

МЕТОДИКИ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА И ИХ РОЛЬ В ДИАГНОСТИКЕ АКУШЕРСКОЙ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

© Н.Г. Сазонова, Т.А. Макаренко, Р.Я. Оловянникова, В.А. Кутяков, А.Б. Салмина

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава Российской Федерации, Красноярск

Для цитирования: Сазонова Н.Г., Макаренко Т.А., Оловянникова Р.Я., и др. Методики протеомного анализа и их роль в диагностике акушерской и гинекологической патологии // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 1. — С. 69–82. <https://doi.org/10.17816/JOWD68169-82>

Поступила: 27.11.2018

Одобрена: 10.01.2019

Принята: 11.02.2019

■ В статье представлены современные данные литературы о протеомном профилировании и роли протеомных технологий в диагностике различной акушерской и гинекологической патологии. Протеомный анализ является перспективным методом исследования, так как позволяет провести глобальное изучение экспрессии белков и ее регуляции в биологических системах организма, что открывает качественно новые возможности для более углубленного и детального изучения этиологии и патогенеза, а также своевременной диагностики и лечения акушерской и гинекологической патологии.

■ **Ключевые слова:** протеомика; протеомные технологии; акушерские осложнения; гинекологические заболевания; эндометриоз; преэклампсия.

PROTEOMIC ANALYSIS METHODS AND THEIR ROLE IN THE DIAGNOSIS OF OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL PATHOLOGY

© N.G. Sazonova, T.A. Makarenko, R.Ya. Olovyannikova, V.A. Kutyaakov, A.B. Salmina

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

For citation: Sazonova NG, Makarenko TA, Olovyannikova RYa, et al. Proteomic analysis methods and their role in the diagnosis of obstetric and gynecological pathology. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(1):69-82. <https://doi.org/10.17816/JOWD68169-82>

Received: November 27, 2018

Revised: January 10, 2019

Accepted: February 11, 2019

■ The article presents current literature on proteomic profiling and the role of proteomic technologies in the diagnosis of various obstetric and gynecological diseases. Proteomic analysis is a promising research method, as it allows for a comprehensive study of protein expression and its regulation in the biological systems, which opens up new opportunities for a more in-depth and detailed study of the etiology and pathogenesis, as well as timely diagnosis and treatment of obstetric and gynecological pathology.

■ **Keywords:** proteomics; proteomic technologies; obstetric complications; gynecological diseases; endometriosis; preeclampsia.

Сохранение репродуктивного здоровья женщин является одной из приоритетных задач здравоохранения, поэтому ранняя диагностика и лечение акушерско-гинекологических заболеваний способствуют реализации репродуктивного потенциала и рождению здорового потомства.

В структуре гинекологической патологии преобладают воспалительные заболевания женских половых органов (35 %), на втором месте

находится невоспалительная патология (21 %), на долю доброкачественных новообразований половой сферы и нарушений менструальной функции приходится по 17 и 7 % соответственно [1].

Одним из наиболее перспективных направлений в диагностике акушерских осложнений и гинекологических заболеваний в настоящее время являются протеомные технологии, отличающиеся высокой чувствительностью и спе-

цифичностью [2–4]. По данным литературных источников, протеомные исследования проводятся в различных областях клинической медицины: в кардиологии [5], неврологии, эндокринологии, дерматологии и венерологии [6], офтальмологии, в изучении аутоиммунных заболеваний, онкологии, акушерстве и гинекологии и др. [7–10].

Протеомика — это наука, изучающая белковый состав биологических объектов, а также структурно-функциональные свойства белковых молекул. Ее задача состоит в идентификации и количественном определении совокупных индивидуальных белков, которые содержатся в биологических образцах (сыворотка/плазма крови, спинномозговая жидкость, моча, биоптаты ткани). Совокупность всех белков организма носит название «протеом» [11].

Развитие клинической протеомики связано с внедрением в клиническую практику и использованием различных высокотехнологичных методов исследования: иммуноблоттинга, иммуноферментного анализа (ELISA), двумерного гель-электрофореза (2DE), дифференциального электрофореза в геле (DIGE), полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (или количественной ПЦР), времяпролетной масс-спектрометрии (МС) с усиленной поверхностной лазерной десорбцией/ионизацией (SELDI-TOF-MS), времяпролетной МС с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF-MS), многомерной высокоэффективной жидкостной хроматографии — тандемной МС (LC-MS/MS) [12].

Одним из наиболее перспективных методов идентификации белков является МС [11]. Эта методика основана на ионизации молекул, обычно сопровождающейся их распадом, и анализе всей совокупности образующихся ионов путем разделения их в электрическом и/или магнитном поле в соответствии с массовым числом — отношением массы (m) к заряду (z) [13, 14]. Ионы генерируются при потере или получении заряда нейтральными частицами. После образования ионы направляются в анализатор массы, где разделяются соответственно своему m/z и в конечном счете детектируются [15]. В детекторе ионный ток преобразуется в электрический сигнал, который усиливается и регистрируется. Регистрирующее устройство показывает зависимость интенсивности сигнала от массового числа, то есть масс-спектр.

Таким образом, МС белков позволяет установить количественный и качественный

состав в исследуемом образце, будь то очищенный и выделенный белок или клеточный лизат. В клинической практике установление новых протеомных биомаркеров может помочь в разработке скрининговых методов для ранней диагностики заболеваний [15], в том числе и гинекологических. Однако обнаружение протеомных биомаркеров представляет собой трудную задачу, и это, главным образом, связано с различной природой используемых образцов (сыворотка, плазма крови, моча, биоптаты ткани). Все эти образцы в изобилии содержат белки, что отражает их биологическую активность [16].

Сыворотка крови является распространенным, но в то же время сложным объектом для исследования методами МС, так как содержит значительное количество высокомолекулярных белков, солей и липидов [2], масс-спектры которых могут интерферировать со спектрами анализируемых пептидов и искажать протеомный анализ. При проведении МС-исследования особые требования предъявляют к пробоподготовке биологического образца [2, 8].

Таким образом, протеомный анализ биологического образца включает в себя ряд последовательно реализуемых этапов: сбор материала, пробоподготовку образцов, разделение белковых фрагментов (пептидов) изучаемого объекта, их детекцию и идентификацию белков [17].

Распространенность использования плазмы (сыворотки) крови для диагностики различных заболеваний человека обусловлена главным образом тем обстоятельством, что она наиболее полно представляет фенотип человека, его состояние в конкретный момент времени. Еще одно немаловажное достоинство плазмы (сыворотки) крови — ее доступность, поскольку она является наиболее распространенным в медицинской практике первичным клиническим образцом. Предполагается, что изменения пептидно-белковых комплексов в исследуемых образцах крови могут отражать реальные колебания концентраций белков и пептидов, напрямую ассоциированных с заболеванием [2, 3].

Однако широкий динамический диапазон концентраций белков и преобладание в плазме высокопредставленных белков создают трудности для анализа и идентификации низкопредставленных белков [8, 12]. При изучении изменений протеома плазмы сначала необходимо найти способ отделить незначимые

белки, что может представлять определенную трудность [8, 11]. И тем не менее малая инвазивность, низкая стоимость и простота сбора и обработки образцов делают биологические жидкости более привлекательным вариантом в исследовании биомаркеров [8, 16].

В качестве альтернативы для поиска белковых маркеров применяют образцы ткани [12]. Считается, что биоптат ткани может более точно отражать процесс заболевания [16]. Однако, несмотря на относительно простой способ получения, биомаркеры, найденные

в ткани, в отличие от маркеров биологических жидкостей, трудно использовать для рутинного клинического теста. Кроме того, в протеомах тканей преобладают структурные клеточные белки, которые должны быть удалены еще до анализа. Таким образом, для успешного протеомного анализа тканей репродуктивной системы женщины требуются тщательный выбор образца и соответствующая пробоподготовка [12].

Моча также широко применяется для протеомного анализа [18–20]. В настоящее время

Таблица 1 / Table 1

Протеомные маркеры при некоторых акушерских осложнениях и гинекологической патологии
Proteomic markers in some obstetric complications and gynecological pathology

Патология	Маркеры	Источники литературы
Эндометриоз различных локализаций	Аполипопротеин А-IV, глобулин, связывающий половые гормоны, компоненты системы комплемента С3 и С4b; виментин, β-актин и β-субъединица АТФ-синтазы; миезин, белок 14-3-3; пероксиредоксин-6; актин, тропомиозин, кератин-10, цитокератин-2; антисинтаксин 5, анти-α-енолаза; цитокератин-19; изоформы комплемента С3, Р-компонент сывороточного амилоида, α1-антитрипсин, кластерин; тропомиозин-3, стоматинподобный протеин-2, тропомодулин-3; сфингомиелин синтаза-1, сфингомиелиназа-3, глюкозилцерамид синтаза; гаптоглобин	[22] [17,23] [17,24] [17,25] [3] [27] [28] [29] [17,30] [21] [4]
Синдром поликистозных яичников и рак яичников	Кальретикулин, фибриноген-γ, супероксиддисмутаза, виментин, малатдегидрогеназа, ламин β2	[32]
Аденокарцинома эндометрия	CCT7, HSPA8, PCBP2, LONP1, PFN1, EEF2	[33]
Рак молочной железы	AHNAK, KRT18, PPIB, SLC1A5, 15-PGDH	[12]
Преэклампсия	Аполипопротеин А1; растворимые формы эндоглина; хлорный внутриклеточный канал-3, транстретин, белок дисульфид изомеразы, пероксиредоксин-2, пероксиредоксин-3, белок теплового шока 70, Cu/Zn-супероксиддисмутаза, актин гамма-1 пропептид, цепь из еноил-коэнзим гидратазы, белок теплового шока gp96; нейрокинин В, серпин-1, альбумин	[41,42] [43] [44] [36]
Послеродовые инфекционно-воспалительные осложнения	Липокалин-1, гликоделин, никотинамид, фосфорибозилтрансферазы	[48]
Синдром поликистозных яичников и преждевременные роды	Пируваткиназы М1/М2, виментин, фруктозобисфосфат альдолаза, белок β1 теплового шока, пероксиредоксин-1, трансферрин	[47]
Синдром поликистозных яичников и преэклампсия	Трансферрин, α-фибриноген, β- и γ-цепи кининогена-1, аннексин-2, пероксиредоксин-2	[45]
Бесплодие	ZP1-ZP4, CD9, BMP15, GDF9, BCL2L10, CHEK1, PTTG1	[35]

Таблица 2 / Table 2

Протеомные маркеры некоторых клеток и тканей в норме и при физиологическом течении беременности
Proteomic markers of some cells and tissues in control and in physiological pregnancy

Норма	Маркеры	Источники литературы
Нормальный ооцит	CYB5R3, FDXR, ACAA2, NLRP5, MFGE8, NPM2, OOEP, ZP1, ZP2, ZP3, ZP4, FKBP4, BSG, SOD1, SKP1, WEE2, CALM2, CUL1, ITPR1, YWHAЕ, YWHAB, YWHAN, YWHAG, YWHAQ, YWHAZ, OOEP, TLE6, NLRP5, NPM2, DNMT1, ECAT1	[35]
Нормальная плацента	Дисферлин, миоферлин; экзоцистный комплекс-8, флотилин-1	[39] [38]
I и III триместры беременности	Белок дисульфид изомеразы, тропомиозин-4 изоформы-2, енолаза-1, 78 kDa глюкозорегулируемый белок, актин-γ1 пропептид, белок теплового шока gp96, α1-антитрипсин, рекомбинантный белок человека EFHD1, тубулин-α1, глутатион s-трансфераза, витамин-D-связывающий белок	[40]
Нормальная маточная труба	Рецепторы прогестерона, мембраносвязанные рецепторы прогестерона компонента-1 и -2, эстрогенсвязанный рецептор гамма, α- и β-цепи ингибина, эндотелиальная синтаза окиси азота, синтаза окиси азота, взаимодействующая с белком, рецептор эпидермального фактора роста PAX8, активины, адренормедуллин (АДМ), прокинетицины (PROK1, PROK2) и их рецепторы (PROKR1, PROKR2), маркеры CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105 и HLA-ABC	[49]

в моче обнаруживают более 3 тысяч различных белков. Однако существуют определенные трудности в интерпретации полученных белковых маркеров, к которым относится высокая индивидуальная вариабельность протеома мочи. По данным авторов, при исследовании здоровых пациентов без патологии мочевого выделительной системы в анамнезе в контролируемых условиях потребления основных нутриентов, жидкости, двигательной активности даже численный состав белков в моче может сильно варьировать при сравнении двух последовательных недель наблюдения. Таким образом, перед проведением протеомного анализа необходима стандартизация сбора образцов мочи для количественного протеомного исследования с целью «продольного» или группового сравнения [18].

Что касается клинической протеомики, то протеомные спектры (белковые профили плазмы или других тканей), полученные от пациентов с подтвержденным диагнозом исследуемого заболевания и лиц контрольной группы, сравнивают с применением специализированного программного обеспечения и методов математической статистики [3].

В современной зарубежной и отечественной литературе приведены результаты исследова-

ний по изучению протеомного спектра при различной акушерско-гинекологической патологии (табл. 1, 2).

Протеомный метод в диагностике гинекологических заболеваний

Эндометриоз — это заболевание, поражающее от 5 до 50 % женщин репродуктивного возраста [17]. Его распространенность у женщин с дисменореей и/или хронической тазовой болью достигает 40–60 %, в то время как у женщин с бесплодием — 20–30 % [21].

В связи с этим требуется ранняя неинвазивная диагностика эндометриоза с определением биомаркеров, специфичных для данного заболевания. Для решения поставленной задачи в настоящее время все чаще стали использоваться протеомные технологии.

Так, у женщин с наружным генитальным эндометриозом в перитонеальной жидкости выявлены следующие белки: аполипопротеина А-IV; глобулина, связывающего половые гормоны; компонентов системы компонента С3 и С4b [22]. Каждая из представленных белковых молекул играет определенную роль в патогенезе наружного эндометриоза и создает необходимые условия для прогрессирования данного заболевания.

При протеомном исследовании сыворотки крови больных эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами были обнаружены различия в продукции виментина, β -актина и β -субъединицы АТФ-синтазы [17, 23]. Известно, что виментин — это филамент, содержащийся в мезенхимальных клетках, β -актин является компонентом цитоскелета и влияет на экспрессию генов, что важно для инвазии и распространения эктопических эндометриозидных гетеротопий. АТФ-синтаза также может играть важную роль в патогенезе эндометриоза, так как формирование эндометриоза зависит от синтеза АТФ. Однако функции найденных маркеров в патогенезе и диагностике эндометриоза нуждаются в дальнейшем изучении [23].

В аспиратах эндометриоза выделено два маркера эндометриоза: моезин и белок 14-3-3, но данные маркеры в дальнейшем клинически не были оценены [17, 24]. Были установлены посттрансляционные модификации виментина и пероксиредоксина-6 в эндометрии у женщин с эндометриозом. Авторы указывают, что значительная посттрансляционная модификация данных белков служит ключевым фактором при эндометриозе [17, 25]. Известно, что эндометрий обладает рядом свойств, отличающих его от эктопического эндометрия, существуют различия в регуляции молекул адгезии, цитокинов и протеолитических ферментов. Эндометрий у женщин с наружным эндометриозом по сравнению с эндометрием здоровых женщин менее восприимчив к имплантации эмбриона, характеризуется сниженной эндометриальной рецептивностью, увеличенной ангиогенной активностью, повышенной активностью ароматазы, изменением децидуализации, снижением апоптоза и дерегуляцией избыточного уровня прогестерона [26].

В образцах ткани матки, пораженных аденомиозом, выявлена высокая экспрессия четырех белков, таких как актин, тропомиозин, кератин-10 и цитокератин-2. Эти белки относятся к белкам цитоскелета, повышенная экспрессия которых может объяснить инвазивную природу аденомиоза [3].

С помощью иммуноблоттинга (переноса белков из раствора на какой-либо носитель, где их разделяют, а затем проводят анализ с использованием антител) в сыворотке крови больных с эндометриозом обнаружено по-

вышение уровня антисинтаксина-5 и анти- α -енолазы, которые могут быть использованы в качестве маркеров в диагностике этого заболевания [27].

В результате протеомного анализа мочи (применяли метод матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации — МАЛДИ) пациенток с эндометриозом удалось определить увеличение содержания у них цитокератина-19 по сравнению с группой здоровых женщин. О функциях и роли этого цитокератина известно мало, однако, по мнению автора исследования, он может быть чрезвычайно ценным мочевым биомаркером для надежной диагностики эндометриоза [28].

При изучении перитонеальной жидкости были установлены различия в экспрессии девяти белков, в том числе изоформы компонента С3, Р-компонента сывороточного амилоида, α -1-антитрипсина и клустерина, у больных с эндометриозом, большинство из которых участвуют в иммунном ответе [29].

R. Gajbhiye et al. (2012) с помощью двумерного иммуноблоттинга обнаружили три антигена эндометриальной ткани: тропомиозин-3, стоматинподобный протеин-2 и тропомодулин-3, уровень которых был повышен у пациенток с эндометриозом [17, 30].

В прочих исследованиях были также выявлены сфинголипиды в сыворотке крови, перитонеальной жидкости и эндометрии у пациенток с эндометриозом. Анализируемые вещества определяли количественно методом тандемной МС. При этом была обнаружена активация специфических ферментов сфинголипидов в эндометрии у женщин с эндометриозом в сравнении с контрольной группой: сфингомиелинсинтазы-1, сфингомиелиназы-3 и глюкозилцерамидсинтазы. Данная активация коррелировала с увеличением уровня глюкозилцерамида и уменьшением уровня сфингомиелина, а также со снижением апоптоза в эндометрии [21].

В исследованиях J. Hwang et al. (2014) в образцах плазмы крови человека было выявлено семь слотов, соответствующих шести дифференцированно выраженным белкам. Однако достоверно зарегистрировано снижение только лишь уровня гаптоглобина (НР) в плазме крови пациенток с эндометриозом и у мышей с хирургически индуцированным эндометриозом [4]. Известно, что гаптоглобин является белком острой фазы воспаления, участвует в реакциях, связанных с воспалительными и/или

аутоиммунными повреждениями. Механизм окислительного стресса может играть важную роль в развитии и прогрессировании эндометриоза. Однако корреляции между снижением экспрессии и окислением гаптоглобина, а также окислительным стрессом при эндометриозе не отмечено, поэтому необходимы дальнейшие исследования с целью определения роли данного белка в патогенезе эндометриоза [4].

Онкогинекологические заболевания. Рак тела матки, шейки матки и яичников в сумме достигают 35 % всех онкологических заболеваний у женщин [31]. Что касается рака молочной железы, то в России он занимает первое место по показателям заболеваемости (20 %) и смертности (17,3 %) от злокачественных новообразований у женщин в возрасте 40–85 лет [12], при этом заболеваемость раком данной локализации продолжает неуклонно расти.

Ранняя диагностика онкологических заболеваний женской половой сферы представляет собой весьма сложную задачу. Ни один из используемых в настоящее время в клинической практике маркеров, в частности рака молочной железы, не является надежным критерием прогнозирования течения заболевания [12].

Имеющиеся научные данные свидетельствуют о том, что в диагностике онкогинекологических заболеваний протеомика также может занять важное место.

Так, при сравнении экспрессии биомаркеров при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и раке яичников зафиксирована повышенная экспрессия шести белков, характерных для обоих заболеваний: кальретикулина, фибриногена-γ, супероксиддисмутазы, виментина, малатдегидрогеназы и ламина β2. Эти биомаркеры потенциально могли бы использоваться для выявления подгрупп женщин с СПКЯ, относящихся к группе риска по раку яичников, однако для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования [32].

В результате изучения белковых маркеров в образцах ткани эндометрия при аденокарциноме и нормальной эндометриоидной ткани методом многомерной жидкостной хроматографии — тандемной МС были установлены белки отличия: CCT7, HSPA8, PCBP2, LONP1, PFN1 и EEF2. При протеомном исследовании методом иммуноблоттинга диагностирована повышенная экспрессия именно белка HSPA8, принимающего участие в пролиферации и апоптозе клеточного цикла раковых клеток [33].

Были исследованы протеомные маркеры и при раке молочной железы, идентификация которых была произведена в крови и в опухолевой ткани молочной железы. Авторы определили белки, которые, по их мнению, могут рассматриваться в качестве новых протеомных маркеров рака молочной железы: ANNAK, KRT18, PPIB, SLC1A5, 15-PGDH. По данным исследователей, белки ANNAK, PPIB, SLC1A5 и 15-PGDH служат маркерами ответа на химиотерапию рака молочной железы и могут найти клиническое применение в оценке ответной реакции на проводимое лечение [12].

Бесплодие — это заболевание является не только медицинской, но и социальной проблемой, основное решение которой заключается в своевременной диагностике и лечении гинекологических заболеваний и бесплодия у женщин репродуктивного возраста [34].

Протеомный анализ используется у женщин с бесплодием для определения протеома ооцита, что крайне важно в прогнозировании исхода беременности в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Однако ооциты человека до сих пор остаются малодоступными для протеомных исследований из-за их малого размера, а также небольшого количества, ограниченного протоколом ЭКО.

В настоящее время диагностированы следующие протеомы ооцитов человека, отсутствующие в контрольном протеоме: ZP1-ZP4 (являются составляющими «блестящей» оболочки яйцеклетки), CD9 (участвует в распознавании и слиянии сперматозоидов), BMP15 и GDF9 (ооцит-специфические факторы роста, необходимые для развития фолликула), BCL2L10 (подавляет апоптоз), CHEK1 (необходим для клеточного цикла) и PTTG1 (предупреждает сегрегацию хромосом). Исследователи составили эталонный, или контрольный, протеом, полученный из исчерпывающего набора протеомных данных, накопленных по клеточным линиям различного происхождения [35].

Авторы исследования воспользовались технологией обнаружения протеомов в одном ооците, вследствие чего отсутствовала необходимость в отборе большого количества материала. Пептиды были проанализированы методом жидкостной хроматографии (LC), соединенной с масс-спектрометром. Было определено 450–500 белков в ооците человека, из них несколько белков, связанных с размножением: стероидными биосинтетическими процессами (CYB5R3, FDXR, ACAA2), оплодотворени-

ем (NLRP5, MFGE8, NPM2, OOEP, ZP1, ZP2, ZP3, ZP4), имплантацией и беременностью (FKBP4, BSG, SOD1), клеточным циклом и мейозом белков (SKP1, WEE2, CALM2, CUL1, ITPR1, YWHAЕ, YWHAB, YWHAN, YWHAG, YWHAQ, YWHAZ), а также очерчен спектр материнских белков (OOEP, TLE6, NLRP5, NPM2, DNMT1). Последняя группа также включала ECAT1, который был обнаружен множественными пептидами даже в одиночных ооцитах [35].

Применение протеомных технологий позволило прояснить некоторые аспекты этиологии и патогенеза заболеваний, а также способствовало развитию медицинских наук путем разработки методов диагностики, прогнозирования и оценки лечения. Протеомный метод нашел свое применение и в акушерстве как одной из отраслей медицины [36]. В настоящее время становится возможным определение состава белков тканей плаценты и различных биологических жидкостей при нормально протекающей беременности и физиологических родах, а также при различной акушерской патологии.

Протеомный метод в акушерской практике

По мнению J. Klein et al. (2014), протеомика оказала большое влияние на развитие современного акушерства, при этом имеется множество тканей и биологических жидкостей для изучения белков, включая материнскую кровь, материнскую мочу, плацентарную ткань, амниотическую жидкость, цервикальную слизь, вагинальные выделения и слюну [36, 37].

Наиболее интересным объектом исследования является плацента. Плацента — это уникальный орган, играющий важную роль во многих физиологических функциях, включая обмен ионов, воды, дыхательных газов, гормонов, витаминов и других ключевых молекул, необходимых для развития плода и обмена веществ. Связующим звеном между материнской кровью и плацентой выступает специализированная эпителиальная структура, известная как синцитиотрофобласт, который уникален тем, что содержит десятки миллионов отдельных ядер, размещенных в одной плазменной мембране [38]. В связи с этим плацента является одним из перспективных объектов для протеомного исследования.

В ткани плаценты женщин с физиологически протекающей беременностью была оценена экспрессия таких белков, как дисферлин и миоферлин [39], а также обнаружены экзоцистный комплекс-8 и флотилин-1, выраженные в апи-

кальной плазменной мембране синцитиотрофобласта [38]. Дисферлин функционирует как белок для восстановления плазменной мембраны в сарколемме скелетных мышц и участвует в формировании «пластыря» для поврежденных мышечных волокон. Дополнительно миоферлин участвует в «ремонте» мембраны в культивированных эндотелиальных клетках [38].

При сравнении протеома нормальных плацент (при неосложненном течении беременности) в первом и третьем триместрах гестации идентифицировано 11 белков. Исследованию подвергалась плацентарная ткань здоровых женщин методом двумерного гелевого электрофореза. Из 11 белков экспрессия четырех была повышена (белок дисульфид изомеразы, тропомиозин-4 изоформы-2, енолаза-1 и 78 kDa глюкозорегулируемый белок), а семи белков (актин-γ1 пропептид, белок теплового шока gr96, α1-антитрипсин, рекомбинантный белок человека EFHD1, тубулин-α1, глутатион s-трансфераза и витамин-D-связывающий белок) — снижена в плацентах в первом триместре беременности по сравнению с доношенной беременностью [40].

Доказано, что плацента в первом триместре беременности испытывает повышенное влияние O₂ и подвергается оксидативному стрессу, чем объясняется сверхэкспрессия четырех вышепредставленных белков, которые наилучшим образом соответствуют этому плацентарному состоянию и являются вариантом нормального физиологического ответа на стрессовое воздействие. Кроме того, в ткани плаценты, сформированной к концу первого триместра, выявлено снижение экспрессии белков теплового шока по сравнению с тканью плаценты в третьем триместре, что, по мнению авторов, может свидетельствовать о повышенной стрессовой нагрузке к третьему триместру. Это также является нормальной физиологической реакцией, которая призвана защитить «доношенную» плаценту от негативных последствий оксидативного стресса [40].

Преэклампсия. Протеомика рассматривается как новый метод исследования возможных белков, связанных не только с нормальной плацентацией, но и с ее нарушениями, а также с осложнениями беременности [40]. Два недавних протеомных исследования, в которых сравнивались нормальные и преэкламптические экстракты тканей, полученные из цельных плацентарных лизатов, показали увеличение

экспрессии аполипопротеина А-I в преэкламптической плаценте и тропомиозина-3 в нормотензивной плаценте [41].

В исследованиях на лабораторных мышах с моделированной преэклампсией (ПЭ) посредством МС были выявлены аполипопротеин С-I (АРОС1), а также аполипопротеин А-I [42]. О повышенной или пониженной экспрессии аполипопротеина А-I в данном исследовании не уточняется, однако отмечается повышение экспрессии аполипопротеина С-I. Известно, что данный белок служит сигнальной молекулой при ожирении и сердечно-сосудистых заболеваниях. Вследствие того, что в патогенезе ПЭ преобладают повышение артериального давления и эндотелиальная дисфункция, а в качестве отдаленных последствий возможно развитие метаболического синдрома, существует возможность использования в будущем данного белка в качестве предиктора ПЭ.

Растворимая форма эндоглина, секреторируемая плацентой, также была идентифицирована и изучена как потенциальный маркер ПЭ. Известно, что уровень данного белка повышается в материнской крови за несколько недель до начала ПЭ и вызывает системную эндотелиальную дисфункцию [43]. При сравнении экспрессии дисферлина в плацентах при нормальной беременности и тяжелой ПЭ было установлено, что экспрессия этого белка в преэкламптической плаценте была значительно ниже по сравнению с нормальной плацентой [25, 38].

Кроме аполипопротеина А1 выявлены белки (хлорный внутриклеточный канал-3, транстиретин и белок дисульфид изомеразы), экспрессия которых повышена, а также еще семь белков (пероксиредоксин-2, пероксиредоксин-3, белок теплового шока 70, Cu/Zn-супероксиддисмутаза, актин гамма-1 пропептид, цепь из еноил-коэнзим гидратазы и белок теплового шока gr96), экспрессия которых повышена при ПЭ в сравнении с нормальной плацентой. Авторы сделали вывод, что сниженная экспрессия белков с антиоксидантной активностью (пероксиредоксин-2 и пероксиредоксин-3) и измененная экспрессия стресс-белков (белка теплового шока 70, белка теплового шока gr96 и белка дисульфид изомеразы) могут играть важную роль в патогенезе ПЭ [44].

Кроме того, показан высокий уровень нейрокинина В в клетках цитотрофобласта у беременных с ПЭ, а в пробах мочи выявлены специ-

фические фрагменты серпина-1 и альбумина, которые могут быть использованы в качестве предикторов ПЭ [36].

СПКЯ и акушерские осложнения. Известно, что женщины с СПКЯ имеют повышенный риск акушерских осложнений, включая ПЭ, гестационный диабет и преждевременные роды. Систематический обзор, проведенный G. Khan et al. (2015), продемонстрировал, что у беременных, которые имели СПКЯ в анамнезе, в четыре раза чаще развивалась ПЭ по сравнению с контрольной группой [45].

С целью выявления патогенетической связи между СПКЯ и ПЭ был выполнен протеомный анализ у женщин. Выделено пять биомаркеров у пациенток с ПЭ и СПКЯ по сравнению с контролем. При этом были повышены уровни трансферрина, α -фибриногена, кининогена-1 (β - и γ -цепи), а понижены — аннексина-2 и пероксиредоксина-2 как у женщин с СПКЯ, так и у женщин с ПЭ. При ПЭ эти биомаркеры были обнаружены в сыворотке, плазме крови и ткани плаценты, тогда как при СПКЯ данные биомаркеры выявлены в сыворотке крови, фолликулярной жидкости, при биопсии в тканях яичников и сальника. Полученные авторами результаты представляют интерес в плане определения общих аспектов в патогенезе этих заболеваний, однако требуется дальнейшее изучение данного вопроса [45].

Известно, что у беременных женщин с СПКЯ риск преждевременных родов повышается [46]. В ходе исследований выявлено 6 протеомных биомаркеров, экспрессия которых наблюдалась у пациенток с СПКЯ и женщин с преждевременными родами. Автор объединил данные из 9 исследований, в которых образцы для исследования были различны: в пяти — использовалась только амниотическая жидкость, в двух — амниотическая жидкость и сыворотка крови матери и еще в двух — только материнская сыворотка крови. Эти биомаркеры включали в себя пируваткиназы М1/М2, виментин, фруктозобисфосфонатаальдозу А, белок β 1 теплового шока, пероксиредоксин-1, трансферрин. Однако, по мнению авторов, полученные результаты требуют дальнейших исследований и только после этого могут быть использованы с целью лучшего понимания патофизиологических механизмов, связывающих СПКЯ и преждевременные роды [47].

Послеродовые осложнения. Благодаря развивающимся в настоящее время протеомным технологиям становится возможным прогно-

зирование и различных послеродовых осложнений.

Так, T. Vojtech et al. (2015) провели исследование — МАЛДИ-масс-спектрометрию, в ходе которого были выявлены белки, характерные для послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений, присутствующих у пациенток и их новорожденных после преждевременных родов. Образцом для исследования служила амниотическая жидкость, собранная в конце первого периода родов. Установлены и подтверждены достоверные изменения уровней следующих белковых маркеров: липокалина-1, гликоделина и никотинамида фосфорибозилтрансферазы, обусловленные наличием микробной инвазии амниотической полости в случаях гистологически подтвержденного хориоамнионита. Таким образом, оценка этих белков в амниотической жидкости у женщин со спонтанными преждевременными родами, взятой до родов, может помочь выделить среди рожениц и их новорожденных группу высокого риска по развитию послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений [48].

H. Jónathan et al. (2015) изучали протеом цервикальной жидкости у приматов с экспериментально индуцированной внутриамниотической уреоплазменной инфекцией, при этом были выявлены потенциальные биомаркеры, такие как калгранулины А и Б, ИГФБП-1, азурокидин, липокалин, аннексин-2 и нерегулируемый белок (гаптоглобин), которые связаны с воспалительными реакциями [36].

Эктопическая беременность. Эктопическая беременность — это одно из опасных осложнений беременности, в ряде случаев приводящих к материнской смертности. В связи с чем поиск методов ранней диагностики и прогнозирования данного осложнения является весьма актуальным.

Исследуя функциональную способность маточной трубы посредством, например, протеомного анализа, можно прогнозировать развитие внематочной беременности. Так, протеомному анализу посредством времяпролетной МС подвергалась овидуктальная жидкость. Известно, что последняя обеспечивает питание яйцеклетки, сперматозоиду, а также зиготе, способствуя ее продвижению по маточной трубе.

W. Chenyuan et al. (2016) проводили белковую идентификацию выделяемой овидуктальной жидкости у человека, а также у многих других видов животных. Однако данное исследование было непосредственно сфокусировано

на образцах ткани ампулярного отдела маточной трубы женщин, не имеющих внематочной беременности в анамнезе. Был установлен следующий протеомный состав в исследуемых образцах ткани: рецепторы прогестерона (ГРП), мембраносвязанные рецепторы прогестерона компонента-1 (PGRMC1) и -2 (PGRMC2) [38], эстрогенсвязанный рецептор-гамма (ESRRG), ингибин альфа-цепи (ИНХА), бета-цепь (ИННБА), эндотелиальная синтаза окиси азота (NOS3), синтаза окиси азота, взаимодействующая с белком (NOSIP), и рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР). Были определены семь маркеров — PGRMC1, PGRMC2, ESRRG, ИНХА, ИННБА, NOS3 и NOSIP, а также PAX8, активины, адреномидуллин (АДМ), прокинетидины (PROK1, PROK2) и их рецепторы (PROKR1, PROKR2). Также было доказано, что маточная труба — это богатый источник мезенхимальных стволовых клеток. Кроме того, были выявлены белковые маркеры таких клеток в маточной трубе, как CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105 и HLA-ABC [49]. Все идентифицированные белки играют ту или иную роль, отражающую функциональную способность маточной трубы по осуществлению своей непосредственной функции — транспорту яйцеклетки, и могут быть полезны в диагностике предрасположенности женщины к внематочной беременности.

В диагностике гинекологических заболеваний, кроме протеомики, используются и другие «омик»-технологии, к которым относятся транскриптомика, геномика.

Транскриптомика — это область, основанная на технологии микрочипов. Важно отметить, что секвенирование РНК способствует повышению точности и расширению клинического применения транскриптомики путем идентификации ранее не обнаруживаемых генов [50]. Геномика позволяет идентифицировать весь набор генов человека.

Так, в настоящее время отсутствуют эффективные диагностические маркеры для точного прогнозирования рецептивности эндометрия и развития как спонтанной беременности, так и беременности, возникающей посредством вспомогательных репродуктивных технологий. Транскриптомика помогает выявить потенциальные биомаркеры, основанные на профилях экспрессии генов эндометрия и тем самым улучшить исход беременности [50].

Были изучены транскриптомные профили в крови и образцах эндометрия у женщин

с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Однако стремление к неинвазивному методу и исследование только крови не представляется возможным, так как для изучения динамических и быстро меняющихся молекулярных событий в эндометрии понадобится ежедневное транскриптомное исследование крови, которое необходимо для сопоставления изменений, приводящих к недостаточности репродуктивной системы исследуемых женщин [51].

В других исследованиях было проведено профилирование транскриптома сперматозоидов. Данная методика дает возможность отобрать лучший материал для криоконсервации и оплодотворения, что несомненно может улучшить положительные исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий [52].

Кроме того, транскриптомик-технологии нашли свое место в онкогинекологии, а именно в диагностике рака яичников, где исследованию подвергается перитонеальная жидкость. При этом были идентифицированы множественные межклеточные сигнальные пути, управляемые белковыми или липидными медиаторами, которые связаны с клиническим исходом рака яичников [53].

С помощью технологии микрочипов оценивали профиль микроРНК образцов плаценты для использования в диагностике хорионкарциномы, так как зарегистрированы гены, которые контролируют молекулярные механизмы, приводящие к развитию как человеческой плаценты, так и рака. По результатам исследования выявлено, что плацента может выступать в качестве альтернативной модели поиска новых микроРНК, контролирующих канцерогенез [54].

Заключение

Таким образом, протеомный анализ является перспективным методом в диагностике различной акушерско-гинекологической патологии. Однако, несмотря на высокую чувствительность и специфичность данной методики, во избежание ложноположительных и ложноотрицательных результатов необходим тщательный отбор пациентов и специальная пробоподготовка в зависимости от используемого в исследовании материала.

Несмотря на то что протеомному анализу и выделенным белкам-маркерам посвящено множество исследований на животных и человеке, широкого применения в клинической

медицинской практике он в настоящее время так и не получил.

Конечно, использование протеомного метода рутинно не имеет смысла и скорее всего не приведет к какому-то конкретному результату. Перед применением протеомного анализа необходимо поставить конкретную цель: будет это диагностика определенной акушерско-гинекологической патологии, или диагностика рецидива заболевания, или же оценка эффективности проводимой терапии. Далее важно выбрать наиболее подходящий образец для исследования (биологические жидкости организма или ткань), который наиболее полно отразит протеомный спектр исследуемых белков и прояснит их вклад в развитие искомой патологии.

Таким образом, протеомика несомненно является очень важной и перспективной для медицины наукой. С помощью протеомного анализа становится возможным выявление новых, ранее не изученных белковых маркеров, которые могут быть использованы в практике врача-акушера-гинеколога с целью ранней диагностики акушерско-гинекологической патологии и предупреждения возможных осложнений.

Дополнительная информация

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Бантьева М.Н., Суханова Л.П. Вопросы оптимизации амбулаторной акушерско-гинекологической службы // Социальные аспекты здоровья населения. — 2011. — Т. 19. — № 3. [Bantyeva MN, Sukhanova LP. Certain issues of optimization of obstetrician gynecological outpatient service. *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya*. 2011;19(3). (In Russ.)]
2. Сорокина А.В., Радзинский В.Е. Поиск пептидных маркеров гинекологических заболеваний в сыворотке крови с использованием МАЛДИ-масс-спектрометрии // Вестник Российского университета дружбы народов. — Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». — 2011. — № 6. — С. 122–130. [Sorokina AV, Radzinsky VE. The search of potential serum biomarkers of social-important diseases with maldi-tof mass spectrometry. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya "Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya"*. 2011;(6):122-130. (In Russ.)]
3. Сорокина А.В., Тотчиев Г., Зиганшин Р., Арапиди Г. Потенциальные биомаркеры аденомиоза: состояние проблемы и возможные перспективы // Врач. — 2010. —

- № 8. — С. 76–78. [Sorokina A, Totchiev G, Ziganshin R, Arapidi G. Potential biomarkers of adenomyosis: state-of-the-art and possible perspectives. *Vrach*. 2010;(8):76-78. (In Russ.)]
4. Hwang JH, Lee KS, Joo JK, et al. Identification of biomarkers for endometriosis in plasma from patients with endometriosis using a proteomics approach. *Mol Med Rep*. 2014;10(2):725-730. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2291>.
 5. Wang BH, Reisman S, Bailey M, et al. Peptidomic profiles of post myocardial infarction rats affinity depleted plasma using matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight (MALDI-ToF) mass spectrometry. *Clin Transl Med*. 2012;1(1):11. <https://doi.org/10.1186/2001-1326-1-11>.
 6. Китаева Н.В., Фриго Н.В., Ротанов С.В., Хайрулин Р.Ф. Перспективы использования протеомных технологий в диагностике ИПП и заболеваний кожи // Вестник дерматологии и венерологии. — 2010. — № 4. — С. 17–27. [Kitayeva NV, Frigo NV, Rotanov SV, Khairulin RF. Prospects of using proteome technologies in the diagnostics of sexually transmitted infections and skin diseases. *Vestn Dermatol Venerol*. 2010;(4):17-27. (In Russ.)]
 7. Зиганшин Р.Х., Алексеев Д.Г., Арапиди Г.П., и др. Протеомное профилирование сыворотки для диагностики рака яичника с использованием технологии магнитных гранул CLINPROT И MALDI-TOF-масс-спектрометрии // Биомедицинская химия. — 2008. — Т. 54. — № 4. — С. 408–419. [Ziganshin RH, Alexeev DG, Arapidi GP, et al. Serum proteome profiling for diagnostics of ovarian cancer using ClinProt magnetic technique and MALDI-TOF mass spectrometry. *Biomed Khim*. 2008;54(4):408-419. (In Russ.)]
 8. Оловяникова Р.Я., Рославцева В.В., Салмин В.В., и др. Проблема префракционирования образцов плазмы/сыворотки крови для их протеомного профилирования с помощью масс-спектрометрии // Масс-спектрометрия. — 2015. — Т. 12. — № 1. — С. 7–29. [Olovyannikova RY, Roslavtceva VV, Salmin VV, et al. The problem of blood serum/plasma samples prefractionation before mass spectrometric proteomic profiling. *Mass Spektrom*. 2015;12(1):7-29. (In Russ.)]
 9. Сорокина А.В., Радзинский В.Е., Сохова З.М., и др. Потенциальные протеомные маркеры доброкачественных заболеваний матки в сыворотке крови // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 3. — С. 47–51. [Sorokina AV, Radzinsky VE, Sokhova ZM, et al. Potential serum proteomic markers of benign uterine disease. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2011;(3):47-51. (In Russ.)]
 10. Суярова Е.А., Тарасова Г.Н. Диагностические возможности протеомного профилирования в гастроэнтерологии // Фундаментальные исследования. — 2015. — № 1–9. — С. 1921–1925. [Suyarova EA, Tarasova GN. Diagnostic opportunities of proteomic profiling in gastroenterology. *Fundamental research*. 2015;(1-9):1921-1925. (In Russ.)]
 11. Сучков С.В., Гнатенко Д.А., Костюшев Д.С., и др. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2013. — Т. 68. — № 1. — С. 65–71. [Suchkov SV, Gnatenko DA, Kostushev DS, et al. Proteomics as a fundamental tool for subclinical screening, tests verification and assessment of applied therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(1):65-71. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i1.540>.
 12. Таипов М.А., Никифорова З.Н., Шевченко В.Е. Протеомные исследования, направленные на поиск маркеров рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2015. — Т. 11. — № 2. — С. 8–18. [Taipov MA, Nikiforova ZN, Shevchenko VE. Proteomic studies searching for breast cancer markers: a review of literature. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*. 2015;11(2):8-18. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-2-8-18>.
 13. Лебедев А.Т., Заикин В.Г. Задачи и достижения современной масс-спектрометрии (обзор) // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. — 2007. — Т. 73. — № 2. — С. 21–30. [Lebedev AT, Zaikin VG. The tasks and achievements of the modern mass spectrometry (review). *Zavodskaya laboratoriya. Diagnostika materialov*. 2007;73(2):21-30. (In Russ.)]
 14. Писарев Д.М. Классические и современные методы масс-спектрометрии // Научные ведомости Белгородского государственного университета. — Серия «Медицина, фармация». — 2012. — № 10-2. — С. 5–11. [Pisarev DM. Klassicheskie i sovremennye metody masspektrometrii. *Belgorod State University scientific bulletin. Seria "Medicine, pharmacy"*. 2012;(10-2):5-11. (In Russ.)]
 15. Самохина Н.И., Кочергин С.А., Алексеев И.Б. Диагностическое значение протеомного анализа жидкости передней камеры глаза при катаракте, первичной открытоугольной глаукоме и псевдоэкзофиативном синдроме // РМЖ. Клиническая офтальмология. — 2017. — № 1. — С. 13–17. [Samokhina NI, Kochergin SA, Alekseev IB. Diagnostic value of the anterior chamber's fluid proteomic analysis in patients with cataract, primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *RMZh. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2017;(1):13-17. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-17-1-13-17>.
 16. Khan GH, Galazis N, Docheva N, et al. Overlap of proteomics biomarkers between women with pre-eclampsia and PCOS: a systematic review and biomarker database integration. *Hum Reprod*. 2015;30(1):133-148. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu268>.
 17. Линде В.А., Томай Л.Р., Гунько В.О., и др. Протеомные технологии в изучении эндометриоза // Медицинский вестник Юга России. — 2013. — № 4. — С. 12–16. [Linde VA, Tomay LR, Gunko VO. Proteomic technology in

- the study of endometriosis. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2013;(4):12-16. (In Russ.)]
18. Захарова Н.Б., Пастушкова Л.Х., Ларина И.М., и др. Значение протеомного состава мочи при заболеваниях мочевыводящих путей // Экспериментальная и клиническая урология. — 2017. — № 1. — С. 22–29. [Zaharova NB, Pastushkova LH, Larina IM, et al. The importance of the proteomic composition of urine in urinary tract diseases. *Experimental & clinical urology*. 2017;(1):22-29. (In Russ.)]
 19. Fliser D, Novak J, Thongboonkerd V, et al. Advances in urinary proteome analysis and biomarker discovery. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1057-1071. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006090956>.
 20. Good DM, Zurbig P, Argiles A, et al. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. *Mol Cell Proteomics*. 2010;9(11):2424-2437. <https://doi.org/10.1074/mcp.M110.001917>.
 21. Борисова А.В., Козаченко А.В., Стародубцева Н.Л., и др. Диагностика наружного генитального эндометриоза с помощью методов масс-спектрометрии // Проблемы репродукции. — 2015. — Т. 21. — № 6. — С. 67–76. [Borisova AV, Kozachenko AV, Starodubceva NL, et al. The diagnosis of endometriosis with the help of mass spectrometry. *Modern reproductive technologies*. 2015;21(6):67-76. (In Russ.)]
 22. Томай Л.Р., Линде В.А., Ермолова Н.В., и др. Роль протеомного дисбаланса перитонеальной жидкости в патогенезе наружного генитального эндометриоза // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 6. [Tomay LR, Linde VA, Ermolova NV, et al. Role proteomic imbalance peritoneal fluid in the pathogenesis genital endometriosis. *Modern problems of science of education*. 2014;(6). (In Russ.)]
 23. Zhang H, Niu Y, Feng J, et al. Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis versus normal controls. *Fertil Steril*. 2006;86(2):274-282. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.01.028>.
 24. Ametzazurra A, Matorras R, Garcia-Velasco JA, et al. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24(4):954-965. <https://doi.org/10.1093/humrep/den450>.
 25. Stephens AN, Hannan NJ, Rainczuk A, et al. Post-translational modifications and protein-specific isoforms in endometriosis revealed by 2D DIGE. *J Proteome Res*. 2010;9(5):2438-2449. <https://doi.org/10.1021/pr901131p>.
 26. Маркарян И.В., Ермолова Н.В., Линде В.А., и др. Морфометрические характеристики эутопического и эктопического эндометрия у больных с перитонеальным эндометриозом // Проблемы репродукции. — 2015. — Т. 21. — № 6. — С. 111–115. [Markaryan IV, Ermolova NV, Linde VA, et al. Morphometric characteristics of eutopic and ectopic endometrium in patients with peritoneal endometriosis. *Modern reproductive technologies*. 2015;21(6):111-115. (In Russ.)]
 27. Nabeta M, Abe Y, Takaoka Y, et al. Identification of anti-syntaxin 5 autoantibody as a novel serum marker of endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2011;91(1-2):48-55. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.04.012>.
 28. Tokushige N, Markham R, Crossett B, et al. Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;95(1):46-49. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.016>.
 29. Ferrero S, Gillott DJ, Remorgida V, et al. Proteomic analysis of peritoneal fluid in fertile and infertile women with endometriosis. *J Reprod Med*. 2009;54(1):32-40.
 30. Gajbhiye R, Sonawani A, Khan S, et al. Identification and validation of novel serum markers for early diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2012;27(2):408-417. <https://doi.org/10.1093/humrep/der410>.
 31. Степанова Е.В., Амлаев К.Р., Зафирова В.Б. Онкогинекологическая заболеваемость в РФ. Роль профилактики и приверженности к лечению // Проблемы женского здоровья. — 2014. — Т. 9. — № 4. — С. 63–68. [Stepanova EV, Amlaev KR, Zafirova VB. Gynecological cancer morbidity in the Russian Federation. The role of prevention and treatment adherence. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2014;9(4):63-68. (In Russ.)]
 32. Galazis N, Olaleye O, Haoula Z, et al. Proteomic biomarkers for ovarian cancer risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and biomarker database integration. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1590-1601.e1591. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.002>.
 33. Shan N, Zhou W, Zhang S, Zhang Y. Identification of HSPA8 as a candidate biomarker for endometrial carcinoma by using iTRAQ-based proteomic analysis. *Oncotargets Ther*. 2016;9:2169-2179. <https://doi.org/10.2147/OTT.S97983>.
 34. Мустафина Г.Т., Шарафутдинова Н.Х., Халикова Л.Р. Клинико-статистическая характеристика женщин с бесплодием // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 5. [Mustafina GT, Sharafutdinova NK, Khalikova LR. Clinical and statistical characteristics of women with infertility. *Modern problems of science of education*. 2015;(5). (In Russ.)]
 35. Virant-Klun I, Leicht S, Hughes C, Krijgsveld J. Identification of Maturation-Specific Proteins by Single-Cell Proteomics of Human Oocytes. *Mol Cell Proteomics*. 2016;15(8):2616-2627. <https://doi.org/10.1074/mcp.M115.056887>.
 36. Hernandez-Nunez J, Valdes-Yong M. Utility of proteomics in obstetric disorders: a review. *Int J Womens Health*. 2015;7:385-391. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S79577>.
 37. Klein J, Buffin-Meyer B, Mullen W, et al. Clinical proteomics in obstetrics and neonatology. *Expert Rev Proteomics*. 2014;11(1):75-89. <https://doi.org/10.1586/14789450.2014.872564>.
 38. Vandre DD, Ackerman WE, Tewari A, et al. A placental sub-proteome: the apical plasma membrane of the syncy-

- tiotrophoblast. *Placenta*. 2012;33(3):207-213. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.12.010>.
39. Robinson JM, Ackerman WE, Behrendt NJ, Vandre DD. While dysferlin and myoferlin are coexpressed in the human placenta, only dysferlin expression is responsive to trophoblast fusion in model systems. *Biol Reprod*. 2009;81(1):33-39. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.074591>.
 40. Gharesi-Fard B, Zolghadri J, Kamali-Sarvestani E. Proteome differences in the first- and third-trimester human placentas. *Reprod Sci*. 2015;22(4):462-468. <https://doi.org/10.1177/1933719114549857>.
 41. Centlow M, Hansson SR, Welinder C. Differential proteome analysis of the preeclamptic placenta using optimized protein extraction. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:458748. <https://doi.org/10.1155/2010/458748>.
 42. Bytautiene E, Bulayeva N, Bhat G, et al. Long-term alterations in maternal plasma proteome after sFlt1-induced preeclampsia in mice. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(5):388.e381-388.e310. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.042>.
 43. Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thromb Res*. 2009;123:S93-S99. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(09\)70020-9](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(09)70020-9).
 44. Gharesi-Fard B, Zolghadri J, Kamali-Sarvestani E. Proteome differences of placenta between pre-eclampsia and normal pregnancy. *Placenta*. 2010;31(2):121-125. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.11.004>.
 45. Khan GH, Galazis N, Docheva N, et al. Overlap of proteomics biomarkers between women with pre-eclampsia and PCOS: a systematic review and biomarker database integration. *Hum Reprod*. 2015;30(1):133-148. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu268>.
 46. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):558.e551-556. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.021>.
 47. Galazis N, Docheva N, Nicolaidis KH, Atiomo W. Proteomic biomarkers of preterm birth risk in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and biomarker database integration. *PLoS One*. 2013;8(1):e53801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053801>.
 48. Tambor V, Vajrychova M, Kacerovsky M, et al. Potential Peripartum Markers of Infectious-Inflammatory Complications in Spontaneous Preterm Birth. *Biomed Res Int*. 2015;2015:343501. <https://doi.org/10.1155/2015/343501>.
 49. Wang C, Liu Y, Chang C, et al. Human fallopian tube proteome shows high coverage of mesenchymal stem cells associated proteins. *Biosci Rep*. 2016;36(1):e00297. <https://doi.org/10.1042/BSR20150220>.
 50. Wang X, Yu Q. An update on the progress of transcriptomic profiles of human endometrial receptivity. *Biol Reprod*. 2018;98(4):440-448. <https://doi.org/10.1093/biolre/iy018>.
 51. Huang J, Jin N, Qin H, et al. Transcriptomic profiles in peripheral blood between women with unexplained recurrent implantation failure and recurrent miscarriage and the correlation with endometrium: A pilot study. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189159>.
 52. Selvaraju S, Parthipan S, Somashekar L, et al. Current status of sperm functional genomics and its diagnostic potential of fertility in bovine (*Bos taurus*). *Syst Biol Reprod Med*. 2018;64(6):484-501. <https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1444816>.
 53. Worzfeld T, Finkernagel F, Reinartz S, et al. Proteotranscriptomics Reveal Signaling Networks in the Ovarian Cancer Microenvironment. *Mol Cell Proteomics*. 2018;17(2):270-289. <https://doi.org/10.1074/mcp.RA117.000400>.
 54. Vidal DO, Ramao A, Pinheiro DG, et al. Highly expressed placental miRNAs control key biological processes in human cancer cell lines. *Oncotarget*. 2018;9(34):23554-23563. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25264>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Нина Геннадьевна Сазонова — аспирант. ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск. **E-mail:** sazovang@list.ru.

Татьяна Александровна Макаренко — д-р мед наук, доцент, заведующая кафедрой оперативной гинекологии. Институт последипломного образования, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск. **E-mail:** makarenko7777@yandex.ru.

Раиса Яковлевна Оловьянникова — канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии. Медико-психолого-фармацевтический факультет, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск. **E-mail:** olovyannikova2010@yandex.ru.

Nina G. Sazonova — MD, Post-Graduate Student. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. **E-mail:** sazovang@list.ru.

Tatyana A. Makarenko — MD, PhD, DSci (Medicine), Assistant Professor, the Head of the Department of Operative Gynecology. The Institute of Post-Graduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. **E-mail:** makarenko7777@yandex.ru.

Raisa Ya. Olovyannikova — PhD, Assistant Professor. The Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Medical-Psychological and Pharmaceutical Faculty, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. **E-mail:** olovyannikova2010@yandex.ru.

Виктор Андреевич Кутяков — канд. биол. наук, доцент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии. Медико-психолого-фармацевтический факультет, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск. **E-mail:** victor-koutjakov@yandex.ru.

Алла Борисовна Салмина — д-р мед наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии. Медико-психолого-фармацевтический факультет, ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск. **E-mail:** allasalmina@mail.ru.

Viktor A. Kutjakov — PhD, Assistant Professor. The Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Medical-Psychological and Pharmaceutical Faculty, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. **E-mail:** victor-koutjakov@yandex.ru.

Alla B. Salmina — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, the Head of the Department of Biological Chemistry with the Course of Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Medical-Psychological and Pharmaceutical Faculty, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. **E-mail:** allasalmina@mail.ru.