимости от срока родоразрешения при ПЭ, а также установлено влияние тактики ведения беременности (активная/выжидательная) на отдаленные исходы новорожденных.

Впервые проведен сравнительный анализ АГАТ из периферической крови матери и пуповинной крови и установлены факторы, влияющие на их репертуар и содержание при ПЭ. Охарактеризован спектр антител, выявляемых при ПЭ, и установлены патогенетически значимые для развития перинатальной патологии антитела.

Теоретическая и практическая значимость

Оценены возможность пролонгирования беременности, осложненной ПЭ, и риски неонатальных осложнений в зависимости от тактики ведения беременности.

Выявлены значимые маркеры развития перинатальной патологии при ранней и поздней ПЭ, разработан алгоритм ведения беременности и установлены сроки родоразрешения.

Предложена модель прогнозирования перинатальных исходов при ранней и поздней ПЭ на основании определения АГАТ в периферической крови матери. Разработаны практические рекомендации по ведению беременности у пациенток с ПЭ с учетом срока манифестации; рекомендовано определение АГАТ периферической крови для прогнозирования перинатальных исходов.

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска развития ранней преэклампсии является отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, а для поздней преэклампсии характерна связь с ожирением. На основании клинико-анамнестических данных пациенток разработаны модели прогнозирования перинатальных исходов, которые для ранней преэклампсии имеют чувствительность 81,8% и специфичность 63,6%, для поздней преэклампсии 82,4% и 66,7%.

2. При ультразвуковой диагностике синдрома задержки роста плода при ранней преэклампсии чувствительность составила 91,7%, специфичность – 54,6%, а для поздней преэклампсии – 66,7% и 87,5%.

Манифестация от первых доплерометрических проявлений (нарушение маточно-плацентарного и/или плодово-плацентарного кровотоков) до первых клинических признаков при ранней преэклампсии составила 3-4 недели, для поздней – 5-7 недель.

3. Уровни ряда антигликановых антител в периферической крови матери и пуповинной крови плода высоко коррелируют между собой, что позволяет рассматривать их в антенатальном периоде в качестве маркеров перинатальных и неонатальных исходов у пациенток с беременностью, осложненной поздней преэклампсией. Найденные комбинации (сигнатуры) антигликановых антител, включающие IgM- и IgG-антитела, обладают высокой прогностической ценностью в отношении развития перинатальной и неонатальной патологии у новорожденных у матерей с преэклампсией на ранних (до 34 недели) и поздних (после 34 недели) сроках беременности. Идентифицирован спектр антител, которые рекомендуется отслеживать у детей в катамнезе в качестве маркеров развития отдаленных последствий перинатального стресса.

4. У детей первого года жизни, рожденных у матерей с ранней преэклампсией и выжидательной тактикой ведения, отмечается снижение неврологических нарушений (нарушение речевого развития $p=0,002$), в то же

время отмечается тенденция к увеличению ретинопатии ($p=0,053$) новорожденных.

Личный вклад автора

Диссертант принимал непосредственное участие в определении тематики научного исследования, формулировке цели и задач, отборе пациенток, сборе биологического материала, обобщении, анализе, статистической обработке данных и публикации результатов исследования. Автор проанализировал данные медицинской документации, выполнил клиническую часть работы и научное обобщение полученных результатов. Диссертантом самостоятельно проведены поиск, анализ и систематизация литературных данных по диссертационной теме.

Апробация материалов диссертации

Основные результаты исследования были представлены на XIX Всероссийском научно-образовательном форуме "Мать и Дитя - 2018" и VI Съезде акушеров-гинекологов России (Москва, 2018г.); Объединенном иммунологическом форуме (Новосибирск, 2019г.); II Национальном конгрессе с международным участием «лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (ЛАБРИН–2020, Москва); XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2020г.); Национальном конгрессе с международным участием «ЛАБРИН–2021. Инфекции. Год с COVID-19: итоги» (Москва, 2021г.); XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2021г.).

Работа обсуждена на межклинической конференции (17.06.2022) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (30.01.2023, протокол №2).

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные выводы и положения, базирующиеся на результатах исследования, используются в практической деятельности акушерских

отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Основные заключения и рекомендации по итогам работы включены в лекции и практические семинары для клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 14 печатных научных работ, в том числе 5 статей - в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, включает в себя введение, 5 глав, выводы, практические рекомендации, список используемых сокращений, список литературы и приложения. Работа изложена на 164 страницах машинописного текста, содержит таблицы, схемы и рисунки. Библиография включает 253 литературных источника, в том числе 13 – на русском и – 240 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 31 таблицей, 40 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Согласно поставленным цели и задачам, было проведено одномоментное исследование в параллельных группах на базе акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, в которое вошли 116 беременных женщин. Все беременные были разделены на 3 группы. В I группу вошли 23 беременные с ранней преэклампсией (рПЭ), во II группу – 27 беременных с поздней преэклампсией (пПЭ) и III группу – 66 беременных с физиологической беременностью (Норма).

Критерии включения беременных в группы исследования:

- Беременные со сроком от 22 - 41 недель;
- Возраст беременных от 18 до 45 лет;
- Одноплодная беременность, осложненная ПЭ;
- Информированное согласие на участие в исследовании;
- Родоразрешение путем операции кесарева сечения до начала родовой деятельности.

Критерии исключения:

- Резус конфликт в настоящей беременности;
- Использование донорской яйцеклетки и суррогатное материнство;
- Острые и хронические воспалительные заболевания;
- Тяжелая экстрагенитальная патология;
- Пациентки после трансплантации внутренних органов;
- Прием ЛС, влияющих на выработку аутоиммунных антител;
- Применение препаратов человеческих иммуноглобулинов.

Все включенные в исследование пациентки были обследованы согласно стандартам и подписывали письменное согласие на участие в исследовании. Непосредственно перед родоразрешением, и в момент родоразрешения производилось взятие биологического материала для реализации задач исследования.

Проведено подробное анкетирование и последующий анализ полученных данных, включающих сведения о соматическом и акушерско-гинекологическом анамнезе, интерпретация данных клинико-лабораторных и инструментальных обследований.

Специальные методы исследования

На базе лаборатории клинической иммунологии проводилось определение АГАТ классов М и G (IgM и IgG) с помощью гликочипов фирмы “Семиотик”, Россия. Гликочип содержит в качестве лигандов 400 гликанов и позволяет идентифицировать в крови 800 антител (с учетом одновременного определения антител двух классов). Каждому образцу сыворотки крови пациента соответствует отдельный гликочип (1 чип – 1 образец).

Статистические методы исследования

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.1 (ООО "Статтех", Россия).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

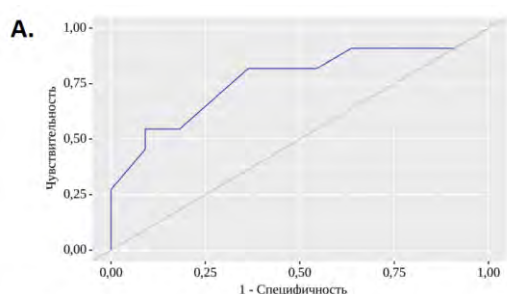
1. Клинико-анамнестические данные и течение беременности

Возраст всех обследованных беременных варьировал от 23 до 45 лет. Средний возраст беременных в I группе составил $32,35 \pm 5,24$, во II группе - $31,74 \pm 5,06$, в III группе - $32,71 \pm 4,41$ ($p=0,668$). При оценке антропометрических данных следует отметить, что в группах I и III чаще наблюдался нормальный вес (ИМТ 18,5-24,9) – 73,9% и 72,7% соответственно, в отличие от группы II (44,4%). Во II группе чаще встречались: избыточная масса тела (33,3%), ожирение 1 и 2 степени (по 11,1%). Шансы развития пПЭ относительно рПЭ в группе избыточной массы тела были выше в 3,54 (ОШ = 0,28; 95% ДИ: 1,07–11,77), а нормы в 3,33 раза (ОШ = 0,30; 95% ДИ: 0,12–0,76). Наследственный анамнез пациенток в группе рПЭ был чаще отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), $p=0,019$. Среди соматической патологии в группах I и II чаще встречалась хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) и заболевания щитовидной железы в сравнении с III группой ($p<0,001$ и $p=0,002$, соответственно). По другим сопутствующим патологиям и гинекологическим заболеваниям значимых различий не было выявлено. Первородящие значимо чаще встречались в группах I (39,1%) и II (59,3%), $p < 0,001$; $p_{I-III} = 0,020$; $p_{II-III} < 0,001$. Шансы развития рПЭ и пПЭ у первородящих оказались выше в 4 (ОШ 0,25; 95% ДИ: 1,34–11,94) и 9 раз (ОШ 0,11; 95% ДИ: 3,19–25,65), соответственно. В группах I (26,1%) и II (11,1%) встречалась ПЭ в анамнезе ($p_{I-III} < 0,001$; $p_{II-III} = 0,012$).

Таким образом, при оценке клинико-анамнестических данных были выявлены основные факторы риска развития ПЭ: эндокринная патология, ХАГ, ПЭ в анамнезе, первая беременность. Для рПЭ выявлена связь с отягощенной наследственностью по ССЗ, а для пПЭ - с метаболическими нарушениями.

На основании идентифицированных факторов риска были построены модели прогнозирования вероятности перинатальных осложнений новорожденных (Рис.1). Для рПЭ критерием хорошего перинатального исхода

считалось нахождение ребенка в отделении реанимации 12 дней и менее, отрицательного перинатального исхода нахождение в реанимации более 12 дней или фатальный исход. Медиана срока пребывания в реанимации (12 (10 – 18)) была выбрана точкой деления на группы. Для пПЭ деление основывалась на факте наличия/отсутствия перинатальной патологии при рождении. Как свидетельствуют данные, представленные на **Рис.1**, данные модели имели низкую чувствительность и специфичность.



$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 1,002 - 0,449X_1 - 1,090X_2 - 0,820X_3 - 1,793X_4 - 0,944X_5 + 2,376X_6$$

где P – вероятность плохого исхода,

X_1 – Отягощенная наследственность по заболеваниям ССС

X_2 – Заболевания эндокринной системы

X_3 – Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ)

X_4 – ПЭ в анамнезе; X_5 – Первородящая

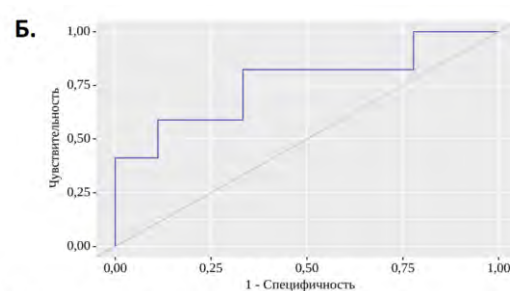
X_6 – Заболевания мочевыделительной системы

Площадь под ROC-кривой составила $0,769 \pm 0,103$

95% ДИ: $0,567 - 0,971$ ($p = 0,032$).

Чувствительность 81,8%

Специфичность 63,6%



$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -3,291 + 0,283X_{\text{ПМТ}} - 3,971X_1 - 3,320X_2 - 2,361X_3 - 0,009X_{\text{Возраст}}$$

где P – вероятность плохого исхода,

X_1 – Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ)

X_2 – ПЭ в анамнезе

X_3 – Первородящая

$X_{\text{Возраст}}$ – Возраст (лет)

Площадь под ROC-кривой составила $0,765 \pm 0,094$

95% ДИ: $0,580 - 0,949$ ($p = 0,029$).

Чувствительность 82,4%

Специфичность 66,7%.

Рис.1. ROC-кривые иллюстрирующие результаты вероятности плохого перинатального исхода при ранней ПЭ (А) и поздней ПЭ (Б), в зависимости от выявленных анамнестических факторов риска.

При анализе течения беременности по триместрам не выявлено значимых различий в частоте встречаемости таких осложнений как токсикоз, ретрохориальная гематома, угрожающий выкидыш/преждевременные роды, острые респираторные заболевания, анемия, гипотиреоз, кандидоз, истмико-цервикальная недостаточность. Однако особый интерес представляют гипертензивные и плацентарные нарушения во время беременности.

В группе I медиана срока манифестации артериальной гипертензии составила 30 (27,0–30) недель, дебюта протеинурии составила 30 (29–31) недель, при этом, по данным функциональных методов диагностики, плацентарные нарушения и признаки ЗРП обнаруживали на 26,0 (24,0–28,7) и 28,2 (25,5–30,0) неделях,

соответственно. Такая же закономерность появления плацентарных осложнений и клинических проявлений была отмечена в группе II. Согласно представленным на **Рис. 2 и 3** данным, включающим сроки манифестации плацентарных нарушений, ЗРП, артериальной гипертензии и протеинурии, были установлены значимые различия ($p=0,007$, $p=0,037$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно) по этим показателям у пациенток с рПЭ и пПЭ. Отметим, что ПЭ сочеталась с ЗРП чаще на ранних сроках (69,6%), чем на поздних (18,5%), $p < 0,001$ (ОШ 0,099; 95% ДИ: 2,70–37,50). HELLP-синдром развился в обеих группах: в группе I – 4 случая (17,4%); в группе II – 1 случай (3,7%), $p=0,167$.

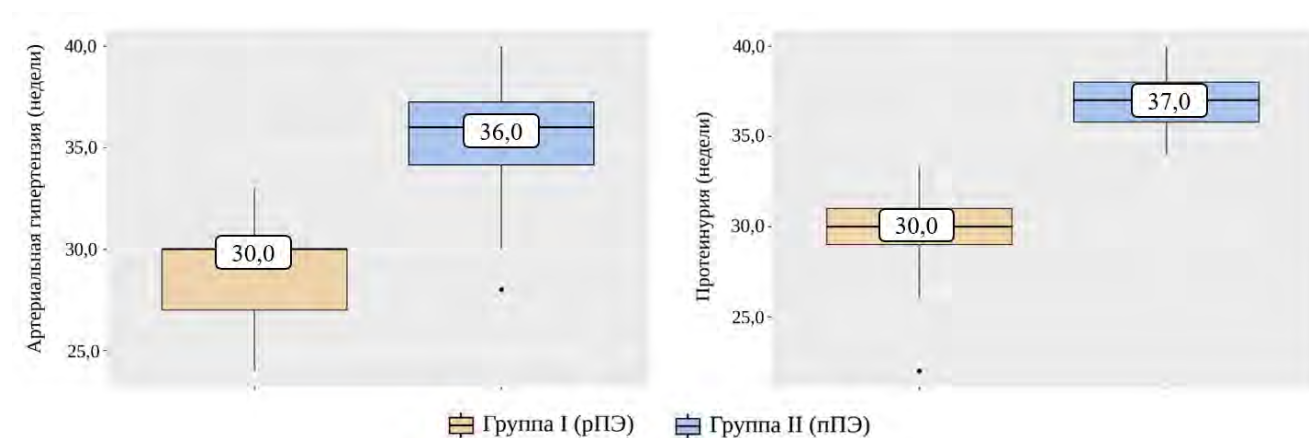


Рис. 2. Манифестация срока артериальной гипертензии и протеинурии у пациенток, включенных в исследование.

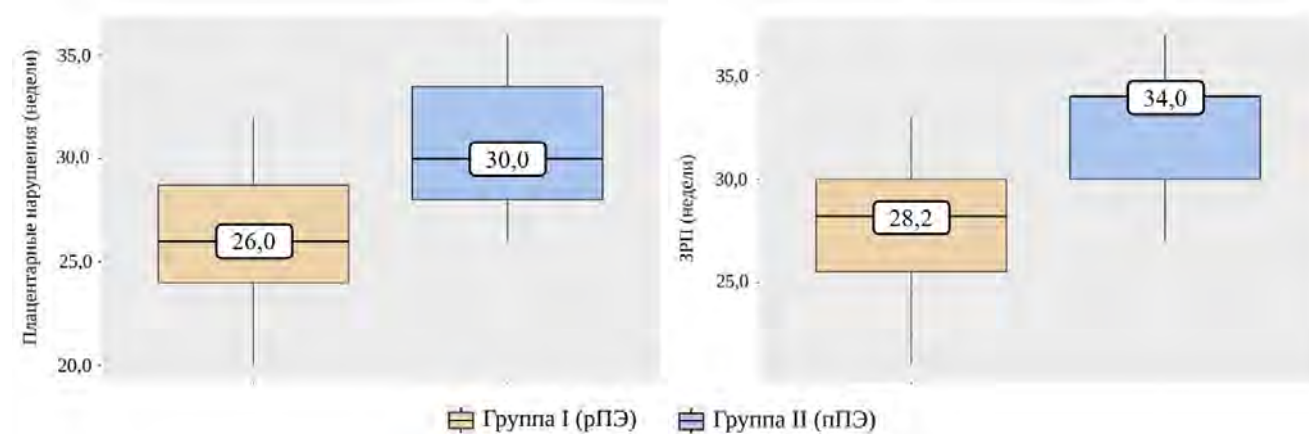


Рис. 3. Манифестация срока плацентарных нарушений и задержки роста плода у пациенток, включенных в исследование.

В группе I в 14,3 раз чаще наблюдались нарушения МПК, в сравнении с группой II (ОШ=0,07; 95% ДИ: 0,013-0,0362). Нарушение ППК чаще наблюдалось

в группе I, однако значимые различия были выявлены только в сравнении с нормальной беременностью (**Рис.4**).

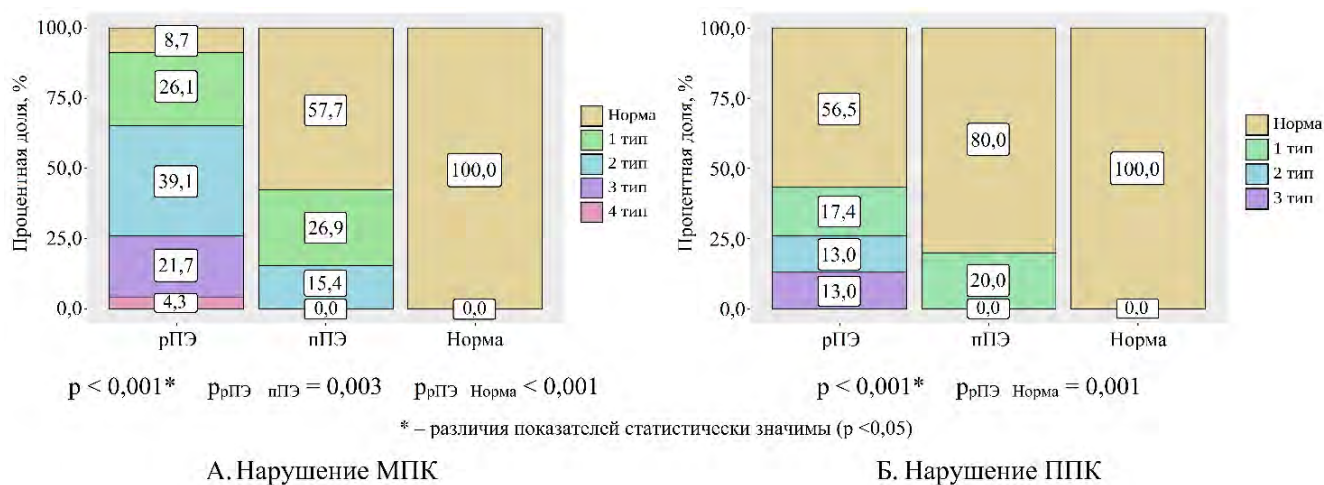


Рис.4. Типы нарушений кровотоков (маточно-плацентарного и плодово-плацентарного) у пациенток, включенных в исследование.

Анализ соотношения показателей sFlt-1/PlGF в зависимости от типов нарушения МПК и ППК показал, что чем выше значения sFlt-1/PlGF, тем более выраженные изменения кровотоков (**Таблица 1**).

Таблица 1 – Анализ соотношения показателей sFlt-1/PlGF в зависимости от типов нарушения МПК и ППК у пациенток с ПЭ

		sFlt-1/PlGF			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Нарушение МПК	Норма	154,8	75,2 – 229,5	14	0,036* $p_{3 \text{ тип} - \text{Норма}} = 0,036$
	1 тип	150,6	92,8 – 273,9	12	
	2 тип	279,6	111,8 – 425,8	12	
	3 тип	809,4	592,8 – 917,4	4	
Нарушение ППК	Норма	179,8	99,9 – 248,2	29	0,012* $p_{3 \text{ тип} - \text{Норма}} = 0,048$
	1 тип	115,8	91,9 – 432,6	7	
	2 тип	655,5	622,2 – 688,7	2	
	3 тип	790,8	606,4 – 884,8	3	

* значимые различия показателей ($p < 0,05$)

2. Анализ неонатальных исходов

Согласно критериям включения в исследование, все пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения в сроке: I группа – 31,3 (30,2; 32,6) недель беременности; II группа – 37,6 (37; 38,5) недель беременности; III группа – 39 (38,4; 39,5) недель беременности ($p < 0,001$). У всех пациенток дети родились живорожденными. При анализе данных новорожденных

антропометрические показатели были ниже в группе I (1267 ± 514 г; 38 ± 5 см), чем в группе II (2780 ± 526 г; 50 ± 3 см) и группе контроля (3531 ± 327 г; 52 ± 3 см), $p < 0,001$, что объясняется сроком родоразрешения беременных. При этом в группе I 21,7% родились с экстремально низкой массой тела (< 1000 г) и 26,1% детей – с очень низкой массой тела (< 1500 г). Среди всех новорожденных в I группе в 100% случаев имелись неонатальные осложнения, во II группе – в 59,3% случаев и в III группе – в 15,2 % случаев. Группа I характеризуется более частыми и более тяжелыми осложнениями у новорожденных в сравнении с группой II (Рис.5). Смертность в раннем и позднем неонатальных периодах среди детей, рожденных у матерей с ранней ПЭ, составила: 4 случая (17,4%).

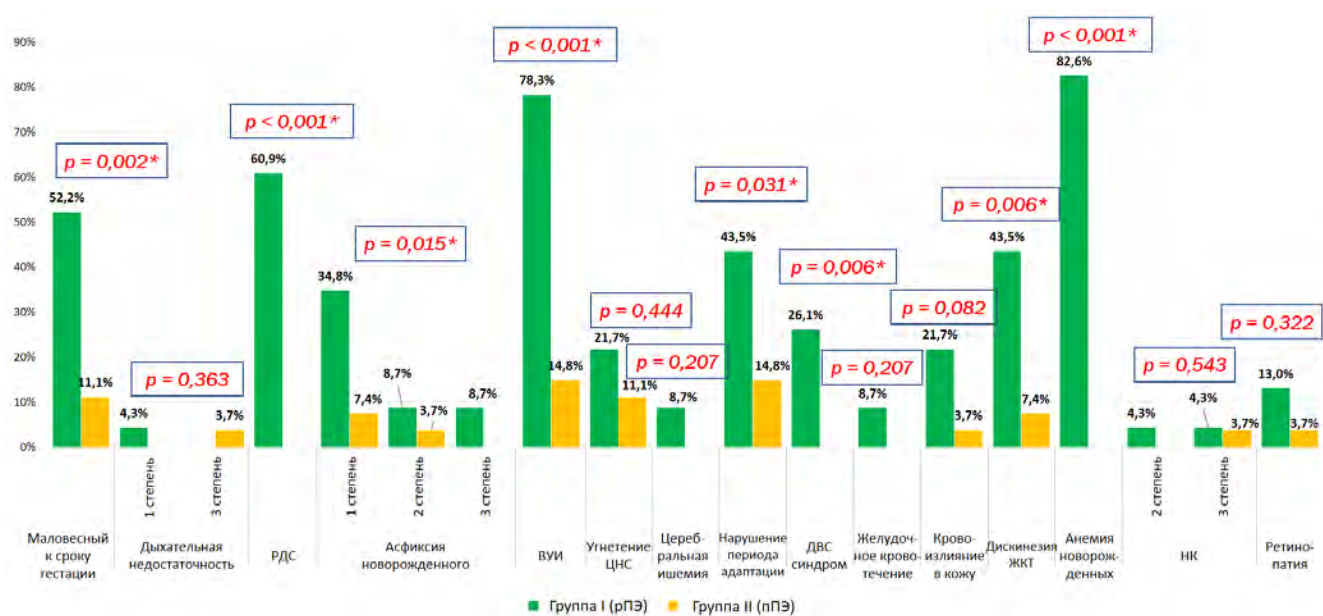


Рис. 5. Неонатальные исходы новорожденных

Было оценено состояние всех новорожденных с диагностированной ЗРП. В группе I 45,5% заключений ультразвукового исследования были ложноположительными, а 8,3% ложноотрицательными (чувствительность – 91,7%, специфичность – 54,6%); в группе II – 12,5% ложноположительных заключений, ложноотрицательных – 33,3% (чувствительность – 66,7%, специфичность – 87,5%) (Рис.6).

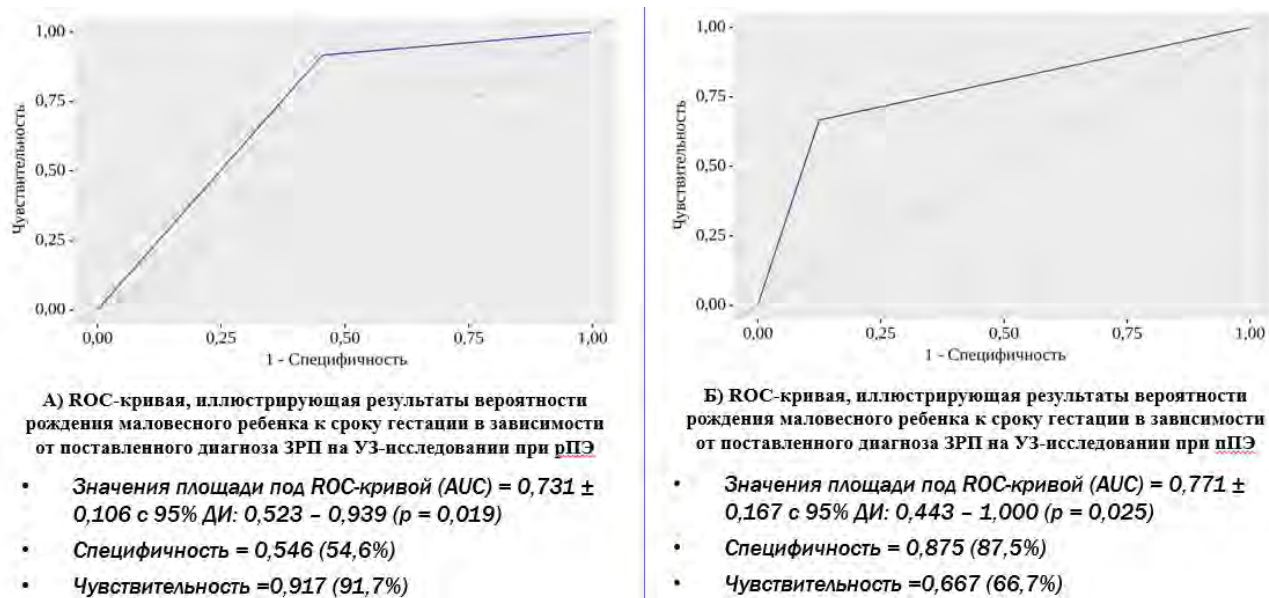


Рис.6. ROC-кривые, иллюстрирующие результаты вероятности рождения маловесного ребенка к сроку гестации, в зависимости от поставленного диагноза ЗРП при УЗ-исследовании при ранней и поздней ПЭ.

3. Исследование антигликановых антител в сыворотке пуповинной и периферической крови

Для исследования АГАТ из 116 пациенток по методу подбора пар были отобраны 80 пациенток сопоставимых по возрасту, метаболическому статусу и соматической патологии. В контрольную группу были включены 32 пациентки с физиологической беременностью (Н-1); в основную группу - 26 пациенток с беременностью, осложненной развитием пПЭ (9 пациенток составили группу пПЭ-1 – пациентки со здоровым новорожденным; 17 пациенток – группу пПЭ-0 – пациентки с новорожденным с перинатальными осложнениями) и 22 пациентки с беременностью, осложненной развитием рПЭ (11 пациенток группы рПЭ-1 – пациентки с хорошим перинатальным исходом; 11 пациенток группы рПЭ-0 – пациентки с плохим перинатальным исходом). Более ранний срок родоразрешения и низкая масса тела новорожденных были в группах рПЭ-0 и пПЭ-0 $p < 0,001$. Структура неонатальной заболеваемости новорожденных представлена **на рис.5.**

3.1. Исследование антигликановых антител у пациенток с поздней преэклампсией

Установлено, что на поздних сроках беременности, между уровнем АГАТ(IgG) одинаковой специфичности из пуповинной и периферической крови

выявляются сильные прямые корреляционные связи ($r_s=0,88-0,96$; $p < 0,05$) для 400 антител, исследованных методом гликочипа), что свидетельствует об одинаковых тенденциях изменения количественного содержания антител у матери и новорожденного и о возможностях дородовой диагностики состояния здоровья новорожденного по материнской крови. Вследствие этого, были проанализированы данные по антителам пуповинной крови, что равнозначно данным по антителам крови матери. Анализ репертуара АГАТ(IgG) в исследуемых группах показал, что по топовым антителам (т.е. антитела, имеющие максимальные значения активности связывания с лигандами чипа, что пропорционально их содержанию в крови) все сравниваемые группы схожи, но выявляются количественные изменения в содержании ряда антител пуповинной крови младенцев от матерей с пПЭ, по которым имеются отличия от здоровых новорожденных от физиологической беременности (Рис.7).

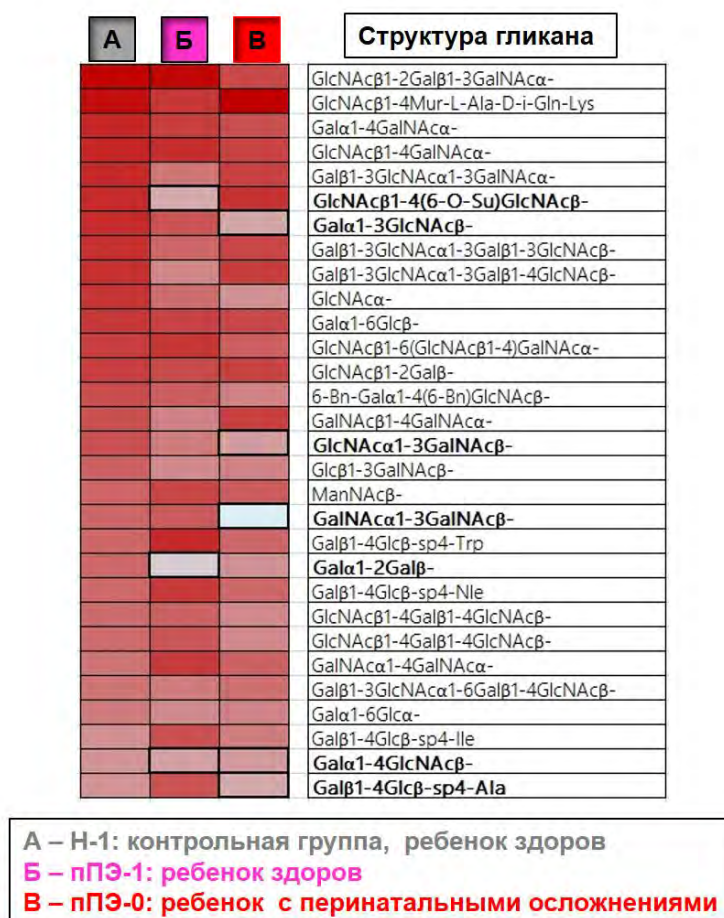


Рис.7. Тепловая карта значений медианы интенсивности флуоресценции антигликановых антител G класса в пуповинной крови в исследуемых группах. Приведены данные для 30 топовых антител.

Исследование количественного содержания АГАТ(IgG) в пуповинной крови у здоровых новорожденных групп Н-1 и пПЭ-1, показал, что выявляются значимые различия по ряду АГАТ(IgG), спектр которых представлен на **Рис.8**. Причем во всех случаях уровень антител выше в пуповинной крови здоровых новорожденных группы Н-1, чем в группе пПЭ-1. Анализ эпитопов антител показал, что в данном сравнении выявляются преимущественно гликаны - фрагменты гликолипидов, ксеноантиген - дисахарид Форсмана и фрагменты бактериальных полисахаридов - КДО, рамноза и хитотриоза.

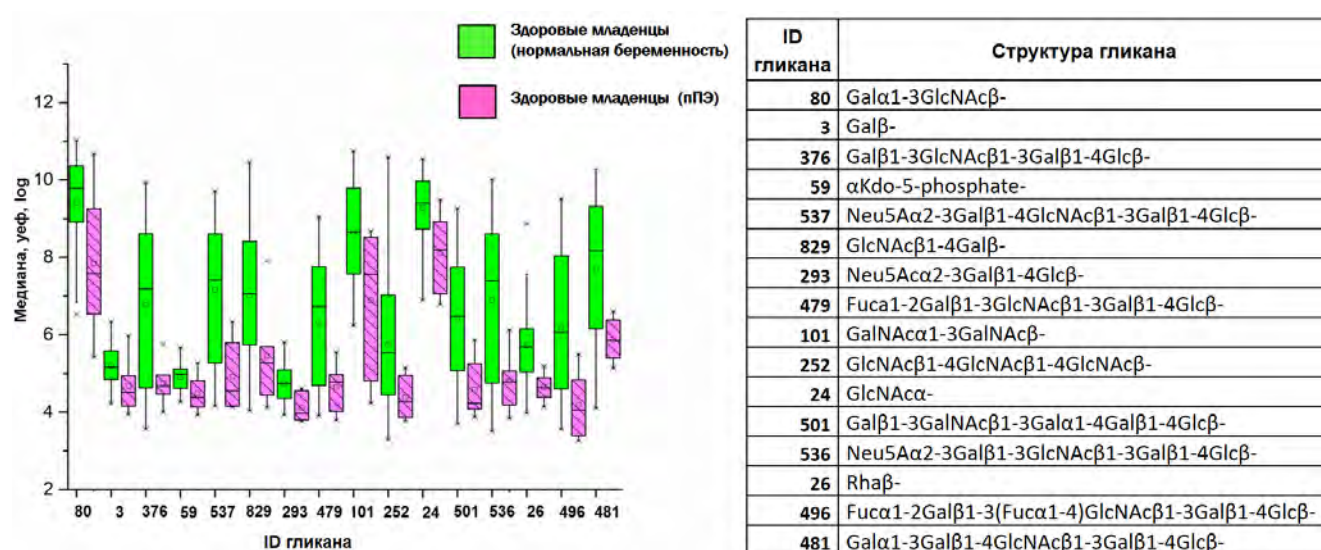
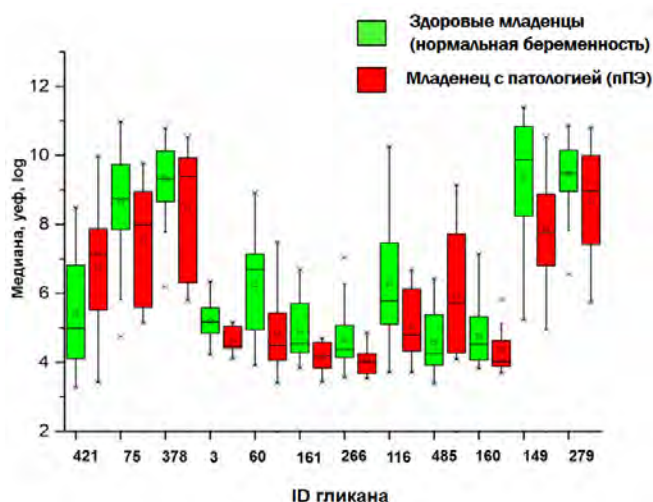


Рис.8. Различия в содержании антигликановых антител пуповинной крови у здоровых младенцев в группах Н-1 и пПЭ-1

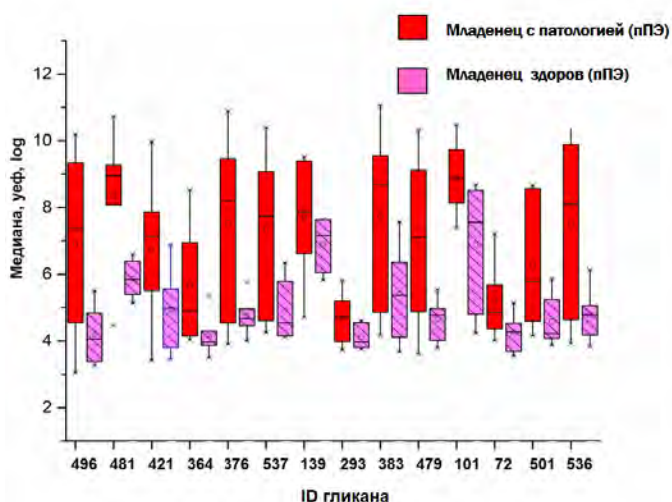
Сравнение профилей АГАТ(IgG) пуповинной крови в группах пПЭ-0 и Н-1, позволило выявить значимые отличия по 12 антителам G класса из 400 исследованных (**Рис.9**). Как и в предыдущем сравнении, выявлено снижение уровня антител к большинству гликанов. Эпитопы антител представлены преимущественно гликанами, содержащими в своем составе изолактозамин, а также хитобиозе и α -Gal терминированные структуры, включая антиген группы крови Р - Р₁.



ID гликана	Структура гликана
421	Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcα-
75	Galα1-2Galβ-
378	Galβ1-3GlcNAcα1-3Galβ1-4GlcNAcβ-
3	Galβ-
60	6-O-Su-Galβ-
161	6-O-Su-Galβ1-3GlcNAcβ-
266	Galα1-4Galβ1-4GlcNAcβ-
116	GlcNAcβ1-4GlcNAcβ-
485	Galβ1-4GalNAcα1-3(Fucα1-2)Galβ1-4GlcNAcβ-
160	6-O-Su-Galβ1-3GlcNAcβ-
149	GlcNAcβ1-4(6-O-Su)GlcNAcβ-
279	Galβ1-3GlcNAcα1-3GalNAcα-

Рис.9. Различия в содержании антигликановых антител пуповинной крови у младенцев из групп пПЭ-0 и Н-1 (*данные приведены только по значимым антителам ($p < 0,05$)).

На **Рис.10** приведен спектр АГАТ, которые отличают младенцев из групп пПЭ-0 и пПЭ-1. В данном типе сравнения выявлено 14 значимых антител из 400 исследованных. Ряд эпитопов антител совпадает с выявленными в первом сравнении (между здоровыми пациентками и пациентками с пПЭ и здоровым ребенком) это, в частности, фрагменты гликолипидов и дисахарид Форссмана. Дополнительно выявляются различия по антителам к близкому аналогу ксеноантигена Галили. Значимо более высокий уровень антител в пуповинной крови выявлен в группе пПЭ-0.



ID гликана	Структура гликана
496	Fucα1-2Galβ1-3(Fucα1-4)GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-
481	Galα1-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-
421	Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcα-
364	Galα1-3Galβ1-4(Fucα1-3)GlcNAcβ-
376	Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-
537	Neu5Aα2-3Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-
139	Galβ1-4GlcNAcα-
293	Neu5Aα2-3Galβ1-4Glcβ-
383	Galβ1-4GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-
479	Fucα1-2Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-
101	GalNAcα1-3GalNAcβ-
72	Fucα1-3GlcNAcβ-
501	Galβ1-3GalNAcβ1-3Galα1-4Galβ1-4Glcβ-
536	Neu5Aα2-3Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcβ-

Рис.10. Различия в содержании антигликановых антител пуповинной крови у младенцев из групп пПЭ-1 и пПЭ-0 (*данные приведены только по значимым антителам ($p < 0,05$)).

Анализ корреляционных связей между содержанием АГАТ пуповинной крови и клинико-лабораторными данными пациенток сравниваемых групп свидетельствуют о наличии уникальных паттернов корреляционных связей для каждой рассматриваемой группы, что, по-видимому, патогенетически обусловлено. На основании их анализа и с учетом типа и силы корреляционных связей с клинико-anamнестическими параметрами сформирована панель антител, наиболее вероятно связанных с формированием перинатальных осложнений (АГАТ к эпитопам № 26; № 60; № 421).

3.2. Исследование антигликановых антител у пациенток с ранней преэклампсией

У пациенток с рПЭ исследовались только АГАТ периферической крови. Значимые различия для всех сравнений установлены только для АГАТ, представленных иммуноглобулинами класса М.

При сравнении содержания антител у пациенток группы Н-1 с антителами пациенток группы рПЭ-0 установлены значимые различия по 15 АГАТ(IgM) из 400 изученных (**рис.11**). Содержание абсолютного большинства антител было повышено в крови пациенток группы рПЭ-0. Среди мишеней этих антител терминальные и коровые фрагменты N-цепей гликопротеинов, компонент гиалуроновой кислоты, углеводные фрагменты гликофинголипидов, а также их аналоги, содержащие моносахариды в неприродной конфигурации (например, β -N-ацетилнейраминная кислота). Единственное антитело, которое было снижено у пациенток с ПЭ направлено к β -аналогу трисахарида А (мишень, встречающаяся в составе бактериальных антигенов).

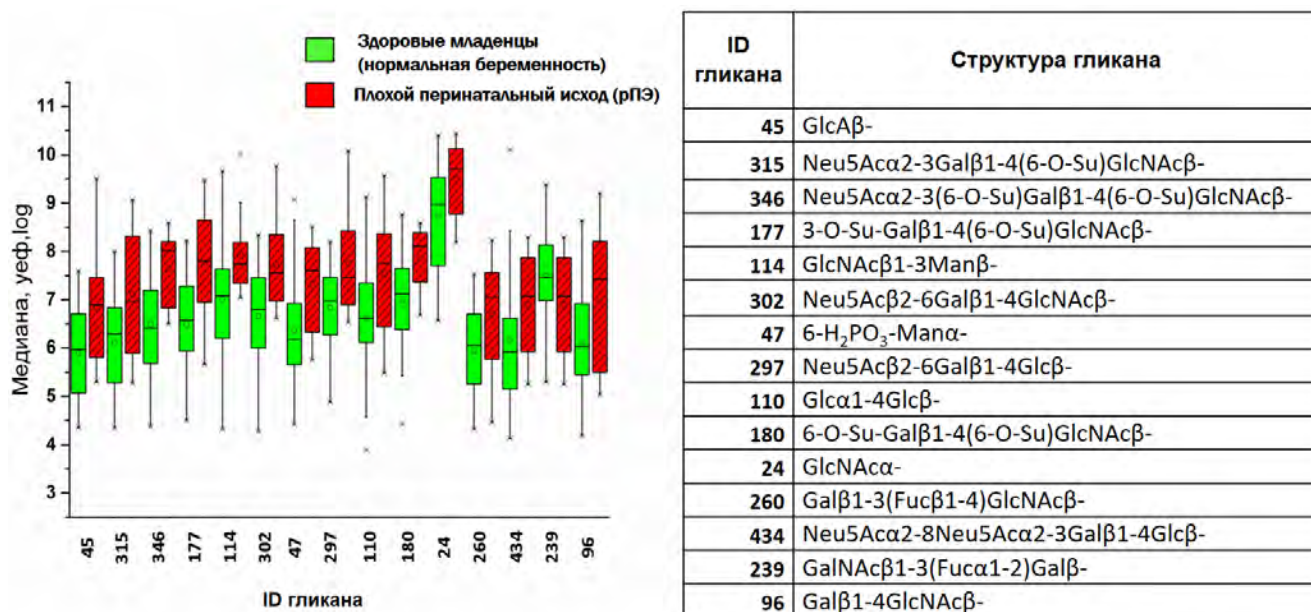
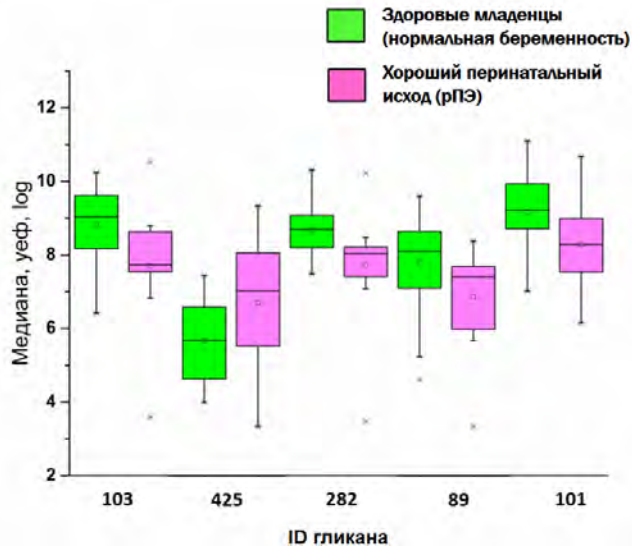


Рис.11. Различия в содержании антигликановых антител периферической крови у пациенток группы Н-1 и пациенток группы рПЭ-0 (*данные приведены только по значимым антителам ($p < 0,05$)).

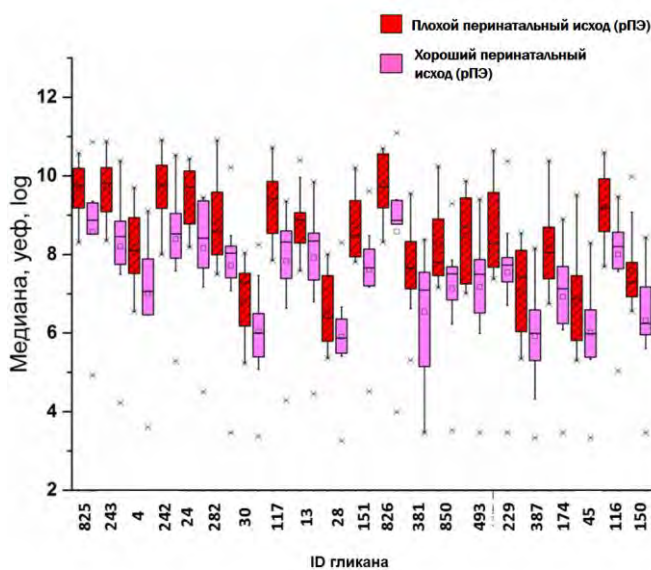
Сравнение содержания АГАТ(IgM) в крови пациенток группы Н-1 и пациенток группы рПЭ-1 позволило установить 5 антител АГАТ(IgM) из 400 исследованных (**рис.12**), содержание которых было значимо выше в группе Н-1. Мишенями этих антител являются коровые фрагменты О-цепей муцинов, их аналог, содержащий моносахариды в неприродной конфигурации (β -N-ацетилгалактозамин), а также фрагмент гликолипида сиалил-Le^X, содержащий фукозу в неприродной β -конфигурации. Следует отметить, что спектр антител значительно уже, чем в предыдущем сравнении, и при осложненной беременности содержание антител ниже, чем в норме для всех выявленных значимых АГАТ(IgM).



ID гликана	Структура гликана
103	GalNAc α 1-3GalNAc α -
425	Neu5Ac α 2-3Gal β 1-4(Fuc β 1-3)GlcNAc β -
282	Gal β 1-3Gal β 1-4GlcNAc β -
89	Gal β 1-3GalNAc α -
101	GalNAc α 1-3GalNAc β -

Рис.12. Различия в содержании антигликановых антител периферической крови у пациенток группы Н-1 и пациенток группы рПЭ-1 (*данные приведены только по значимым антителам ($p < 0,05$)).

Сравнение содержания АГАТ(IgM) в крови пациенток из групп рПЭ-0 и рПЭ-1 позволило установить значимые различия по 21 АГАТ(IgM) из 400 исследованных (рис. 13), содержание которых было выше у беременных с плохим перинатальным исходом. Мишенями этих антител служат фрагменты бактериальных и растительных полисахаридов, гиалуроновой кислоты, терминальные и коровые участки N-цепей гликопротеинов и O-цепей муцинов, в том числе содержащих N-гликолилнейраминую кислоту, характерную для животных.

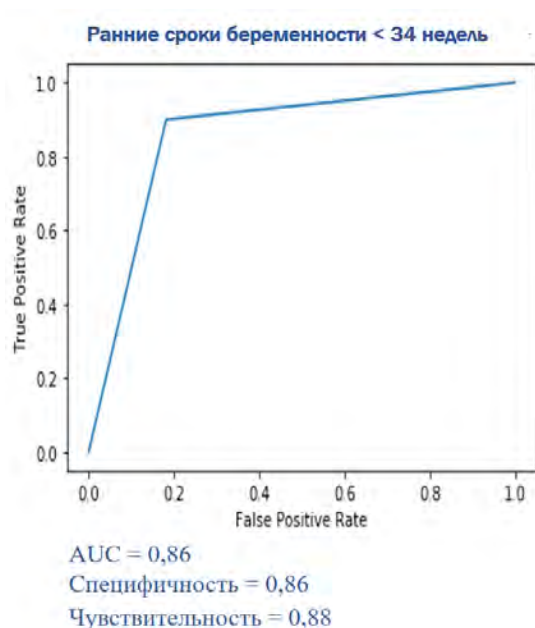


ID гликана	Структура гликана
825	Glc β 1-3GlcNAc β -
243	GlcNAc α 1-3Gal β 1-4GlcNAc β -
4	GalNAc α -
242	GlcNAc α 1-3Gal β 1-4GlcNAc β -
24	GlcNAc α -
282	Gal β 1-3Gal β 1-4GlcNAc β -
30	Glc β -
117	GlcNAc β 1-4GlcNAc β -
13	GlcNAc β -
28	Xyl β -
151	6-O-Su-Gal β 1-3GalNAc α -
826	Glc β 1-3GalNAc α -
381	Gal β 1-3GlcNAc β 1-6Gal β 1-4GlcNAc β -
850	Gal β 1-3(6-O-Su)GalNAc α -
493	GlcNAc β 1-4GlcNAc β 1-4GlcNAc β 1-4GlcNAc β 1-4GlcNAc β -
229	Gal β 1-3Gal β 1-4GlcNAc β -
387	Gal β 1-4GlcNAc β 1-6Gal β 1-4GlcNAc β -
174	Neu5Gc α 2-6GalNAc α -
45	GlcA β -
116	GlcNAc β 1-4GlcNAc β -
150	3-O-Su-Gal β 1-3GalNAc α -

Рис. 13. Различия в содержании антигликановых антител периферической крови у групп рПЭ-0 и рПЭ-1 (*данные приведены только по значимым антителам ($p < 0,05$)).

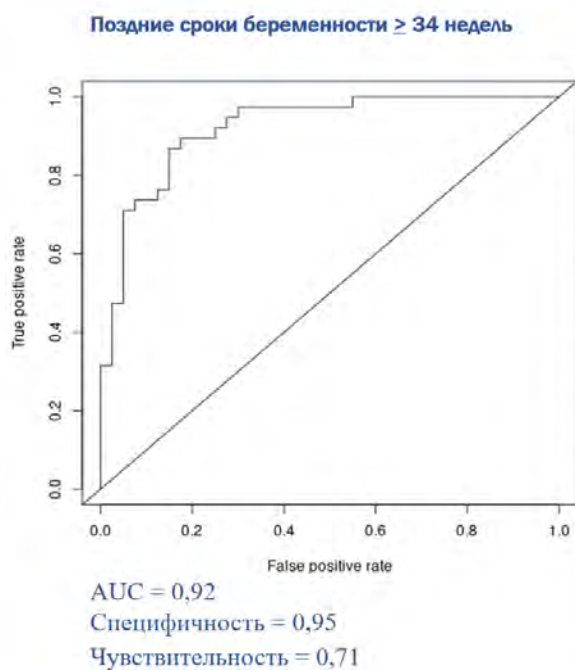
3.3. Поиск диагностических сигнатур АГАТ, позволяющих предсказывать перинатальные исходы у пациенток с ранней и поздней ПЭ

Для прогнозирования вероятности рождения здорового ребенка была использована модель логистической регрессии, которая позволяет вычислять логарифм отношения шансов благоприятного перинатального исхода по сравнению с неблагоприятным, основываясь на значениях содержания антител в крови (**Рис.14, Рис.15**). На сроках беременности до 34 недель найдена сигнатура из 5 антител, на сроках после 34 недель беременности сигнатура из 23 антител, представленных иммуноглобулинами обоих классов. Обе сигнатуры характеризуются высокими показателями диагностической ценности. Каждое из включенных в сигнатуру антител является отдельной переменной, которая вносит свой вклад в расчет логарифма отношения шансов. Подбор признаков осуществлялся по методу пошагового включения.



Состав сигнатуры Класс антител № антитела	Структура гликана
IgM_346	Neu5Acα2-3(6-O-Su)Galβ1-4(6-O-Su)GlcNAcβ-
IgG_43	6-O-Su-GlcNAcβ-
IgM_806	Galα1-6Glcα-
IgM_421	Galβ1-3GlcNAcβ1-3Galβ1-4Glcα-
IgG_363	Galα1-3(Fuca1-2)Galβ1-3GalNAcβ-

Рис.14. ROC-кривая, иллюстрирующая результаты бинарной классификации сигналов с положительными и отрицательными исходами на ранних сроках беременности.



Состав сигнатуры Класс антител № антитела	Структура гликана
IgG_329	Neu5Acα2-3Galβ1-4Glcβ-пептид
IgG_98	Galβ1-4GlcNAcβ-
IgG_338	Neu5Acα2-6Galβ1-3GalNAcα-
IgG_216	Fuca1-2Galβ1-4GlcNAcβ-
IgG_318	Neu5Acα2-6Galβ1-4(6-O-Su)GlcNAcβ-
IgG_303	Neu5Gcα2-3Galβ1-4GlcNAcβ-
IgG_10	GlcNAcβ-
IgG_485	Galβ1-4GalNAcα1-3(Fuca1-2)Galβ1-4GlcNAcβ-
IgG_43	6-O-Su-GlcNAcβ-
IgG_46	6-H2PO3Glcβ-
IgM_334	Neu5Gcα2-3Galβ1-4(6-O-Su)GlcNAcβ-
IgM_232	Galβ1-4GlcNAcβ1-6GalNAcα-
IgM_278	GalNAcα1-3GalNAcβ1-3Galβ-
IgM_143	Fuca1-2(3-O-Su)Galβ-
IgM_395	GlcNAcβ1-6(GlcNAcβ1-3)Galβ1-4GlcNAcβ-
IgM_852	GlcNAcβ1-4-[HOOC(CH3)CH]-3-O-GlcNAcα-
IgM_268	GlcNAcβ1-4(Fuca1-6)GlcNAcβ-
IgM_118	GlcNAcβ1-6GalNAcα-
IgM_142	GlcNAcα1-3GalNAcβ-
IgM_48	Neu5Acα-
IgM_76	Galα1-3Galβ-
IgM_46	6-H2PO3Glcβ-
IgM_800	GlcNAcα1-4GlcNAcβ-

Рис.15. ROC-кривая, иллюстрирующая результаты бинарной классификации сигналов с положительными и отрицательными исходами на поздних сроках беременности.

Полученные в данном исследовании результаты позволили разработать алгоритм ведения беременности у пациенток с преэклампсией (**Приложение**).

4. Анализ состояния здоровья новорожденных первого года жизни у матерей после тяжелой рПЭ

На следующем этапе работы проведен анализ историй 28 беременных, родоразрешенных в ФГБУ НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава РФ, сопоставимых по возрасту, дебюту срока АГ и протеинурии, сроку родоразрешения в неделях и их новорожденных, сопоставимых по оценке по шкале Апгар, весу, росту. Оценено развитие новорожденных первого года жизни в зависимости от тактики ведения беременных: активная (n=12) или выжидательная (n=16). Активная тактика предполагала родоразрешение в первые 2 суток от клинических проявлений тяжелой ПЭ, выжидательная – пролонгирование беременности >2 суток.

На 1 году жизни дети из группы активной тактики чаще наблюдались у невролога. У них чаще наблюдалась задержка речевого развития 50%, $p=0,002$. Детский церебральный паралич и перинатальное поражение ЦНС отмечалось в обеих группах с равной частотой. Синдром двигательных нарушений и невротические реакции отмечались чаще в группе активной тактики, однако значимых различий выявлено не было. У офтальмолога чаще наблюдались дети из группы выжидательной тактики: с ретинопатией 31,2% и астигматизмом 25% (Рис.16). Таким образом, даже несколько дней пролонгирования беременности и внутриутробного развития плода, являются важными для их будущего здоровья.

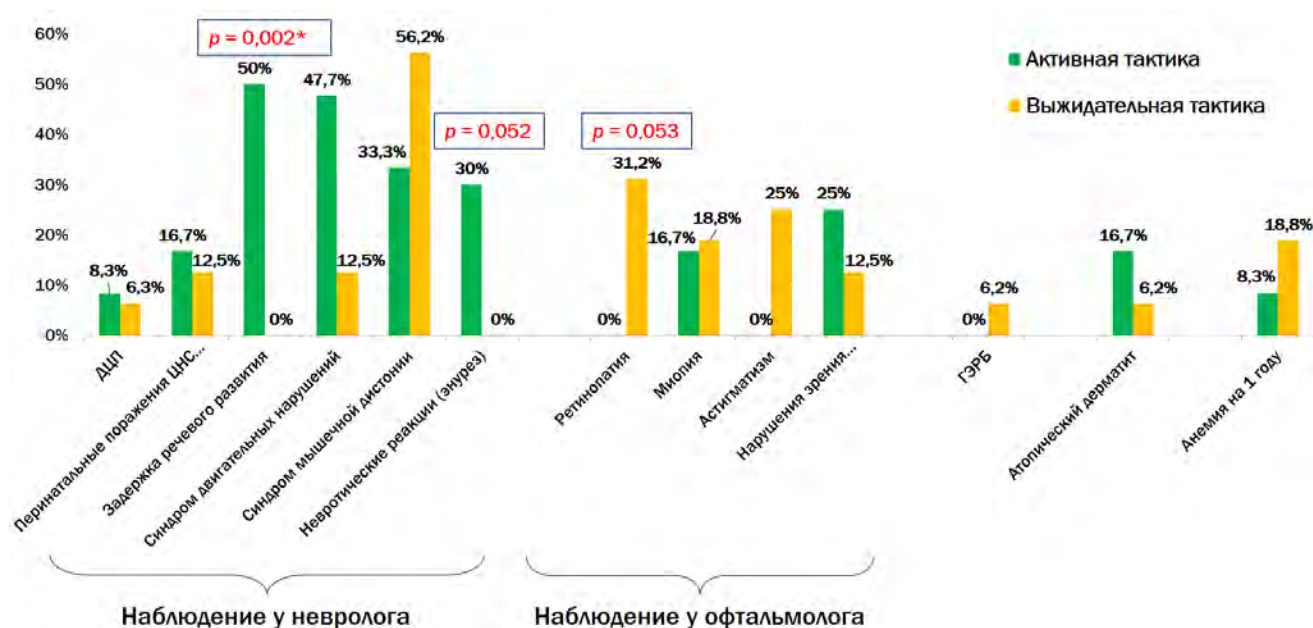


Рис.16. Характеристика детей первого года жизни в зависимости от тактики ведения беременности

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что значимыми факторами риска развития преэклампсии, независимо от срока манифестации, являются: наличие хронической артериальной гипертензии, эндокринной патологии, первая беременность. При ранней ПЭ значимым фактором риска также служит отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, при поздней ПЭ – метаболические нарушения.
2. Показано, что плацентарные нарушения являются ранними проявлениями преэклампсии, которые впоследствии могут приводить к развитию ЗРП.

Интервал между дебютом заболевания и симптомами ПЭ (АГ, протеинурия) значимо более короткий при ранней ПЭ (3-4 недели), чем при поздней ПЭ (6-7 недель).

3. Новорожденные у матерей с ранней ПЭ значимо чаще рождаются с малым для гестационного срока весом, более длительное время наблюдаются в реанимации, имеют большую частоту и степень тяжести осложнений, включая воспалительные заболевания, поражение ЦНС, коагулопатии, дискинезию ЖКТ, анемию, ретинопатию.
4. Определены наиболее значимые ранние диагностические критерии ПЭ, ассоциированные с нарушением МПК и ППК. Соотношение sFlt-1/PlGF при ранней ПЭ вне зависимости от наличия ЗРП повышается на более раннем сроке и в большей степени, чем при поздней ПЭ. При рПЭ в 14,3 раз чаще наблюдаются нарушения маточно-плацентарного кровотока, в сравнении с пПЭ (ОШ = 0,07; 95% ДИ: 0,01-0,04). При сочетании ПЭ с ЗРП, независимо от срока манифестации, регистрируются нарушения плодово-плацентарного кровотока более чем в 60% случаев. Высокие значения соотношения sFlt-1/PlGF свидетельствуют о выраженных нарушениях МПК и ППК, что может быть использовано для решения вопроса о сроках родоразрешения в качестве дополнительного критерия.
5. Катамнез детей у матерей с рПЭ с выжидательной тактикой ведения при беременности выявил тенденцию к снижению неврологических нарушений, проявляющуюся значимо низкой частотой встречаемости отклонений речевого развития и невротических реакций. При этом выявлена тенденция к увеличению частоты ретинопатии у детей при выжидательной тактике ведения беременности.
6. Установлены сильные высокосignимые корреляционные связи между АГАТ класса G периферической и пуповинной крови на поздних сроках беременности, что свидетельствует о материнском происхождении антител пуповинной крови и возможностях их использования для предикции перинатальных осложнений до родов по анализу крови матери.

7. Выявлены патогенетические изменения широкого спектра АГАТ IgG класса, проявляющиеся снижением абсолютного большинства антител, которые можно причислить к естественным антителам, и повышение содержания ограниченного числа антител, которые относятся к адаптивным антителам, детектируемым в пуповинной крови младенцев у матерей с беременностью, осложненной развитием поздней преэклампсии.
8. Продемонстрированы значимые разнонаправленные изменения АГАТ класса М периферической крови пациенток с ранней преэклампсией и различными перинатальными исходами. Неблагоприятный перинатальный исход характеризуется повышенным средним уровнем IgM антител к углеводной части гликопротеинов, муцинов, а также гликанов, которые могут быть составной частью молекулярных паттернов, активирующих иммунную систему, что может свидетельствовать об особенностях иммунного реагирования пациенток с ранней преэклампсией.
9. Найдены диагностические сигнатуры, состоящие из антигликановых IgM и IgG, для ранней и поздней преэклампсии, которые характеризуются высокими значениями чувствительности (88% для ранней и 71% для поздней ПЭ) и специфичности (86% для ранней и 95 % для поздней ПЭ) и позволяют предсказывать развитие перинатальной и неонатальной патологии у новорожденных у матерей с преэклампсией.
10. Идентифицированы антигликановые IgG, которые рекомендовано отслеживать в динамике первых месяцев жизни в катамнезе у здоровых младенцев, рожденных у матерей с беременностью, осложненной развитием поздней преэклампсии для выявления развития отдаленных последствий перинатального стресса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо проводить стратификацию рисков развития преэклампсии с целью ее ранней диагностики и своевременной профилактики. При этом следует учитывать, что для преэклампсии независимо от срока манифестации клинических проявлений основными факторами риска являются наличие

хронической артериальной гипертензии, эндокринной патологии, первая беременность, наличие ПЭ в анамнезе. Ранняя преэклампсия ассоциирована с отягощенной наследственностью, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а поздняя ПЭ связана с метаболическими нарушениями.

2. При первых появлениях признаков плацентарной недостаточности по данным доплерометрии следует учитывать, что клинические проявления преэклампсии развиваются в течение 3-4 недель в случае ранней ПЭ и в течение 5-7 недель для поздней ПЭ, что необходимо учитывать при мониторинге у беременных с высоким риском ПЭ.
3. Для прогноза перинатальных исходов с целью решения вопроса о длительности пролонгирования беременности рекомендовано исследование уровня антигликановых антител в сыворотке материнской крови.
4. Идентифицированы антигликановые IgG, которые рекомендовано отслеживать в динамике первых месяцев жизни в катамнезе у здоровых младенцев, рожденных у матерей с беременностью, осложненной развитием поздней преэклампсии для выявления развития отдаленных последствий перинатального стресса.
5. С целью улучшения прогноза неврологических нарушений для новорожденных у матерей с ранним дебютом тяжелой ПЭ возможна выжидательная тактика ведения беременности при условии непрерывного мониторинга в отделении реанимации и интенсивной терапии в стационаре 3 уровня.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гликофенотип плаценты при ранней и поздней манифестации внутриутробной задержки роста плода / Зиганшина М.М., Куликова Г.В., Синицина В.А., Мантрова Д.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Долгополова Е.Л., Щеголев А.И. // В сборнике: XIX Всероссийский научно-образовательный форум "Мать и Дитя - 2018" и VI Съезд акушеров-гинекологов России Материалы форума. – 2018., Москва. - С. 16
2. Гликопатология в системе мать-плацента-плод при развитии больших акушерских синдромов, связанных с дефектами плацентации / М. М. Зиганшина, Н. В. Шилова, Г. В. Куликова, Н. Р. Хасбиуллина, А. И. Щеголев, А. Ю. Нокель, Е. Л. Долгополова, Н. В. Бовин // **Российский иммунологический журнал.** – 2019, том 13 (22), №2. - С. 267-268
3. Патогенетическое значение изменения углеводного фенотипа плаценты при задержке развития плода / Зиганшина М.М., Куликова Г.В., Синицына В.А., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Ракитько А.С., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Долгополова Е.Л., Бовин Н.В., Щеголев А.И. // **Российский аллергологический журнал. Материалы Национальной конференции «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы».** – 2019. Т. 16. № 1-2. - С. 62-64.
4. Экспрессия RIG-1 в образцах ткани плаценты при преэклампсии / Низяева Н.В., Ломова Н.А., Амирасланов Э.Ю., Долгополова Е.Л., Наговицина М.Н., Кан Н.Е. // Материалы конгресса «XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине» М. – 2019, Москва. - С. 114-115
5. Тяжелая преэклампсия и задержка роста плода: отдаленные прогнозы для матерей и потомства / Долгополова Е.Л., Ломова Н.А., Караваева А.Л., Зубков В.В., Шмаков Р.Г. // **Акушерство и гинекология.** – 2020, №12. - С. 70-78.
6. Измененный репертуар плацента-ассоциированных антигликановых антител как отражение развития гликопатологии при преэклампсии / Зиганшина М.М., Терентьева А.В., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Долгополова Е.Л.,

- Нокель А.Ю., Обухова П.С., Шмаков Р.Г., Бовин Н.В., Сухих Г.Т. // Типовые патологические процессы: современные тренды в науке. Сборник трудов, посвященный 130-летию кафедры патофизиологии Императорского (Государственного) Томского университета – Томского медицинского института – Сибирского Государственного медицинского университета. Томск, 2020, С. 53-54
7. Изменения в паттерне плацента-ассоциированных антигликановых антител при преэклампсии. / Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Терентьева А.В., Хасбиуллина Н.Р., Обухова П.С., Нокель А.Ю., Шмаков Р.Г., Долгополова Е.Л., Бовин Н.В. // В книге: Мать и дитя – 2020. Материалы XXI Всероссийского научно-образовательного форума. – 2020, Москва. - С. 15
 8. Особенности экспрессии фукозилированных гликанов в плаценте при умеренной и тяжелой преэклампсии / Зиганшина М.М., Куликова Г.В., Долгополова Е.Л., Сеницына В.А., Шмаков Р.Г., Щеголев А.И. // В книге: Мать и дитя – 2020. Материалы XXI Всероссийского научно-образовательного форума. – 2020, Москва. - С. 16.
 9. Исследование репертуара плацента-ассоциированных антигликановых антител как основа для разработки иммуноглобулинового препарата для профилактики и лечения преэклампсии / Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Терентьева А.В., Хасбиуллина Н.Р., Долгополова Е.Л., Нокель А.Ю., Обухова П.С., Шмаков Р.Г., Бовин Н.В. // Тезисы II национального конгресса с международным участием «лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (ЛАБРИН–2020), Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020, Том 8, № 1, С. 85-86.
 10. Особенности экспрессии TLR9 в плаценте при преэклампсии и задержке роста плода / Низяева Н.В., Амирасланов Э.Ю., Ломова Н.А., Долгополова Е.Л., Наговицына М.Н., Шмаков Р.Г. // Акушерство и гинекология. – 2021, №1. - С. 70-78.

11. Значимость анализа липидных экстрактов из отделяемого цервикального канала для диагностики плацента-ассоциированных осложнений беременности / Ломова Н.А., Чаговец В.В., Токарева А.О., Долгополова Е.Л., Карапетян Т.Э., Магомедова А.П., Шмаков Р.Г. // **Вестник РГМУ.** – 2021. – С. 17-25.
12. Сравнительная оценка экспрессии генов иммунорегуляторных факторов в ткани плаценты при преэклампсии и задержке роста плода / Зиганшина М.М., Бурменская О.В., Долгополова Е.Л., Шмаков Р.Г. // Тезисы III национального конгресса с международным участием «ЛАБРИН–2021. Инфекции. Год с COVID-19: итоги», Акушерство и гинекология: приложения, № 3. – 2021, Москва. - С.9.
13. Сравнительная характеристика экспрессии сиалогликанов в плаценте при преэклампсии и задержке роста плода // Зиганшина М.М., Куликова Г.В., Долгополова Е.Л., Шмаков Р.Г., Кан Н.Е., Щеголев А.И. // В сборнике: XXII Всероссийский научно-образовательный форум "Мать и Дитя - 2021" Материалы форума. – 2021, Москва. – С. 17-18.
14. Repertoire of glycan-binding placenta-associated antibodies in healthy pregnancy and in pre-eclampsia. / Ziganshina M.M., Shilova N.V., Khasbiullina N.R., Terentyeva A.V., **Dolgopolova E.L.**, Nokel A.Y., Yarotskaya E.L., Shmakov R.G., Bovin N.V., Sukhikh G.T. // **Scandinavian Journal of Immunology** 95(6) – 2022.

Приложение № 1

