

РЕГУЛЯТОРНО-ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей», 654005, Новокузнецк,
Российская Федерация

Изучено содержание регуляторно-транспортных белков в сыворотке крови и моче беременных женщин (III триместр) при неосложненной беременности и беременности, осложненной преэклампсией и эклампсией, для уточнения их патогенетической роли и оценки прогностической значимости. Установлено, что чем тяжелее преэклампсия, тем выше уровень α_2 -макроглобулина и ниже содержание лактоферрина в крови. При этом экскреция с мочой α_2 -макроглобулина и альбумина увеличивается с утяжелением процесса, обнаруживается ранее не выявляемый в моче α_1 -антитрипсин, экскреция лактоферрина достигает пика при преэклампсии и снижается при эклампсии. Изменения уровней α_2 -макроглобулина и лактоферрина нетипичны для классической воспалительной реакции и свидетельствуют об активном участии в патогенезе преэклампсии. Снижение в крови уровней α_1 -антитрипсина до менее 5 г/л и лактоферрина до $\leq 0,8$ мг/л при концентрации α_2 -макроглобулина более 3,5 г/л на фоне сниженных уровней альбумина и общего белка в крови, а также увеличение в моче концентраций α_2 -макроглобулина до 0,0005 г/л и более, появление α_1 -антитрипсина и увеличение содержания альбумина в 10 раз могут быть рекомендованы в качестве критериев высокого риска развития эклампсии у беременных женщин с умеренно выраженной преэклампсией в III триместре.

Ключевые слова: преэклампсия; эклампсия; беременность; протеинурия; α_2 -макроглобулин; лактоферрин.

Для цитирования: Зорина В.Н., Левченко В.Г., Зорин Н.А. Регуляторно-транспортные белки в диагностике и прогнозе преэклампсии. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61 (8): 470-473. DOI: 10.18821/0869-2084-61-8-470-473

Zorina V.N., Levchenko V.G., Zorin N.A.

THE REGULATORY TRANSPORT PROTEINS IN DIAGNOSTIC AND PROGNOSIS OF PREECLAMPSIA

The Novokuznetskii state institute of advanced training of physicians, 654005 Novokuznetsk, Russia

The article considers the results of analysis of content of regulative transport proteins in blood serum and urine of pregnant women (term III) in case of uncomplicated pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia and eclampsia for elaborating their pathogenic role and evaluating prognostic significance. It is established that the more severe eclampsia is the higher is the level of α_2 -macroglobulin and the lower is the content of lactoferrin in blood. At that, excretion of α_2 -macroglobulin and albumin with urine increases with aggravation of severity of processes and in urine is detected α_1 -antitrypsin previously undetected. The excretion of lactoferrin reaches its peak values in case of preeclampsia and decreases in case of eclampsia. The alteration of levels of α_2 -macroglobulin and lactoferrin are uncharacteristic for classic inflammatory reaction and testify their active involvement into pathogenesis of eclampsia. The decreasing of in blood of levels of α_1 -antitrypsin lesser than 5 g/l and lactoferrin lesser than 0.8 mg/l at concentration of α_2 -macroglobulin higher than 3.5 g/l against the background of decreased levels of albumin and crude protein in blood and also increasing in urine of concentrations of α_2 -macroglobulin up to 0.0005 g/l and higher and occurrence of α_1 -antitrypsin and increasing of content of albumin up to 10 times can be recommended as criteria of high risk of development of eclampsia in regnant women with moderately expressed preeclampsia in term III.

Key words: preeclampsia; eclampsia; pregnancy; proteinuria; α_2 -macroglobulin; lactoferrin

For citation: Zorina V.N., Levchenko V.G., Zorin N.A. The regulatory transport proteins in diagnostic and prognosis of preeclampsia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (8): 470-473 (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-8-470-473

For correspondence: Zorina V.N., doctor of biological sciences, chief researcher of scientific research laboratory of immunology. e-mail: macroglobulin@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Financing. The study had no sponsor support.

Received 29.02.2016
Accepted 15.03.2016

Введение. Преэклампсия (ПЭ) является наиболее частым осложнением беременности (3–7% всех беременных) с высоким уровнем летальности (занимает 4-е место в списке причин материнской смертности в России за последнее десятилетие) и глубокими расстройствами функций жизненно важных органов и систем [1–3]. Известно, что типичными

Для корреспонденции: Зорина Вероника Николаевна, д-р биол. наук, глав. науч. сотр. НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей», e-mail: macroglobulin@yandex.ru

проявлениями ПЭ и особенно ее тяжелого осложнения — эклампсии (Э) — являются артериальная гипертензия, протеинурия, отеки, проявления полиорганной дисфункции и судорожные приступы [1, 4]. Известные компоненты патогенеза ПЭ и Э ассоциированы с проявлениями воспалительной реакции и оксидативного стресса [2, 3], изменениями в иммунной системе [5] и даже с аутоиммунными процессами [6]. Однако триггерные механизмы ПЭ до сих пор точно не установлены, и в тяжелых случаях немедленное родоразрешение является единственным эффективным средством спасения жизни женщины. Предпринимаются разнообразные попытки

создания алгоритмов дифференциальной диагностики ПЭ от других осложнений хронической гипертензии при беременности [7], однако в целом достаточно эффективные критерии прогноза возникновения и утяжеления ПЭ также практически отсутствуют. В этой связи представляется перспективным изучение полифункциональных регуляторно-транспортных белков. В частности, в связи с тем, что иммуномодуляторные ингибиторы протеиназ (α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсин) участвуют в развитии физиологической беременности [6], воспалительной реакции [2] и регулируют свертывание крови, в т.ч. при ПЭ [8]. Железотransпортирующий лактоферрин также задействован при развитии беременности и воспаления [9], он регулирует синтез цитокинов, как и α_2 -МГ [6]. Наконец, tandem высокомолекулярного α_2 -МГ (725 кДа) и альбумина (67 кДа) используется для оценки селективности протеинурии [10]. Учитывая широкий спектр функций при различном происхождении и молекулярной массе, изучение содержания данных белков в крови и моче может выявить новые особенности патогенеза ПЭ.

Целью настоящего исследования была оценка диагностической и прогностической значимости регуляторно-транспортных белков крови и мочи, а также их возможной патогенетической роли при ПЭ и Э.

Материал и методы. В обследовании участвовали жительницы Кемеровской области. В соответствии с классификацией МКБ 10 [1], с верифицированным диагнозом ПЭ было обследовано 250 беременных женщин (с умеренно выраженной ПЭ — 98 женщин, тяжелой ПЭ — 152 женщины), с эклампсией — 9 женщин. Из исследования были исключены беременные с хронической артериальной гипертензией, эпилепсией, онкологическими заболеваниями в анамнезе, а также с обострениями тяжелых хронических заболеваний либо с острыми воспалительными процессами (в т.ч. бактериального и вирусного генеза). В качестве контрольной группы было обследовано 300 практически здоровых женщин с физиологически протекавшей беременностью. Обследование проводилось в III триместре беременности (с 28 по 41 нед). Женщины в группах были сопоставимого возраста ($26,0 \pm 1,2$ лет в группе с ПЭ и Э, $24,7 \pm 0,4$ лет при физиологической беременности). Получение образцов крови и мочи осуществлялось при проведении планового регламентированного обследования. Все женщины подписали информированное согласие на участие в обследовании.

Исследованы образцы сыворотки венозной крови и суточной мочи. Содержание общего белка в сыворотке крови и моче оценивали унифицированным биуретовым методом с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия, Кольцово) по рекомендациям изготовителя. Концентрацию альбумина в крови определяли колориметрическим методом с использованием реагента «бромкрезоловый зеленый» (Spinreact, Испания).

Концентрации α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) в крови и моче, α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) в крови, альбумина в моче определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО НГИУВ. Работа выполнялась на оборудовании для горизонтального электрофореза («Ирбис», Белоруссия). В качестве поддерживающей среды использовали стандартную агарозу (Agarose low EEO) для формирования геля из 1% золя (AppliChem, Германия). В состав геля вводились соответствующие моноспецифические поликлональные кроличьи антисыворотки (10% против α_2 -МГ или альбумина, 5% против α_1 -АТ). Гели формировали на стеклянных подложках. Для проведения электрофореза применяли 0,05М трис-трициновый буфер pH 8,6. Исследуемые образцы вносили в вырезанные в блоке геля лунки — 4 мкл для α_2 -МГ (сыворотка, разведенная в

8 раз) и 5 мкл для α_1 -АТ (сыворотка, разведенная в 50 раз), а для определения альбумина и α_1 -АТ в моче — по 10 мкл (моча неразведенная). В качестве калибратора использовались стандартные образцы (с определенным при конструировании тест-систем содержанием соответствующих белков) в ступенчатом разведении (5 точек). Для контроля качества и гарантии воспроизводимости результатов использовались контрольные образцы с известной концентрацией соответствующих белков. Низковольтный электрофорез проводили в течение ночи при 100 V без охлаждения гелей. Промывка, отжим и высушивание гелей проводились по стандартной технологии. Преципитаты окрашивали кумаси бриллиантовым синим R-250 (Bio-Rad, США).

Содержание α_2 -МГ в моче определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО НГИУВ. Уровни лактоферрина (ЛФ) оценивали ИФА-методом с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест» по рекомендациям изготовителя на оборудовании Bio-Rad (США).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы биомедицинской статистики InStat II (GraphPad, США). Применялось парное межгрупповое сравнение показателей, проверка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова.

Результаты. Уровни общего белка в сыворотке крови статистически достоверно снижались параллельно утяжелению ПЭ и увеличению количества общего белка в моче (см. таблицу).

Концентрация альбумина в сыворотке крови, по сравнению с физиологически протекающей беременностью, была снижена при ПЭ и Э, без достоверных различий между группами. При этом экскреция с мочой возрастала в 18 раз уже при умеренно выраженной ПЭ, скачкообразно увеличиваясь при Э (в 2000 раз и более).

Содержание α_2 -МГ в крови было достоверно увеличено при ПЭ и достоверно повышалось еще в 2 раза при Э. Однако потери этого белка с мочой также увеличивались при ПЭ, а экскреция α_2 -МГ при Э была в 197 раз выше, чем при неосложненной беременности.

Уровни α_1 -АТ в крови изменялись неоднозначно — достоверно увеличивались при умеренно выраженной ПЭ и не отличались от нормы с тенденцией к снижению при тяжелой ПЭ и Э. Данный белок не обнаруживался в моче в норме и при умеренно выраженной ПЭ, а при тяжелой форме ПЭ и Э его уровни были сопоставимы и ниже, чем уровни гораздо более «крупного» α_2 -МГ (38 кДа против 725 кДа).

Наконец, концентрации ЛФ достоверно снижались при утяжелении преэклампсии (тяжелая ПЭ и Э) на фоне усиления экскреции с мочой при ПЭ и парадоксальном уменьшении содержания ЛФ в моче при Э.

Обсуждение. Известно, что при ПЭ наблюдается выраженная альбуминурия [11], что подтверждается нашим исследованием и считается наиболее вероятной причиной снижения уровней данного белка в крови на фоне активной его экскреции с мочой. Установлено, что, помимо альбумина, в моче при ПЭ обнаруживается целый ряд других белков в концентрациях выше нормы, в т.ч. трансферрин, IgG, α_1 -АТ, α_2 -МГ и др. [12], что также подтверждается нашими результатами. Однако обращают на себя внимание два момента: экскреция низкомолекулярного α_1 -АТ (38 кДа) с мочой при ПЭ и Э выражена слабее, чем высокомолекулярного α_2 -МГ (725 кДа). При этом содержание α_1 -АТ в крови снижается, что совпадает с некоторыми другими литературными данными [13], а α_2 -МГ, напротив, накапливается, что совершенно не характерно для активного воспаления (α_2 -МГ является нега-

Концентрации белков ($M \pm m$) в сыворотке крови и моче при неосложненной беременности, умеренной и тяжелой ПЭ, эклампсии (III триместр)

Показатель		Неосложненная беременность	Умеренно выраженная преэклампсия	Тяжелая преэклампсия	Эклампсия
Общий белок, г/л	Кровь	68,1 ± 0,4 (288)	65,7 ± 0,5 (81) $p_1 = 0,0029$ $p_2 = 0,0198$ $p_3 < 0,0001$	60,8 ± 1,5 (152) $p_1 < 0,0001$ $p_3 = 0,0198$	52,4 ± 1,5 (9) $p_1 < 0,0001$
	Моча	0,031 ± 0,01 (300)	0,56 ± 0,06 (68) $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0001$ $p_3 < 0,0001$	1,33 ± 0,18 (71) $p_1 < 0,0001$ $p_3 = 0,0158$	2,6 ± 0,24 (9) $p_1 < 0,0001$
Альбумин, г/л [67 кДа]	Кровь	19,9 ± 0,7 (111)	17,7 ± 0,7 (65) $p_1 = 0,0395$	16,5 ± 0,8 (117) $p_1 = 0,0017$	15,1 ± 0,7 (9) $p^1 = 0,498$
	Моча	0,0030 ± 0,0001 (102)	0,056 ± 0,004 (73) $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0056$ $p_3 < 0,0001$	1,910 ± 0,720 (61) $p_1 = 0,0008$ $p_3 = 0,0031$	8,010 ± 1,690 (9) $p_1 < 0,0001$
Альфа-2-макроглобулин, г/л [725 кДа]	Кровь	2,52 ± 0,08 (140)	2,94 ± 0,12 (62) $p_1 = 0,0277$ $p_3 = 0,0001$	3,46 ± 0,28 (98) $p_1 = 0,0003$ $p_3 = 0,0499$	5,28 ± 0,63 (9) $p_1 < 0,0001$
	Моча	0,000013 ± 0,000002 (135)	0,000081 ± 0,000025 (98) $p_1 = 0,0017$ $p_2 = 0,0003$ $p_3 < 0,0001$	0,000428 ± 0,000103 (72) $p_1 < 0,0001$ $p_3 = 0,0001$	0,002567 ± 0,000488 (9) $p_1 < 0,0001$
Альфа-1-антитрипсин, г/л [38 кДа]	Кровь	6,3 ± 0,6 (161)	9,7 ± 0,2 (8) $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$	4,6 ± 0,4 (22)	4,1 ± 0,3 (5)
	Моча	0 (118)	0 (8)	0,060 ± 0,025 (22) $p_1 < 0,0001$	0,030 ± 0,011 (9) $p_1 < 0,0001$
Лактоферрин, мг/л [78 кДа]	Кровь	1,32 ± 0,09 (83)	1,12 ± 0,06 (59) $p_2 < 0,0001$ $p_3 = 0,0099$	0,91 ± 0,02 (108) $p_1 < 0,0001$ $p_3 = 0,0053$	0,70 ± 0,09 (9) $p_1 = 0,0272$
	Моча	0,0092 ± 0,0005 (85)	0,0201 ± 0,0015 (85) $p_1 = 0,0449$ $p_2 = 0,0170$ $p_3 = 0,0183$	0,0302 ± 0,0050 (66) $p_1 = 0,0040$	0,0124 ± 0,0011 (5)

Примечание. В скобках — количество наблюдений (n); p_1 — статистически достоверные различия по сравнению с неосложненной беременностью; p_2 — по сравнению с тяжелой ПЭ; p_3 — по сравнению с эклампсией.

тивным реактантом, α_1 -АТ, напротив, позитивным), но может встречаться при аутоиммунном воспалительном процессе. Литературные данные по изменению уровней данных белков в крови при ПЭ противоречивы: согласно одним, обнаружено снижение α_1 -АТ почти в 2 раза в крови при тяжелой ПЭ [14] и снижение α_2 -МГ [4], согласно другим, при ПЭ повышаются концентрации α_1 -АТ [2] и α_2 -МГ [15]. По данным V. Fuchs и соавт. [8], уровни α_2 -МГ и α_1 -АТ в крови повышены при поздней ПЭ (что авторы расценивают как причину нарушений коагуляции вследствие дисбаланса ингибиторов протеиназ) и снижены при ранней ПЭ. Мы предполагаем, что выявленные нами изменения логичны и объясняются следующим образом. При классической воспалительной реакции α_2 -МГ активно выводится из циркуляции, а α_1 -АТ накапливается вследствие различной скорости утилизации их комплексов с протеиназами. Однако при ПЭ наблюдаются выраженные проявления оксидативного стресса с высвобождением NO и других радикалов, способных активно повреждать молекулы α_2 -МГ, изменяя их тропность к лигандам и рецепторам [16, 17]. Подобные окисленные молекулы иммуногенны [6] и, при накоплении и осаждении, способны повреждать ткани связанными протеиназами, частично сохраняющими литическую активность [18]. Кроме того, у окисленного α_2 -МГ повышен аффинитет к ФНО α , активно задействованному в патогенезе ПЭ и в прогрессии воспалительной реакции [2,

19], что не может не влиять на скорость транспорта, синтеза и выраженность влияния данного цитокина на клетки. Последующее повреждение тканей, с одной стороны, способствует прогрессии протеинурии, а с другой — повреждению нервных тканей, высвобождению крайне токсичного основного белка миелина, синтезу аутоантител к нему [20] и усилению аутоиммунной составляющей патологии с появлением судорожных приступов.

Отдельного внимания заслуживает изменение уровней ЛФ при ПЭ. В отличие от вышеупомянутых белков, он синтезируется локально (клетками эпителия) либо депонирован в нейтрофилах (высвобождается только при их активации) [9], поэтому его концентрации в кровотоке ниже, чем у других изученных показателей. Экскреция данного белка с мочой относительно невелика и при ПЭ увеличивается не более чем в 2—3 раза. При этом уровни ЛФ в крови прогрессивно снижаются, несмотря на то, что данный белок является признанным позитивным маркером воспаления [9]. По данным С. Catarino и соавт. [2], также не выявляется изменений в содержании ЛФ даже при значительном повышении С-реактивного белка и ФНО α при ПЭ. По мнению авторов, это свидетельствует о том, что проявления воспаления при ПЭ ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией и активной секрецией цитокинов в большей степени, чем с активацией нейтрофилов. Определенное влияние на снижение ЛФ способна оказать

характерная для физиологической беременности гемодилюция, однако в целом можно предполагать врожденный или функциональный дефицит синтеза ЛФ у женщин, предрасположенных к развитию ПЭ. Известно, что рецептор к α_2 -МГ и ЛФ (ЛРП-рецептор) экспрессирован на тканях трофобласта и участвует в трансплацентарном переносе веществ [21]. Кроме того, ЛФ оказывает иммуномодулирующее воздействие на синтез цитокинов и участвует в реакции «кислородного взрыва» [9], что позволяет предполагать активное участие дисбаланса уровней данного белка в патогенезе ПЭ.

Заключение. Таким образом, при ПЭ и Э наблюдаются изменения в концентрациях регуляторно-транспортных белков, совершенно не соответствующие классической воспалительной реакции, что указывает на активное участие α_2 -МГ и ЛФ в патогенезе данного осложнения беременности и может быть использовано при дифференциальной диагностике. Кроме того, динамическое наблюдение за содержанием α_1 -АТ, α_2 -МГ и ЛФ в крови, а также α_2 -МГ и альбумина в моче может быть использовано в составе комплексного алгоритма при прогнозе течения беременности и оценке тяжести ПЭ и риска возникновения Э. В частности, при снижении в крови уровней α_1 -АТ до менее 5 г/л и ЛФ до $\leq 0,8$ мг/л, при концентрации α_2 -МГ более 3,5 г/л, на фоне снижения уровней альбумина и общего белка в крови, а также при увеличении в моче концентраций α_2 -МГ до 0,0005 г/л и более, при появлении α_1 -АТ и увеличении содержания альбумина в 10 раз констатируется крайне высокий риск развития эклампсии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2—5, 7—19, 21
см. REFERENCES)

1. Сухих Г.Т., Ходжаева З.С., Филиппов О.С., Адамьян Л.В., Краснопольский В.И., Серов В.Н. и др. *Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Федеральные клинические рекомендации*. М.: Российское общество акушеров-гинекологов; 2013.
6. Левченко В.Г., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., Зорина Р.М., Зорин Н.А. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных (Обзор литературы). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; (3): 21—5.
20. Левченко В.Г., Мальцева Н.В., Лыкова О.Ф., Конышева Т.В., Зорина В.Н. Содержание комплексов основного белка миелина с антителами класса G в сыворотке крови при нормальной беременности и гестозе. *Медицинская иммунология* 2010; (1—2): 155—60.

Поступила 29.02.16

REFERENCES

1. Sukhikh G.T., Khodzhaeva Z.S., Filippov O.S., Adamyan L.V., Krasnopolskiy V.I., Serov V.N. et al. *Hypertensive Disorders in Pregnancy, Childbirth and the Postpartum Period. Preeclampsia. Eclampsia. Federal Clinical Guidelines [Gipertenzivnye rasstroystva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii]*. Moscow: Rossiyskoe obshchestvo akusherov-ginekologov; 2013. (in Russian)
2. Catarino C., Santos-Silva A., Belo L., Rocha-Pereira P., Rocha S., Patricio B. et al. Inflammatory disturbances in preeclampsia: rela-

- tionship between maternal and umbilical cord blood. *J. Pregnancy*. 2012; 2012: 684384.
3. Hansson S.R., Nääv Å., Erlandsson L. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. *Front. Physiol.* 2015; 5: 516.
4. Arinola G., Arowojolu A., Bamgboye A., Akinwale A., Adeniyi A. Serum concentrations of immunoglobulins and acute phase proteins in Nigerian women with preeclampsia. *Reprod Biol.* 2006; 6(3): 265—74.
5. Martínez-Varea A., Pellicer B., Perales-Marín A., Pellicer A. Relationship between maternal immunological response during pregnancy and onset of preeclampsia. *J. Immunol. Res.* 2014; 2014: 210241.
6. Levchenko V.G., Zorina V.N., Bazhenova L.G., Zorina R.M., Zorin N.A. The pathogenesis of preeclampsia in pregnant women: Some aspects (Review). *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2010; (3): 21-5. (in Russian)
7. Wen Q., Liu L.Y., Yang T., Alev C., Wu S., Stevenson D.K. et al. Peptidomic Identification of Serum Peptides Diagnosing Preeclampsia. *PLoS One*. 2013; 8(6): e65571.
8. Fuchs V., Brest'ák M., Rotta L., Trávníček L., Mrázová H. Acute phase proteins during labor and surgical stress in women with normal pregnancy and late gestoses. *Cesk. Gynekol.* 1991; 56(3): 171—6.
9. Legrand D., Eläss E., Carpenter M., Mazurer J. Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses. *Cell. Mol. Life Sci.* 2005; 62: 2549—59.
10. Stojimirović B., Petrović D. Proteinuria: the diagnostic strategy based on determination of various urinary proteins *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2004; 132 (3—4): 127—32.
11. Jim B., Mehta S., Qipo A., Kim K., Cohen HW., Moore RM. et al. A comparison of podocyturia, albuminuria and nephrinuria in predicting the development of preeclampsia: a prospective study. *PLoS One*. 2014; 9(7): e101445.
12. Shinagawa S., Saitoh M. A study on proteins contained in urine of gestosis patients. *Biol. Res. Pregnancy Perinatol.* 1983; 4(4): 140—4.
13. Feng Y.L., Zhou C.J., Li X.M., Liang X.Q. Alpha-1-antitrypsin as a preeclampsia-related protein: a proteomic study. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2012; 3: 252—9.
14. Twina G., Sheiner E., Shahaf G., Yaniv Salem S., Madar T., Baron J. et al. Lower circulation levels and activity of α -1 antitrypsin in pregnant women with severe preeclampsia. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012; 25(12): 2667—70.
15. Li H.H. Estimation of 5 proteins in blood with pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.* 1993; 28(6): 331—80.
16. Wu S.M., Patel D.D., Pizzo S.V. Oxidized alpha2-macroglobulin (alpha 2M) differentially regulates receptor binding by cytokines/growth factors: implications for tissue injury and repair mechanisms in inflammation. *J. Immunol.* 1998; 161(8): 4356—65.
17. Stief T.W., Kropf J., Kretschmer V., Doss M.O., Fareed J. Singlet oxygen ((1)O2) inactivates plasmatic free and complexed alpha2-macroglobulin. *Thromb. Res.* 2000; 98(6): 541—7.
18. Moore A.R., Appelboam A., Kawabata K., Da Silva J.A., D'Cruz D., Gowland G. et al. Destruction of articular cartilage by alpha 2 macroglobulin elastase complexes: role in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1999; 58(2): 109—13.
19. Gad H.I. The potential role of anti tumor necrosis factor-alpha antibodies on some renal functions and vasoregulatory factors in preeclamptic pregnant Wistar rats. *Saudi Med. J.* 2013; 34(5): 490—6.
20. Levchenko V.G., Mal'tseva N.V., Lykova O.F., Konysheva T.V., Zorina V.N. The content of myelin basic protein complexes with class G antibodies in serum in normal pregnancy and preeclampsia. *Meditsinskaya immunologiya*. 2010; (1—2): 155—60. (in Russian)
21. Fischer U., Birkenmeier G., Horn L.C. Localization of alpha(2)-macroglobulin receptor low-density lipoprotein receptor in third-trimester human placentas: a preliminary immunohistochemical study. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2001; 52(1): 22—5.

Received 29.02.16