

©Коллектив авторов

ОСОБЕННОСТИ ПЕПТИДОМА МОЧИ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАТОЛОГИЯХ БЕРЕМЕННЫХ

В.А. Сергеева^{1,3}, К.Т. Муминова², Н.Л. Стародубцева^{1,2}, А.С. Кононихин^{1,2}, А.Е. Бугрова^{2,3}, М.И. Индейкина^{3,4}, В.В. Байбакова¹, З.С. Ходжаева², Н.Е. Кан², В.Е. Франкевич², Р.Г. Шмаков², Е.Н. Николаев^{1,4}, Г.Т. Сухих²*

¹Московский физико-технический институт (Государственный университет),
Долгопрудный; эл. почта: alex.kononikhin@gmail.com

²Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. академика В.И. Кулакова, Москва

³Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля, Москва

⁴Институт энергетических проблем химической физики, Москва

С целью поиска панели пептидов, позволяющей дифференцировать близкие гипертензивные состояния беременных, было проведено исследование случай-контроль у 64 женщин 4-х групп: преэклампсия (ПЭ), ПЭ на фоне ХАГ (хроническая артериальная гипертензия), ХАГ, здоровые. Хромато-масс-спектрометрический анализ с использованием биоинформационного подхода позволил выявить некоторые закономерности в изменении пептидного состава мочи. Для всех четырёх групп были характерны общие 36 пептидов: 22 из них относятся к альфа-1 цепи коллагена 1, 9 – к альфа-1 цепи коллагена 3, 2 – к альфа-2 цепи коллагена 1, 1 – к альфа-1/2 цепи коллагена 1, 1 – к альфа-1 цепи коллагена 1/18 и 1 – к уромудулину. Для пациенток с гипертензивными нарушениями (ПЭ, ПЭ на фоне ХАГ, ХАГ) характерны общие 34 пептида: 12 из альфа-1 цепи коллагена 1, 10 из альфа-фибриногена, 8 из альфа-1 цепи коллагена 3, и по 4 из других типов коллагена. В результате сравнительного анализа была сформирована панель из 12-ти пептидов, позволяющих однозначно дифференцировать гипертензивные расстройства у беременных.

Ключевые слова: пептидомика, преэклампсия, масс-спектрометрия

DOI: 10.18097/PBMC20176305379

ВВЕДЕНИЕ

Гипертензия на фоне беременности делится на пять категорий: хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) – существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период; преэклампсия (ПЭ) на фоне ХАГ – существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией; гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) – вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии; преэклампсия – вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией; эклампсия – приступ судорог или серия судорожных приступов на фоне ПЭ при отсутствии других причин [1].

Наиболее опасным и трудно диагностируемым осложнением на фоне гипертензии является преэклампсия – тяжёлая мультисистемная патология беременности, характеризующаяся артериальной гипертензией, протеинурией и другими следствиями полиорганной дисфункции и недостаточности. Отмечается тенденция на отказ от протеинурии как одного из двух обязательных критериев постановки диагноза “преэклампсия” [2, 3], что говорит о необходимости лучше дифференцировать её от почечных патологий. Протеомный/пептидомный анализ является одним из наиболее перспективных подходов для развития более точных методов дифференциации и диагностики ПЭ.

Одна из первых работ по пептидомике мочи при ПЭ была выполнена группой Бухимши [7].

В эксперименте приняли участие 284 женщины. В исследовательской фазе 59 образцов были использованы для получения протеомных фингерпринтов, характеризующих случаи тяжёлой преэклампсии, требующей оперативного родоразрешения. В проверочной фазе диагностический алгоритм был испытан на 225 женщинах, принадлежащих различным группам риска (высокого и низкого) развития преэклампсии. В трансляционной фазе идентификация и валидация биомаркеров проводилась тандемной масс-спектрометрией в образцах мочи, сыворотки крови и плаценты. В результате, было показано наличие пяти пептидов SERPINA-1 и альбумина, являющихся биомаркерами преэклампсии.

Другое исследование пептидома в контексте изучения патогенеза преэклампсии выполнено Вэн и др. [8] на 62 образцах сыворотки крови беременных женщин (31 случай ПЭ, 31 здоровый контроль). При выбранной ошибке предсказания наличия патологии равной 10%, были выделены 19 маркерных пептидов, из них 13 принадлежат фибриногену (FGA), 1 – альфа-1-антитрипсину (A1AT), 1 – алипопротеину L1 (APO-L1), 1 – тяжёлой цепи H4 интер-альфа-трипсина ингибитора (ITIH4), 2 – кининогену-1 (KNG1), 1 – тимозину бета-4 (TMSB4).

Авторами в работе [9] было проведено сравнение пептидов в группах “случай-контроль”, что позволило выявить линейку из 50 молекул, принадлежащих альфа-цепи коллагена, альфа-цепи фибриногена, уромудулину, ретинол-связывающему

* - адресат для переписки

белку и некоторым другим белкам. Составленный по этой панели классификатор показал хорошее разделение на 28-ой неделе, а также (на тех же пациентках) динамику на ранних сроках: 12 и 16 недель. Стоит также отметить, что другие авторы отмечают, что аналогичные пептиды могут выступать в качестве маркеров в моче пациентов с хронической болезнью почек [12, 13] или коронарной недостаточностью [14-16]. Эти состояния имеют много общего с ПЭ, включая эндотелиальную дисфункцию и воспаление [17], что накладывает необходимость более точно дифференцировать ПЭ от других патологий, в частности, близких гипертензивных состояний, таких как ХАГ.

В рамках данной работы было выполнено исследование пептидома мочи беременных женщин с целью поиска панели пептидов, позволяющей дифференцировать близкие гипертензивные состояния беременных – ПЭ, ПЭ на фоне ХАГ и ХАГ. Выбор мочи в качестве объекта исследования обусловлен неинвазивным способом получения образца, а также высокой специфичностью пептидома мочи при различных патологиях, в частности, ассоциированных с нарушением функции почек [5-10, 12-16], что в совокупности делает такой подход перспективным для создания в будущем малоинвазивного метода диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы мочи беременных собирались в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова с информированного согласия пациенток. Тяжесть ПЭ оценивалась согласно Федеральным Рекомендациям, утверждённым МЗ России [1]. К ранней форме ПЭ относили пациенток с манифестацией патологии до 33 недели включительно. Контрольная группа состояла из женщин с физиологически протекающей беременностью и общим содержанием белка в моче ниже 100 мкг/мл.

В исследование были вовлечены в общей сложности 64 пациентки (поздняя тяжёлая ПЭ – 5, поздняя умеренная ПЭ – 11, ранняя тяжёлая ПЭ – 9, ранняя умеренная ПЭ – 3, ПЭ на фоне ХАГ – 8, ХАГ – 8, здоровые беременные – 20).

Через 20 мин после сбора образцы центрифугировали в течение 10 мин с ускорением 2000 g, при 4°C. Супернатант хранился при -80°C. Пептиды выделялись методом гель-фильтрации и анализировались ВЭЖХ-МС/МС в полном соответствии с протоколами, разработанными авторами ранее [4-6]. Кратко, 1,5 мл мочи смешивались с 1,5 мл денатурирующего буфера (4 М мочевины, 20 мМ NH₄OH, 0,2% SDS), проходили стадии ультрафильтрации и гель-фильтрации с целью отделения белков, очистки от низкомолекулярных контаминантов и смены буфера. Анализ пептидной фракции проводился на нанопоточном хроматографе Agilent 1100 (США) с гибридным масс-спектрометром LTQ-FT (“Thermo”, Германия) с колонкой 75 мкм × 12 см

с фазой Reprosil-PurBasic C18, 3 мкм (“Dr.Maisch HPLC GmbH”, Германия). Градиентная хроматография осуществлялась с изменением относительного содержания растворителя В (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) в потоке А (0,1% муравьиной кислоты в воде). Основное время элюции 15–45 мин: линейный градиент от 3% до 50% буфера В, элюция наиболее гидрофобных пептидов 45-50 мин: линейный градиент от 50% до 90% буфера В. Поиск идентификаций пептидов осуществлялся с помощью программы MaxQuant (version 1.5.3.30) по искусственно сгенерированной базе из 145 белков, найденных на пилотном этапе [5-6], либо упоминавшихся в литературе в контексте обсуждения ПЭ [7-10]. Создание базы продиктовано необходимостью снизить затраты времени и ресурсов. Для идентификации пептидов использовались следующие параметры поиска: неспецифическое расщепление, переменные модификации – окисление метионина, лизина и пролина, допускалось до 5 переменных модификаций на пептид, точность масс для иона-предшественника – 20 м.д., точность масс для MS/MS фрагментов – 0,50 Да, минимальная длина пептида – 5 а.к.о., максимальная масса пептида – 10 кДа, FDR≤0,01, минимальный score для немодифицированных пептидов – 20, для модифицированных – 40. Полуколичественные результаты для каждого идентифицированного в образце белка были получены методом label-free с выравниванием хроматограмм по времени выхода пептидов и нормировкой на суммарную интенсивность. Для визуализации полученных данных был использован метод проекции на латентные структуры. Статистические различия протеомных результатов между группами были выделены с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для выбранных пептидов была сделана оценка критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Задача идентификации эндогенных пептидов мочи, полученных от 64 пациенток, включала анализ 256 исходных хроматограмм с масс-спектрами (4 повторных анализа каждого образца). Ввиду наличия возможных модификаций пептидов (окисление метионина, пролина, лизина), а также неспецифичности N- и C- концевых групп, поиск по полной базе человеческих белков требует значительных вычислительных ресурсов. Для облегчения процедуры поиска нами была создана малая база, состоящая из 145 белков, что позволило нам использовать вычислительные мощности лаборатории для проведения поиска, идентификации и полуколичественного анализа по полученным ВЭЖХ-МС/МС данным.

Группа ПЭ была взята в анализ без деления по срокам манифестации симптомов и тяжести состояния пациенток ввиду малочисленности подгрупп. Таким образом, в исследовании сравнивались 4 группы: ПЭ, ПЭ на фоне ХАГ, ХАГ, здоровые беременные.

Методом проекции на латентные структуры (PLS, projection to latent structures – один из статистических методов линейной регрессии) было построено распределение по первым двум компонентам для всех пептидов мочи (рис. 1). Несмотря на наличие нескольких выбросов в каждой группе, хорошо визуализируются два кластера, между которыми можно провести разделительную линию с большой степенью достоверности: к первому относятся группы ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ, ко второму – группа ХАГ и здоровых беременных.

Анализ полуколичественных данных четырёх групп (ПЭ, ПЭ на фоне ХАГ, ХАГ, контрольная группа) непараметрическими тестами Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни показал наличие 112 пептидов (см. прил. 1), дифференцирующих хотя бы одну пару групп. Их распределение показано на рисунке 2.

На диаграмме Вена (рис. 2) пересечению всех четырёх групп принадлежат 36 пептидов: 22 из них относятся к альфа-1 цепи коллагена 1, 9 – к альфа-1 цепи коллагена 3, 2 – к альфа-2 цепи коллагена 1, 1 – к альфа-1/2 цепи коллагена 1, 1 – к альфа-1 цепи коллагена 1/18 и 1 – к уромодулину. Второе по численности пересечение, соответствующее группам с гипертензивными нарушениями, содержит 34 пептида: 12 из альфа-1 цепи коллагена 1, 10 из альфа-фибриногена, 8 из альфа-1 цепи коллагена 3, и по 4 из других типов коллагена. Наличие фибриногена может свидетельствовать об артериальной гипертензии. В данном исследовании мы не находим статистически значимые пептиды, принадлежащие исключительно группе ПЭ. Однако самым важным результатом оказывается группа

из 16 пептидов, относящаяся к случаям ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ. Из них 1 является фрагментом альфа-1 цепи коллагена 1, 1 – альфа-2-НС-гликопротеина, 1 – аполипротеина А-I, а оставшиеся 13 – альфа-1-антитрипсина. Если наличие фрагментов фибриногена в моче в целом указывает на воспалительные процессы и нарушения в сердечнососудистой системе, то пептиды альфа-1-антитрипсина, в нативной форме ингибирующего одну из самых распространенных протеаз – трипсин, указывают на изменения в метаболических путях деградации белка.

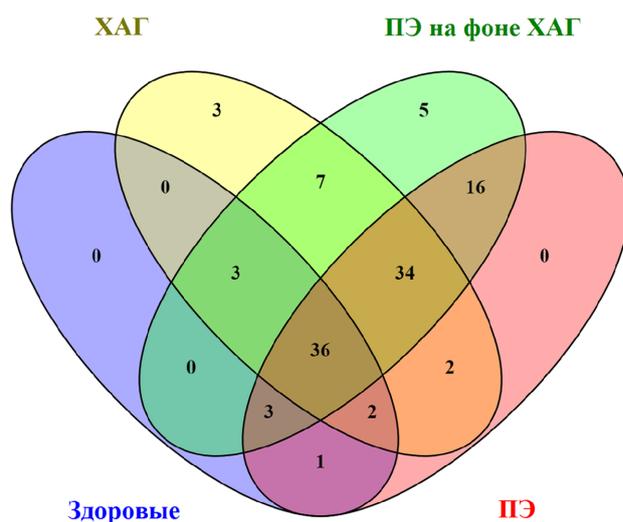


Рисунок 2. Распределение 112-ти дифференцирующих группы пептидов.

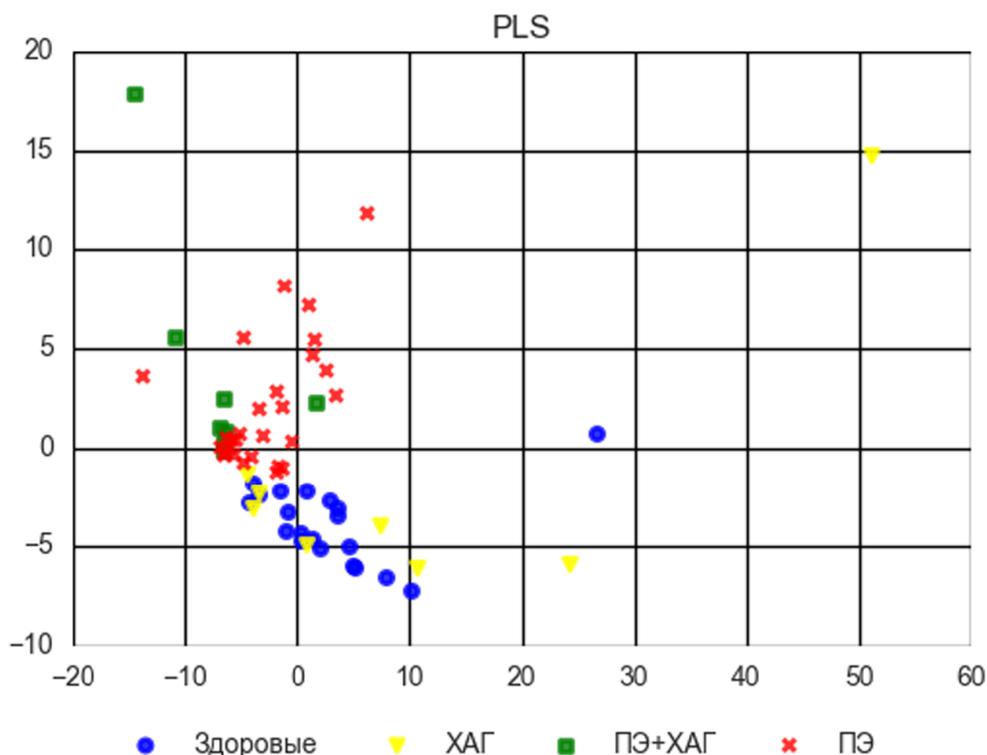


Рисунок 1. Распределение по первым двум компонентам для пептидов мочи, принадлежащих четырём исследуемым группам пациенток.

На рисунке 3 представлена полная последовательность альфа-1-антитрипсина, на котором отмечены полученные нами маркерные пептиды. Примечательно, что только 4 пептида расположены в центральной области белка, а все остальные покрывают С-конец. В области, начинающейся с пролина-393 и заканчивающейся глутаминовой кислотой-400, связи практически между каждой парой аминокислот были разорваны. Исключение составляют валин-395 и фенилаланин-396, причём эти аминокислоты не входят ни в один из отмеченных пептидов. Пока что не определён механизм такой специфичной и интенсивной протеазной активности, однако существует теория, объясняющая отсутствие в числе найденных нами пептидов фрагментов с последовательностью 394-FVFLM-398. Методами молекулярной динамики было показано [11], что данный пентапептид имеет способность к агрегации, значительно превышающую таковую даже у фрагмента 16-KLVFF-20 бета-амилоида, что требует несколько другого подхода при биохимическом анализе по сравнению с тем базовым протоколом, по которому было выполнено данное исследование.

Идея об участии амилоидов в становлении патогенеза преэклампсии ещё не получила широкой поддержки научного сообщества, однако она занимает своё место в ряду гипотез о возникновении этого заболевания.

Сравнение с результатами, полученными нами ранее [5, 6], показало наличие 12 общих пептидов (таблица). Единственный пептид в этой таблице, не отличающийся по критерию Манна-Уитни группу здоровых пациенток от группы ПЭ или ПЭ на фоне ХАГ, принадлежит уромодулину. Остальные фрагменты, относящиеся к альфа-1-антитрипсину и альфа-1(I и III) цепям коллагена, подтвердили свою значимость как потенциальные маркеры преэклампсии.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования позволяют утверждать, что эндогенные пептиды мочи беременных женщин специфичны для различных гипертензивных патологий, в частности, преэклампсии. В результате анализа образцов мочи 64 пациенток были выделены 12 пептидов, позволяющих однозначно

Таблица. Пептиды мочи, специфичные для гипертензивных расстройств беременности ($p < 0,05$) согласно тесту Манна-Уитни для попарного сравнения (К - контрольная группа, ПЭ - группа преэклампсии, ХАГ - группа хронической артериальной гипертензии, ПЭ+ХАГ - ПЭ на фоне ХАГ)

Пептид	Код белка	Ген	Белок	Критерий Манна-Уитни p					
				ПЭ+ХАГ vs К	ПЭ+ХАГ vs ХАГ	ПЭ+ХАГ vs ПЭ	ПЭ vs К	ПЭ vs ХАГ	ХАГ vs К
387EAIPMSIPPEVKFNKPF404	P01009	SERPINA1	Альфа-1-антитрипсин	0,001	0,032	0,03	0,085	0,280	-
400EQNTKSPLFMGKVVNPTQK418	P01009	SERPINA1	Альфа-1-антитрипсин	0,001	0,032	0,006	0,239	0,472	-
642GLPGTGGPPGKPG657	P02461	COL3A1	Коллаген альфа-1(III) цепь	0,011	0,751	0,423	0,012	0,221	0,002
642GLPGTGGPPGKPGEP659	P02461	COL3A1	Коллаген альфа-1(III) цепь	0,004	1,000	0,142	0,005	0,175	0,002
399IEQNTKSPL407	P01009	SERPINA1	Альфа-1-антитрипсин	0,005	0,076	0,029	0,239	0,472	-
397LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQK418	P01009	SERPINA1	Альфа-1-антитрипсин	0,001	0,032	0,017	0,142	0,361	-
124LRTLNQPSQLQLTTGNGL143	P01009	SERPINA1	Альфа-1-антитрипсин	0,005	0,076	0,010	0,422	0,640	-
397MIEQNTKSPL407	P01009	SERPINA1	Альфа-1-антитрипсин	0,001	0,032	0,030	0,085	0,280	-
591SVIDQSRVNLGPIR606	P07911	UMOD	Уромодулин	0,157	0,110	0,320	0,326	0,005	0,001
1177VGPPGPPGPPGPPS1193	P02452	COL1A1	Коллаген альфа-1(I) цепь	0,003	0,031	0,090	0,000	0,098	0,134
1177VGPPGPPGPPGPPSA1194	P02452	COL1A1	Коллаген альфа-1(I) цепь	0,004	0,031	0,202	0,001	0,143	0,232
1177VGPPGPPGPPGPPSAG1195	P02452	COL1A1	Коллаген альфа-1(I) цепь	0,009	0,041	0,154	0,002	0,189	0,162

MPSSVSWGIL¹⁰ LLAGLCCLVP²⁰ VSLAEDPQGD³⁰ AAQKTDTS⁴⁰ DQDHPTFNKI⁵⁰ TPNLAEF⁶⁰ AFS⁶⁰
 LYRQLAHQSN⁷⁰ STNIFFSPVS⁸⁰ IATAFAMLSL⁹⁰ GTKADTHDEI¹⁰⁰ LEGLN¹¹⁰ FN¹¹⁰ L¹¹⁰ TE¹¹⁰ IPEAQIHEGF¹²⁰
 QELLRTLNQP¹³⁰ DSQQLT¹⁴⁰ TGN¹⁴⁰ GLFLSEGLKL¹⁵⁰ VDKFLEDV¹⁶⁰ VKK¹⁶⁰ LYHSEAF¹⁷⁰ TVN¹⁷⁰ FGDTEEAKKQ¹⁸⁰
 INDYVEKGTQ¹⁹⁰ GKIVDLV²⁰⁰ KEL²⁰⁰ DRD²¹⁰ TVFALVN²¹⁰ YIFFK²²⁰ GKWER²²⁰ PFEVKDTEEE²³⁰ DFHVDQV²⁴⁰ TTV²⁴⁰
 KVPMMKRLGM²⁵⁰ FNIQHCKKLS²⁶⁰ SWLLMKYLG²⁷⁰ NATAIFFLPD²⁸⁰ EGK²⁹⁰ LQHLENE²⁹⁰ LTHDIITKFL³⁰⁰
 ENEDRRSASL³¹⁰ HLPKLSITGT³²⁰ YDLKSVLGQL³³⁰ GITKVF³⁴⁰ SNGA³⁴⁰ DLSGVTEEAP³⁵⁰ LKLSKAVHKA³⁶⁰
 VLTIDEKGT³⁷⁰ AAGAMFLEAI³⁸⁰ PMSIPPEVKF³⁹⁰ NKPEVFLMI⁴⁰⁰ E⁴⁰⁰ QNTKSPLFMG⁴¹⁰ KVVNPTQK

Рисунок 3. Аминокислотная последовательность белка альфа-1-антитрипсин. Подчёркивание означает частоту встречаемости фрагмента в маркерных пептидах: один (.....), два (- - -), три (—), четыре (==), пять (====) раз.

отличить здоровых пациенток от группы ПЭ или ПЭ на фоне ХАГ. Данные фрагменты альфа-1-антитрипсина и альфа-1(I и III) цепей коллагена подтвердили свою значимость как маркеры преэклампсии, предложенные авторами в более ранних работах.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ №14-08-01236 А, №16-54-21011 ШНФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Белокриницкая Т.Е., Беломестнов С.Р., Братищев И.В., Вученович Ю.Д., Краснопольский В.И., Куликов А.В., Левит А.Л., Никитина Н.А., Петрухин В.А., Пырегов А.В., Серов В.Н., Сидорова И.С., Филиппов О.С., Ходжаева З.С., Холин А.М. (2016) Министерство здравоохранения Российской Федерации. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения).
2. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. (2014) Всемирная организация здравоохранения.
3. Task Force on Hypertension in Pregnancy, editor. Hypertension in pregnancy. (2013) American College of Obstetricians and Gynecologists.
4. Shirokova V.A., Bugrova A.E., Starodubtseva N.L., Kononikhin A.S., Khodzhaeva Z.S., Muminova K.T., Popov I.A., Frankevich V.E., Nikolaev E.N., Sukhikh G.T. (2016) Protein Sci., **25**, 123-124.
5. Kononikhin A.S., Starodubtseva N.L., Bugrova A.E., Shirokova V.A., Chagovets V.V., Indeykina M.I., Popov I.A., Kostyukevich Y.I., Vavina O.V., Muminova K.T. et al. (2016) J. Proteomics, **149**, 38-43.
6. Стародубцева Н.Л., Бугрова А.Е., Кононихин А.С., Вавина О.В., Широкова В.А., Наумов В.А., Гаранина И.А., Лагутин В.В., Попов И.А., Логинова Н.С., Ходжаева З.С., Франкевич В.Е., Николаев Е.Н., Сухих Г.Т. (2015) Акушерство и гинекология, №6, 46-52.
7. Buhimschi I.A., Zhao G., Funai E.F., Harris N., Sasson I.E., Bernstein I.M., Saade G.R., Buhimschi C.S. (2008) Am. J. Obstet. Gynecol., **199**(5), 551-e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.07.006
8. Wen Q., Liu L.Y., Yang T., Alev C., Wu S., Stevenson D.K., Sheng G., Butte A.J., Ling X.B. (2013) PloS one, **8**(6), e65571.
9. Carty D.M., Siwy J., Brennan J.E., Zurbig P., Mullen W., Franke J., McCulloch J.W., Roberts C.T., North R.A., Chappell L.C., Mischak H., Poston L., Dominiczak A.F., Delles C. (2011) Hypertension, **57**(3), 561-569.
10. Buhimschi I.A., Nayeri U.A., Zhao G., Shook L.L., Pensalfini A., Funai E.F., Bernstein I.M., Glabe C.G., Buhimschi C.S. (2014) Sci. Translat. Med., **6**(245), 245ra92-245ra92.
11. Kouza M., Banerji A., Kolinski A., Buhimschi I.A., Kloczkowski A. (2017) Phys. Chem. Chem. Phys., **19**(4), 2990-2999.
12. Rossing K., Mischak H., Dakna M., Zurbig P., Novak J., Julian B.A., Good D.M., Coon J.J., Tarnow L., Rossing P. (2008) J. Am. Soc. Nephrol., **19**(7), 1283-1290.
13. Jantos-Siwy J., Schiffer E., Brand K., Schumann G., Rossing K., Delles C., Mischak H., Metzger J. (2008) J. Proteome Res., **8**(1), 268-281.
14. von Zur Muhlen C., Schiffer E., Zurbig P., Kellmann M., Brasse M., Meert N., Vanholder R.C., Dominiczak A.F., Chen Y.C., Mischak H., Bode C., Peter K. (2008) J. Proteome Res., **8**(1), 335-345.
15. Zimmerli L.U., Schiffer E., Zurbig P., Good D.M., Kellmann M., Mouis L., Pitt A.R., Coon J.J., Schmieder R.E., Peter K.H., Mischak H., Kolch W., Delles C., Dominiczak A.F. (2008) Mol. Cell Proteomics, **7**(2), 290-298.
16. Delles C., Schiffer E., von Zur Muhlen C., Peter K., Rossing P., Parving H.H., Dymott J.A., Neisius U., Zimmerli L.U., Snell-Bergeon J.K., Maahs D.M., Schmieder R.E., Mischak H., Dominiczak A.F. (2010) J. Hypertens., **28**(11), 2316-2322.
17. Carty D.M., Delles C., Dominiczak A.F. (2010) J. Hypertens., **28**(7), 1349-1355.

Поступила: 31. 08. 2017.
 Принята к печати: 26. 09. 2017.

FEATURES OF THE URINE PEPTIDOME UNDER THE CONDITION
OF HYPERTENSIVE PATHOLOGIES OF PREGNANCY

*V.A. Sergeeva^{1,3}, K.T. Muminova², N.L. Starodubtseva^{1,2}, A.S. Kononikhin^{1,2}, A.E. Bugrova^{2,3}, M.I. Indeykina^{3,4},
V.V. Baibakova¹, Z.S. Khodzhaeva², N.E. Kan², V.E. Frankevich², R.G. Shmakov², E.N. Nikolaev^{1,4}, G.T. Sukhikh²*

¹Moscow Institute of Physics and Technology,
Moscow, Russia; e-mail: alex.kononikhin@gmail.com

²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

³Emanuel Institute for Biochemical Physics, Moscow, Russia

⁴Talrose Institute for Energy Problems of Chemical Physics, Moscow, Russia

In order to find a peptide panel to differentiate close hypertensive conditions a case-control study was designed for 64 women from 4 groups: preeclampsia (PE), chronic hypertension superimposed with PE, chronic hypertension, and healthy individuals. Chromatography coupled with mass-spectrometry and subsequent bioinformatic analysis showed several patterns in the changes of the urine peptidome. There were 36 peptides common for four groups. Twenty two of them 22 belonged to alpha-1-chain of collagen I, nine peptides were from alpha-1-chain of collagen III, two from alpha-2-chain of collagen I, one from alpha-1/2-chain of collagen I, one from alpha-1-chain of collagen I/XVIII and one from uromodulin. Patients with hypertensive disorders had 34 common peptides: 12 from alpha-1-chain of collagen I, 10 from fibrinogen alpha-chain, eight from alpha-1-chain of collagen III, and 4 per other types of collagen. Comparative analysis revealed 12 peptides, which could be used as a diagnostic panel for confident discrimination of pregnant women with various hypertensive disorders.

Key words: peptidomics, preeclampsia, mass-spectrometry