

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Вольхина И.В.¹, Бутолин Е.Г.², Данилова Л.А.¹

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА СИАЛОВЫХ КИСЛОТ В МЕДИЦИНЕ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, 194100, г. Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, 426034, г. Ижевск, Россия

Сиаловые кислоты (СК) определяют степень гидрофильности содержащих их молекул, облегчают связывание и транспорт ионов, повышают вязкость муцинов, стабилизируют структуры белков и мембран. Сиалогликопротеины различаются между собой по строению, в том числе, углеводных цепей, свойствам, месту локализации и биологической роли в организме. К ним относятся разнообразные растворимые секретируемые белки, муцины и протейны мембран. Также СК являются структурными компонентами ганглиозидов, которые участвуют в образовании внешнего слоя плазматических мембран. Степень сиалирования гликопротеинов и гликолипидов является важным фактором молекулярного узнавания в клетке, между клетками, между клеткой и внеклеточным матриксом, а также между клеткой и некоторыми внешними патогенными факторами. Они могут либо маскировать сайты распознавания, либо служить детерминантами распознавания. К наиболее изученным ферментам обмена СК и сиалосодержащих соединений относятся N-ацетилнейраминат цитидилтрансфераза, сиалилтрансферазы, сиалидаза, альдозаза СК и сиалил-O-ацетилэстераза. Многочисленные исследования показали, что aberrantное сиалирование является отличительной чертой различных изменений и нарушений метаболизма. Также сиаловые кислоты являются одной из первых точек контакта между многими различными патогенными микроорганизмами и организмом хозяина благодаря их присутствию на наружных поверхностях клеток и тканей слизистой оболочки. Поэтому изучение содержания различных фракций сиаловых кислот и активности ферментов, участвующих в их обмене, в плазме крови и в тканях, а также влияние на активность этих ферментов с помощью лекарственных препаратов, может внести существенный вклад в диагностику и своевременное лечение многих заболеваний.

Поиск литературы осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ и другим.

Ключевые слова: обзор; сиаловые кислоты; сиалогликопротеины; сиалилтрансфераза; сиалидаза; диагностика; сиалидозы; обзор.

Для цитирования: Вольхина И.В., Бутолин Е.Г., Данилова Л.А. Перспективы использования показателей обмена сиаловых кислот в медицине (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (7): 389-395.

DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-389-395>

Volkhina I.V.¹, Butolin E.G.², Danilova L.A.¹

PROSPECTS FOR THE USE OF INDICATORS OF SIALIC ACID METABOLISM IN MEDICINE (REVIEW OF LITERATURE)

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, Saint-Petersburg, Russia;

² Izhevsk State Medical Academy, 426034, Izhevsk, Russia

Sialic acids (SA) determine the degree of molecular hydrophilia, relieve binding together and their transportation, they increase mucin viscosity, stabilize the protein and membrane structure. Apart from that, SA are structural components of gangliosides participating in the formation of the outer layer of the plasma membrane. The degree of silylation of glycoproteins and glycolipids is an important factor of molecular recognition in the cell, between the cells, between a cell and territorial matrix, as well as between a cell and some outer pathogenic factors. They can either mask the sites of recognition or be determinants of recognition. The most well-studied enzymes taking part in the SA metabolism and sialo-containing compounds are N-acetylneuraminase, cythidyltransferase, sialyltransferase, sialydase, aldolase SA and sialyl-O-acetylcetase. Numerous investigations have shown that aberrant sialylation is a specific feature of various changes and disorders of metabolism. Besides that, sialic acids are the first point of contact for different pathogenic microorganisms and the host's body due to their presence on the external surface of the cells and tissue of the mucous membrane. That is why the study of the above-mentioned various sialic acids fractions as well as of the activity of the enzymes participating in their metabolism in the blood plasma and tissues, and of the influence on the activity of these enzymes with the help of medicine can make an essential contribution to the diagnosis and treatment of many diseases.

Key words: sialic acids; sialoglycoproteins; gangliosides; sialyltransferase; sialidase; diagnostics; sialidosis; review.

For citation: Volkhina I.V., Butolin E.G., Danilova L.A. Prospects for the use of indicators of sialic acid metabolism in medicine (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (7): 389-395 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-389-395>

For correspondence: Volkhina I.V., PhD, Associate Professor of Biological Chemistry; e-mail: volchinaiv@gmail.com

Information about authors:

Volkhina I.V., <https://orcid.org/0000-0001-6481-3383>;
Butolin E.G., <https://orcid.org/0000-0002-3312-4689>;
Danilova L.A. <https://orcid.org/0000-0003-0665-1755>.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. The author declare no conflict of interest.

Received 12.02.2021
Accepted 12.03.2021

Гликозилирование различных молекул живого организма является наиболее распространенным типом их модификации. Процессы гликозилирования имеют большое значение для поддержания структуры, свойств и биологической активности содержащих в своем составе углеводные остатки веществ. Нарушения процессов гликозилирования приводят к синтезу гликопротеинов или гликолипидов с измененной функцией. Также гликозилирование необходимо для формирования и обеспечения гетерогенности белков [1 – 3].

Простые и сложные углеводы сами по себе или в составе более сложных соединений выполняют важнейшие функции межклеточного взаимодействия, сигнализации, стабилизации и защиты белков от преждевременного протеолиза, а также связывания и нейтрализации вирусов и бактерий. Кроме того, маркированные гликанами молекулы биологических жидкостей, например, многие гликопротеины кровотока, различные секретирующиеся молекулы, подвижные клетки в сосудах крови, узнаются по их углеводным детерминантам многочисленными типами лектинов [1, 4].

Одними из важнейших терминальных моносахаридных остатков гликановых цепей различных низко- и высокомолекулярных соединений являются сиаловые кислоты.

Целью данного обзора является описание современных представлений о значении сиаловых кислот и ферментов их обмена в организме, и перспективе их использования в медицинской практике.

Строение и роль сиаловых кислот. Сиаловые кислоты (СК) являются N- и O-замещенными производными нейраминовой кислоты, к самым важным представителям которых относятся N-ацетилнейраминовые кислоты (N-АНейК, NANA, Neu5Ac) (рис. 1) [5, 6].

СК обладают достаточно высокой реакционной способностью, что обусловлено содержанием различ-

ных функциональных групп в составе этих молекул. Наличие свободной карбоксильной группы позволяет отнести их к числу органических кислот. Отрицательный заряд СК определяет степень гидрофильности молекул, облегчает связывание и транспорт ионов, повышает вязкость муцинов, стабилизирует структуры белков и мембран [7]. Таким образом, наличие и количество этих моносахаридных остатков определяет структуру, физико-химические свойства и выполняемые функции сиалосодержащих соединений.

Сиаловые кислоты занимают терминальное положение в олиго- и полисахаридных цепях гликопротеинов и гликолипидов (ганглиозидов).

Сиалогликопротеины в значительной мере различаются между собой по строению, в том числе углеводных цепей, свойствам, месту локализации и биологической роли в организме. К ним относятся разнообразные растворимые секретируемые белки, муцины и протеины мембран.

Большинство растворимых секретируемых белков (церулоплазмин, трансферрин, эритропоэтин, гаптоглобин, фетуин, орозомукоид и др.) содержат остатки сиаловых кислот в составе гликановых цепей.

Муцины являются крупными высокогликозилированными гликопротеинами, находящимися на поверхности эпителиальных клеток барьерных органов. Их молекулярный вес составляет 5×10^5 – 3×10^7 Да, из которых 50–80% массы принадлежит углеводным цепям [8].

Кислые муцины содержат в своем составе остатки сиаловых кислот или сульфатные группы. Одни муцины секретируются эпителиальными клетками и участвуют в образовании слоя слизи на поверхности эпителиальной выстилки органа, другие имеют трансмембранный домен и входят в состав гликокаликса. Муцины создают защитный барьер, опосредуют взаимодействие эпителиальных клеток с окружающей средой, участвуют в передаче клеточных сигналов, оказывая влияние на процессы пролиферации и иммунологические реакции [9, 10].

Сиалогликоконъюгаты в большом количестве присутствуют на поверхности клеток, образуя плотную сетку сиалированных гликанов, и играют решающую роль в процессах клеточной коммуникации. Внутренние поверхности лизосомальных и эндосомальных мембран также сиалированы [11].

Также СК являются структурными компонентами ганглиозидов, которые относятся к гликофинголипидам. Эти липиды участвуют в образовании внешнего слоя плазматических мембран. Ганглиозиды с разным

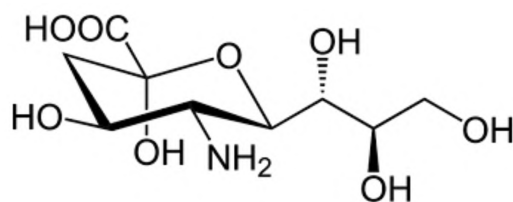


Рис. 1. Нейраминовая кислота.

количеством сиаловых кислот отличаются по функциональным характеристикам [12 – 15].

Степень сиалилирования гликопротеинов и гликолипидов является важным фактором молекулярного узнавания в клетке, между клетками, между клеткой и внеклеточным матриксом, а также между клеткой и некоторыми внешними патогенными факторами [16]. Они могут либо маскировать сайты распознавания, либо служить детерминантами распознавания.

Остатки сиаловых кислот определяют время циркуляции в крови различных гликопротеинов. В многочисленных исследованиях было установлено, что на поверхности паренхиматозных клеток печени имеется гликопротеин, получивший название «связывающий белок печени» или сокращенно «НВР, Hepatic Binding Protein», который узнает и удаляет асиалогликопротеины с концевой галактозой [1].

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 часов. Некоторые исследователи считают, что повышенное содержание глюкозы в крови является важным фактором, обу-

славливающим увеличение количества СК в мембранах эритроцитов, и, таким образом, продлевающим время жизни красных кровяных клеток в кровотоке животных с сахарным диабетом [17].

Благодаря разнообразию СК по структуре, типу гликозидных связей и строению содержащих эти моносахаридные остатки гликановых цепей, а также терминальному расположению СК, не удивительно, что данные углеводы играют многочисленную роль в процессах иммунитета [18].

Ферменты обмена сиаловых кислот. К наиболее изученным ферментам обмена СК и сиалосодержащих соединений относятся N-ацетилнейраминат цитидилтрансфераза (CMP-Neu5Ac-синтаза), некоторые сиалилтрансферазы, сиалидаза, альдолаза СК и сиалил-O-ацетиластераза.

In vivo СК синтезируется в цитозоле из N-ацетилманнозамина (ManNAc) или N-ацетил-глюкозамина (GlcNAc) по сложному метаболическому пути [6].

ЦМФ-сиаловая кислота (CMP-Neu5Ac) – единственный нуклеозидмонофосфатсахар, выполняющий в животной клетке функцию донора сиаловых кислот [1] и образующийся в ядре в присутствии фермента N-ацетилнейраминат цитидилтрансферазы (EC 2.7.7.43) [19, 20]:

СТР + N-ацетилнейраминат \rightleftharpoons CMP-N-ацетилнейраминат + PPI (рис. 2).

Затем ЦМФ-сиаловая кислота транспортируется в аппарат Гольджи и служит субстратом для переноса остатка сиаловой кислоты на гликоконъюгат с помощью различных сиалилтрансфераз. Вмешательство в процесс активации отменяет дальнейшее сиалилирование, что приводит к гибели эмбрионов у млекопитающих [20].

Сиалилтрансферазы (ST) (EC 2.4.99.X) катализируют реакцию переноса сиаловой кислоты от субстрата-донора цитидин-5'-монофосфат-СК (CMP-Neu5Ac) на субстрат-акцептор – терминальный остаток галактозы (Gal), лактозы (Lac), N-ацетилгалактозамина (GalNAc) или же другой остаток СК. В настоящее время эти ферменты были обнаружены у бактерий, вирусов, в клетках различных органов млекопитающих [5]. Сиалилтрансферазы млекопитающих локализованы в аппарате Гольджи и представляют собой мембранные белки с трансмембранным доменом из 16-20 остатков [21, 22].

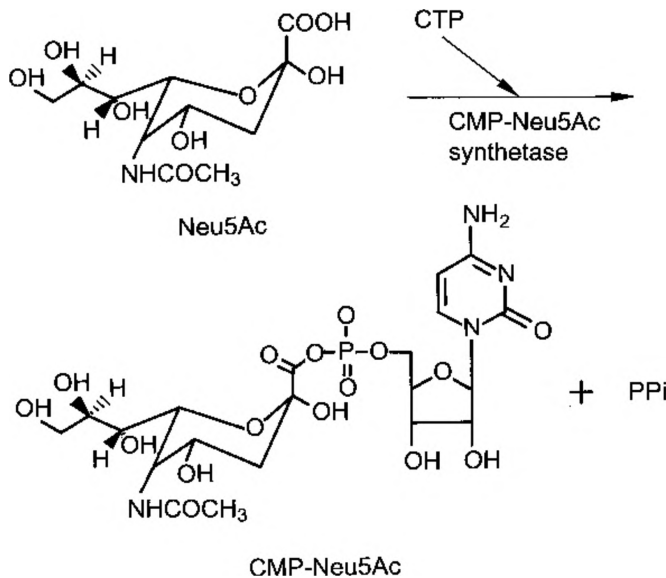


Рис. 2. Образование CMP-Neu5Ac.

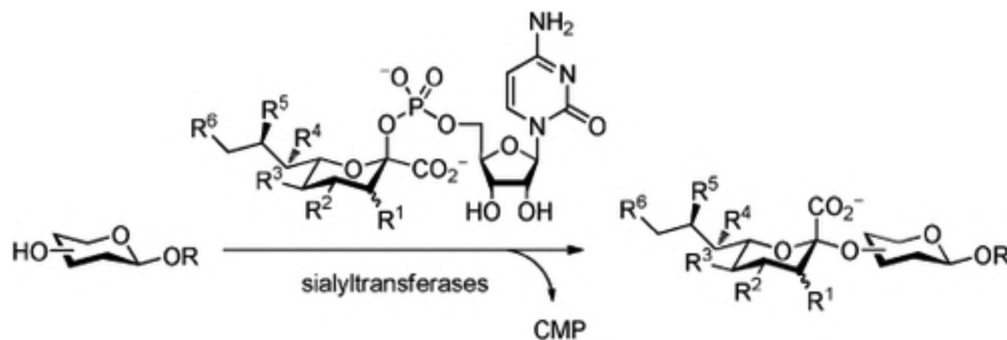


Рис. 3. Реакция переноса от CMP-Neu5Ac на субстрат-акцептор [48].

У человека 20 сиалилтрансфераз и полисиалилтрансфераз были классифицированы на четыре группы в зависимости от типа образующейся связи и природы акцептора углевода. К ним относятся шесть β -галактозид- α 2-3-сиалилтрансфераз (ST3Gal I-VI), две β -галактозид- α 2-6-сиалилтрансферазы (ST6Gal I-II), шесть GalNAc- α 2-6-сиалилтрансфераз (ST6GalNAc I-VI), и шесть α 2-8-сиалилтрансфераз (ST8Sia-I-VI, среди которых ST8Sia-II и ST8Sia-IV являются полисиалилтрансферазами).

Например, β -галактозид- α 2-6-сиалилтрансфераза (КФ 2.4.99.1) катализирует присоединение N-АнейК к концевому невосстановивающему β -D-галактозильному остатку олигосахаридного фрагмента гликопротеинов и гликолипидов:

СМР-N-ацетил- β -нейраминат + β -D-галактозил-R \rightarrow СМР + N-ацетил- α -нейраминил-(2 \rightarrow 6)- β -D-галактозил-R.

β -D-галактозил-(1 \rightarrow 3)-N-ацетил- β -D-галактозаминид- α 2-3-сиалилтрансфераза (EC 2.4.99.2) участвует в образовании ганглиозидов.

К группе сиалилтрансфераз также относятся α -N-ацетилгалактозаминид α 2-6-сиалилтрансфераза (EC 2.4.99.3), β -галактозид α 2-3-сиалилтрансфераза (EC 2.4.99.4), галактозилдиацилглицерол α 2-3-сиалилтрансфераза (EC 2.4.99.5), N-ацетиллакто-

заминида α 2-3-сиалилтрансфераза (EC 2.4.99.6), α -N-ацетилнейраминил-2,3- β -галактозил-1,3-N-ацетилгалактозаминид β - α -сиалилтрансфераза (EC 2.4.99.7), α -N-ацетилнейраминат α 2-8-сиалилтрансфераза (EC 2.4.99.8) и лактозилцерамид α 2-3-сиалилтрансфераза (EC 2.4.99.9).

Наличие большого количества сиалилтрансфераз у человека и других животных является еще одним свидетельством многообразия и важной роли соединений, содержащих сиаловую кислоту [22].

Альдолаза N-АнейК (N-ацетилнейраминат-N-ацетилманнозамин лиаза, N-acetylneuraminate lyase) (EC 4.1.3.3) принимает участие в обратимом альдольном расщеплении N-ацетилнейраминовой кислоты на N-ацетилманнозамин (ManNAc) и пируват (рис.4).

N-ацетилнейраминат \rightleftharpoons N-ацетил-D-маннозамин + пируват.

Сиалат-O-ацетилэстераза (SIAE) (EC 3.1.1.53) у млекопитающих имеют две формы: цитозольную (Cse) и лизосомальную / эндосомальную (Lse) [23].

Данный фермент катализирует реакцию удаления O-ацетильных групп из сиаловых кислот путем расщепления сложноэфирной связи 4-O-Ac или 9-O-Ac [24].

N-ацетил-O-ацетилнейраминат + H₂O \rightarrow N-ацетилнейраминат + ацетат.

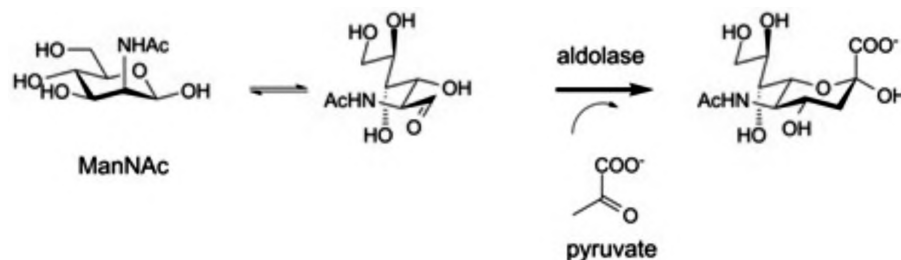


Рис. 4. Уравнение реакции, катализируемой альдозазой N-АнейК.

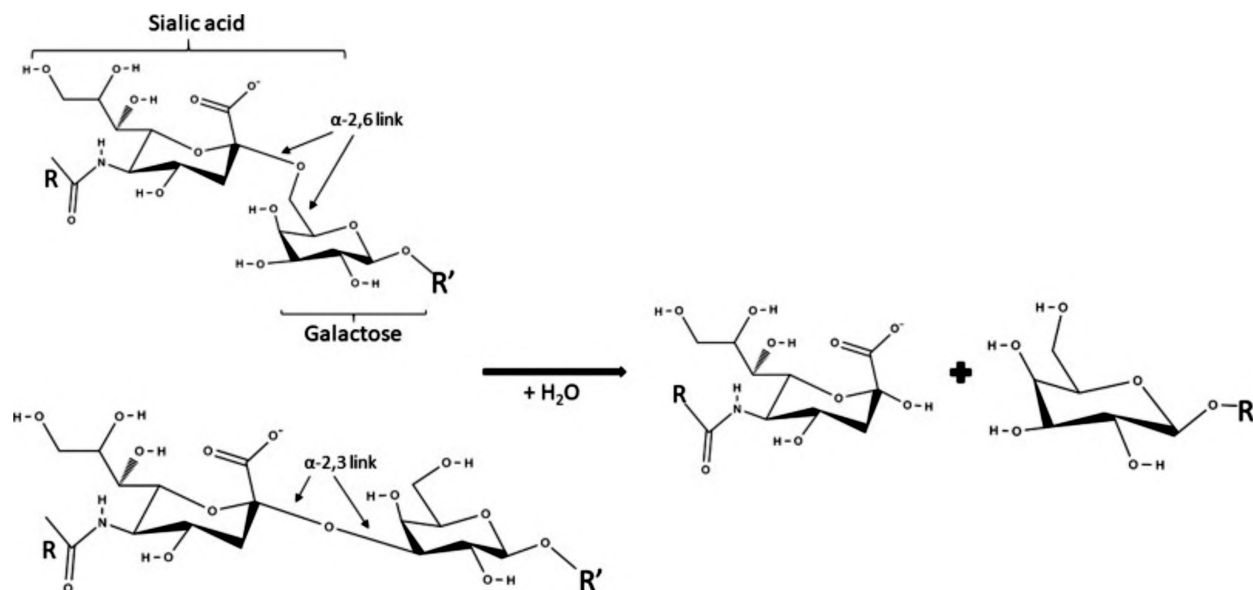


Рис. 5. Реакция, катализируемая сиалидазами. R = -CH₃ (N-ацетилнейраминовая кислота); -CH₂OH (N-гликолилнейраминовая кислота); R ' = олигосахарид, липид, белок и т. д. [49].

9-О-ацетилирование и де-О-ацетилирование являются наиболее распространенными модификациями сиаловых кислот, обнаруживаемых в сиалогликоконъюгатах клеточной поверхности млекопитающих, которые могут изменять размер, гидрофобность, суммарный заряд и антигенность молекул. Эти модификации могут регулировать различные биологические явления, включая распознавание эндогенного лектина, антигенность опухоли, связывание вируса и активацию комплемента [25].

Гемагглютинин вируса гриппа С нуждается в 9-О-ацетилированных сиаловых кислотах для связывания с клетками-хозяевами [26]. Инкубация эритроцитов с сиалат-9-О-ацетилэстеразой изменяла устойчивость эритроцитов к агглютинации вирусом гриппа С [27].

Нейраминидаза (сиалидаза) (ЕС 3.2.1.18) представляет собой экзогликозидазу, катализирующую удаление концевых остатков сиаловых кислот из сиалозидов (сиаловых кислотсодержащих олигосахаридов) и сиалогликоконъюгатов (рис. 5).

У млекопитающих имеется четыре гена, кодирующих ферменты семейства нейраминидаз: нейраминидазу 1 (NEU1), нейраминидазу 2 (NEU2), нейраминидазу 3 (NEU3, также называемую ганглиозидсиалидазой) и нейраминидазу 4 (NEU4) [16, 28]. Эти четыре сиалидазы имеют разную локализацию в организме, проявляют различную субстратную специфичность и физиологические функции. NEU1 находится в лизосомах и участвует в экзоцитозе, иммунном ответе, фагоцитозе и сборке эластичных волокон. NEU2 локализуется в цитозоле и плазматической мембране и участвует в дифференцировке миобластов и нейронов. NEU3 и NEU4 необходимы для дифференцировки нейронов, апоптоза и адгезии, но NEU3 локализован в плазматической мембране, тогда как NEU4 находится в лизосомах или в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме [28].

Нейраминидазы, расположенные на поверхности клеток и во внутриклеточном пространстве, могут, с одной стороны, инициировать катаболизм сиалогликоконъюгатов, и, с другой стороны, отщеплять от них остатки сиаловой кислоты, регулируя, таким образом, их структуру и функции [16].

В отличие от биосинтеза *de novo* сиаловой кислоты у большинства эукариот, некоторые виды простейших, такие как *Trypanosoma cruzi* (возбудитель болезни Шагаса или американского трипаномоза), используют поверхностную α 2–3-транс-сиалидазу для переноса 2–3-связанных остатков сиаловой кислоты непосредственно из сиалильных гликоконъюгатов хозяина на концевые остатки β -галактозы муцинов-паразитов и образуют свои собственные поверхностные сиалильные гликоконъюгаты [22].

Использование сиаловых кислот и ферментов их обмена в медицине. Исходя из вышесказанного, обсуждаются и разрабатываются следующие направления использования сиаловых кислот и ферментов их обмена в медицинской практике:

Изучение и разработка новых методов лечения наследственных заболеваний, связанных с нарушением метаболизма сиаловых кислот у человека [29].

Актуальной проблемой в педиатрии являются врожденные нарушения гликозилирования (CDG) в силу их многочисленности и трудности диагностики [30, 31]. Например, причиной сиалурии, при которой наблюдается повышение уровня свободной сиаловой кислоты, может быть дефект гена GNE и синтез неполноценных ферментов УДФ-*N*-ацетилглюкозамин-2-эпимеразы/*N*-ацетилманнозамин-киназы (OMIM 269921).

Дефицит NEU1 человека приводит к развитию лизосомального сиалидоза (OMIM 256550), приводящего к внутриутробной или младенческой смертности [32].

Анализ степени гликозилирования белков и гликолипидов может использоваться для диагностики различных заболеваний [30, 33].

Оценка изменений гликозилирования специфических гликопротеинов и ганглиозидов, по-видимому, является одним из наиболее многообещающих подходов для определения онкоспецифических маркеров [34].

Для ряда опухолей нейроэктодермального происхождения была показана неэкспрессия дисиалоганглиозидов, которые играют ключевую роль в инфильтрации опухолевых клеток и образовании метастазов [35], что делает дисиалоганглиозиды привлекательными молекулярными мишенями для иммунотерапии рака [36].

В результате токсического действия этанола в гепатоцитах нарушаются процессы гликозилирования белков и ганглиозидов, что приводит к появлению в крови углеводов-дефицитных гликоконъюгатов, например, углеводов-дефицитного трансферрина [37].

При атеросклерозе в крови появляются десилированные липопротеины низкой плотности, которые способствуют накоплению эфиров холестерина внутри клеток, стимулируют пролиферацию клеток и синтез соединительнотканного матрикса [38].

Определение содержания СК и активности ферментов, участвующих в их обмене, в плазме крови и тканях. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о повышении содержания общих и свободных сиаловых кислот в крови и тканях практически при любых воспалительных процессах и экстремальных воздействиях на организм [39 – 42].

Повышенное содержание сиаловых кислот является распространенным явлением для различных злокачественных клеток, которое сопровождается увеличением активности сиалилтрансфераз, снижением активности сиалидазы и/или повышением продукции сиалогликопротеинов [34, 43]. Увеличение количества общих сиаловых кислот, активности сиалилтрансфераз и нейраминидазы в сыворотке или плазме крови как маркеры, по-видимому, показывают хорошую чувствительность к различным типам онкологических заболеваний, но низкую специфичность, что ограничивает их использование для раннего выявления и скрининга рака.

Использование ингибиторов сиалилтрансфераз (ST). Повышенная активность этих ферментов приводит к сверхэкспрессии сиаловых кислот на клеточной

поверхности и способствует развитию таких заболеваний как рак и воспаление. Поэтому сиалилтрансферазы рассматриваются в качестве потенциальных лекарственных мишеней для лечения патологических состояний, поскольку они катализируют реакцию на поздней стадии образования сиалогликана. Таким образом, ингибиторы сиалилтрансфераз представляют медицинский интерес, особенно для лечения рака. К тому же, ингибиторы сиалилтрансфераз являются полезным инструментом для изучения функции сиалилтрансфераз и связанных с ними механизмов [7, 14].

Возможными ингибиторами ST могут быть аналоги сиаловой кислоты, аналоги CMP-сиаловой кислоты, аналоги цитидина и другие [14].

Сиалилтрансферазы бактериального происхождения широко используются для синтеза различных сиалосодержащих структур, поскольку бактериальные ферменты обладают гибкой субстратной специфичностью и продуктивно экспрессируются в клетках *Escherichia coli* [44, 45].

Альдолаза N-АНейК катализирует обратимую реакцию, и поэтому может быть использована для высокоэффективного хемоферментного синтеза структурно разнообразных сиаловых кислот в присутствии избытка пирувата, что также перспективно для создания новых терапевтических средств [46].

Использование ингибиторов сиалидаз.

Ингибиторы нейраминидаз вирусов гриппа человека, такие как Реленза (Занамивир – ZMV) и Тамифлю (Осельтамивир – OTV), были использованы в качестве эффективных лекарственных препаратов против действия вируса гриппа. Однако в последнее время появляются лекарственно устойчивые штаммы, требующие новых противогриппозных препаратов [47].

Патогенные бактериальные сиалидазы нарушают репрессивную иммунную регуляцию взаимодействия на основе сиаловой кислоты и вызывают повреждение тканей хозяина во время бактериального сепсиса. Препарат из двух бактериальных ингибиторов сиалидазы был использован для защиты мышей, умирающих от сепсиса, в модели цекального лигирования и пункции (CLP) [21].

Таким образом, с одной стороны, многочисленные исследования показали, что aberrантное сиалирование является отличительной чертой различных изменений и нарушений обмена веществ в организме. С другой стороны, сиаловые кислоты являются одной из первых точек контакта между многими различными патогенными микроорганизмами и организмом хозяина благодаря их присутствию на наружных поверхностях клеток и тканей слизистой оболочки. Поэтому изучение содержания различных фракций сиаловых кислот и активности ферментов их обмена в плазме крови и в тканях, а также влияние на активность ферментов их обмена с помощью лекарственных препаратов, может внести существенный вклад в диагностику и своевременное лечение многих заболеваний.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2-4, 6, 7, 11-15, 17-28, 31-37, 43-47, 49, 50 см. REFERENCES)

1. Видершайн Г.Я. Гликобиология: успехи, проблемы и перспективы. *Биохимия*. 2013; 78(7): 877-900.
2. Чен К., Венг Ю., Ма Ж., Ли Н., Хан В., Жэнг К. и др. Asp141 и цепочка водородных связей Asp141–Asn109–Asp33 обеспечивают активность и структурную стабильность сиалилтрансферазы класса GT80. *Биохимия*. 2015; 80(8): 1289-97.
3. Северов В.В. Синтез олиголактозаминов – лигандов галектинов. Дисс. канд. хим.наук. Москва; 2015.
4. Золотова Н.А. Структурная и функциональная характеристика муцинов. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014; 1: 66-72.
5. Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Апчел А.В., Цыган В.Н. Роль сиаловых кислот в поддержании иммунного гомеостаза. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018; 3(63): 233-7.
6. Пшежецкий А.В., Ашмарина Л.И. Десиалирование поверхностных рецепторов: новое направление в регуляции клеточных сигнальных систем. *Биохимия*. 2013; 78(7): 949-61.
7. Алрой Д., Гарганта Ч., Видершайн Г. Вторичные биохимические и морфологические последствия при лизосомальных болезнях накопления. *Биохимия*. 2014; 79(7):782-801.
8. Иванов Д.О., Новикова В.П., Похлебкина А.А. Врожденные нарушения гликозилирования. *Педиатр*. 2018; 9(3): 5–15. doi: 10.17816/PED935-15.
9. Рыжкова А.И., Карагодин В.П., Сухоруков В.Н., Сазонова М.А., Орехов А.Н. Десиалированные липопротеины низкой плотности в крови человека. *Клиническая медицина*. 2017; 95(3): 216-21.
10. Миллер Д.А., Миллер Т.М., Некрасова И.Л., Колесная Т.М., Галочкина А.Б. Сиаловые кислоты – показатель активности воспаления СОЖ у больных хроническим гастритом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013; 10:36-7.
11. Вольхина И.В., Наумова Н.Г. Сравнительный анализ изменений показателей обмена биополимеров соединительной ткани в стенке желудка при иммобилизации у крыс с различной устойчивостью к стрессу. *Вестник Удмуртского государственного университета*. 2012; 1: 55-8.
12. Вольхина И.В., Бутолин Е.Г., Скворцова Е.А. Влияние липоевой кислоты на обмен сиалосодержащих соединений в плазме крови крыс с аллоксановым диабетом. *Педиатр*. 2018; 9(5): 36-40. doi: 10.17816/PED93536-40
13. Протасова С.В., Бутолин Е.Г., Оксюзян А.В. Обмен углеводсодержащих биополимеров в печени и слизистой желудка при экспериментальном диабете у крыс с различной устойчивостью к стрессу. *Сахарный диабет*. 2010; 1:10-2.
14. Штыря Ю.А., Мочалова Л.В., Бовин Н.В. Нейраминидаза вируса гриппа: структура и функция. *Acta naturae*. 2009; 2: 28-34.

REFERENCES

1. Vidershayn G.Ya. Glycobiology: successes, problems and prospects. *Biokhimiya*. 2013; 78(7): 877-900. (in Russian)
2. Schengrund C.L. Gangliosides: glycosphingolipids essential for normal neural development and function. *Trends Biochem Sci*. 2015;40(7):397-406. doi: 10.1016/j.tibs.2015.03.007.
3. Corfield A. Eukaryotic protein glycosylation: a primer for histochemists and cell biologists. *Histochem Cell Biol*. 2017;147(2):119-47. doi: 10.1007/s00418-016-1526-4.
4. Vasta G.R., Ahmed H., eds. (2009) *Animal Lectins. A Functional View*, CRC Press, Taylor & Frances Group, Boca Raton, FL, USA.
5. Chen K., Veng Y., Ma Z., Li N., Khan V., Zheng K. et al. Asp141 and the Asp141 – Asn109 – Asp33 hydrogen bond chain ensure the activity and structural stability of sialyltransferases of the GT80 class. *Biokhimiya*. 2015; 80(8): 1289-97. (in Russian)
6. Noel M., Gilormini P.A., Cogez V., Yamakawa N., Vicogne D., Lion C. et al. 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. *Chem.Bio.Chem*. 2017; 4; 18 (13): 1251-9. doi: 10.1002 / cbic.201700024.
7. Heise T., Pijnenborg J., Büll C., van Hilten N., Kers-Rebel E., Balneger N. et al. Potent Metabolic Sialylation Inhibitors Based on C-

- 5-Modified Fluorinated Sialic Acids. *J. Med. Chem.* 2019; 62 (2): 1014-21. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b01757.
8. Severov V.V. Synthesis of oligolactosamines – ligands of galectins. Diss. Moscow; 2015. (in Russian)
9. Zolotova N.A. Structural and functional characteristics of mucins. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2014; 1: 66-72. (in Russian)
10. Moskalev A.V., Sboychakov V.B., Apchel A.V., Tsygan V.N. The role of sialic acids in maintaining immune homeostasis. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2018; 3(63): 233-7. (in Russian)
11. Kundra R., Kornfeld S. Asparagine-linked oligosaccharides protect Lamp-1 and Lamp-2 from intracellular proteolysis. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(43):31039-46.
12. Bremer E. G., Schlessinger J., Hakomori S. Gangliosidemediated modulation of cell growth. Specific effects of GM3 on tyrosine phosphorylation of the epidermal growth factor receptor. *J. Biol. Chem.* 1986; 261 (5): 2434-40.
13. Mutoh T., Tokuda A., Miyadai T., Hamaguchi M., & Fujiki N. Ganglioside GM1 binds to the Trk protein and regulates receptor function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92 (11): 5087-91. doi: 10.1073/pnas.92.11.5087.
14. Wang X. Q., Sun P., Paller A. S. Gangliosides inhibit urokinase-type plasminogen activator (uPA)-dependent squamous carcinoma cell migration by preventing uPA receptor/alpha integrin/epidermal growth factor receptor interactions. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 124 (4): 839-48.
15. Furukawa K., Hamamura K., Aixinjueluo W., Furukawa K. Biosignals modulated by tumor-associated carbohydrate antigens: novel targets for cancer therapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1086: 185-98.
16. Pshezhetskiy A.V., Ashmarina L.I. Desialation of surface receptors: a new direction in the regulation of cellular signaling systems. *Biokhimiya.* 2013; 78(7): 949-61. (in Russian)
17. Gavella M., Lipovac V., Sverko V. Erythrocyte sialic acid alterations in experimental diabetes. *Cell and Mol. Biol.* 1985; 31 (2): 75-80.
18. Varki A., Gagneux P. Multifarious roles of sialic acids in immunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012 Apr; 1253(1): 16-36.
19. Kean E.L., Münster-Kühnel A.K., Gerardy-Schahn R. CMP-sialic Acid Synthetase of the Nucleus. *Biochim. Biophys. Acta.* 2004; 1673 (1-2):56-65. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.04.006.
20. Sellmeier M., Weinhold B., Münster-Kühnel A. CMP-Sialic Acid Synthetase: The Point of Constriction in the Sialylation Pathway. *Top Curr Chem.* 2015; 366: 139-67. doi: 10.1007/128_2013_477.
21. Chen X., Varki A. Advances in the Biology and Chemistry of Sialic Acids. *ACS Chem. Biol.* 2010; 5(2):163-76. doi: 10.1021/cb900266r.
22. Li Y., Chen X. Sialic acid metabolism and sialyltransferases: natural functions and applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2012; 94(4):887-905. doi: 10.1007/s00253-012-4040-1.
23. Takematsu H., Diaz S., Stoddart A., Zhang Y., Varki A. Lysosomal and cytosolic sialic acid 9-O-acetyltransferase activities can be encoded by one gene via differential usage of a signal peptide-encoding exon at the N terminus. *J. Biol. Chem.* 1999 Sep 3; 274(36):25623-31.
24. Wasik B.R., Barnard K.N., Parrish C.R. Effects of Sialic Acid Modifications on Virus Binding and Infection. *Trends Microbiol.* 2016; 24(12): 991-1001. doi: 10.1016/j.tim.2016.07.005.
25. Schauer R. Biosynthesis and function of N- and O-substituted sialic acids. *Glycobiology.* 1991; 1(5):449-52. doi: 10.1093/glycob/1.5.449.
26. Herrler G., Klenk H.D. The surface receptor is a major determinant of the cell tropism of influenza C virus. *Virology.* 1987; 159(1):102-8.
27. Schultze B., Gross H.J., Brossmer R., Klenk H.D., Herrler G. Hemagglutinating encephalomyelitis virus attaches to N-acetyl-9-O-acetylneuraminic acid-containing receptors on erythrocytes: comparison with bovine coronavirus and influenza C virus. *Virus Res.* 1990; 16(2):185-94.
28. Miyagi T. Physiological and pathological roles of mammalian sialidases. *Seikagaku.* 2008; 80(1):13-23.
29. Alroy D., Garganta Ch., Vidershayn G. Secondary biochemical and morphological consequences in lysosomal storage diseases. *Biokhimiya.* 2014; 79(7):782-801. (in Russian)
30. Ivanov D.O., Novikova V.P., Pokhlebkina A.A. Congenital disorders of glycosylation. *Pediatr.* 2018; 9(3): 5-15. doi: 10.17816/PED935-15. (in Russian)
31. Cylwik B, Naklicki M, Chrostek L, Gruszewska E. Congenital disorders of glycosylation. Part I. Defects of protein N-glycosylation. *Acta Biochim. Pol.* 2013; 60(2):151-61.
32. Urbanski G., Bekri S., Bath M., Verny C., Lavigne C.A. Case of Type I Sialidosis With Osteonecrosis Revealing a New Mutation in NEU1. *J. inborn errors metab. screen.* 2019; 2 Porto Alegre. 2014. Epub July 15, 2019.
33. Anttila P., Jarvi K., Latvala J., Blake J., Niemela O. Diagnostic characteristics of different carbohydrate-deficient transferrin methods in the detection of problem drinking: effects of liver disease and alcohol consumption. *Alcohol Alcohol.* 2003; 38: 415-20.
34. Zhang Z., Wuhler M., Holst S. Serum sialylation changes in cancer. *Glycoconj J.* 2018; 35(2): 139-60.
35. Furukawa K., Hamamura K., Aixinjueluo W., Furukawa K. Biosignals Modulated by Tumor-Associated Carbohydrate Antigens: Novel Targets for Cancer Therapy. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2006; 1086:185-98. doi: 10.1196/annals.1377.017.
36. Daly J., Carlsten M., O'Dwyer M. Sugar Free: Novel Immunotherapeutic Approaches Targeting Siglecs and Sialic Acids to Enhance Natural Killer Cell Cytotoxicity Against Cancer. *Front Immunol.* 2019; 10: 1047. Published online 2019 May 9. doi: 10.3389/fimmu.2019.01047.
37. Garige M., Azuine M.A., Lakshman M.R. Chronic ethanol consumption down-regulates CMP-NeuAc:GM3 alpha 2,8-sialyltransferase (ST8Sia-1) gene in the rat brain. *Neurochem. Int.* 2006; 49(3): 312-8.
38. Ryzhkova A.I., Karagodin V.P., Sukhorukov V.N., Sazonova M.A., Orekhov A.N. Desialated low density lipoproteins in human blood. *Klinicheskaya meditsina.* 2017; 95(3): 216-21. (in Russian)
39. Miller D.A., Miller T.M., Nekrasova I.L., Kolesnaya T.M., Galochkina A.B. Sialic acids are an indicator of the activity of inflammation of the coolant in patients with chronic gastritis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2013; 10: 36-7. (in Russian)
40. Vol'khina I.V., Naumova N.G. Comparative analysis of changes in the metabolic parameters of connective tissue biopolymers in the stomach wall during immobilization in rats with different resistance to stress. *Vestnik Udmurtskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2012; 1: 55-8. (in Russian)
41. Vol'khina I.V., Butolin E.G., Skvortsova E.A. The effect of lipoic acid on the exchange of sialic compounds in the blood plasma of rats with alloxan diabetes. *Pediatr.* 2018; 9(5): 36-40. doi: 10.17816/PED9536-40 (in Russian)
42. Protasova S.V., Butolin E.G., Oksuzyan A.V. Metabolism of carbohydrate-containing biopolymers in the liver and gastric mucosa in experimental diabetes in rats with different resistance to stress. *Diabet.* 2010; 1:10-2. (in Russian)
43. Zhao Y., Wei A., Zhang H., Chen X., Wang L., Zhang H. et al. Alpha2,6-Sialylation mediates hepatocellular carcinoma growth in vitro and in vivo by targeting the Wnt/beta-catenin pathway. *Oncogenesis.* 2017; 6 (5): 343-52.
44. Yamamoto T. Marine bacterial sialyltransferases. *Mar. Drugs.* 2010; 8: 2781-94.
45. Yu H., Chokhawala, H.A., Huang S., and Chen X. One pot three enzyme chemoenzymatic approach to the synthesis of sialosides containing natural and non natural functionalities *Nature Protoc.* 2006; 1: 2485-92.
46. Huynh N., Aye A., Li Y., Yu H., Cao H., Tiwari V.K., Shin D.W., Chen X., Fisher A.J. Structural basis for substrate specificity and mechanism of N-acetyl-D-neuraminic acid lyase from *Pasteurella multocida*. *Biochemistry.* 2013; 52(47): 8570-9. doi: 10.1021/bi4011754.
47. Shtyrya Yu.A., Mochalova L.V., Bovin N.V. Influenza virus neuraminidase: structure and function. *Acta naturae.* 2009; 2: 28-34. (in Russian)
48. Volkner G., Worrall L., Kwan D., Yu C.C. et al. Structure of human ST8SiaIII sialyltransferase provides insight into cell-surface polysialylation. *Nature Structural & Molecular Biology.* 2015; (22):627-35. doi: 10.1038/nsmb.3060.
49. Glanz V.Y., Myasoedova V.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Sialidase activity in human pathologies. *Eur. J. Pharmacol.* 2019; 842:345-50. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.11.014

Поступила 12.02.21

Принята в печати 12.03.21