

## ГЛИКОПАТОЛОГИЯ В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ РАЗВИТИИ БОЛЬШИХ АКУШЕРСКИХ СИНДРОМОВ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФЕКТАМИ ПЛАЦЕНТАЦИИ

© 2019 г. М. М. Зиганшина<sup>1\*</sup>, Н. В. Шилова<sup>1,2,4</sup>, Г. В. Куликова<sup>1</sup>,  
Н. Р. Хасбиуллина<sup>1,3,4</sup>, А. И. Щеголев<sup>1</sup>, А. Ю. Нокель<sup>1,4</sup>,  
Е. Л. Долгополова<sup>1</sup>, Н. В. Бовин<sup>2</sup>

\*E-mail: mmz@mail.ru

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского» РАН, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ООО «Семиотик», Москва, Россия

Поступила: 28.02.2019. Принята: 14.03.2019

Изучены особенности гликофенотипа плаценты, репертуара и содержания антигликановых антител крови с помощью лектиновой гистохимии и гликоципа при преэклампсии (ПЭ) и задержке роста плода (ЗРП), которые свидетельствуют о развитии гликопатологии в системе мать-плацента-плод и различном патогенезе ранней и поздней ПЭ и ЗРП.

**Ключевые слова:** гликопатология, гликофенотип плаценты, антигликановые антитела, преэклампсия, задержка роста плода

DOI: 10.31857/S102872210006596-0

**Адрес:** 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, лаборатория клинической иммунологии, Зиганшина Марина Михайловна. Тел./факс: +7(495) 4381183, 89031059746 (моб.).

**E-mail:** mmz@mail.ru

**Авторы:**

**Зиганшина М. М.**, к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

**Шилова Н. В.**, к.х.н., с.н.с. отдела химической биологии гликанов и липидов ФГБУН «Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» РАН; с.н.с. лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова»; главный специалист по микроципам ООО «Семиотик», Москва, Россия;

**Куликова Г. В.**, к.б.н., с.н.с. патологоанатомического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

**Хасбиуллина Н. Р.**, м.н.с. лаборатории химии углеводов ФГБУН «Института органической химии им. Н. Д. Зелин-

ского»; н.с. лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова»; специалист по микроципам ООО «Семиотик», Москва, Россия;

**Щеголев А. И.**, профессор, д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

**Нокель А. Ю.**, к.х.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова»; главный инженер ООО «Семиотик», Москва, Россия;

**Долгополова Е. Л.**, ординатор 2-го года ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

**Бовин Н. В.**, д.х.н., заведующий отделом химической биологии гликанов и липидов ФГБУН «Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия.

В настоящее время гликопатология, изучающая нарушение биосинтеза, экспрессии и функции гликанов, признана одним из но-

вых направлений в исследованиях патогенеза патологических процессов в организме. Гликаны являются ключевыми участниками межклеточных взаимодействий при органогенезе, иммунном ответе, канцерогенезе, воспалении, аутоиммунных реакциях. Однако их роль в формировании патологии плаценты при развитии больших акушерских синдромов (БАС), связанных с дефектами плацентации, к которым относятся преэклампсия (ПЭ) и задержка роста плода (ЗРП), остается недооцененной.

**Целью** данного исследования явилось изучение особенностей гликофенотипа плаценты, репертуара и содержания антигликановых антител (АгАт) при различных формах преэклампсии (ПЭ) и задержки роста плода (ЗРП).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводилось одномоментное исследование в параллельных группах, в которое были включены 246 пациенток во II и III триместрах беременности. Контрольную группу составила 81 условно здоровая беременная. В основную группу включались пациентки с ПЭ (74 с умеренной ПЭ (уПЭ) и 36 с тяжелой (тПЭ)) и ЗРП (ранней (рЗРП) 15 и поздней (пЗРП) 40 пациенток). Материалом служила ткань плаценты и сыворотка периферической крови. Исследовался гликофенотип плаценты методом лектиновой гистохимии с помощью панели лектинов (Con A, UEA-I, ECL, VVL, GSL-I, GSL-II, MAL-II, SNA, DSL и SBA), которые связываются с остатками гликанов в соответствии со своей специфичностью. Дополнительно проводилась ферментативная обработка ткани для выявления изменения субтерминальных структур гликанов. Проводили количественный анализ интенсивности окрашивания гликоконъюгатов в составе гликокаликса синцитиотрофобласта и эндотелия терминальных ворсин плаценты. Сыворотка периферической крови анализировалась на содержание АгАт с помощью гликочипов, содержащих 689 гликанов, представляющих собой синтетические олигосахариды и гликанов из природных источников, которые были напечатаны, как описано в [1]. Сыворотки анализировали согласно [2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлены особенности содержания (по сравнению с нормальной беременностью) фукозилированных гликанов (окраска UEA I), гликанов олигоманнозного типа (Con A), 3'-6'-сиало-

дов (MAL II и SNA) гликанов с терминальными остатками хитобиозы (GSL-II и DSL), галактозы и N-ацетилгалактозамина (VVL, GSL-I, ECL и SBA) в гликокаликсе эндотелия и синцитиотрофобласта терминальных ворсин плаценты при ПЭ и ЗРП. ТПЭ характеризуется выраженными изменениями гликокаликса обеих исследованных структур: установлены изменения содержания гликанов олигоманнозного типа,  $\beta$ -Gal-терминированных структур гликанов, 6'- и 3'-сиалозидов. При уПЭ гликокаликс синцитиотрофобласта не изменен; в гликокаликсе эндотелия выявлено снижение 6'-сиалозидов. При рЗРП и пЗРП значительные изменения гликокаликса выявляются в обеих структурах плаценты. Отмечаются как общие для обеих форм ЗРП изменения гликанов, так и характерные для конкретной формы. Причем, при рЗРП изменены, главным образом, терминальные гликанов; при пЗРП – субтерминальные структуры гликанов. Анализ изменения АгАт показал, что при ПЭ выявлены значимые различия с нормальной беременностью только на сроках после 34 недель: при уПЭ изменения затрагивают широкий репертуар АгАт IgG-класса, в частности снижены АгАт к гликанам – фрагментам гликолипидов (производные олигосахаридов Н тип 1 и Le<sup>y</sup>), О-цепей гликопротеинов, в том числе коровым структурам, структурным гликанам гликокаликса (гиалуроновой кислоте и ее структурному дисахариду) и гликанам, не встречающимся у млекопитающих, например, О-полисахаридам бактерий (*E. coli* и *P. mirabilis*). При тПЭ репертуар АгАт узкий, выявляются различия по АгАт IgM-класса, в частности, к бактериальным полисахаридам. При ранней и поздней манифестации ЗРП выявлены различия по АгАт IgM-класса, в частности, при ранней – снижение АгАт к бактериальному полисахариду из *Sh. Boydii*; при поздней – снижение к GMDP-Lys, изомальтотриозе и производным дисахарида Le<sup>c</sup>.

Полученные результаты свидетельствуют о формировании гликопатологии в фетоплацентарной системе при БАС, развитие которых связано с дефектами плацентации, и подтверждают отличный патогенез различных форм ПЭ и ЗРП. Специфичность АгАт крови отражает изменения гликанов плаценты, что позволит, в будущем, обосновать их диагностическое и прогностическое значение.

Работа выполнена при поддержке ГК № АААА-А18-118053190026-6 и гранта РФФИ № 19-015-00102А.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Blixt O., Head S., Mondala T., Scanlan C., Huflejt M. E., Alvarez R., Bryan M. C., Fazio F., Calarese D., Stevens J., Razi N., Stevens D. J., Skehel J. J., van Die I., Burton D. R., Wilson I. A., Cummings R., Bovin N., Wong C. H., Paulson J. C. Printed covalent glycan array for ligand profiling of diverse glycan binding proteins. *Proc Natl Acad Sci.* 2004, 7;101(49):17033–8.
2. Huflejt M. E., Vuskovic M., Vasiliu D., Xu H., Obukhova P., Shilova N., Tuzikov A., Galanina O., Arun B., Lu K., Bovin N. Anti-carbohydrate antibodies of normal sera: findings, surprises and challenges. *Mol. Immunol.* 2009, 46(15): 3037–49.

**GLYCOPATHOLOGY OF FETOPLACENTAL-MATERNAL SYSTEM  
IN THE «GREAT OBSTETRICAL SYNDROMES» ASSOCIATED  
WITH DISORDERS OF DEEP PLACENTATION**

© 2019 M. M. Ziganshina<sup>1\*</sup>, N. V. Shilova<sup>1,2,4</sup>, G. V. Kulikova<sup>1</sup>,  
N. R. Khasbiullina<sup>1,3,4</sup>, A. I. Shchegolev<sup>1</sup>, A. Yu. Nokel<sup>1,4</sup>,  
E. L. Dolgoplova<sup>1</sup>, N. V. Bovin<sup>2</sup>

\*E-mail: mmz@mail.ru

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal Budget Institution of Science «M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry», Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Federal Budget Institution of Science «N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry», Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Semiotik LLC, Moscow, Russia

**Received:** 28.02.2019. **Accepted:** 14.03.2019

The features of the glycophenotype of the placenta, the repertoire and the content of anti-glycan antibodies of the blood were studied using lectin histochemistry and glycochip in preeclampsia (PE) and fetal growth restriction (FGR), which indicate the development of glycopathology in the fetoplacental-maternal system and the different pathogenesis of early and late PE and FGR.

*Key words:* glycopathology, placental glycophenotype, anti-glycan antibodies, pre-eclampsia, foetal growth restriction

**Authors:**

**Ziganshina M. M.**, ☒ PhD, senior scientist of laboratory of clinical immunology of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia. **E-mail:** mmz@mail.ru;

**Shilova N. V.**, PhD, senior scientist of Department of chemical biology of glycans and lipids M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry; senior scientist of laboratory of clinical immunology National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; chief microchip specialist of Semiotik LLC, Moscow, Russia;

**Kulikova G. V.**, PhD, senior scientist of department of anatomic pathology of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia;

**Khasbiullina N. R.**, junior scientist of laboratory of carbohydrate chemistry Zelinsky Institute of Organic Chemistry; staff scientist of laboratory of clinical immunology National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; microchip specialist of Semiotik LLC, Moscow, Russia;

**Shchegolev A. I.**, MD, prof., head of the department of anatomic pathology of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia;

**Nokel A. Yu.**, PhD, senior scientist of laboratory of clinical immunology National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; chief engineer of Semiotik LLC, Moscow, Russia;

**Dolgoplova E. L.**, 2<sup>nd</sup> year resident of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation Moscow, Russia

**Bovin N. V.**, Dr. habil., professor, chief of Department of chemical biology of glycans and lipids M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry.