

Digifab и иммунонейтрализация кардиотонических стероидов при преэклампсии (краткое сообщение)

В.В. Яковлева¹, Н.Г. Солодовникова¹, Е.В. Фролова², Д.С. Адэр³, О.В. Федорова⁵,
И.Е. Зазерская¹, И.В. Емельянов⁴, А.Я. Багров⁵

¹ Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

³ Отдел акушерства и гинекологии, университет штата Теннесси, Чаттануга, Теннесси, США

⁴ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»

Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Национальный институт старения, Национальные институты здоровья, Балтимор, Мериленд, США

Яковлева В.В. — акушер-гинеколог, научный сотрудник лаборатории репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ (ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»); Солодовникова Н.Г. — научный сотрудник лаборатории репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; Фролова Е.В. — научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; Адэр С.Д. — профессор отдела акушерства и гинекологии, университет штата Теннесси, Чаттануга, Теннесси, США; Федорова О.В. — кандидат биологических наук, штатный научный исследователь секции артериальной гипертензии Национального института старения, Национальных институтов здоровья, Мериленд США; Зазерская И.Е. — заместитель директора Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» по научной работе, заведующая научно-исследовательской лабораторией репродукции и здоровья женщины, доктор медицинских наук; Емельянов И.В. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»; Багров А.Я. — доктор медицинских наук, руководитель секции артериальной гипертензии Национального института старения, Национальных институтов здоровья, Мериленд, США.

Контактная информация: Laboratory of Cardiovascular Science, National Institute on Aging, NIH, 5600 Nathan Shock Drive, Baltimore, MD 21224, USA. Факс: 1 (410) 558-81-50. E-mail: BagrovA@mail.nih.gov (Багров Алексей Яковлевич).

Резюме

Актуальность. Повышение концентрации дигиталис-подобных ингибиторов Na^+/K^+ -АТФазы (НКА) — кардиотонических стероидов (КТС), в том числе маринобуфагенина (МБГ), играет большую роль в патогенезе преэклампсии (ПЭ), вызывая устойчивую вазоконстрикцию. При ПЭ успешно применяется Digibind (фаб-фрагменты аффинно-очищенных поликлональных антител к дигоксину), который нейтрализует кардиотонические стероиды, в том числе МБГ. В связи с тем, что Digibind в настоящее время недоступен и единственным используемым в клинике антителом к дигоксину является DigiFab (BTG International Ltd), мы сравнивали DigiFab и Digibind по способности взаимодействовать с КТС в плазме крови при ПЭ, а также восстанавливать активность НКА *in vitro*. **Цель исследования.** Мы сравнивали влияние Digibind и DigiFab на НКА эритроцитов у пациентов с ПЭ и беременных с нормальным артериальным давлением. Используя конкурентный иммунофлуорометрический метод, мы сравнивали взаимодействие обоих антител с фракциями, полученными методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) плазмы крови больных ПЭ. **Материалы и методы.** Было обследовано 7 пациенток с ПЭ (28 ± 2 лет; срок беременности $39,0 \pm 0,5$ недель, экскреция белка с мочой $2,12 \pm 0,46$ г/сут, артериальное давление $157 \pm 5/94 \pm 2$ мм рт. ст.) и 6 пациенток контрольной группы (26 ± 1 лет; срок беременности 37 ± 1 недель, артериальное давление $112 \pm 2/75 \pm 3$ мм рт. ст.). **Результаты.** При ПЭ наблюдалось значимое подавление НКА эритроцитов ($1,47 \pm 0,17$ по отношению к $2,65 \pm 0,16$ мкмольФн/мл/час в контрольной группе, $p < 0,001$). При концентрации 10 мкг/мл (что соответствует дозе Digibind, назначаемой при ПЭ) как Digibind, так и DigiFab частично, но значимо восстанавливали активность фермента ($2,1 \pm 0,2$ и $2,05 \pm 0,3$ мкмольФн/мл/час соответственно). При использовании конкурентного иммунофлуорометрического анализа Digibind и DigiFab демонстрировали сравнимую кросс-реактивность с МБГ и убаином. При дальнейшей хроматографии плазмы как Digibind, так и DigiFab демонстрировали ассоциированное с ПЭ повышение концентрации во фракциях 16–18; 176 против 75 пмоль для Digibind в контрольной группе и при ПЭ соответственно; 221 против 70 пмоль для DigiFab в контрольной группе и при ПЭ соответственно. 4G4 анти-МБГ моноклональные антитела выявляли вызванное ПЭ повышение КТС (1056 против 421 пмоль), максимум во фракции 16. **Выводы.** (1) DigiFab и Digibind имеют сравнимую кросс-реактивность с КТС; (2) у пациенток с ПЭ увеличение содержания дигоксин-подобной иммунореактивности происходило пропорционально для DigiFab и Digibind, и оба антитела вызывали восстановления активности НКА; (3) при жидкостной хроматографии плазмы пациенток с ПЭ и DigiFab, и Digibind взаимодействовали с эндогенными буфадиенолидами, в том числе МБГ, в большей степени, чем с эндогенным убаином.

Ключевые слова: кардиотонические стероиды, маринобуфагенин, преэклампсия.

Digifab and immunoneutralization of cardiotonic steroids in preeclampsia

V.V. Yakovleva¹, N.G. Solodovnikova¹, E.V. Frolova², C.D. Adair³, O.V. Fedorova⁵,
I.E. Zazerskaya¹, I.V. Emelyanov⁴, A.Y. Bagrov⁵

¹Institute of Neonatology, Almazov Heart, Blood and Endocrinology Center, St Petersburg, Russia

²Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St Petersburg, Russia

³Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee, Chattanooga, TN, USA

⁴Almazov Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

⁵National Institute on Aging, NIH, Baltimore, MD, USA

Corresponding author: Laboratory of Cardiovascular Science, National Institute on Aging, NIH, 5600 Nathan Shock Drive, Baltimore, MD 21224, USA. Fax: 1 (410) 558-81-50. E-mail: BagrovA@mail.nih.gov (Dr. Alexei Y. Bagrov).

Abstract

Background. Elevated levels of Na^+/K^+ -ATPase (NKA)-inhibitory cardiotonic steroids (CTS) including marinobufagenin (MBG) contribute to pathogenesis of preeclampsia (PE) via induction of vasoconstriction and of vascular stiffness. In PE, Digibind (affinity-purified digoxin antibody) exhibits beneficial effects primarily due to immunoneutralization of CTS including MBG. Because Digibind is not available and the only other «clinically-usable» digoxin antibody is DigiFab (BTG International Ltd), we compared DigiFab and Digibind with respect to their ability to interact with CTS in PE plasma and to ex-vivo reverse PE-induced NKA inhibition. **Objective.** We compared effects of Digibind and DigiFab on erythrocyte NKA from patients with PE and normotensive pregnant subjects. Using competitive fluoroimmunoassays based on Eu-labeled DigiFab and Digibind we compared profile of elution of digoxin-immunoreactive material following fractionation of PE plasma on reverse-phase HPLC column. **Design and methods.** 7 patients with PE (28 ± 2 years; gestational age, $39,0 \pm 0,5$ weeks, urinary protein excretion, $2,12 \pm 0,46$ g/24 hours, blood pressure $157 \pm 5/94 \pm 2$ mm Hg) and 6 normotensive pregnant subjects (26 ± 1 years; gestational age, 37 ± 1 weeks, blood pressure $112 \pm 2/75 \pm 3$ mm Hg) were studied. **Results.** PE was associated with substantial inhibition of erythrocyte NKA ($1,47 \pm 0,17$ vs. $2,65 \pm 0,16$ $\mu\text{mol Pi/mL/hr}$ in control group, $p < 0,001$). At concentration $10 \mu\text{g/mL}$ (which mimics dose of Digibind administered in PE) both Digibind and DigiFab partially, but significantly restored NKA activity ($2,1 \pm 0,2$ and $2,05 \pm 0,3$ $\mu\text{mol Pi/mL/hr}$, respectively). In competitive immunoassay Digibind and DigiFab exhibited comparable cross-reactivity with MBG and endogenous ouabain. Following HPLC fractionation of plasma, both Digibind and DigiFab detected PE-associated increase in CTS material in fractions 16–18; 176 vs. 75 pmoles for Digibind, control and preeclampsia, respectively; 221 vs. 70 pmoles for DigiFab, control and PE, respectively. 4G4 anti-MBG monoclonal antibody detected preeclampsia-induced CTS increase (1056 vs. 421 pmoles) mainly in fraction 16. **Conclusions.** We conclude that: (i) DigiFab and Digibind exhibit comparable cross-immunoreactivity with CTS; (ii) in patients with PE plasma levels of digoxin-like immunoreactivity are elevated proportionally when measured by both DigiFab and Digibind and both antibodies reverse preeclampsia-induced NKA inhibition, and (iii) following HPLC fractionation of PE plasma, DigiFab and Digibind interact with endogenous bufadienolides including MBG, rather than endogenous ouabain.

Key words: cardiotonic steroids, marinobufagenin, preeclampsia.

Статья поступила в редакцию: 22.10.11. и принята к печати: 25.10.11.

Введение

Преэклампсия (ПЭ) является основной причиной смертности при беременности [1], но специфические подходы к терапии этого синдрома практически отсутствуют, а механизмы патогенеза ПЭ исследованы недостаточно [2]. Исследования последних лет показывают, что существенную роль в патогенезе ПЭ играют эндогенные кардиотонические стероиды (КТС) — дигиталис-подобные ингибиторы Na^+/K^+ -АТФазы [3–5].

Кардиотонические стероиды, вызывая угнетение Na^+/K^+ -АТФазы в почечных канальцах, являются эндогенными физиологическими регуляторами натрийуреза, но избыточная продукция КТС приводит к угнетению Na^+/K^+ -АТФазы в мембране гладкомышечных клеток

сосудов, к активации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ обмена, что вызывает вазоконстрикцию [5]. В тканях млекопитающих также присутствует КТС, относящийся к семейству буфадиенолидов, — маринобуфагенин (МБГ) [6]. МБГ селективно взаимодействует с альфа-1 изоформой Na^+/K^+ -АТФазы, основной изоформой этого фермента в почках и сосудах, вследствие чего этот стероид является активным вазоконстриктором и обладает натрийуретической активностью [7, 8]. Содержание МБГ в плазме крови возрастает при увеличении объема циркулирующей жидкости и при задержке натрия — у больных эссенциальной гипертензией и хронической почечной недостаточностью, при застойной недостаточности кровообращения [9].

Беременность сопровождается задержкой жидкости и натрия в организме [10], что является стимулом для

продукции МБГ. Однако при нормальной беременности увеличение продукции МБГ не сопровождается развитием артериальной гипертензии [5, 11, 12], что можно объяснить умеренным повышением уровня продукции гормона. У беременных с ПЭ и у крыс с гестационной гипертензией, вызванной повышенным потреблением хлорида натрия, уровень МБГ в плазме крови существенно возрастает [4, 11, 13]. Введение беременным гипертензивным крысам антител к МБГ вызывает снижение артериального давления и увеличение активности Na^+/K^+ -АТФазы в гладких мышцах сосудов [11, 13].

Одним из подходов к терапии ПЭ является иммунонейтрализация КТС. Так, в течение 20 последних лет описано более 20 случаев успешного применения препарата Digibind (Glaxo Smith Kline) при ПЭ [14–18]. Антигипертензивная активность Digibind (фаб-фрагментов аффинно-очищенных поликлональных антител к дигоксину) опосредована реверсией вызванной КТС вазоконстрикции, причем при ПЭ плацентарный МБГ является одной из основных мишеней этих антител [19]. В 2011 г. продукция Digibind была прекращена, и единственным препаратом антител к дигоксину, зарегистрированным Администрацией по контролю качества лекарственных препаратов и продуктов питания США (Food and Drug Administration), является Digifab (BTG International Ltd., Великобритания).

Целью настоящего исследования было сравнение способности препаратов Digifab и Digibind к иммунонейтрализации КТС при ПЭ. С этой целью мы (1) сравнили перекрестную иммунореактивность Digifab и Digibind с различными стероидами, (2) сравнили Digifab и Digibind по способности *in vitro* восстанавливать активность Na^+/K^+ -АТФазы в эритроцитах больных с ПЭ, а также (3) исследовали взаимодействие обоих антител

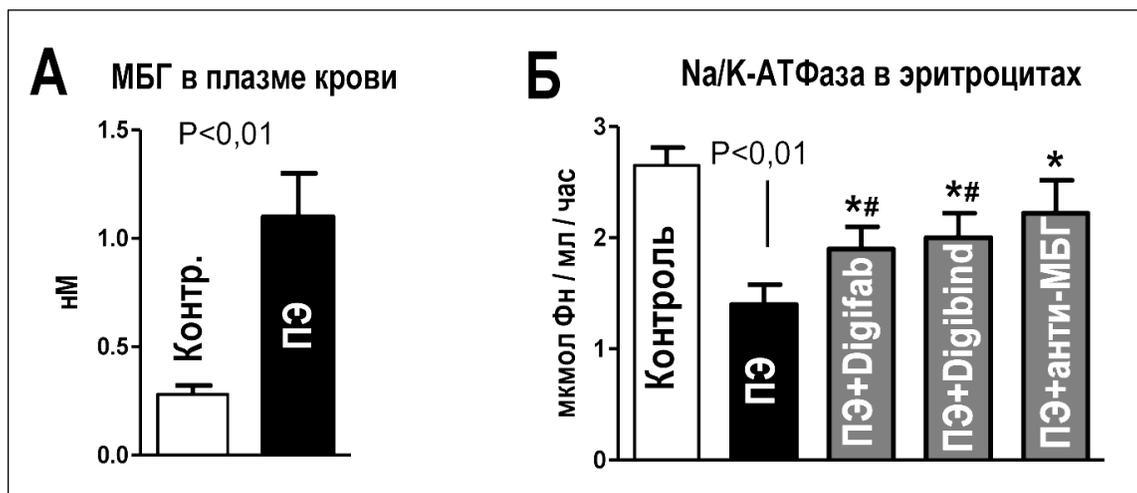
с фракциями, полученными методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) плазмы крови больных ПЭ.

Материалы и методы

Обследовано 7 больных ПЭ (возраст 28 ± 2 лет, срок беременности $39,0 \pm 0,5$ недель, систолическое артериальное давление 157 ± 5 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление 94 ± 2 мм рт. ст.). Критериями ПЭ было повышение АД $> 139/89$ мм рт. ст., протеинурия $> 0,3$ г/сут и отеки. Пациенты были обследованы в течение первых 3–6 часов после госпитализации. Критериями исключения были: артериальная гипертензия и хронические сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, хронические заболевания почек и печени, эндокринная патология, ожирение 3 ст. Контрольную группу составили 6 здоровых нормотензивных беременных (возраст 26 ± 1 лет, срок беременности $37 \pm 0,1$ недель). После осмотра обследуемых 10 мл венозной крови забирали в гепаринизированные пробирки. 4 мл крови центрифугировали (1,500 g; 15 минут) и полученную плазму замораживали и хранили при температуре -20 °С для иммунофлуорометрического определения содержания МБГ по ранее описанному методу [13].

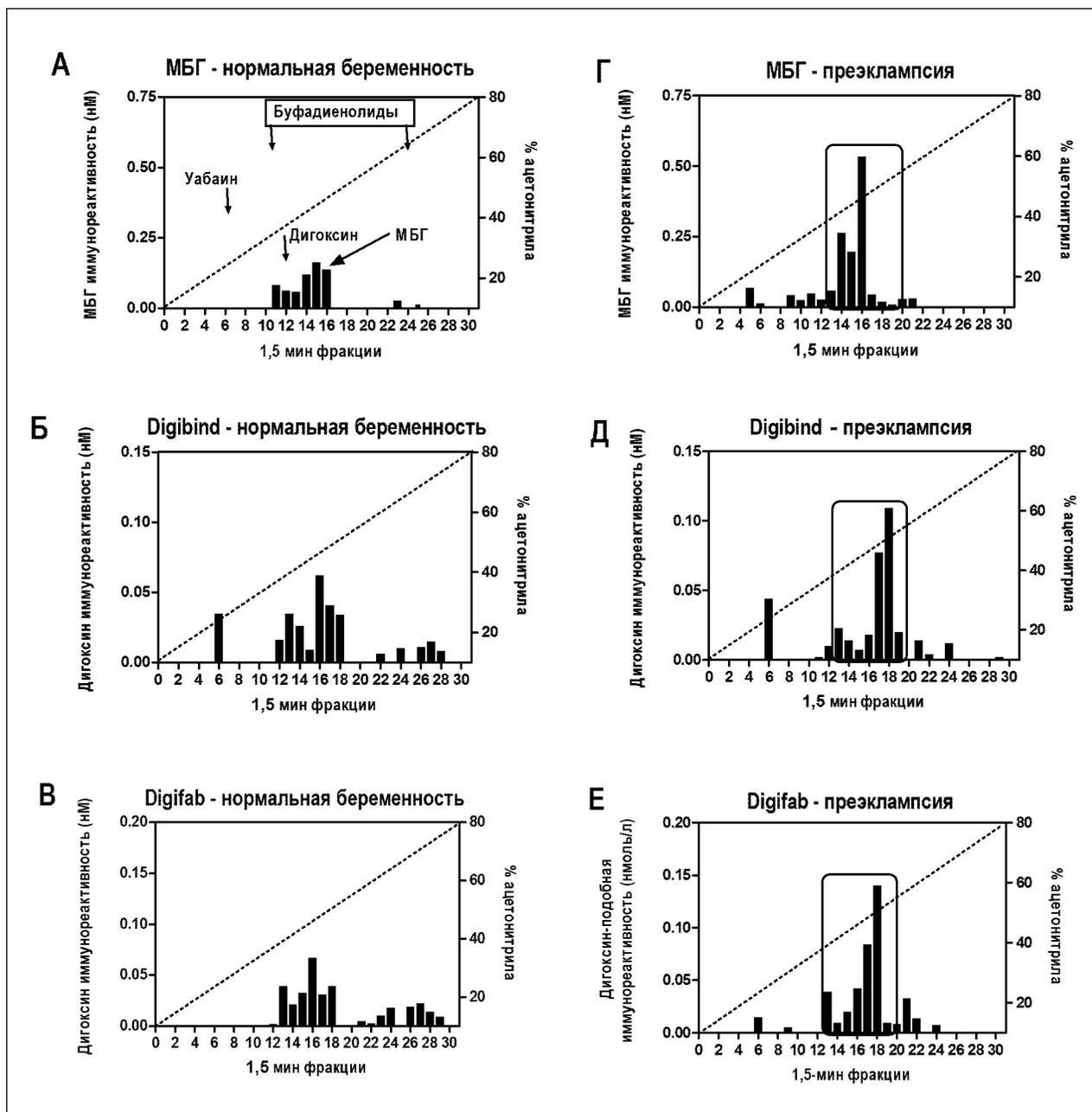
В 6 мл крови по ранее описанной методике определяли активность Na^+/K^+ -АТФазы в эритроцитах в присутствии и в отсутствие моноклональных антител к МБГ, а также Digibind и Digifab. Digibind и Digifab использовали в концентрации 10 мкг/мл, что соответствует дозе этого препарата, применяемой при ПЭ [14–18]. Антитела к МБГ использовали в концентрации, реверсирующей IC_{50} по угнетению Na^+/K^+ -АТФазы из мозгового вещества почек крыс линии Sprague-Dawley (альфа-1 изоформа), как было описано ранее [8]. Digibind (Glaxo Smith Kline, США) и Digifab (BTG

Рисунок 1. (А) Концентрация маринобуфагенина в плазме крови у 6 обследованных с неосложненной беременностью и у 7 больных преэклампсией ($M \pm m$). (Б) Активность Na^+/K^+ -АТФазы в эритроцитах 6 обследованных с неосложненной беременностью и 7 больных с преэклампсией ($M \pm m$)



Примечание: МБГ — маринобуфагенин; КОНТР — контрольная группа; ПЭ — преэклампсия; анти-МБГ, Digibind и Digifab — активность Na^+/K^+ -АТФазы в эритроцитах больных преэклампсией в присутствии антител к маринобуфагенину, Digifab и Digibind соответственно. А: (*) — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой (t-тест); Б: (*) — $p < 0,01$ по сравнению с активностью в интактных эритроцитах больных с преэклампсией (однофакторный дисперсионный анализ); (#) — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Рисунок 2. Профиль элюции эндогенного маринобуфагенина (А, Г) и кардиотонических стероидов, взаимодействующих с антителами Digibind (Б, Д) и Digifab (В, Е), полученных в результате фракционирования хлороформного экстракта плазмы крови обследованных с нормально протекающей беременностью (А-В) и больных преэклампсией (Г-Е) методом обратно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии



Примечание: МБГ — маринобуфагенин; КТС — кардиотонические стероиды; ПЭ — преэклампсия. Время элюции стандартов убаина, дигоксина, МБГ и других буфадиенолидов указано на панели «А». На панелях Г-Е выделены фракции, в которых при ПЭ происходило увеличение уровня КТС.

International Ltd., Великобритания) был получен на коммерческой основе.

Аликвоты плазмы крови пациенток с ПЭ и обследованных из контрольной группы экстрагировали на С-18 обратно-фазных картриджах 80 % ацетонитрилом [19]. Содержание КТС в индивидуальных образцах определяли иммунофлуорометрическим методом, как описано ранее [13]. Далее материал, полученный от беременных с ПЭ и от обследуемых женщин с неосложненной беременностью, объединяли и фракционировали методом

ВЭЖХ с использованием системы Agilent 1100 на аналитических колонках Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 (4,6×150 mm, 5µm, 80 Å) в линейном градиенте ацетонитрила (1 мл/мин, 10–85,5 %, 45 мин). Уровень МБГ, а также перекрестную иммунореактивность хроматографических фракций с антителами Digibind и Digifab определяли по ранее описанным методам [19].

Результаты обрабатывали статистически (программа GraphPad Prism 3) с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим post hoc ана-

лизом (тест Ньюмена-Кульса). Для парного сравнения использовали t-тест.

Результаты и обсуждение

Как показано на рисунке 1А, развитие ПЭ сопровождалось увеличением уровня содержания МБГ в плазме крови по сравнению с концентрацией этого гормона в крови обследованных с неосложненной беременностью. Повышение содержания МБГ в плазме крови при ПЭ сопровождалось 50 % угнетением активности Na^+/K^+ -АТФазы в эритроцитах (рис. 1Б). Инкубация эритроцитов в присутствии Digibind и Digifab приводила к статистически достоверному восстановлению активности Na^+/K^+ -АТФазы, в то время как моноклональные антитела к МБГ вызывали восстановление активности Na^+/K^+ -АТФазы до уровня контрольных значений. Данные о перекрестной иммунореактивности Digibind и Digifab с различными стероидами, представленные в таблице, свидетельствуют об идентичности профиля кросс-реактивности обоих антител.

Таблица
ПЕРЕКРЕСТНАЯ ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ DIGIBIND И DIGIFAB

Кросс-реактант	% перекрестной иммунореактивности	
	Digibind	Digifab
Дигоксин	100	100
Дигитоксин	1,4	1,3
Дигоксигенин	76	100
Убаин	0,4	0,14
Убагенин	0,1	0,025
Маринобуфагенин	0,2	0,29
Маринобуфотоксин	0,06	0,02
Телоцинобуфагин	1,0	0,34
Буфалин	2,7	0,9
Цинобуфагин	0,02	0,03
Цинобуфоталин	0,2	0,006
Резибуфагенин	1	0,02
Просцилларидин-А	1,46	0,2
Преднизолон	< 0,001	< 0,001
Прогестерон	< 0,001	< 0,001

В соответствии с ранее полученными нами данными [13, 19], время элюции МБГ стандарта совпадало со временем элюции максимума МБГ-иммунореактивного материала с хроматографической колонки (рис. 2А и Г). При ПЭ количество МБГ-иммунореактивного материала в хроматографических фракциях возрастало в 2,5 раза, а максимум иммунореактивности соответствовал времени элюции стандарта МБГ (рис. 2Г). При фракционировании контрольной плазмы крови максимум иммунореактивности с Digibind (рис. 2Б, Д) и Digifab (рис. 2В, Е) определялся во фракции, соответствующей максимуму МБГ-иммунореактивного материала. При ПЭ увеличение содержания дигоксин-подобной иммунореактивности было пропорционально степени увеличения уровня МБГ и происходило во фракциях, «перекрывающих» элюцию МБГ и других эндогенных

буфадиенолидов. Примечательно, что фракции, взаимодействующие с антителами к МБГ, а также с Digibind и Digifab не «перекрывались» с зоной убаин-подобной иммунореактивности.

Полученные данные подтверждают ранее опубликованные нами результаты, согласно которым развитие ПЭ сопровождается повышением концентрации МБГ в плазме крови [4, 11, 13, 19]. В настоящем исследовании мы сравнили эффект трех антител, способных взаимодействовать с КТС, на активность Na^+/K^+ -АТФазы при ПЭ. Моноклональные антитела к МБГ обладали наиболее высокой активностью, но как Digibind, так и Digifab достоверным образом восстанавливали активность фермента, что свидетельствует о принципиальной возможности применения Digifab в клинике для нейтрализации КТС.

Работа поддержана грантом федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России»: Государственный контракт от «25» апреля 2011 г. № 14.740.11.0928 «Механизмы развития и подходы к профилактике и лечению фиброза органов и тканей при различных патологических состояниях» 1.5 федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы. Отчет по второму этапу реализации контракта с 01.08.2011 по 20.11.2011 года.

Литература

- MacKay A.P., Berg C.J., Atrash H.K. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia // *Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 97, № 4. — P. 533–538.
- Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Pre-eclampsia // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365, № 9461. — P. 785–799.
- Graves S.W. The possible role of digitalis-like factors in pregnancy-induced hypertension // *Hypertension.* — 1987. — Vol. 10, suppl. 1. — P. 184–186.
- Lopatin D.A., Ailamazian E.K., Dmitrieva R.I. et al. Circulating bufodienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17, № 8. — P. 1179–1187.
- Bagrov A.Y., Shapiro J.I., Fedorova O.V. Endogenous cardiotonic steroids: physiology, pharmacology and novel therapeutic targets // *Pharmacol. Rev.* — 2009. — Vol. 61, № 1. — P. 9–38.
- Bagrov A.Y., Fedorova O.V., Dmitrieva R.I. et al. Bufodienolide nature of endogenous inhibitor of Na/K ATPase in the urine from patients with acute myocardial infarction // *Hypertension.* — 1998. — Vol. 31, № 5. — P. 1097–1103.
- Fedorova O.V., Talan M.I., Agalakova N.I., Lakatta E.G., Bagrov A.Y. An endogenous ligand of α -1 sodium pump, marinobufagenin, is a novel mediator of sodium chloride dependent hypertension // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105, № 9. — P. 1122–1127.
- Fedorova O.V., Lakatta E.G., Bagrov A.Y. Differential effects of acute NaCl loading on endogenous ouabain-like and marinobufagenin-like ligands of the sodium pump in Dahl hypertensive rats // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102, № 24. — P. 3009–3014.
- Fedorova O.V., Shapiro J.I., Bagrov A.Y. Endogenous cardiotonic steroids and hypertension // *Biochem. Biophys. Acta.* — 2010. — Vol. 1802, № 12. — P. 1230–1236.
- Bekheirnia M.R., Schrier R.W. Pathophysiology of water and sodium retention: edematous states with normal kidney function // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 6, № 2. — P. 202–207.

11. Fedorova O.V., Kolodkin N.I., Agalakova N.I. et al. Antibody to marinobufagenin lowers blood pressure in pregnant rats on a high NaCl intake // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23, № 4. — P. 835–842.
12. Averina I.V., Tapilskaya N.I., Reznik V.A. et al. Endogenous Na/K-ATPase inhibitors in patients with preeclampsia // *Cell. Mol. Biol.* — 2006. — Vol. 52, № 8. — P. 19–23.
13. Fedorova O.V., Simbirtsev A.S., Kolodkin N.I. et al. Monoclonal antibody to an endogenous bufadienolide, marinobufagenin, reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase and lowers blood pressure in NaCl-sensitive hypertension // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 12. — P. 2414–2425.
14. Goodlin R.C. Antidigoxin antibodies in eclampsia // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 318, № 8. — P. 518–519.
15. Adair C.D., Buckalew V., Taylor K. et al. Elevated endoxin-like factor complicating a multifetal second trimester pregnancy: treatment with digoxin binding immunoglobulin // *Am. J. Nephrol.* — 1996. — Vol. 16, № 6. — P. 529–531.
16. Adair C.D., Buckalew V.M., Kipikasa J., Torres C., Stallings S.P., Briery C.M. Repeated dosing of digoxin-fragmented antibody in preterm eclampsia // *J. Perinatol.* — 2009. — Vol. 29, № 2. — P. 163–165.
17. Adair C.D., Buckalew V.M., Graves S.W. et al. Digoxin immune fab-treatment for severe preeclampsia // *Am. J. Perinatol.* — 2010. — Vol. 27, № 8. — P. 655–662.
18. Hopoate-Sitake M.L., Adair C.D., Mason L.A., Torres C., Kipikasa J., Graves S.W. Digibind reverses inhibition of cellular Rb uptake caused by endogenous sodium pump inhibitors present in serum and placenta of women with preeclampsia // *Reprod. Sci.* — 2011. — Vol. 18, № 2. — P. 190–199.
19. Fedorova O.V., Tapilskaya N.I., Bzhelyansky A.M. et al. Interaction of Digibind with endogenous cardiotonic steroids from preeclamptic placentae // *J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 28, № 2. — P. 361–366.