

ОБЗОР

©Вольхина, Бутолин

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИАЛОВЫХ КИСЛОТ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ

И.В. Вольхина^{1}, Е.Г. Бутолин²*

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; *эл. почта: volchinaiv@gmail.com

²Ижевская государственная медицинская академия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 201

Сиаловые кислоты (СК) являются производными нейраминной кислоты и занимают терминальное положение в цепях моносахаридных остатков различных гликоконъюгатов. Биологическое значение СК следует рассматривать с точки зрения их двойной роли, то есть они либо маскируют сайты распознавания, либо, напротив, представляют собой биологическую мишень, позволяя определять их рецепторным белкам и выступая в качестве лиганда. Процессы десиаляции/сиаляции можно рассматривать как динамическую модификацию, регулирующую сиалилтрансферазами и сиалидазами в ответ на внешние или внутренние стимулы. В данном обзоре рассмотрено структурно-функциональное разнообразие и потенциальное использование фракций СК как биомаркеров различных патологических состояний. Практически любые экстремальные воздействия на организм и воспалительные процессы приводят к повышению уровня общих и свободных СК в крови и тканях. К возможным причинам увеличения содержания показателей обмена сиалогликоконъюгатов в биологических объектах относятся активация в гепатоцитах синтеза и секреции различных белков острой фазы, многие из которых являются сиалогликопротеинами, нарушение целостности мембран и разрушение клеток организма, высокая активность сиалидаз (нейраминидаз) и сиалилтрансфераз. При большинстве острых и хронических заболеваний печени, в клетках которой синтезируются и гликозилируются многие белки плазмы крови, отмечается уменьшение общего уровня СК в сыворотке крови. Аберрантное сиамирование приводит к изменению строения, способности к выполнению биологических функций и периода полураспада сиалогликоконъюгатов. Гликозилирование является наиболее распространённой посттрансляционной модификацией белков в вирусе, которая не только способствует образованию специфической конформации вирусных белков, но также модулирует их взаимодействие с рецепторами и влияет на распознавание клеток хозяина, репликацию вируса и инфекционность. Содержание общих СК в сыворотке крови повышается при некоторых доброкачественных и воспалительных состояниях, что свидетельствует об отсутствии специфичности и ограничивает их использование для раннего выявления и скрининга опухолевых заболеваний. Клинико-диагностическое значение определения показателей обмена сиалогликоконъюгатов, в том числе изменения содержания как отдельных фракций СК, так и специфических белков в различных биологических жидкостях и тканях, заключается в установлении причин и механизмов биохимических изменений в организме при определённых заболеваниях. В сочетании с измерением существующих маркеров они могут быть использованы для улучшения показателей диагностики, стадирования и мониторинга терапевтического ответа при некоторых патологических состояниях, когда потребность в специфичности меньше, чем для диагностики.

Ключевые слова: сиаловые кислоты; сиалогликоконъюгаты; сиалидаза; сиалилтрансфераза; сиамирование; десиамирование

DOI: 10.18097/PBMC20226801007

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время активно происходит как открытие новых, так и переосмысливание старых фактов, касающихся обмена и функций сиаловых кислот.

Термин “сиаловая кислота” впервые появился в 1952 году для описания N-ацетилнейраминной кислоты как основного продукта, высвобождающегося при мягком кислотном гидролизе гликолипидов мозга или слюнных муцинов [1, 2].

1. СТРУКТУРНОЕ МНОГООБРАЗИЕ СИАЛОВЫХ КИСЛОТ

Сиаловые кислоты (СК) являются производными нейраминной кислоты и занимают терминальное положение в цепях моносахаридных остатков

различных гликоконъюгатов. В природе известно более 80 представителей семейства СК, которые имеют различные заместители в амино- или гидроксильных группах (рис. 1) [2-4].

Модификации чаще всего встречаются в положениях 4, 5, 7, 8 и 9, причём в положении 5 определяют первичные формы СК: N-ацетилнейраминная кислота (Neu5Ac), N-гликолилнейраминная кислота (Neu5Gc) и 2-кето-3-дезоксинононовая кислота (KDN) (рис. 2).

У человека количество типов СК меньше: преобладает Neu5Ac, далее следуют производные O-ацетилированные и O-лактированные в боковой цепи сиаловой кислоты [5].

Таким образом, гликозилирование в целом и сиамирование в частности обеспечивают огромное разнообразие гликоконъюгатов и особенности

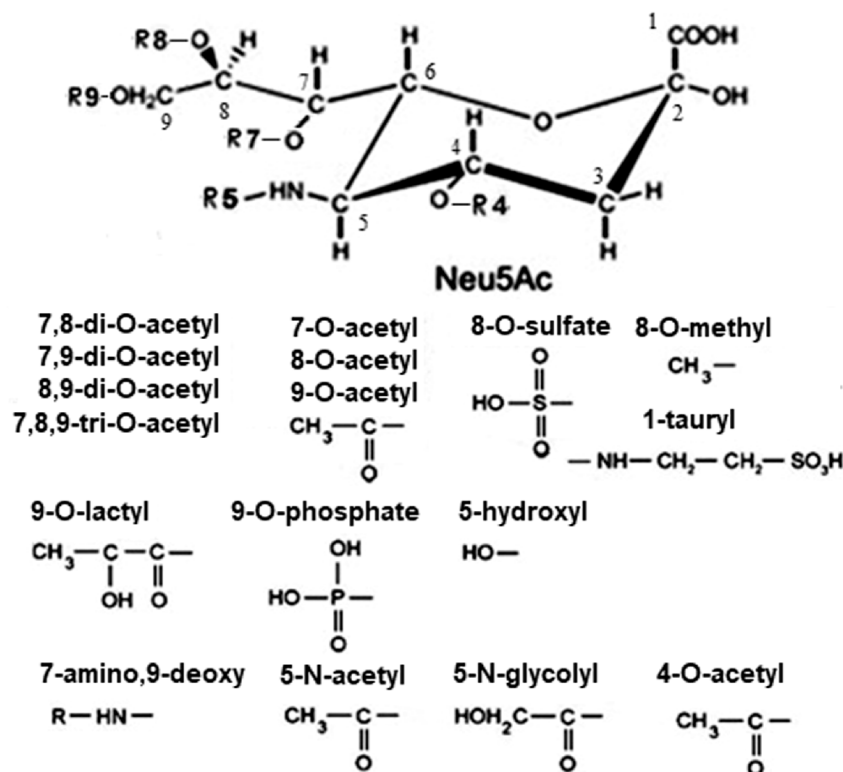


Рисунок 1. Представители семейства сиаловых кислот. Адаптировано из [5]. Пояснения приведены в тексте. Neu5Ac — *N*-ацетилнейраминавая кислота.

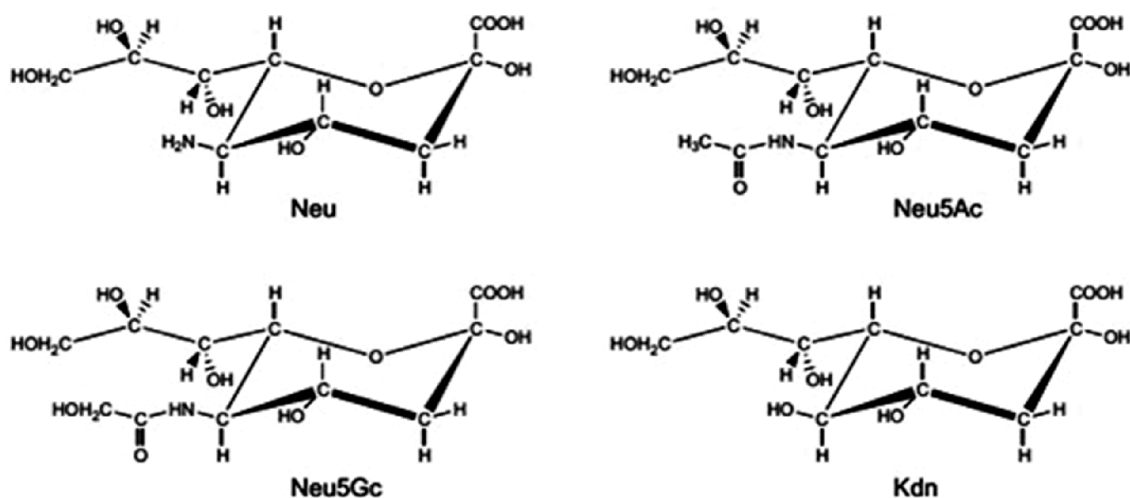


Рисунок 2. Нейраминавая кислота и первичные формы сиаловых кислот. Neu — нейраминавая кислота; Neu5Ac — *N*-ацетилнейраминавая кислота; Neu5Gc — *N*-гликолилнейраминавая кислота; KDN — 2-кето-3-дезоксинуронавая кислота.

их взаимодействия с рецепторами. СК являются идеальными медиаторами тонкой настройки поведения клеток.

Например, вирус гриппа D (IDV), обнаруженный преимущественно у крупного рогатого скота, распознаёт 9-О-ацетилированную *N*-ацетилнейраминавую кислоту (Neu5,9Ac2) и 9-О-ацетилированную *N*-гликолилнейраминавую кислоту (Neu5Gc9Ac). Вирус гриппа С (ICV), который является патогеном человека, предпочитает Neu5,9Ac2, а не Neu5Gc9Ac [6].

2. СВОЙСТВА И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ СИАЛОВЫХ КИСЛОТ

СК являются полифункциональными соединениями с ярко выраженной кислотностью ($\text{pK}_a = 2,6$). Отрицательный заряд СК определяет степень гидрофильности молекул, термостабильность, устойчивость к протеолитической деградации, облегчает связывание и транспорт ионов, повышает вязкость муцинов, стабилизирует структуры белков и мембран [7, 8]. Наличие и количество

этих терминальных моносахаридных остатков определяют структуру, физико-химические свойства и выполняемые функции сиалосодержащих соединений.

Сиалогликоконъюгаты (гликопротеины и гликолипиды) в большом количестве находятся в составе мембран, образуя на поверхности плотную сетку сиалированных гликанов и выполняя важную роль в процессах клеточных взаимодействий. Внутренние поверхности лизосомальных и эндосомальных мембран также сиалированы [2, 9]. Большинство растворимых секретируемых и лизосомальных белков тоже содержат остатки сиаловых кислот на концах гликановых цепей.

По одной из классификаций биологических функций углеводов различают 4 группы [10]: первая — структурные и модулирующие роли, вторая включает внешнее (межвидовое) распознавание, третья — внутреннее (внутривидовое) распознавание, четвертая — молекулярная мимикрия, при которой микробные патогены “украшают” себя сиаловыми кислотами, что помогает им уклоняться от иммунитета хозяина. И во всех этих процессах в той или иной степени принимают участие СК.

Благодаря своему расположению на клеточной поверхности СК защищают макромолекулы и клетки от ферментативных и иммунологических атак. Период полувыведения в сыворотке крови регулируется экспрессией рецепторов асиогликопротеинов печени. Эти рецепторы связывают несиалированные гликопротеины, которые затем удаляются из сыворотки путём эндоцитоза [8]. Асиалоцерулоплазмин человека исчезал из кровотока через несколько минут, в то время как период полураспада нативного церулоплазмينا при тех же условиях эксперимента составлял примерно 56 ч. Такой же эффект при удалении СК и появлении в качестве конечного остатка в гликановой цепи галактозы наблюдался и с другими сывороточными гликопротеинами: гаптоглобином, фетуином, орозомукоидом [11]. В плазматических мембранах гепатоцитов располагаются рецепторы лектинов типа С (асиалогликопротеиновые рецепторы), которые избирательно связывают незащищённые остатки галактозы или N-ацетилгалактозамина в составе гликопротеинов. Затем конъюгаты оказываются в составе эндосомы через клатрин-зависимый механизм [12].

С другой стороны, N-гликозилирование гормона роста (GH) продлевает его циркуляцию *in vivo* и усиливает фармакодинамический эффект. При этом, чем выше степень сиалирования GH, тем больше период его полувыведения [13]. Гликозилирование, в том числе сиалирование, является одним из основных направлений при производстве и оптимизации биофармацевтических белковых препаратов для продления *in vivo* их периодов полураспада, в том числе эритропоэтина (ЭПО), ФСГ и интерферона (ИФН)- $\alpha 2$ [13-15].

Обработка эритроцитов животных сиалидазой приводит к их разрушению в течение нескольких часов. У человека в этих условиях время жизни эритроцитов уменьшается со 120 дней до 2 ч.

Потеря СК влияет на продолжительность жизни тромбоцитов, обнажая остатки галактозы (Gal) и способствуя распознаванию рецепторами асиалогликопротеинов и их дальнейшему фагоцитозу. Подобно эритроцитам, десилированные тромбоциты *in vitro* быстро выводятся из кровообращения [11, 16]. При инфицировании *Streptococcus pneumonia* в кровотоке происходит накопление большого числа десилированных тромбоцитов под действием бактериальной нейраминидазы. Такие тромбоциты, несущие угрозу образования тромбов в сосудах, удаляются с помощью специального AMR рецептора (Aschwell-Morell-Receptor) в лизосомы паренхиматозных клеток печени, где они разрушаются, предотвращая, таким образом, общее заражение крови (сепсис) и повышая выживаемость зараженных животных [17]. При длительном охлаждении тромбоцитов также происходит увеличение количества открытых остатков галактозы на их поверхности, поэтому гепатоцитарно-зависимый клиренс снижает восстановление количества тромбоцитов и выживаемость после переливания [18].

В противоположность этой маскирующей роли, обеспечивающей клеткам крови и сывороточным гликопротеинам более длительный срок жизни, СК также представляют собой места распознавания различных рецепторов, таких как селектины и сиглеки, а также токсинов и микроорганизмов. Два ингибирующих рецептора иммуноглобулиноподобного лектина, связывающего СК (Siglec), экспрессируются так называемыми естественными киллерами (NK-клетками): Siglec-7 и Siglec-9. Предполагается, что большое количество СК на поверхности опухолевых клеток регулирует цитотоксичность, опосредованную NK-клетками, взаимодействуя с Siglec-7 и Siglec-9 и вызывая ослабление путей активации NK-клеток. Поэтому влияние на Siglec-7 и Siglec-9, а также поверхность опухолевых клеток, покрытую СК, изучается как новый терапевтический подход для усиления реакции NK-клеток против рака [19].

Таким образом, СК оказываются универсальными молекулами, которые очень тонко модулируют биологические и патологические клеточные процессы. Поэтому СК являются наиболее видными представителями медиаторов молекулярного и клеточного распознавания.

Биологическую роль СК можно рассматривать с точки зрения их двойной роли, то есть они либо маскируют сайты распознавания, либо, напротив, представляют собой биологическую мишень, позволяя узнавать их рецепторным белком и выступая в роли лиганда [5]. Во время синтеза углеводной части сиалогликоконъюгата добавление СК или фукозы к терминальному остатку галактозы или его производному является сигналом завершения синтеза и препятствует дальнейшему удлинению цепи. Эти зрелые углеводсодержащие структуры распознаются специальными лектинами, включая большое семейство сиглеков [14]. Процессы

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИАЛОВЫХ КИСЛОТ

десиапирования рецепторов приводят к изменению их способности взаимодействовать с сигнальными молекулами. Например, десиапирование инсулинового рецептора (IR) приводит к повышению его активности (рис. 3) [20]. Аберрантно гликозилированный IR не образует димеров и не подвергается чувствительному к инсулину аутофосфорилированию [21]. Эти сигнальные каскады интенсивно изучаются в поисках новых терапевтических мишеней для лечения сахарного диабета и его осложнений.

Таким образом, процессы десиапирования/сиапирования можно рассматривать как динамическую модификацию, регулируемую сиапилтрансферазами и сиапидазами в ответ на внешние или внутренние стимулы [22].

Сиапилтрансферазы (ST, КФ 2.4.99) необходимы для присоединения концевых остатков СК к олиго- и полисахаридным цепям гликопротеинов или гликолипидов (ганглиозидов). Различают 20 ST (табл. 1), которые делят на 4 группы в зависимости от типа гликозидной связи (α 2-3, α 2-6, α 2-8) или претерминального моносахаридного остатка (галактозы, *N*-ацетилгалактозамина или другие остатки Neu5Ac) [5].

Например, β -галактозид- α 2-6-сиапилтрансфераза (КФ 2.4.99.1) катализирует присоединение Neu5Ac к концевому невосстанавливающему β -D-галактозильному остатку олигосахаридного фрагмента гликопротеинов и гликолипидов:

$\text{CMP-}N\text{-ацетил-}\beta\text{-нейраминат} + \beta\text{-D-галактозил-R} \rightarrow \text{CMP} + N\text{-ацетил-}\alpha\text{-нейраминил-(2}\rightarrow\text{6)-}\beta\text{-D-галактозил-R.}$

β -D-галактозил-(1 \rightarrow 3)-*N*-ацетил- β -D-галактозаминид- α 2-3-сиапилтрансфераза (КФ 2.4.99.2) участвует в образовании ганглиозидов [23].

Сиапидаза (КФ 3.2.1.18), которую называют ещё нейраминидаза, катализирует отщепление остатков СК от углеводных цепей гликоконъюгатов в результате гидролиза α -гликозидных связей. Данный фермент, локализованный на поверхности клеток и во внутриклеточном пространстве, может, с одной стороны, инициировать катаболизм сиаплогликоконъюгатов, а, с другой стороны, отщеплять от них остатки СК и регулировать таким образом их структуру и функции. Известно четыре типа сиапидаз млекопитающих: NEU1, NEU2, NEU3 и NEU4 (табл. 2). Они кодируются разными генами и характеризуются различной субклеточной локализацией [22, 24].

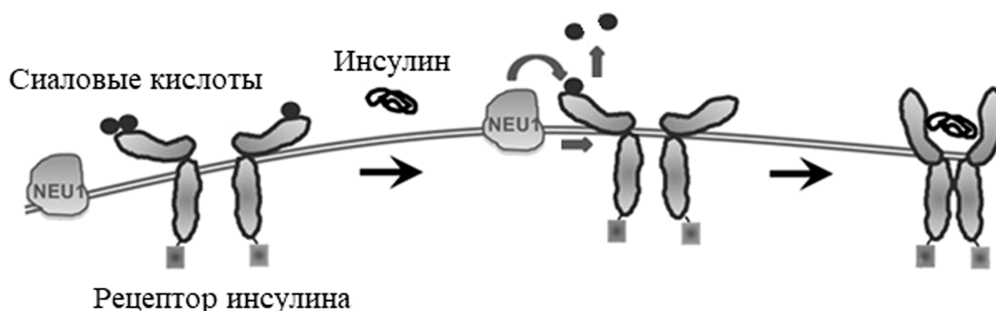


Рисунок 3. Десиапирование инсулинового рецептора с помощью сиапидазы NEU1 индуцирует образование активного димера. Адаптировано из [20].

Таблица 1. Классификация сиапилтрансфераз

Группа ST	Название группы ST	Количество ST в группе
ST3Gal I-VI	β -галактозид- α 2-3-сиапилтрансферазы	6
ST6Gal I-II	β -галактозид- α 2-6-сиапилтрансферазы	2
ST6GalNAc I-VI	GalNAc- α 2-6-сиапилтрансферазы	6
ST8Sia-I-VI	α 2-8-сиапилтрансферазы	6

Таблица 2. Сиапидазы (нейраминидазы) млекопитающих

NEU	Субстраты	Локализация в клетке	Роль
NEU1	олигосахариды, гликопептиды	в лизосомальных и плазматической мембранах	лизосомальное расщепление, регуляция клеточных сигнальных систем путём десиапирования рецепторов плазматической мембраны
NEU2	олигосахариды, гликопептиды, ганглиозиды	в цитозоле	дифференциация миобластов и нервных клеток
NEU3	ганглиозиды	интегральный мембранный белок, локализованный в плазматических мембранах	дифференциация нервных клеток, апоптоз, адгезия
NEU4	олигосахариды, гликопротеины, ганглиозиды	эндоплазматический ретикулум, митохондрии и лизосомы	дифференциация нервных клеток, апоптоз, адгезия

3. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СИАЛОВЫХ КИСЛОТ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ

После 1960 г. появляются сведения об увеличении содержания СК в крови при различных заболеваниях [25-27]. Общий уровень СК является суммой двух фракций: связанных с гликоконъюгатами (белок-, олиго- и липидсвязанных СК) и свободно циркулирующих в кровотоке. В норме в крови в свободном виде сиаловые кислоты встречаются в незначительном количестве [28, 29]. Определение содержания фракций СК в крови и тканях даёт информацию об активности процессов сиалирования/десиалирования белков и липидов в организме [28, 30].

Благодаря многочисленным данным научной литературы можно было утверждать, что практически любые экстремальные воздействия на организм и воспалительные процессы приводят к повышению уровня общих и свободных сиаловых кислот в крови и тканях [25-27, 30-32]. Но в то же время их участие и механизмы изменения концентраций различных фракций СК в развитии патологических процессов были не совсем понятны.

К возможным причинам увеличения содержания показателей обмена сиалогликоконъюгатов в биологических объектах относятся:

1) Активация в гепатоцитах синтеза и секреции различных сиалогликопротеинов (α_1 -антитрипсина, α_1 -кислого гликопротеина, церуплазмينا, α_2 -макроглобулина, гаптоглобина и т.д.) в качестве ответа острой фазы [33, 34]. При этом в клетках печени повышается экспрессия сиалилтрансфераз [35, 36]. Некоторые белки острой фазы (например, α_1 -кислый гликопротеин) взаимодействуют с ингибирующими сиглеками и участвуют в регуляции врождённого иммунного ответа [37].

2) Разрушение клеток организма и отщепление СК от содержащих их соединений. Известно, что повреждение клеточной мембраны приводит к высвобождению внутриклеточного содержимого и некоторых мембранных компонентов. Поэтому выделение или секреция СК из клетки может быть результатом повреждения клеточных мембран при инфаркте миокарда [38]. Также наблюдается повышенная сиалидазная активность в плазме крови при остром инфаркте миокарда [39].

3) Высокая активность ST. Аберрантное сиалирование является одной из основных характеристик злокачественной трансформации и охраняет раковые клетки от гуморальных и клеточных защитных систем [19, 40].

Повышенные уровни СК, по-видимому, являются обычным явлением для различных неопластических клеток и связаны с высокой активностью ST, низкой активностью сиалидаз и/или повышенной продукцией сиалилгликопротеинов [41, 42]. Активность ST возрастает со стадией рака молочной железы, поэтому последовательные измерения этих ферментов могут быть надежным маркером для мониторинга активности заболевания и успешности подобранной терапии [43]. В случае множественной миеломы высокая экспрессия одной из форм ST (ST3GAL6) коррелирует с плохим прогнозом у пациента [44]. Снижение уровня мРНК NEU1 и NEU4 было зарегистрировано в клетках рака толстой кишки [45]. Уровень СК как при эритромии, так и при сублейкемическом миелозе возрастает в среднем на 42%, а содержание α_1 -кислого гликопротеина при этом уменьшается на 31% [33].

Но содержание общих СК в крови также повышается, как отмечалось выше, при некоторых доброкачественных и воспалительных состояниях, что свидетельствует об отсутствии специфичности и ограничивает их использование для раннего выявления и скрининга рака [40].

Оценка изменений гликозилирования (в частности, сиалирования) некоторых определённых гликопротеинов, возможно, является одним из наиболее многообещающих подходов для выявления онкоспецифических маркеров [46]. Злокачественная трансформация клеток — гетерогенное патологическое состояние, при котором несколько маркеров могут обеспечить более точную информацию, чем один (табл. 3).

Сиалирование микроорганизмов следует аналогичной стратегии, позволяя им лучше выживать в организме хозяина и тем самым повышать вирулентность. Это может быть достигнуто такими способами как полный синтез СК в своих клетках, получение СК от хозяина с помощью транс-сиалидаз в некоторых трипаносомальных штаммах или перенос СК из СМР-гликозида хозяина с помощью сиалилтрансфераз, экспрессируемых патогенными бактериями, например, гонококками [47, 48].

Таблица 3. Некоторые онкомаркеры гликопротеиновой природы

Онкомаркер	Молекулярная масса (кДа)	Строение	Заболевание
α -фетопротейн	70	гликопротеин	первичный почечноклеточный рак и герминогенные опухоли
тиреоглобулин	660	гликопротеин	рак щитовидной железы
остеопонтин (ОПН)	75	сиалогликопротеин	рак яичников
CA125	от 200 до 1000	гликопротеин	рак яичников, рак шейки матки
CA 15-3	300	гликопротеин муцинового типа	рак молочной железы
раковый эмбриональный антиген (РЭА)	175-200	гликопротеин	рак молочной железы
CD44	80-100	гликопротеин	злокачественная меланома

Гликозилирование является наиболее распространённой посттрансляционной модификацией белка в вирусе, которая не только способствует образованию специфической конформации вирусных белков, но также модулирует их взаимодействие с рецепторами и влияет на распознавание клеток хозяина, репликацию вируса и инфекционность. Вирусы выбирают клетки для получения своих генетических и структурных материалов, и, таким образом, гликозилирование вирусных белков в значительной степени зависит от органелл и ферментов хозяина [49].

На поверхности вириона вируса гриппа А имеются гемагглютинин, с помощью которого вирион прикрепляется к поверхности клетки-мишени, и нейраминидаза, отщепляющая СК от клеточного рецептора. Клетки эпителия верхних отделов респираторного тракта человека содержат, в основном, α 2-6 связанные СК, нижних отделов — α 2-3 связанные СК (рис. 4). Поэтому эпидемические штаммы вирусов гриппа, проявляя специфичность к α 2-6-связанным СК, легко репродуцируются в верхних отделах респираторного тракта человека, активно выделяются в окружающую среду при речи, чихании, кашле и эффективно заражают других людей воздушно-капельным путём [50, 51].

Вирион SARS-CoV-2 представляет собой сферический одноцепочечный РНК-вирус. Геном SARS-CoV-2 кодирует множество высокогликозилированных белков, которые отвечают за распознавание, проникновение, связывание, переработку и патогенез хозяина [52, 53]. Спайковые белки (S) на поверхности коронавируса SARS-CoV-2, необходимые для прикрепления и проникновения вируса в клетку хозяина, содержат остатки СК [54].

Белок вируса S связывается с клеточным рецептором ACE2, который распределен по всей поверхности разнообразных клеток верхних дыхательных путей и лёгких [55]. ACE2 интенсивно гликозилируется как N-, так и O-гликанами, которые содержат СК [56]. SARS-CoV-2 может связывать СК на поверхности клеток через белок S NTD, который позволяет вирусу взаимодействовать с ганглиозидными микродоменами плазматической мембраны, где также находится рецептор ACE2 [57]. Высокая трансмиссионная природа SARS-CoV-2 основана на уникальных структурных особенностях его белка S, который может связывать не только рецептор ACE2, но и другие молекулы клетки-хозяина для его проникновения

в клетку. Это характерно для многих COV, которые используют белок S для связывания СК на поверхности клеток-хозяев в качестве рецепторов для их проникновения внутрь через плазматическую мембрану [57].

4) Высокая активность сиалидаз. Десиалирование сиалогликоконъюгатов может приводить к распознаванию молекул галактозоспецифическими лектинами, а также к узнаванию макромолекул и клеток иммунной системой. В составе углеводсодержащих соединений клеток крови СК связана с галактозой или N-ацетилгалактозамином, которые могут быть определены соответствующими лектинами после ферментативного высвобождения СК. Эритроциты связываются через свои демаскированные остатки галактозы с галактозоспецифическим рецептором фагоцитов и, в конечном итоге, поглощаются и деградируют [58].

Синтез и гликозилирование многих белков плазмы крови происходит в печени. Наблюдается уменьшение общего уровня СК в сыворотке крови при большинстве острых и хронических заболеваниях печени [59]. Например, общая концентрация СК в сыворотке крови у пациентов с хроническим гепатитом В существенно ниже, чем у здоровых людей [60].

Анализ строения и состава углеводных цепей гликоконъюгатов в крови даёт информацию об уровнях и закономерностях гликозилирования основных гликопротеинов плазмы, включая белки острой фазы, иммуноглобулины и аполипопротеины [61]. Аберрантное сиалирование может привести к изменению содержания СК как в составе отдельного сиалогликоконъюгата, так и повлиять на уровень СК в биологических объектах. Трансферрин относится к негативным белкам острой фазы, и его содержание в крови снижается при воспалительной реакции [62]. Уменьшение процессов сиалирования сывороточного трансферрина используется в качестве скринингового теста на хроническое употребление алкоголя [63] и врождённые нарушения гликозилирования [64, 65]. При этом у лиц с алкогольной зависимостью отмечается повышение концентрации СК в сыворотке крови [66].

Аберрантное гликозилирование IgA, наблюдаемое при IgA-нефропатии, проявляется сиалированием при отсутствии остатка галактозы в O-связанных гликанах шарнирной области IgA1 [67]. В результате изменения структуры молекулы IgA происходит нарушение его клиренса клетками печени,

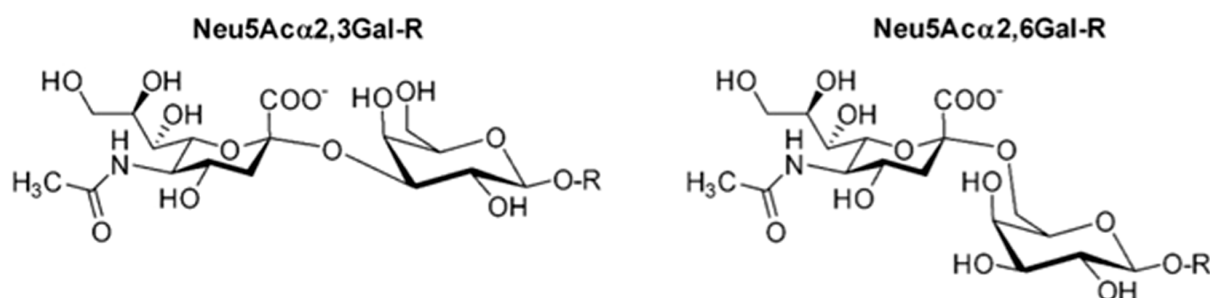


Рисунок 4. Структурные формулы α 2-3- и α 2-6-связанных сиаловых кислот.

Таблица 4. Примеры наследственных заболеваний, связанных с нарушением обмена СК

ОМIM	Название	Причина	Проявления
256550	сиалидоз	мутации в гене NEU1, расположенном на 6p21.33.	аномальное внутриклеточное накопление, а также выведение сиалилиполисахаридов с мочой; наблюдается прогрессирующая атаксия, миоклонус, судороги [71, 72]
269921	сиалурия	дефект гена GNE и синтез неполноценных ферментов УДФ- <i>N</i> -ацетилглюкозамин-2-эпимеразы/ <i>N</i> -ацетилманнозаминкиназы	повышение уровня свободной сиаловой кислоты в моче; отмечается небольшая задержка в моторике, умеренно грубая фация [73]
605820	GNE-миопатия (миопатия Нонаки)	дефект гена GNE и синтез неполноценных ферментов УДФ- <i>N</i> -ацетилглюкозамин-2-эпимеразы/ <i>N</i> -ацетилманнозаминкиназы	слабость проксимальных и дистальных мышц, истощение верхних и нижних конечностей и избирательное щадящее воздействие на четырёхглавую мышцу [74]

так как на гепатоцитах экспрессируется асиалогликопротеиновый рецептор ASGPR, распознающий конечные остатки галактозы и катаболизирующий IgA. Гликоформы IgA1 определяются как аутоантигены, что приводит к образованию циркулирующих иммунных комплексов, некоторые из которых откладываются в клубочках, вызывая повреждение почек [68].

При многих инфекционных заболеваниях обнаружено изменение картины общего гликозилирования IgG в крови. У антиген-специфических IgG, анти-Gal IgG при гепатите В и С обнаружен специфический профиль гликозилирования, который включает снижение галактозилирования, а также ассоциируется с тяжестью заболевания и степенью ассоциированного повреждения печени при гепатите С [69, 70].

4. ВРОЖДЁННЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ

Врождённые нарушения гликозилирования (CDG, от англ. Congenital disorders of glycosylation) представляют собой генетически и клинически гетерогенную группу из >130 заболеваний, вызванных дефектами на различных этапах пути модификации гликанов, в том числе сиалирования (табл. 4). Подавляющее большинство этих моногенных заболеваний являются аутосомно-рецессивными и имеют мультисистемные проявления, главным образом недостаточность роста, задержку развития, дисморфизмы лица, а также различные нарушения свертываемости крови и эндокринные нарушения. Они являются результатом дефектов либо в процессе биосинтеза предшественников олигосахаридов, либо на определенных стадиях сборки гликанов, что приводит к отсутствию или структурным изменениям их цепей. Эти заболевания имеют широкий спектр клинических фенотипов и поражают почти все системы органов с особым упором на нормальное развитие мозга и многочисленные функции нервной, печёночной, желудочно-кишечной и иммунной систем [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы изменения процессов гликозилирования, в том числе сиалирования, были признаны важной фенотипической особенностью

многих патологических процессов. Разработаны и апробированы методы, позволяющие проводить анализ больших наборов образцов надёжным и воспроизводимым способом. Уже ведутся исследования углеводных маркеров для целого ряда воспалительных и злокачественных заболеваний [61].

Клинико-диагностическое значение определения показателей обмена сиалогликоконъюгатов, в том числе изменения содержания как отдельных фракций СК, так и специфических белков в различных биологических жидкостях и тканях заключается в установлении причин и механизмов биохимических изменений в организме при определённых заболеваниях. В сочетании с измерением существующих маркеров это может быть использовано для улучшения показателей диагностики, стадирования и мониторинга терапевтического ответа при некоторых патологических состояниях, когда потребность в специфичности меньше, чем для диагностики.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование проводилось на научно-технической базе Ижевской государственной медицинской академии и Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blix G, Svennerholm L, Werner I, Finsnes E, Sørensen J.S., Sørensen N.A. (1952) The isolation of chondrosamine from gangliosides and from submaxillary mucin. *Acta Chem. Scand.*, **6**, 358-362.
2. Schauer R., Kamerling J.P. (2018) Exploration of the sialic acid world. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **75**, 1-213. DOI: 10.1016/bs.accb.2018.09.001

3. Чен К., Венг Ю., Ма Ж., Ли Н., Хан В., Жэнг К., Цей Ю., Чэнг Д. (2015) Asp141 и цепочка водородных связей Asp141-Asn109-Asp33 обеспечивают активность и структурную стабильность сиалилтрансфераз класса GT80. *Биохимия*, **80**(8), 1289-1297. [Chen K., Veng Yu., Ma Zh., Li N., Han V., Zheng K., Cej Yu., Cheng D. (2015) Asp141 and hydrogenbond chain Asp141-Asn109-Asp33 are respectively essential for GT80 sialyltransferase activity and structural stability. *Biohimiya*, **80**(8), 1289-1297.]
4. Noel M., Gilormini P.A., Cogez V., Yamakawa N., Vicogne D., Lion C., Biot C., Guérardel Y., Harduin-Lepers A. (2017) Probing the CMP-sialic acid donor specificity of two human β -d-galactoside sialyltransferases (ST3Gal I and ST6Gal I) selectively acting on O- and N-glycosylproteins. *Chembiochem.*, **18**(13), 1251-1259. DOI: 10.1002/cbic.201700024
5. Schauer R. (2004) Victor Ginsburg's influence on my research of the role of sialic acids in biological recognition. *Arch. Biochem. Biophys.*, **426**(2), 132-141. DOI: 10.1016/j.abb.2004.03.008
6. Liu R., Sreenivasan C., Yu H., Sheng Z., Newkirk S., An W., Smith D., Chen X., Wang D., Li F. (2020) Influenza D virus diverges from its related influenza C virus in the recognition of 9-O-acetylated N-acetyl- or N-glycolyl-neuraminic acidcontaining glycan receptors. *Virology*, **545**, 16-23. DOI: 10.1016/j.virol.2020.02.007
7. Heise T., Pijnenborg J.F.A., Bull C., Hilten N., Kers-Rebel E.D., Balneger N., Elferink H., Adema G.J., Boltje T.J. (2019) Potent metabolic sialylation inhibitors based on C-5-modified fluorinated sialic acids. *J. Med. Chem.*, **62**(2), 1014-1021. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01757
8. Bork K., Horstkorte R., Weidemann W. (2009) Increasing the sialylation of therapeutic glycoproteins: the potential of the sialic acid biosynthetic pathway. *J. Pharm. Sci.*, **98**(10), 3499-3508. DOI: 10.1002/jps.21684
9. Kundra R., Kornfeld S. (1999) Asparagine-linked oligosaccharides protect Lamp-1 and Lamp-2 from intracellular proteolysis. *J. Biol. Chem.*, **274**(43), 31039-31046.
10. Varki A. (2017) Biological roles of glycans. *Glycobiology*, **27**(1), 3-49. DOI: 10.1093/glycob/cww086
11. Видершайн Г.Я. (2013) Гликобиология: успехи, проблемы и перспективы. *Биохимия*, **78**(7), 877-900. [Vidershayn G.Ya. (2013) Glycobiology: successes, problems and prospects. *Biochemistry*, **78**(7), 877-900].
12. Щегривина Е.С., Сачкова А.А., Усова С.Д., Нючев А.В., Грачева Ю.А., Федоров А.Ю. (2021) Направленная доставка с применением углеводных систем: ожидания и реальность. *Биоорганическая химия*, **47**(1), 76-105. [Shchegravina E.S., Sachkova A.A., Usova S.D., Nyuchev A.V., Gracheva Y.A., Fedorov A.Y. (2021) Carbohydrate systems in targeted drug delivery: expectation and reality. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **47**(1), 76-105.]. DOI: 10.31857/S013234232101022X
13. Flintegaard T.V., Thygesen P., Rahbek-Nielsen H., Lavery S.B., Kristensen C., Clausen H., Bolt G. (2010) N-glycosylation increases the circulatory half-life of human growth hormone. *Endocrinology*, **151**(11), 5326-5336. DOI: 10.1210/en.2010-0574
14. Sorensen A.L.T., Clausen H., Wandall H.H. (2012) Carbohydrate clearance receptors in transfusion medicine. *Biochim. Biophys. Acta*, **1820**(11), 1797-1808. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.07.008
15. Chen X., Liu X., Xiao Z., Liu J., Zhao L., Tan W.-S., Fan L. (2019) Insights into the loss of protein sialylation in an fc-fusion protein-producing CHO cell bioprocess. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **103**(12), 4753-4765. DOI: 10.1007/s00253-019-09850-8
16. Hoffmeister K.M. (2011) The role of lectins and glycans in platelet clearance. *J. Thromb. Haemost.*, **9**, 35-43. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04276.x
17. Grewal P.K., Uchiyama S., Ditto D., Varki N., Le D.T., Nizet V., Marth J.D. (2008) The Ashwell receptor mitigates the lethal coagulopathy of sepsis. *Nat. Med.*, **14**(6), 648-655. DOI: 10.1038/nm1760
18. Rumjantseva V., Grewal P.K., Wandall H.H., Josefsson E.C., Sorensen A.-L., Larson G., Marth J.D., Hartwig J.H., Hoffmeister K.M. (2009) Dual roles for hepatic lectin receptors in the clearance of chilled platelets. *Nat. Med.*, **15**(11), 1273-1280. DOI: 10.1038/nm.2030
19. Daly J., Carlsten M., O'Dwyer M. (2019) Sugar free: novel immunotherapeutic approaches targeting siglecs and sialic acids to enhance natural killer cell cytotoxicity against cancer. *Front Immunol.*, **10**, 1047. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01047
20. Fougerat A., Pan X., Smutova V., Heveker N., Cairo C.W., Issad T., Larrivée B., Medin J.A., Pshezhetsky A.V. (2018) Neuraminidase 1 activates insulin receptor and reverses insulin resistance in obese mice. *Mol. Metab.*, **12**, 76-88. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.03.017
21. Hwang J.B., Hernandez J., Leduc R., Frost S.C. (2000) Alternative glycosylation of the insulin receptor prevents oligomerization and acquisition of insulin-dependent tyrosine kinase activity. *Biochim. Biophys. Acta*, **1499**(1-2), 74-84. DOI: 10.1016/S0167-4889(00)00109-9
22. Пшежецкий А.В., Ашмарина Л.И. (2013) Десалирование поверхностных рецепторов: новое направление в регуляции клеточных сигнальных систем. *Биохимия*, **78**(7), 949-961. [Pshezhetsky A.V., Ashmarina L.I. (2013) Desialylation of surface receptors as a new dimension in cell signaling. *Biohimiya*, **78**(7), 949-961.]. DOI: 10.1134/S0006297913070067
23. Gu T.J., Gu X.B., Ariga T., Yu R.K. (1990) Purification and characterization of CMP-NeuAc:GM1 (Gal beta 1-4GalNAc) alpha 2-3 sialyltransferase from rat brain. *FEBS Lett.*, **275**(1-2), 83-96. DOI: 10.1016/0014-5793(90)81444-s
24. Glanz V.Y., Myasoedova V.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. (2019) Sialidase activity in human pathologies. *Eur. J. Pharmacol.*, **842**, 345-350. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.11.014
25. Шакирянская Р.М. (1962) О дифференциальной диагностике хронической тонзиллогенной интоксикации от скрытого ревматизма по уровню сиаловой кислоты в сыворотке крови. *Казанский мед. ж.*, **5**, 40-41. [Shakiryanskaya R.M. (1962) On differential diagnosis of chronic tonsillogenic intoxication from relapsed rheumatism by serum sialic acid levels. *Kazanskij Med. Zh.*, **5**, 40-41.]
26. Афанасьев Е.Н. (1963) Определение сиаловой кислоты и реакции дифениламина в сыворотке крови детей с ревматизмом и хроническим тонзиллитом. *Педиатрия*, **42**, 24-28. [Afanasyev E.N. (1963) Determination of sialic acid and diphenylamine reaction in the serum of children with rheumatism and chronic tonsillitis. *Pediatriya*, **42**, 24-28.]
27. Федорова М.К. (1964) Сравнительные исследования протеинограммы, глюкоидограммы и сиаловой кислоты при клиническом ревматизме и ревматоидном артрите. *Клиническая химия*, **10**, 986-990. [Fedrova M.K. (1964) Comparative studies of proteinogram, glucidogram and sialic acid in clinical rheumatism and rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Khimiya*, **10**, 986-990.]
28. Шараев П.Н., Рябов В.И., Гумярова Г.Х., Вольхина И.В. (1993) Определение свободной и связанной форм

- сиаловых кислот в биологических объектах. Клиническая лабораторная диагностика, **4**, 44-46.
- [Sharaev P.N., Ryabov V.I., Gumyarova G.H., Vol'hina I.V. (1993) Determination of free and bound forms of sialic acids in biological objects. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika, **4**, 44-46.]
29. Bhagava N.V. (2002) Heteropolysaccharides: glycoproteins and glycolipids. Medical Biochemistry, **4**, 153-171.
30. Вольхина И.В., Бутолин Е.Г. (2020) Влияние липоевой кислоты на обмен сиаловых кислот в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом. Педиатр. СПб, **11**(1), 37-42. [Volkhina I.V., Butolin E.G. (2020) Influence of lipoic acid on the exchange of sialic acids in small intestine of rats with alloxan diabetes. Pediatr. SPb, **11**(1), 37-42.] DOI: 10.17816/PED11137-42
31. Стрелков Н.С., Шараев П.Н., Вольхина И.В. (1997) Об обмене сиалосодержащих соединений при развитии хронического остеомиелита. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, **123**(6), 607-608. [Strelkov N.S., Sharaev P.N., Volkhina I.V. (1997) On the exchange of sialose compounds in the development of chronic osteomyelitis. Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny, **123**(6), 607-608.]
32. Вольхина И.В., Наумова Н.Г. (2012) Сравнительный анализ изменений показателей обмена биополимеров соединительной ткани в стенке желудка при иммобилизации у крыс с различной устойчивостью к стрессу. Вестник УдГУ, **1**, 55-58. [Volkhina I.V., Naumova N.G. (2012) The comparative analysis of changes of indicators of the exchange of biopolymers of the connective tissue in the stomach wall at immobilization at rats with different reaction to stress. Vestnik UdGU, **1**, 55-58.]
33. Маслак А.С., Костюк О.В., Машейко И.В., Бразалук А.З. (2013) Содержание α_1 -кислого гликопротеина и сиаловых кислот в биологических жидкостях у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Журнал Гродненского государственного медицинского университета, **1**, 39-41. [Maslak A.S., Kostyuk O.V., Mashejko I.V., Brazaluk A.Z. (2013) Contents of α_1 -acid glycoprotein and sialic acids in biological fluids in patients with chronic myeloproliferative diseases. Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta, **1**, 39-41].
34. Нарыжный С.Н., Легина О.К. (2021) Гаптоглобин как биомаркер. Биомедицинская химия, **67**(2), 105-118. [Naryzhnyj S.N., Legina O.K. (2021) Gaptoglobin as biomarker. Biomeditsinskaya Khimiya, **67**(2), 105-118.] DOI: 10.18097/PBMC20216702105
35. Appenheimer M.M., Huang R.-Y., Chandrasekaran E.V., Dalziel M., Hu Y.P., Soloway P.D., Wuensch S.A., Matta K.L., Lau J.T.Y. (2003) Biologic contribution of P1 promoter-mediated expression of ST6Gal I sialyltransferase. Glycobiology, **13**(8), 591-600. DOI: 10.1093/glycob/cwg066
36. Yasukawa Z., Sato C., Kitajima K. (2005) Inflammation-dependent changes in $\alpha_2,3$ -, $\alpha_2,6$ -, and $\alpha_2,8$ -sialic acid glycotopes on serum glycoproteins in mice. Glycobiology, **15**(9), 827-837. DOI: 10.1093/glycob/cwi068
37. Gunnarsson P., Levander L., Pahlsson P., Grenegard M. (2007) The acute-phase protein 1-acid glycoprotein (AGP) induces rises in cytosolic Ca^{2+} in neutrophil granulocytes via sialic acid binding immunoglobulin-like lectins (Siglecs). FASEB J., **21**(14), 4059-4069. DOI: 10.1096/fj.07-8534com
38. Süer G.S., Kazezoglu C., Sunar B., Özçelik F., Güngör Ö., Yorulmaz F., Gülen Ş. (2006) Relationship between serum sialic acids, sialic acid-rich inflammation-sensitive proteins and cell damage in patients with acute myocardial infarction. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), **44**(2), 199-206. DOI:10.1515/cclm.2006.037
39. Hanson V.A., Shettigar U.R., Loungani R.R., Nadijcka M.D. (1987) Plasma sialidase activity in acute myocardial infarction. Am. Heart J., **114**(1 Pt 1), 59-63. DOI: 10.1016/0002-8703(87)90307-3
40. Zhang Z., Wuhrer M., Holst S. (2018) Serum sialylation changes in cancer. Glycoconj. J., **35**(2), 139-160. DOI: 10.1007/s10719-018-9820-0
41. Schauer R. (1985) Sialic acids and their role as biological masks. Trends. Biochem. Sci., **10**(9), 357-360. DOI: 10.1016/0968-0004(85)90112-4
42. Nicol B.M., Prasad S.B. (2002) Sialic acid changes in Dalton's lymphoma-bearing mice after cyclophosphamide and cisplatin treatment. Braz. J. Med. Biol. Res., **35**(5), 549-553.
43. Dao T.L., Ip C., Patel J. (1980) Serum sialyltransferase and 5'-nucleotidase as reliable biomarkers in women with breast cancer. J. Nat. Cancer Inst., **65**(3), 529-534.
44. Glavey S.V., Manier S., Natoni A., Sacco A., Moschetta M., Reagan M.R., Murillo L.S., Sahin I., Wu P., Mishima Y., Zhang Y., Zhang W., Zhang Y., Morgan G., Joshi I., Roccaro A.M., Ghobrial I.M., Dwyer M. (2014) The sialyltransferase ST3Gal6 influences homing and survival in multiple myeloma. Blood, **124**, 1765-1776. DOI: 10.1182/blood-2014-03-560862
45. Miyagi T. (2008) Aberrant expression of sialidase and cancer progression. Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci., **84**, 407-418. DOI: 10.2183/pjab.84.407
46. Заздравная А.В. (2016) Онкомаркеры и их клиническое значение. Здравоохранение Югры: опыт и инновации, **2**, 26-32. [Zazdravnaya A.V. (2016) Cancer markers and their clinical significance. Zdravoohranenie Yugry: Opyt i Innovacii, **2**, 26-32.]
47. Gao L., Linden L., Parsons N.J., Cole J.A., Smith H. (2000) Uptake of metabolites by gonococci grown with lactate in a medium containing glucose: evidence for a surface location of the sialyltransferase. Microb. Pathog., **28**(5), 257-266. DOI: 10.1006/mpat.1999.0348
48. Vimr E., Lichtensteiger C. (2002) To sialylate, or not to sialylate: that is the question. Trends. Microbiol., **10**(6), 254-257. DOI: 10.1016/s0966-842x(02)02361-2
49. Gong Y., Qin S., Dai L., Tian Z. (2021) The glycosylation in SARS-CoV-2 and its receptor ACE2. Signal Transduct. Target. Ther., **6**(1), 396. DOI: 10.1038/s41392-021-00809-8
50. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. (2011) Грипп: история, клиника, патогенез. Лечащий врач, **10**, 33-38. [Shchelkanov M.Yu., Kolobuhina L.V., L'vov D.K. (2011) Influenza: history, clinic, pathogenesis. Lechashchij Vrach, **10**, 33-38.]
51. Teppa R.E., Petit D., Plechakova O., Cogez V., Harduin-Lepers A. (2016) Phylogenetic-derived insights into the evolution of sialylation in eukaryotes: comprehensive analysis of vertebrate β -galactoside $\alpha_2,3/6$ -sialyltransferases (ST3Gal and ST6Gal). Int. J. Mol. Sci., **17**(8), 1286. DOI: 10.3390/ijms17081286
52. Yao H., Song Y., Chen Y., Wu N., Xu J., Sun C., Zhang J., Weng T., Zhang Z., Wu Z. (2020) Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus. Cell, **183**(3), 730-738. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.018
53. Casalino L., Gaieb Z., Goldsmith J.A., Hjorth C.K., Dommer A.C., Harbison A.M., Fogarty C.A., Barros E.P., Taylor B.C., McLellan J.S. (2020) Beyond shielding: the roles of glycans in the SARS-CoV-2 spike protein. ACS Cent. Sci., **6**, 1722-1734.

54. Wang O., Wang Y., Yang S., Lin C., Aliyu L., Chen Y., Parsons L., Tian Y., Jia H., Pekosz A., Betenbaugh M.J., Cipollo J.F. (2021) A linkage-specific sialic acid labeling strategy reveals different site-specific glycosylation patterns in SARS-CoV-2 spike protein produced in CHO and HEK cell substrates. *Front. Chem.*, **9**, 735558. DOI: 10.3389/fchem.2021.735558
55. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. (2020) Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, **581**(7807), 215-220. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5
56. Shajahan A., Archer-Hartmann S., Supekar N.T., Gleinich A.S., Heiss C., Azadi P. (2021) Comprehensive characterization of N- and O- glycosylation of SARS-CoV-2 human receptor angiotensin converting enzyme 2. *Glycobiology*, **31**(4), 410-424. DOI: 10.1093/glycob/cwaa101
57. Sun X.-L. (2021) The role of cell surface sialic acids for SARS-CoV-2 infection. *Glycobiology*, **31**(10), 1245-1253. DOI: 10.1093/glycob/cwab032
58. Muller E., Schroder C., Schauer R., Sharon N. (1983) Binding and phagocytosis of sialidase-treated rat erythrocytes by a mechanism independent of opsonins. Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem., **364**(10), 1419-1429. DOI: 10.1515/bchm2.1983.364.2.1419
59. Gruszevska E., Cylwik B., Gudowska M., Panasiuk A., Flisiak R., Chrostek L. (2019) The concentration of total sialic acid in chronic hepatitis B and C. *Ann. Clin. Biochem.*, **56**(1), 118-122. DOI: 10.1177/0004563218792292
60. Gruszevska E., Cylwik B., Panasiuk A., Szmikowski M., Flisiak R., Chrostek L. (2014) Total and free serum sialic acid concentration in liver diseases. *Biomed. Res. Int.*, **2014**, 876096. DOI: 10.1155/2014/876096
61. Dotz V., Wuhler M. (2019) N-glycome signatures in human plasma: associations with physiology and major diseases. *FEBS Lett.*, **593**(21), 2966-2976. DOI: 10.1002/1873-3468.13598
62. Рассказов Н.И., Рылова О.С., Дятярев О.В. (2008) Белки острой фазы при псориазической болезни. Астраханский медицинский журнал, **3**(1), 77-83. [Rasskazov N.I., Rylova O.S., Dyagtyarev O.V. (2008) Acute phase proteins in psoriatic disease. *Astrahanskij Medicinskij Zhurnal*, **3**(1), 77-83.]
63. Romppanen J., Punnonen K., Anttila P., Jakobsson T., Blake J., Niemelä O. (2002) Serum sialic acid as a marker of alcohol consumption: effect of liver disease and heavy drinking. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, **26**, 1234-1238. DOI: 10.1097/01.ALC.0000025887.70136.4E
64. Иванов Д.О., Новикова В.П., Похлебкина А.А. (2018) Врожденные нарушения гликозилирования. Педиатр, **9**(3), 5-15. [Ivanov D.O., Novikova V.P., Pohlebkina A.A. (2018) Congenital disorders of glycosylation. *Pediatr*, **9**(3), 5-15.] DOI: 10.17816/PED935-15
65. Chang I.J., He M., Lam C.T. (2018) Congenital disorders of glycosylation. *Ann. Transl. Med.*, **6**(24), 477. DOI: 10.21037/atm.2018.10.45
66. Chrostek L., Cylwik B., Szmikowski M., Korch W. (2006) The diagnostic accuracy of carbohydrate-deficient transferrin, sialic acid and commonly used markers of alcohol abuse during abstinence. *Clin. Chim. Acta*, **364**(1-2), 167-171. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.06.020
67. Horynova M.S., Vrablikova A., Stewart T.J., Takahashi K., Czernekova L., Yamada K., Suzuki H., Julian B.A., Renfrow M.B., Novak J., Raska M. (2015) N-acetylgalactosaminide α 2,6-sialyltransferase II is a candidate enzyme for sialylation of galactose-deficient IgA1, the key autoantigen in IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplan.*, **30**(2), 234-238. DOI: 10.1093/ndt/gfu308
68. Knoppova B., Reily C., King R.G., Julian B.A., Novak J., Todd J., Green T.J. (2021) Pathogenesis of IgA nephropathy: current understanding and implications for development of disease-specific treatment. *J. Clin. Med.*, **10**(19), 4501. DOI: 10.3390/jcm10194501
69. Mehta A.S., Long R.E., Comunale M.A., Wang M., Rodemich L., Krakover J., Philip R., Marrero J.A., Dwek R.A., Block T.M. (2008) Increased levels of galactose-deficient anti-Gal immunoglobulin G in the sera of hepatitis C virus-infected individuals with fibrosis and cirrhosis. *J. Virol.*, **82**(3), 1259-1270. DOI: 10.1128/JVI.01600-07
70. Маркина Ю.В., Маркин А.М., Собенин И.А., Орехов А.Н. (2020) Перспективы использования сialiрированных иммуноглобулинов в терапии различных заболеваний. Фундаментальная и клиническая медицина, **5**(2), 112-118. [Markina Yu.V., Markin A.M., Sobenin I.A., Orekhov A.N. (2020) Prospects for the use of sialylated immunoglobulins in the treatment of different diseases. *Fund. Clin. Med.*, **5**(2), 112-118.] DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-2-112-118
71. Khan A., Sergi C. (2018) Sialidosis: a review of morphology and molecular biology of a rare pediatric disorder. *Diagnostics (Basel)*, **8**(2), 29. DOI: 10.3390/diagnostics8020029
72. Ahn J.H., Kim A.R., Lee C., Kim N.K.D., Kim N.-S., Park W.-Y., Kim M., Youn J., Cho J.W., Kim J.S. (2019) Type 1 sialidosis patient with a novel deletion mutation in the NEU1 gene: case report and literature review. *Cerebellum*, **18**(3), 659-664. DOI: 10.1007/s12311-019-1005-2
73. Leroy J.C., Seppala R., Huizing M., Dacremont G., de Simpel H., van Coster R.N., Orvisky E., Krasnewich D.M., Gahl W.A. (2001) Dominant inheritance of sialuria, an inborn error of feedback inhibition. *Am. J. Hum. Genet.*, **68**(6), 1419-1427. DOI: 10.1086/320598
74. Reily C., Stewart T.J., Renfrow M.B., Novak J. (2019) Glycosylation in health and disease. *Nat. Rev. Nephrol.*, **15**(6), 346-366. DOI: 10.1038/s41581-019-0129-4

Поступила в редакцию: 17. 12. 2021.
После доработки: 14. 02. 2022.
Принята к печати: 16. 02. 2022.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE
OF SIALIC ACIDS DETERMINATION IN BIOLOGICAL MATERIAL

I.V. Volkhina^{1}, E.G. Butolin²*

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University,
2 Litovskaya str., St.Petersburg, 194100 Russia; *e-mail: volchinaiv@gmail.com
²Izhevsk State Medical Academy, 201 Kommunarov str., Izhevsk, 426034 Russia

Sialic acids (SA) are derivatives of neuraminic acid; they are located at the terminal position in the chains of monosaccharide residues of various glycoconjugates. SA play a dual role, they either mask recognition sites, or, on the contrary, represent biological targets that can be recognized by receptor proteins and serve as ligands. The desialylation/sialylation processes can be viewed as a dynamic modification regulated by sialyltransferases and sialidases in response to external or internal stimuli. This review describes the structural and functional diversity and the potential use of SA fractions as biomarkers for various pathological conditions. Almost any extreme effects on the body and inflammatory processes lead to an increase in the level of both total and free SA in the blood and tissues. Possible reasons for the increase of sialoglycoconjugate metabolism indicators in biological material include activation of the hepatocyte synthesis and secretion of various acute-phase proteins, many of which are sialoglycoproteins, violation of the membrane integrity and destruction of body cells, and also high activity of sialidases (neurominidases) and sialyltransferases. Most acute and chronic liver diseases are characterized by the decrease in the total level of SA in the blood serum (because many plasma proteins are synthesized and glycosylated in hepatocytes). Aberrant sialylation results in changes of sialoglycoconjugate structure, its ability to perform biological functions and half-life. Glycosylation is the most common post-translational modification of proteins in the virus, which not only promotes the formation of specific conformation of viral proteins, but also modulates their interaction with receptors and affects host cell recognition, viral replication and infectivity. Serum total SA concentration increases in some benign and inflammatory conditions, which indicates a lack of specificity and limits their use for early detection and screening of neoplastic diseases. Nevertheless, determining blood SA level and measuring concentration of existing biomarkers can be used to improve diagnostic indicators, to stage and monitor therapeutic response in some types of cancer, when the need for specificity is less than for diagnosis. Clinical and diagnostic value of determining the sialoglycoconjugate metabolic indicators, including changes in the content of both SA fractions and specific proteins in various biological fluids and tissues, lies in establishing the causes and mechanisms of biochemical changes in the body in certain diseases.

Key words: sialic acids; sialoglycoconjugates; sialidase; sialyltransferase; sialylation; desialylation

Funding. The study was conducted using the scientific and technical facilities of the Izhevsk State Medical Academy and the St. Petersburg State Pediatric Medical University.

Received: 17.12.2021, revised: 14.02.2022, accepted: 16.02.2022.