



ЛИПИДОМ ПЛАЗМЫ КРОВИ: ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© 2020 г. Т. И. Торховская*, **, #, Т. С. Захарова*, Е. И. Короткевич*,
Н. К. Касум-заде***, Р. И. Шалина***, С. С. Маркин*

*ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
Россия, 119221, Москва, ул. Погодинская, 10

**Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины,
Россия, 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, 1А

***Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Поступила в редакцию 08.07.2019 г.

После доработки 25.11.2019 г.

Принята к публикации 26.11.2019 г.

Липидомный анализ плазмы крови — масс-спектрометрическая (МС) оценка молекулярных видов липидов, иногда в комбинации с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) — занимает все большее место в исследованиях, направленных на выявление новых информативных биомаркеров заболеваний. В обзоре детально рассмотрены работы по применению этого подхода при преэклампсии (ПЭ) — распространенном (около 5%) аномальном развитии беременности, часто приводящем к смертности матери и плода. Отсутствие своевременно выявляемых биомаркеров, как и четких представлений о патогенезе ПЭ, обуславливает активные исследования в этой области. Рассмотрены результаты липидомных исследований с выявлением у больных с ПЭ отличий уровней отдельных молекулярных видов липидов от нормы. В разных работах обнаруживали повышенные уровни различных липидов при ПЭ — нескольких видов церамидов, ряда видов фосфолипидов (фосфатидилглицерина, окисленный фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин с С14:0). В двух независимых исследованиях показано повышение в плазме при ПЭ фосфатидилсерина и диглицеридов, так же как и сфингозин-фосфата. Сообщается о различии в характере динамики изменения уровней сфингомиелина, особенно с С16:0, сниженного в первом триместре беременности и затем возрастающего только у больных ПЭ. Выработка стандартных условий проведения МС-анализа — пробоподготовки, условий ионизации и режимов детекции ионов — позволит, в сочетании с другими метаболомными подходами, получить дополнительную информацию о патогенезе ПЭ, с возможностью выявления новых информативных биомаркеров.

Ключевые слова: липидомика, молекулярные виды липидов, биомаркеры, липиды плазмы, преэклампсия

DOI: 10.31857/S0132342320030318

Преэклампсия представляет собой комплексное нарушение, возникающее у 4.6% беременных и являющееся одной из причин смертности матери и плода [1, 2]. Основная проблема в ее лечении или/и возможном предупреждении обусловлена относительно поздним сроком первых клинических проявлений. Патфизиология ПЭ остается неясной. Считают, что основная ее причина — неадекватное кровоснабжение формирующейся плаценты из-за отсутствия свойственной нормальной беременности гестационной перестройки спиральных маточных артерий [3]. Однако исход-

ный фактор этого нарушения не выяснен [4, 5], что частично сопряжено и с отсутствием модели этого заболевания у животных. Проявляется ПЭ после 20, чаще 34, недель беременности в виде артериальной гипертензии, протеинурии, отеков, жалоб на головную боль и/или нарушения зрения, боли в эпигастрии и/или правом подреберье, тошноту или рвоту [1, 2]. Однако эти признаки не являются специфичными.

Отсутствие методов ранней диагностики ПЭ стимулирует поисковые исследования — для проведения мониторинга с целью выявления женщин с риском развития этой патологии, что позволило бы вовремя принять соответствующие профилактические превентивные меры [1, 6]. Существенным шагом в таких разработках явилось

Сокращения: ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография; ПЭ — преэклампсия; ЖК — жирнокислотные остатки.

Автор для связи: (эл. почта: torti@mail.ru).

развитие в последние годы чрезвычайно чувствительных МС методов, дающих возможность одновременного определения в плазме крови многих веществ различной природы, в частности — относительно низкомолекулярных метаболитов (с молекулярной массой менее 3000 Да).

Одной из биологически значимых групп метаболитов являются липиды различных классов, что инициировало развитие отдельного направления таких метаболомных исследований — липидомики. В последнее десятилетие этот подход был применен для целого ряда заболеваний (“клиническая липидомика”), сопряженных так или иначе с липидным обменом. Это коснулось и ПЭ, так как одним из важных предрасполагающих к ней фактором является тучность [7–9], свидетельствующая о вовлеченности липидов в ее патогенез. Существенное увеличение информативности такого анализа по сравнению с традиционными липидными показателями обусловлено высоким разнообразием отдельных молекулярных видов липидов. Это связано со строением липидных молекул, включающих до 4-х жирнокислотных (ЖК) остатков различной длины цепи и степени насыщенности в различных сочетаниях и комбинациях. Такие различия определяют их индивидуальные биологические свойства, например, подверженность ферментативным реакциям, которые не отражаются при оценке только общих классов липидов плазмы. Недостаточность информации о механизмах, патогенетическом значении и возможной диагностической ценности изменений липидов плазмы при ПЭ, наряду с развитием современного МС подхода к их анализу [10–13], обусловили серию липидомных исследований плазмы при ПЭ. В этой связи полагают, что ожидаемая от применения липидомики информация об отдельных молекулярных видах липидов может выявить информативные биомаркеры ПЭ на ранних этапах развития [5, 6]. При этом, в связи с водонерастворимостью липидов, методической особенностью липидомного (в отличие от общего метаболомного) анализа является использование не цельной плазмы, а ее экстракта органическими растворителями с последующим МС анализом [10–13]. Темой настоящего обзора явилось рассмотрение опубликованных в последние годы работ по липидомным исследованиям плазмы крови при риске развития ПЭ.

ЛИПИДОМНЫЙ АНАЛИЗ ПЛАЗМЫ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Впервые липидомный анализ был проведен у 199 беременных женщин в 2010 году как часть общего метаболомного исследования, Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) Study, в двух центрах Новой Зеландии [14]. В целом обследовали более 1500 женщин на небольших сроках бере-

менности (14–16 недель), из которых у 4.2% развилась впоследствии ПЭ. С помощью МС в сочетании с ВЭЖХ и последующего мультивариантного сравнительного анализа в плазме последних было идентифицировано 14 метаболитов, в том числе 7 липидных, отличающихся по уровню от такового при нормальной беременности. В качестве критерия их частоты использовали соотношение частоты случаев в сравниваемых группах, называемое “отношением шансов” (OR, odd ratio). Данные по двум центрам приведены в табл. 1. Некоторые различия между ними авторы связывают с разным числом обследованных.

Достоверным оказалось повышение при ПЭ уровня трех из приведенных в табл. 1 липидов — двух видов диглицеридов (содержащих или два остатка линолевой кислоты, C18:2, или олеиновую и арахидоновую ЖК, C16:1 и C20:4) и сфингозин-1-фосфата. Ввиду высокой биологической активности последнего [15] его повышение при ПЭ может быть вовлечено в цепь реакций патогенеза этого заболевания. Авторы [14] отмечают перспективность метаболомных исследований (включая и липидом) для исследования нарушений при ПЭ.

В работе [16] у 20 женщин с ПЭ и 20 в контроле было проведено исследование 49 различных метаболитов, включая 21 вид липидов. Исследование выполнялось с использованием ВЭЖХ-МС анализа с детекцией в режимах положительных и отрицательных ионов. Показано некоторое повышение при ПЭ уровня пальмитиновой и олеиновой кислот, а также ряда лизофосфолипидов, из которых после статистической обработки достоверным осталось только возрастание липида, обозначенного как “PC(14:0/00)”. Судя по молекулярной массе (453.3), это лизофосфатидилхоллин, содержащий миристиновую кислоту. Возрастание данного липида, сопряженное с увеличением количества пролина и его конъюгата с бетаином, авторы трактуют как возможный показатель дисрегуляции при ПЭ [16].

Первое исследование, направленное специально на липидомный анализ при ПЭ, было проведено в Бразилии в 2012 г. De Oliveira с соавт [17]. Анализировали липидом плазмы крови у 8 женщин с ранней ПЭ (до 34 недель беременности) в сравнении с 8 женщинами с нормально протекающей беременностью. Традиционный анализ липидных и липопротеиновых показателей плазмы не выявил различий между группами обследованных. МС анализ липидного экстракта (MALDI-MS), проведенный в режиме положительных ионов, показал пики 1290 ионов, идентификацию которых — по величинам отношений массы к заряду (m/z) — осуществляли, как и в ряде других липидомных исследований [10, 11], по базе данных Lipid Database Search (<http://www.lipidmaps.org>). Для идентификации и анализа вариабельности

Таблица 1. Молекулярные виды липидов с различной степенью повышения уровня в плазме у женщин с развившейся впоследствии преэклампсией (из работы [14])

Липид*	1-ый центр (Auckland) (n = 120)		2-ой центр (Adelaide) (n = 79)	
	p	OR**	p	OR*
Деканоил-карнитин (C10:0)	0.007	3.1	0.624	1.6
Олеиновая кислота (C18:1)	0.007	3.1	0.276	2.0
Докозагексаеновая кислота (C22:6)	0.01	5.6	0.204	2.8
Диглицерид с C16:1 и C20:4 (пальмитолеиновой и арахидоновой кислотами соответственно)	0.01	3.0	0.035	2.8
Диглицерид с двумя остатками линолевой кислоты (C18:2)	0.05	2.2	0.007	5.6
Сфингозин 1-фосфат	0.01	3.3	0.037	4.2
Сфинганин 1-фосфат	0.03	2.6	0.939	1.8

* В скобках после названия липида указано количество атомов углерода (C) в цепи и, после двоеточия – число в ней двойных связей.

** OR (отношение шансов) – статистический термин, оценивающий отношение количества случаев изменения к количеству случаев его отсутствия; p достоверность различий.

Таблица 2. Основные молекулярные виды липидов, для которых наблюдался повышенный уровень в плазме при преэклампсии, по данным липидомного масс-спектрометрического анализа* (по [17] с изменениями)

m/z**	Формула	Идентифицированный липид	Класс липидов
722.49	C ₄₀ H ₆₉ NO ₈ P	Диацилглицерофосфосерин	Фосфатидилсерин
745.53	C ₄₁ H ₇₈ O ₉ P	1-Алкенил,2-ацил-глицеро-фосфо-глицерин	Фосфатидилглицерин
746.50	C ₄₃ H ₇₀ O ₁₀	Гликозилдиацилглицерин	Гликозилдиглицерид
757.60	C ₄₃ H ₈₄ NO ₇ P	1-Алкил,2-ацил-глицерофосфо-холин	Фосфатидилхолин
770.59	C ₄₄ H ₈₃ O ₈ P	Диацилглицерофосфат	Диглицерид фосфат***
772.62	C ₄₄ H ₈₅ O ₈ P	Диацилглицерофосфат	Диглицерид фосфат***
776.62	C ₄₃ H ₈₅ O ₉ P	1-Алкил,2-ацил-глицеро-фосфо-глицерин	Фосфатидилглицерин
796.61	C ₄₇ H ₇₂ O ₁₀	Гликозилдиацилглицерин	Гликозилдиглицерид
798.61	C ₄₆ H ₈₇ O ₈ P	Диацилглицерофосфат	Диглицерид фосфат***
802.60	C ₄₅ H ₈₇ O ₉ P	1-Алкенил,2-ацил-глицеро-фосфо-глицерин	Фосфатидилглицерин
810.59	C ₄₅ H ₇₉ O ₁₀ P	Диацилглицерофосфоглицерин	Фосфатидилглицерин
812.59	C ₄₆ H ₈₅ O ₉ P	1-Алкил,2-ацил-глицеро-фосфо-глицерин	Фосфатидилглицерин

* Анализировали плазму 8 женщин с ПЭ и 8 женщин с нормально протекающей беременностью.

** Отношение массы молекулы к заряду.

*** По традиционной классификации фосфатидная кислота.

пиков с величинами m/z в пределах до 820 использовали U-тест Манна–Уитни (Mann–Whitney U test).

В табл. 2 приведены 12 найденных авторами [17] основных видов липидов с более высоким уровнем в плазме у женщин с ПЭ по сравнению с контролем.

Среди них отмечают 5 молекулярных видов фосфатидилглицеринов, с небольшими различиями по молекулярному весу и, соответственно, отношению m/z – 745, 776, 802, 810 и 812, обуслов-

ленными разными входящими в состав молекулы цепями ЖК. Другими повышенными при ПЭ липидами оказались фосфаты диглицеридов (называемые чаще фосфатидной кислотой). При этом, первые два их пика (с m/z 770 и 772) отличались друг от друга только числом атомов водорода – C₄₄H₈₃O₈P и C₄₄H₈₅O₈P (что говорит о присутствии одной двойной связи в первом из них). В третьем пике диглицерид фосфата (C₄₆H₈₇O₈P) на два атома углерода больше, т.е. одна из его углеродных цепей содержит две дополнительные ме-

тиленовые группы (CH_2). Авторы отмечают при ПЭ выраженное повышение двух пиков гликозилдиглицеридов (с m/z 746 и 796), а также фосфатидилсерина с m/z 722 (без указания входящих в них ЖК). Однако по сравнению с другими липидными исследованиями [14, 18] в данной работе отсутствует информация о расшифровке различий в наборе ЖК, определяющих указанные различия величин m/z . Кроме того, не представлена обработка пиков более крупных липидных молекул, с величинами m/z более 820, показавших отличия на представленных в работе [17] масс-спектрах плазмы больных с ПЭ и здоровых лиц.

Авторы предполагают, что выявленные ими различия обусловлены нарушениями липидного метаболизма, отмечая, однако, что пока трудно утверждать их связь с механизмом развития ПЭ [17]. Например, некоторые из этих липидов могут служить эндогенными лигандами, определяющими клеточные ответы через различные сигнальные пути. На основании полученных данных авторы считают, что липидомный анализ (названный ими, из-за малого количества требуемой крови, “отпечатком пальцев”) может идентифицировать возможные биомаркеры ПЭ. В связи с этим они упоминают ди(гептадеканойл)-эйкозаноил-глицерин, обнаруженный ранее L. Kenny с соавт. [14] (хотя и не отмеченный ими) – уровень которого был снижен при ПЭ в одном из центров-участников исследования. Однако это утверждение [17], как и сама идентификация этого липида [14], вызывают сомнения – из-за присутствия в одной молекуле двух цепей несвойственной липидам организма ЖК с нечетным числом атомов углерода, C_{17} [18, 19]. В целом, анализируя результаты данного исследования [17], как первого специального липидомного анализа при ПЭ, можно сказать, что его реальная значимость может быть выше, чем это указано авторами. По-видимому, из-за методических трудностей на тот момент, вне поля зрения авторов оказались различия в уровнях неидентифицированных пиков липидов, которые могут быть проанализированы в дальнейшем.

В последующей работе той же группы авторов [20] было проведено МС исследование липидов плазмы и плаценты у 10 женщин с ПЭ (по сравнению с нормальной беременностью), в широком интервале значений m/z – от 600 до 1200 (табл. 3). Наиболее выраженным при ПЭ оказалось возрастание в плазме уровня фосфатидилсерина (по более современной, но еще не вошедшей в практику номенклатуре и терминологии [21], глицерофосфосерина), более чем в 3 раза по сравнению с контролем (52.3 против 15.5%). Однако данные приводятся без указания ацильных групп, содержащихся в фосфатидилсерине. Увеличение уровня данного липида при ПЭ также было обна-

ружено и в ткани плаценты, что авторы связывают с рядом метаболических нарушений – апоптозом, коагуляцией, окислительным стрессом [20]. Показано также возрастание процента глицерофосфохолина (фосфатидилхолина) от 0.41 до 9.47%. В тоже время данные по соотношению уровней этих фосфолипидов (даже в контроле) вызывают сомнения – из-за резкого несоответствия с данными обширной литературы по составу фосфолипидов плазмы крови, где, как известно, преобладающим (>70%) является фосфатидилхолин. Фосфатидилсерин же относится к минорным компонентам и его уровень более чем в 20 раз ниже (около 1%) [19, 22]. Можно предположить, что это различие в работе [20] обусловлено выбранной авторами точкой отсчета – результаты даны в процентах, но не указано, от чего. По всей вероятности, за 100% были приняты только анализируемые и идентифицируемые авторами компоненты, а остальные – основные содержащиеся в плазме, преобладающие холин-содержащие фосфолипиды (фосфатидилхолин и сфингомиелин) остались “за кадром”. Тем не менее, показанное авторами 3х-кратное возрастание в плазме уровня фосфатидилсерина при ПЭ [20] (табл. 3) является достоверным, указывая на возможное участие этого фосфолипида в свойственных ПЭ нарушениях, с вероятностью возможного внимания к нему как к потенциальному биомаркеру. Необходимость более углубленных исследований подчеркивается и самими авторами [20].

В последующей работе по липидному исследованию плазмы при ПЭ [6] о фосфатидилсерине не упоминается – что может быть связано с другими условиями МС анализа. В качестве внутренних стандартов в работе использовали ЖК, холестерин и его эфиры, фосфатидилхолин и триглицерид. Авторы проводили два последовательных исследования в общей сложности у 136 женщин на 12–14 неделях беременности, из которых почти у половины впоследствии развилась ПЭ. Были выбраны 23 молекулярных вида липидов с разной степенью достоверности различий (при $0.1 > P > 0.001$) по уровню в двух группах. Из всех приведенных авторами нами были выбраны и представлены в табл. 4 те виды липидов, для которых критерий достоверности (P) был менее или равен 0.05.

Как видно из табл. 4, при ПЭ для трех видов липидов, включая окисленные производные глицерофосфохолина (фосфатидилхолина) и холестерина, наблюдалось повышение уровня в плазме, а для семи, в основном некоторых видов триглицеридов – его снижение [6]. Авторы предполагают, что повышение уровня фосфатидилхолинов в плазме при ПЭ может служить указанием на начало лизиса и разрушения клеток плаценты, с высвобождением этих фосфолипидов как основных мембранных компонентов. Более высокий уровень окисленных фосфатидилхо-

Таблица 3. Основные классы липидов плазмы, различающиеся, согласно работе [20]*, по уровню в плазме крови больных с преэклампсией и при нормальной беременности

Класс липидов	Процентное содержание (%)		<i>p</i>
	контроль (<i>n</i> = 10)	преэклампсия (<i>n</i> = 10)	
Фосфатидилхолин	0.41	9.47	<0.0001
Фосфатидилэтаноламин	77.38	24.03	<0.0001
Фосфатидилсерин	15.53	52.30	<0.0001
Фосфатидилглицерин	3.14	0.90	<0.003
Фосфатидилинозит	0.62	0.13	Не достоверно
Триглицериды	0.22	0.16	Не достоверно
Сфингомиелин	0.00	0.37	<0.0001
Нейтральные гликофинголипиды	0.00	1.72	<0.0001
Стерины	0.31	0.03	<0.0001
Конъюгаты стеринов	0.00	0.65	<0.0002
Эфиры жирных кислот	0.55	0.24	Не достоверно

* Указано, что "результаты выражены в процентах".

Таблица 4. Индивидуальные виды липидов плазмы крови при преэклампсии, статистически достоверно* отличающиеся по уровню от таковых в контроле (по [6] с изменениями)

<i>m/z</i>	Аддукты при МС анализе	<i>P</i>	Класс липидов	Предполагаемый молекулярный вид	Основные фрагменты
Повышение при преэклампсии:					
383.3		0.05	Окисленный холестерин	–	–
784.6	+H ⁺	0.05	Глицерофосфохолин	ФХ 36:3	18:1 и 18:2
798.6	+H ⁺	0.03	Окисленный глицерофосфо-холин	ФХ 36:4:+ОН	16:0 и 20:4 + ОН
Снижение при преэклампсии:					
445.4	+H ⁺	0.05	Производное холестерина	–	–
714.6	+NH ₄ ⁺	0.009	Эфир холестерина	С22:6 эфир холестерина	–
916.8	+NH ₄ ⁺	0.01	Окисленные триглицериды	–	ООО-эпоксиды
920.7	+NH ₄ ⁺	0.009	Триглицериды	ТГ 56:8	16:0, 18:2 и 22:6
954.8	+NH ₄ ⁺	0.01	Триглицериды	–	–
956.8	+NH ₄ ⁺	0.004	Триглицериды	–	–
958.8	+NH ₄ ⁺	0.005	Триглицериды	–	–

* $P \leq 0.05$; сокращения: ФХ – фосфатидилхолины, ТГ – триглицериды; в обозначении вида первая цифра – общее число атомов С в молекуле, после двоеточия – число двойных связей.

лина и холестерина связывают с ишемией сосудов плаценты, усиливающейся из-за активации свободно-радикальных окислительных процессов [23]. Несколько видов липидов присутствовали в плазме при ПЭ в меньших количествах, чем в контроле (табл. 4), что может быть сопряжено с большей активностью ряда липолитических ферментов [24].

АНАЛИЗ СФИНГОЛИПИДОМА ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Множественные биологические функции сфинголипидов [25] дают основание полагать возможное участие некоторых из них в нарушениях, свойственных ПЭ. Charkiewicz с соавт. [26] определяли с использованием ВЭЖХ-МС концентрации 11 видов сфинголипидов, включая цера-

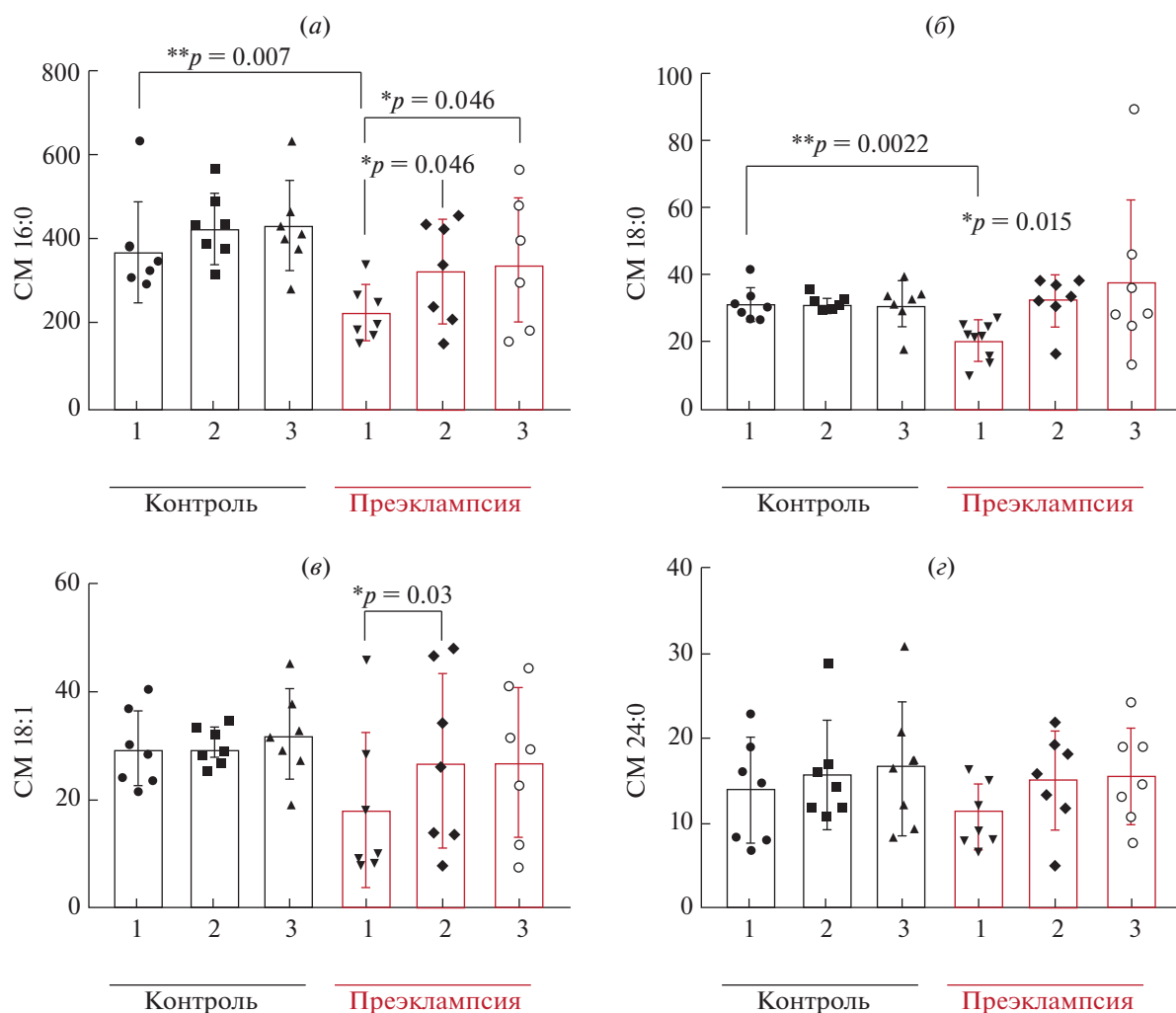


Рис. 1. Концентрация молекулярных видов сфингомиелинов (СМ) в плазме женщин с преэклампсией и в контроле на трех гестационных сроках (I, II и III триместры – соответственно, 11–14, 22–24 и 32–36 недель), в нмоль/мл (*a–г* – виды сфингомиелинов: *a* – СМ 16:0, *б* – СМ 18:0, *в* – СМ 18:1, *г* – СМ 24:0) (по [44] с изменениями).

миды, в плазме и клетках крови у 57 женщин на 25–40 неделях беременности. В образцах плазмы при ПЭ показано возрастание 6 молекулярных видов церамидов, с ЖК от С16 до С24, включая две мононенасыщенные (18:1 и 24:1), а также сфингомиелина и сфингозин-фосфата. На основании отсутствия изменений этих липидов в клетках крови при ПЭ авторы делают вывод, что сфинголипиды секретируются в плазму из плаценты, как следствие ее аномального развития [26].

В другой работе [27] оценивали динамику уровней сфинголипидов в процессе развития беременности в трех ее последовательных периодах (триместрах) у 7 женщин в каждой группе (ПЭ и контроль). При ПЭ во 2-ом триместре (по сравнению с 1-ым), существенно снижался дигидросфингозин-фосфат что, по мнению авторов, может вносить вклад в снижение эндотелиального барьера. Уровень минорного церамида с С14:0 в 1-ом три-

местре был ниже, чем в контроле. Основные церамиды (с кислотами 16:0 и 24:0) проявляли тенденцию к повышению в процессе гестации у всех беременных. Наибольшие различия между ПЭ и контролем были обнаружены в уровнях сфингомиелинов с разными ЖК и в характере их динамики (рис. 1), особенно на ранних сроках беременности. В плазме женщин с ПЭ в 1-ом триместре обнаружено сниженное (почти вдвое) содержание всех сфингомиелинов (СМ), особенно с пальмитиновой и олеиновой ЖК (СМ 16:0 и СМ 18:1), по сравнению с уровнем при нормальной беременности (рис. 1*a* и 1*в*). Для СМ 18:1 (рис. 1*в*) эти различия к 2-ому триместру сглаживались – то есть, его уровень, сниженный при ПЭ, постепенно возрастал, приближаясь к значению в контроле (неизменному при гестации). Уровень СМ с 16:0 тоже несколько увеличивался, однако не достигая контрольных значений (рис. 1*a*).

Авторы, как и в других работах [6, 14, 17, 20, 26], пытаются связать выявленные изменения с возможными метаболическими нарушениями и предлагают использовать обнаруженные в 1-ом триместре различия в уровнях сфинголипидов — особенно последующее возрастание сфингомиелина ко 2-ому триместру — в качестве возможных предиктивных критериев риска развития ПЭ [27].

Таким образом, подводя итог рассмотрению относительно небольшого числа работ по липидному анализу плазмы при ПЭ — меньшего, чем для ряда других заболеваний [10, 12, 18] — приходится отметить, что на настоящий момент еще не выработано четких информативных липидных маркеров этого состояния, так как данные различных работ отличаются друг от друга. Помимо методических различий в разных лабораториях — условий масс-спектрометрии, иногда в сочетании с ВЭЖХ, разных режимов ионизации и детектирования образующихся ионов, использования внутренних стандартов — результаты, согласно данным [27], могут зависеть и от срока гестации. Тем не менее, выявляемая большинством авторов высокая достоверность различий липидома при ПЭ по сравнению с плазмой при нормальной беременности, на довольно большом числе случаев (например, более чем у 60 больных ПЭ в работе [6], или у 120 в [14]) не позволяет сомневаться в существовании его специфических особенностей, однако обнаруживаемые при этом различающиеся показатели рассматривают пока только как “кандидаты в биомаркеры”.

ЛИПИДНЫЕ “КАНДИДАТЫ В БИОМАРКЕРЫ” ПРЕЭКЛАМПСИИ

Из рассмотренных выше данных наиболее вероятными “кандидатами” можно считать на сегодняшний день те, повышение уровня которых выявлялось в более, чем одной работе. Это:

- 1) сфингозин-фосфат [14, 26];
- 2) диглицериды или диглицерид-фосфаты, с двумя цепями линолевой кислоты и сочетанием пальмитолеиновой и арахидоновой [14] или с общими формулами $C_{44}H_{83}O_8P$ и $C_{44}H_{85}O_8P$ [17], куда, в свою очередь, могут входить несколько молекулярных видов; и,
- 3) фосфатидилсерины — суммарные [20] или отдельные их виды с общей формулой $C_{40}H_{69}NO_8P$ [17].

Возможно, что детекция некоторых из них, обнаруженных L. Kenny с соавт. [14] — сфингозин-фосфата и двух видов диглицеридов — входит, в комбинации с другими метаболическими показателями, в разработанный на основании работ этой лаборатории диагностический набор PrePsia™ V1.0 (<http://www.fp7-improved.eu/tags/prepsia>), об использовании которого и определяемых при этом

показателях пока еще не сообщается. Интересным, на наш взгляд, представляется выявление в плазме при ПЭ дефицита сфингомиелина, особенно с пальмитиновой кислотой, в первом триместре беременности с последующим его возрастанием [27].

Перспективность использования липидома плазмы как части метаболомных исследований с целью обнаружения биомаркеров ПЭ отмечается многими исследователями [5, 6, 14, 16, 17, 20]. В то же время для реализации возможности использования такого чувствительного и информативного метода как липидомный анализ необходимым условием считают — как и для других липидомных исследований — его строгую стандартизацию [10, 13, 18], с последующим проведением исследований на большем количестве пациентов [5, 6].

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ghulmiyyah L., Sibai B.* // *Semin. Perinatol.* 2012. V. 36(1). P. 56–59.
2. *Шалина Р.И., Михалева Л.М., Симухина М.А., Коноплянников А.Г., Штабницкий А.М. Симухина, М.А.* // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2017. Т. 16(6), С. 16–23.
3. *Burton G.J., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E.* // *Reproduction.* 2009. V. 138(6). P. 895–902.
4. *De Kat A.C., Hirst J., Woodward M., Kennedy S., Peters S.A.* // *Pregnancy Hypertens.* 2019. V. 16. P. 48–66.
5. *Wojcik-Baszko D., Charkiewicz K., Laudanski P.* // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018. V. 139. P. 19–23.
6. *Anand S., Young S., Esplin M., Peaden B., Tolley H.D., Porter T.F., Varner M.W., D’Alton M.E., Jackson B.J., Graves S.W.* // *J. Lipid Res.* 2016. V. 57. P. 687–696.
7. *Paré E., Parry S., McElrath T.F., Pucci D., Newton A., Lim K.H.* // *Obstet. Gynecol.* 2014. V. 124(4). P. 763–770.
8. *Bodnar L.M., Ness R.B., Markovic N., Roberts J.M.* // *Ann. Epidemiol.* 2005. V. 15(7). P. 475–482.

9. *Frederick O., Rudra C.B., Miller R.S., Foster J.C., Williams M.A.* // *Epidemiology*. 2006. V. 17(4). P. 428–434.
10. *Торховская Т.И., Захарова Т.С., Короткевич Е.И., Ипатова О.М., Маркин С.С.* // *Биоорг. химия*. 2019. Т. 45(5). С. 1–14. [*Torkhovskaya T.I., Zakharova T.S., Korotkevich E.I., Ipatova O.M., Markin S.S.* // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2019. V. 45(5). P. 335–346.]
11. *Quehenberger O., Dennis E.A.* // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 365(19). P. 1812–1823.
12. *Лохов П.Г., Маслов Д.Л., Балашова Е.Е., Трифонова О.П., Медведева Н.В., Торховская Т.И., Ипатова О.М., Арчаков А.И., Мальшев П.П., Кухарчук В.В., Шестакова Е.А., Шестакова М.В., Дедов, И.И.* // *Биомед. химия*. 2015. Т. 61(1). С. 7–18.
13. *Wang J., Wang C., Han X.* // *Anal. Chim. Acta.* 2019. V. 1061. P. 28–41.
14. *Kenny L.C., Broadhurst D.I., Dunn W., Brown M., North R.A., McCowan L., Roberts C., Cooper G.J., Kell D.B., Baker P.N.* // *Hypertension*. 2010. V. 56. P. 741–749.
15. *Li N, Zhang F.* // *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2016. V. 21. P. 1296–1313.
16. *Chen T., He P., Tan Y., Xu D.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. V. 485(1). P. 119–125.
17. *De Oliveira L., Camara N.O., Bonetti T., Lo Turco E.G., Bertolla R.P., Moron A.F., Sass N., Da Silva I.D.* // *Clin. Biochem.* 2012. V. 45. P. 852–855.
18. *Hyötyläinen T., Orešič M.* // *Anal. Bioanal. Chem.* 2015. V. 407(17). P. 4973–4993.
19. *Nelson G.J.* (Ed.) // *Blood Lipids and Lipoproteins: Quantitation, Composition, and Metabolism*. Wiley-Interscience, New York, 1972. p. 980.
20. *Korkes H.A., Sass N., Moron A.F., Câmara N.O., Bonetti T., Cerdeira A.S., Da Silva I.D., De Oliveira L.* // *PLoS One*. 2014. V. 9(10). e110747.
21. *Fahy E., Subramaniam S., Murphy R.C., Nishijima M., Raetz C.R., Shimizu T., Spener F., van Meer G., Wakelam M.J., Dennis E.A.* // *J. Lipid Res.* 2009. V. 50 (Suppl). P. S9–S14.
22. *Маркин С.М. Ольбинская Л.И., Торховская Т.И.* // *Фосфолипидная терапия атеросклероза*. М.: Белый ветер, 2016. 194 с.
23. *Алесенко А.В., Лебедев А.Т., Курочкин И.Н.* // *Биомед. химия*. 2018. Т. 64(6). С. 487–495.
24. *Jarvie E., Hauguel-de-Mouzon S., Nelson S.M., Sattar N., Catalano P.M., Freeman D.J.* // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2010. V. 119(3). P. 123–129.
25. *Clausen T., Djurovic S., Henriksen T.* // *BJOG*. 2001. V. 108(10). P. 1081–1087.
26. *Charkiewicz K., Goscik J., Blachnio-Zabielska A., Raba G., Sakowicz A., Kalinka J., Chabowski A, Laudanski P.* // *PLoS One*. 2017. V. 12(5). e0177601.
27. *Dobierzewska A., Soman S., Illanes S.E., Morris A.J.* // *PLoS One*. 2017. V. 12(4). e0175118.

Blood Plasma Lipidome: Opportunities in the Early Diagnostics of Preeclampsia

**T. I. Torkhovskaya*^{*, **}, T. S. Zakharova*, E. I. Korotkevich*,
N. K. Kasum-zade***, R. I. Shalina***, and S. S. Markin***

[#] Phone: +7 (499) 248-40-08; e-mail: torti@mail.ru

**Institute of Biomedical Chemistry, ul. Pogodinskaya 10, Moscow, 119121 Russia*

***Scientific Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, ul. Malaya Pirogovskaya 1A, Moscow, 119435 Russia*

****Pirogov Russian National Research Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997 Russia*

Blood plasma lipidome analysis – mass spectrometry assessment of molecular molecular species of lipids, some times with combination with high effective liquid chromatography – occupies an increasing place in research aimed at identifying new informative biomarkers of diseases. The review highlights studies of the application of this approach to preeclampsia (PE) – the distributed (nearly 5%) abnormal pregnancy development that results often in maternal and fetal mortality. The absence of timely detecting biomarkers and of clear understanding about its pathogenesis determines the active research in this area. Increased levels of a number of various lipids in PE plasma were found in various studies – several ceramides species, a number of individual phospholipids (phosphatidylglycerols, oxidized phosphatidylcholine, lysophosphatidylcholine with C14:0). There are two lipid classes, for which data of two independent studies have shown the increase in plasma in PE – these are some phosphatidylserine and diglyceride species as well as sphingosin-1-phosphate. Differences in the dynamics of change of sphingomyeline level are reported, particularly with C16:0, that appeared to be decreased in first pregnancy trimester with subsequent growth only in PE patients. Development of standard conditions for MS analysis – sample preparation, conditions of ionization and ions detection modes – is thought to allow, in combination with other metabolomics approaches, to get additional information on the pathogenesis of PE and to identify new informative biomarkers.

Keywords: lipidomics, molecular lipid species, biomarkers, plasma lipid classes, preeclampsia