

**Е.С. ДЖАДРАНОВ, Ғ.С. ИБАДУЛЛАЕВА, М.Ж. ЕРҒАЗИНА,
А.В. КРАСНОШТАНОВ, В.К. КРАСНОШТАНОВ, А.Қ. КЕМЕЛБЕКОВА, Б.П. ЖҮСІП**
*С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Гистология кафедрасы
Дәрілер технологиясы кафедрасы*

РЕПРОДУКТИВТІ ЖАСТАҒЫ ЗЕРТХАНАЛЫҚ ТЫШҚАНДАРДЫҢ КЕЙБІР ІШКІ МҮШЕЛЕРІНІҢ ҚҰРЫЛЫМДЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Түйін: Авторлар репродуктивті жастағы зертханалық тышқандардың аналық жыныс бездерінің, жатыр түтігінің, жатырдың құрылымдық ерекшеліктеріне сипаттама берген. Нәтижесінде аталған мүшелерде сүтқоректілерге тән жалпы ортақ белгілерінің анықталғанымен, зерттелуші жануарға тән арнайы белгілердің де бар екені анықталған.
Түйінді сөздер: аналық жыныс безі, жатыр түтігі, жатыр, өкпе

**Y.S. DZHADRANOV, G.S. IBADULLAYEVA, M.ZH. YERGAZINA, A.V. KRASNOSHTANOV, V.K. KRASNOSHTANOV.
A.K. KEMELBEKOVA, B.P. ZHUSUP**
*Asfendiyarov Kazakh National medical university,
Subdepartment of Histology
Subdepartment of drug Technology*

STRUCTURAL FEATURES OF SOME INNER ORGANS OF ADULT LABORATORY MICE

Resume: Structural features of the ovaries, oviducts, uteruses and lungs of adult laboratory mice were investigated. The authors determined both correspondence to common morphologic regularities typical of those inner organs in different species of mammalian animals and structural features typical of the laboratory mice.

Keywords: ovaries, oviducts, uterus, lungs

Е.К. КАМЫШАНСКИЙ, О.А. КОСТЫЛЕВА

*Карагандинский государственный медицинский университет,
Кафедра патологической анатомии и судебной медицины*

CD15 – ЛОКАЛИЗАЦИОННО- И СТАДИЙНО-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ МАРКЕР ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО ЮНИТА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

УДК 612.089

Целью данного литературного обзора было определение временно-пространственной локализации экспрессии CD15 маркера и его специфической функции в фетоплацентарном юните. По представленным опубликованным данным и результатам исследований известно, что CD15 играет важную роль в адгезии, миграции и дифференцировки стволовых/прогениторных клеток в эмбриональном развитии плода. Кроме того, локализационно-специфическая экспрессия CD15 была отмечена в эндотелиальных прогениторных клетках в фетоплацентарном юните, в раннем развитии нервных и эмбриональных стволовых клеток, а также в пропранолол-чувствительных детских сосудистых опухолях, как в ювенильных, так и церебральных каверномах.

Ключевые слова: CD15, фетоплацентарный юнит, стволовые/прогениторные клетки.

Определение CD15. CD15, также называемом SSEA-1, CD15, LewisX, FAL, Forse-1 выступает в в составе гликанов клеточной поверхности со структурой $\alpha 1,3$ -fucosyl-N-acetyl-lactosamine (Galb1, 4[Fuca1, 3] GlcNAc) в качестве конечного трисахарида. LewisX впервые был определен в содержимом кист яичников и отнесен к группе антигенов крови [41-43].

CD15 является посредником целлюлярных контактов как в нормальной, так и опухолевой ткани [15]. Молекулярная основа данных углеводных взаимодействий имеет кристаллическую структуру [50, 55]. Адгезивность, обеспечивающая LewisX-LewisX взаимодействия, была определена с помощью атомно-силовой микроскопии и изотермической титрующей калориметрии [13].

Биосинтез LewisX-эпитопа контролируется 1,3-Фукозилтрансферазой IX (Fut9) [52], который в свою очередь регулируется фактором транскрипции Рахб [63]. В аппарате Гольджи фукозилтрансфераза использует нуклеотид-активированную форму фукозы для построения фукозилированных олигосахаридов и в частности трисахарида CD15 [4].

CD15 в эмбриогенезе. Первые клеточные взаимодействия в период оплодотворения у мышей происходят с помощью O-связанных олигосахаридов гликопротеинов ZP3, которые являются специфическими рецепторами в zona pellucida яйцеклетки для сперматозоидов [17]. Данное специфическое взаимодействие может быть ингибировано молекулой CD15, что показывает его функцию как молекула адгезии [29,33,35].

Ранее было показано, что CD15 антиген присутствует в мышинных эмбрионах в предимплантационном периоде [51], в частности, в бластоцисте и играет роль в образовании морулы [6,16,25]. На данном этапе развития эмбриона, ультраструктурные исследования показывают наличие CD15 преимущественно по краю протуберанций и микроворсинок, образующих кластеры, которые могут играть важную роль при имплантации [11]. Затравка компактизированных эмбрионов растворимыми формами CD15-гликоконъюгатов приводит к их декомпактизации [16], также подчеркивается его роль в адгезии и таким образом в модуляции процесса развития. Данные клеточные взаимодействия в процессе уплотнения были объяснены LewisX-LewisX гомофильной адгезией, которая является новым типом взаимодействия углеводных связей без участия белков [64]. Однако, ранее проведенным исследованием показано, что у мышей с Fut9-дефицитом не обнаруживаются очевидные физиологические нарушения или отличия от диких мышей. Несмотря на участие LewisX в эмбриогенезе, Fut9-дефицитные мыши оставались плодородными и их эмбрионы развивались нормально [38].

В ранее опубликованных работах было показано, что SSEA-1 (CD15) был применен как иммунологический маркер для того, чтобы проследить временно-пространственное развитие первичных зародышевых клеток в бластомере [34,44,69]. Во время раннего развития эмбрионов, SSEA-1 экспрессируется гетерогенно. Он не является линейно-специфическим маркером, так как реакция антитела характеризуется прерывистой экспрессией в различных типах клеток, что указывает на то, что CD15 является стадийно-специфическим маркером и его экспрессия изменяется по мере развития эмбриона [18]. В период мышинного эмбриогенеза, CD15 экспрессируется на клеточной поверхности 8-клеточного эмбриона, и на поверхности стволовых клеток тератокарциномы, но отсутствует в эмбриональных стволовых клетках и эмбриональных клетках карциномы человека [64]. Позднее экспрессия CD15 была обнаружена и ограничена только эмбриональной эктодермой, висцеральной энтодермой и зародышевыми клетками развивающейся нервной системы [18]. Кроме экспрессии на зародышевых клетках мышей [14,18], [4]. Экспрессия CD15 наблюдается на зародышевых клетках других видов. Куриные зародышевые клетки [26,34] и свиные зародышевые клетки в дорзальной части кишки и генитальном гребне [67] экспрессируют LewisX эпителий. В момент полного формирования гипобласта, CD15-позитивные клетки наблюдали в бластоцеле и гипобласте индейки [12]. На дорзальной и вентральной поверхностях эпибласта эмбрионов индейки, также были обнаружены CD15-положительные клетки [12], что говорит о его стадийной специфической экспрессии и согласуется с ранее проведенным исследованием на куриных эмбрионах [34].

Ранее опубликованными работами было установлено, что если куриные стволовые/прогениторные (PGC) клетки экспрессируют SSEA-1 эпителий, то возможно, что PGC-клетки могут взаимодействовать с эндотелиальными клетками сосудов по аналогии адгезии нейтрофилов с эндотелиальными клетками

[22,23]. Согласно исследованиям Ukeshima, PGC-клетки формируют филоподии, которые вступают в контакт с эндотелиальной клеткой и адгезируются к стенке кровеносных сосудов [68]. После адгезии они перемещаются через пространства между эндотелиальными клетками. Движение зародышевых клеток через эндотелий имеет некоторое сходство с экстравазацией клеток крови. Более ранние исследования обнаружили экспрессию CD15 на циркулирующих куриных PGCs [34]. После экстравазации PGC клеток эмбриона индейки и с последующей их миграцией в гонады, экспрессия CD15 данными клетками значительно снижалась [12]. Также было показано, что мышинные PGCs после колонизации гонад характеризуются CD15-негативным иммунофенотипом [14]. Исчезновение CD15-маркера из мышинных PGCs совпадает со временем, в которое эти клетки прекращают деление и впадают в профазу мейоза и теряют способность к трансформации в тератокарциному [18,48]. В то же время, недифференцированные мультипотентные мышинные, куриные эмбриональные стволовые клетки и клетки эмбриональной карциномы экспрессируют CD15 маркер [48,54,57]. Однако, по мере дифференцировки данные клетки приобретали CD15 негативный иммунофенотип [12].

SSEA-1 (CD15) в сочетании с PECAM-1, Flk-1 является ценным маркером клеточной поверхности эмбриональных стволовых клеток на различных стадиях развития дифференцировки [72]. Дифференцировка эмбриональных стволовых клеток ассоциируется с уменьшением экспрессии PECAM-1 и появлением PECAM-1(-)/SSEA-1(+) клеток, которые представляют стволовые клетки эпибласта. В последующем Flk-1 положительные клетки формируются из PECAM-1⁻/SSEA-1(+) клеток и приобретают SSEA-1⁻/Flk-1(+) фенотип за счет снижения регуляции SSEA-1 экспрессии. Далее, появляется вторая волна экспрессии PECAM-1, что характеризует появление зрелых гематопоэтических/эндотелиальных стволовых клеток, образующиеся из Flk-1(+) клеток. Также, было подчеркнуто, что небольшое количество PECAM-1(+)/SSEA-1(+) клеток представляют собой резидентные недифференцированные эмбриональные стволовые клетки, которые обнаруживаются в течение всего периода дифференцировки эмбриональных органов. Ранее проведенное исследование на химерных эмбрионах показывает, что уровень экспрессии PECAM-1 и SSEA-1 в эмбриональных стволовых клетках коррелирует с их плюрипотентностью и/или их способностью к миграции и инкорпорации в эпибласт [19].

CD15 в эмбрионах человека экспрессируется в различной степени на ранних стадиях развития в сравнении с эмбрионами мышей. CD15 экспрессируется на эпителии почечных канальцев, в желточном мешке, на поверхности эмбриональных клеток эктодермы [40]. Выраженность CD15-экспрессии усиливается по мере дифференцировки клеток человека, а в зародышевых клетках мышей уменьшается [70]. В раннем сроке беременности млекопитающих отмечается увеличение Lewis X (CD15) экспрессии в месте имплантации эмбриона, что демонстрирует возможную роль Lewis X как молекулы клеточной адгезии. Таким образом, по результатам ранее опубликованных работ установлено, что ранние этапы развития эмбриона

мышей, крыс и человека ассоциируются с транзиторной экспрессией CD15-позитивных стволовых/прогениторных клеток. Роль CD15 была показана в адгезии и трансэндотелиальной миграции зародышевых клеток с последующей их дифференцировкой.

CD15 в нервной системе. Известно, что CD15 (LewisX) также экспрессируется в нервной системе. Экспрессия LewisX на 10 (E10) эмбриональный день крыс обнаруживается в спинном мозге, стволе головного мозга, слуховой и моторной коре, а также в гиппокампе и мозжечке [2,9]. При развитии нервной системы Lewis X играет важную роль в миграции, распознавании клеток, росте аксонов и нейронов [10,20,59, 65].

В ранее проведенном исследовании тринадцатидневных мышей была показана экспрессия LewisX в клетках внешнего зернистого слоя и субпопуляции астроцитов [39]. Также экспрессия LewisX наблюдалась в коре головного мозга, преимущественно в II, III и V слоях коры затылочной доли и клеточном слое Пуркинью мозжечка [21]. LewisX экспрессируется в пролиферирующих клетках нервной трубки на 9 день эмбрионального развития крыс, и желудочковой зоне эмбриональной коры головного мозга на 11 день беременности [71]. LewisX был идентифицирован на нейробластах, которые участвуют в формировании дорзального рога спинного мозга [53]. Ранее было показано, что экспрессия LewisX не только имеет решающее значение в различных стадиях развития органов чувств, но и присутствует на их специализированных клетках: в обонятельных ресничках и обонятельных путях [47,56], на подтипах амакринных, биполярных и ганглиозных клетках в сетчатке [1,37,66] и во внутреннем ухе [49] на его волосковых сенсорных клетках в органе Corti [30].

Локализация LewisX была обнаружена на клеточной поверхности астроцитов, на глии Bergman и во внеклеточном пространстве центральной нервной системы [21,39,59]. Селективная адгезия нервных клеток с помощью LewisX наблюдается в различных регионах развивающегося конечного мозга [24], а также было показано, что LewisX участвует в адгезии нейронов к астроцитам в мозжечке [59].

Предполагается, что данная временно-пространственная LewisX-экспрессия играет роль в структурном формировании головного мозга. LewisX экспрессируется на радиальных глиальных клетках и тем самым разграничивает регион переднего мозга, а также разделяет мозжечок в разных зонах, что не исключает его важную роль в компартиментализации и развитии различных функционально значимых областей головного мозга [45,46].

В постнатальном периоде экспрессия Lewis X в нервной системе значительно уменьшается и идентифицируется только в астроцитах взрослых мышей и в зонах с длительным нейрогенезом, например, гиппокампе, мозжечке, коре головного мозга, полосатом тела, гипоталамусе, базальных отделах переднего мозга и обонятельном эпителии [3,9]. Кроме того, LewisX используется в качестве маркера для стволовых нервных клеток, так как он экспрессируется только в нейронных прогениторных клетках (стволовые клетки ЦНС, глиобласты и нейробласты), но отсутствует на дифференцированных клетках [8]. Нервные

стволовые клетки, экспрессирующие как GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок) так и Lewis X являются мультипотентными, в то время как Lewis X-негативные клетки не имеют нейрогенный потенциал [31]. Также было показано, что синтетические углеводные составы, содержащие Lewis x эпитоп, ингибируют пролиферацию нейробластомных клеток in-vitro [60], что также предполагает ограничивающую и сигнальную функцию LewisX в центральной нервной системе.

CD15 в эндотелиальных клетках. CD15 является специфическим эндотелиальным маркером фетоплацентарного юнита, но отсутствует в трофобластных и клетках стромы ворсинок хориона [5,27,61]. В течении всей беременности эндотелиальная CD15 экспрессия уменьшается стадийно и в плацентах доношенного срока отсутствует [7,62]. Кроме того, эндотелиальная CD15 экспрессия была обнаружена при беременности с пузырным заносом, тогда как хорионкарциномы характеризуются негативным эндотелиальным CD15 иммунофенотипом [7]. Сосуды тела матки всегда CD15 отрицательны, что указывает на четкое разграничение между сосудами маточной и плацентарной частей [7]. Как уже было сказано выше, трофобластные клетки плаценты человека CD15 негативны [7], в отличие от трофобластных клеток плаценты мышей [64]. Клетки трофобласта плаценты мышей, инвазирующие децидуальную ткань на 6 день развития, характеризуются CD15 позитивным иммунофенотипом. Данное различие свидетельствует о том, что в плаценте человека трофобластные клетки на 8 неделе гестационного срока являются более дифференцированными или фенотипически отличимы от трофобластных клеток мышей по антигенной дифференцировке. Также отсутствие CD15 в маточных сосудах и трофобластных клетках плаценты человека показывает, что миграция синцитиотрофобластных клеток в децидуальную ткань базальной пластинки не связана с LewisX-LewisX взаимодействиями [28]. Эндотелиальная CD15 экспрессия также была показана и в уникальном эндотелии инфантильной гемангиомы [32,36,58]. Иммунофенотип эндотелия пролиферирующей ювенильной гемангиомы идентичен эндотелию сосудов незрелой плаценты и характеризуется экспрессией примитивных мезодермальных, эндотелиальных и гемопозитических маркеров, специфичные для гомогенного эндотелия [32]. Результаты предыдущих исследований показали, что активная ростовая фаза плаценты характеризуется наличием интимальных CD15+ прогениторных клеток в сосудистой стенке, количество которых значительно сокращается при замедлении роста и созревании плаценты в третьем триместре беременности [61,62]. Тогда как нарушение виллезной дифференцировки сопровождается повышением количества эндотелиальных CD15+ прогениторных клеток и ассоциируется с различными фетальными патологиями связанными с гипоксическим и метаболическим дистрессом плода [62]. Основываясь на результатах ретроспективного исследования нормальных и патологических плацент различного гестационного возраста Dr. L Seidmann (Institute of Pathology, University Medical Centre of the Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany; Director: Professor C. James Kirkpatrick, MD, PhD, DSc, FRCPath)

был разработан новый метод выявления манифестных и латентных форм хронической плацентарной недостаточности [62]. Данный метод основывается на постнатальном иммунофенотипировании ткани плаценты антителами против CD15 антигена, позволяющий идентифицировать латентные формы хронической плацентарной недостаточности с определением ее степени. Выраженность патологической CD15 экспрессии в макро- и микрососудах плаценты отражает степень патологической незрелости плаценты [62].

Таким образом, по представленным опубликованным данным и результатам исследований известно, что CD15 маркер выступает в качестве ключевого лиганда E-селектина и играет

важную роль в адгезии, миграции и дифференцировки клеток в эмбриональном развитии плода. Кроме того, локализационно-специфическая экспрессия CD15 была отмечена в эндотелиальных прогениторных клетках в фетоплацентарном юните, в раннем развитии нервных и эмбриональных стволовых клеток, а также в пропранолол чувствительных детских сосудистых опухолях. Однако, несмотря на разностороннюю экспрессию CD15 во многих клетках антенатального периода, его эссенциальная биологическая роль в нормальном развитии и участие в патологии фетоплацентарного юнита до конца не изучена, что требует дальнейшего разъяснения посредством проведения дополнительных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Andressen, C. and J.K.Mai Localization of the CD15 carbohydrate epitope in the vertebrate retina. //Vis. Neurosci. -1997. – No. 14. – P.253-262.
- 2 Ashwell, K.W. and J.K.Mai. A transient CD15 immunoreactive sling in the developing mouse cerebellum. //Int J Dev Neurosci. – 1997. – No. 15 – P.883-889.
- 3 Bartsch D. and J.K.Mai. Distribution of the 3-fucosyl-N-acetyl-lactosamine (FAL) epitope in the adult mouse brain. //Cell Tissue Res. -1991. – No.263. – P.353-366.
- 4 Becker, D.J. and J.B.Lowe. Fucose: biosynthesis and biological function in mammals. //Glycobiology. – 2003. – No.13 – P.41-53.
- 5 Berkowitz RS, Alberti O Jr, Hunter NJ et al. Localization of stage-specific embryonic antigens in hydatidiform mole, normalplacenta, and gestational choriocarcinoma. //Gynecol Oncol. – 1985. –No.20. –P.71-77.
- 6 Bird J.M., Kimber S.J. Oligosaccharides containing fucose linked $\alpha(1,3)$ and $\alpha(1,4)$ to N-acetylglucosamine cause decompaction of mouse morulae // Dev. Biol. – 1984. – No.104(2). – P.449-60.
- 7 Candelier, J.J., Frappart, L., Diatta, A.L. et al, Differential expression of E-cadherin, β -catenin, and Lewis x between invasive hydatidiform moles and post-molar choriocarcinomas. //Virchows Arch. – 2013. – No.462. – P.653-663
- 8 Capela, A. and S.Temple. LeX/ssea-1 is expressed by adult mouse CNS stem cells, identifying them as nonependymal. //Neuron. – 2006. – No.35. – P.865-875.
- 9 Capela, A. and S.Temple. LeX is expressed by principle progenitor cells in the embryonic nervous system, is secreted into their environment and binds Wnt-1.// Dev Biol. – 2006.- No.291. – P.300-313.
- 10 Catarina Brito, Lydia Danglot, Thierry Gallic, Júlia Costa. Subcellular localization of the carbohydrate Lewis X adhesion structure in hippocampus cell cultures.// Brain Res. – 2009. - No.1287. – P.39-46.
- 11 Cui, L., K.Johkura, F.Yue, N.Ogiwara, Y.Okouchi, K.Asanuma, and K.Sasaki.. Spatial distribution and initial changes of SSEA-1 and other cell adhesion-related molecules on mouse embryonic stem cells before and during differentiation. //J. Histochem. Cytochem. – 2004. – No.52 – P.1447-1457.
- 12 D'Costa S, Petite JN, Characterization of stage-specific embryonic antigen-1 (SSEA-1) expression during early development of the turkey embryo// Int J Dev Biol. - 1999. – No.43. – P.349-356.
- 13 De la Fuente Jesús M. Peter Eaton, Africa G. Barrientos, Margarita Mene'ndez, and Soledad Penade's Thermodynamic Evidence for Ca²⁺-Mediated Self-Aggregation of Lewis X Gold Glyconanoparticles. A Model for Cell Adhesion via Carbohydrate-Carbohydrate Interaction.// American Chemical Society. – 2005. –No.127. – P.6192-6197.
- 14 Donovan, P. J., Stott, D., Cairns, L. A., Heasman, J. and Wylie, C. C. Migratory and post migratory germ cells behave differently in culture. //Cell. – 1986. - No.44. –P.831-838.
- 15 Eggens, I., Fenderson, B., Toyokuni, T., Dean, B., Stroud, M., and Hakomori, S. Specific interaction between Lex and Lex determinants. A possible basis for cell recognition in preimplantation embryos and in embryonal carcinoma cells.// J. Biol. Chem. – 1989/ - No.264. – P.9476-9484.
- 16 Fenderson, B. a., Zehavi, U. and Hakomori, S., A multivalent lacto-N-fucopentaose III-lyssyllysine conjugate decompacts preimplantation mouse embryos, while the free oligosaccharide is ineffective // J. Exp. Med. – 1984. – No.160. –P.1591-1596.
- 17 Florman, H. M. and Wassarman, P. M. O-linked oligosaccharides of mouse egg ZP3 account for its sperm receptor activity // Cell - 1985. – No.41. -P313-324.
- 18 Fox, M., Damjanov, I., Martinez-Hernandez, A., Knowles, B. B. and Solter, D. Immunohistochemical localization of the early embryonic antigen (SSEA1) in postimplantation mouse embryos and foetal and adult tissues // Dev. Biol. – 1981. – No.83. – P.391-398.
- 19 Furusawa T, Ohkoshi K, Honda C, Takahashi S, Tokunaga T. Embryonic stem cells expressing both platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and stage-specific embryonic antigen-1 differentiate predominantly into epiblast cells in a chimeric embryo.//Biol Reprod. - 2004. –No.70. – P.1452-1457.
- 20 Gocht, A. The subcellular localization of the carbohydrate epitope 3-fucosyl-Nacetyl-lactosamine is different in normal and reactive astrocytes. //Acta Anat. (Basel). – 1999. – No.145. – P.434- 441.

- 21 Gocht, A., G.Struckhoff, and J.Lohler. 1994. The carbohydrate epitope 3-fucosyl-N-acetylglucosamine is region-specifically expressed in astrocytes of the rat brain. Light- and electron-microscopical observations. //Acta Anat (Basel). - 1994. - No.150. -P.205-216.
- 22 Gomberts M., Garcia-Castro M., Wylie C and Heasman J. Interactions between primordial germ cells play a role in their migration in mouse embryos. //Development. - 1994. - No.120. - P.135-141.
- 23 Gomperts M, Wylie C., Heasman J. Primordial germ cell migration.// Germline development. Ciba Found Symp. - 1994. - No.182. - P.121-134.
- 24 Gotz, M., A.Wizenmann, S.Reinhardt, A.Lumsden, and J.Price. Selective adhesion of cells from different telencephalic regions. //Neuron. - 1996. - No.16. - P.551-564.
- 25 Hakomori S. Carbohydrate-to-carbohydrate interaction, through glycosynapse, as a basis of cell recognition and membrane organization// Glycoconj.- 2004. - No.21 -P.125-137.
- 26 Halfter, W., Schurer, B., Hasselhorn, H. M., Christ, B., Gimpel, E., and Epperlein, H. H. An ovomucin-like protein on the surface of migrating primordial germ cells of the chick and rat. // Development. - 1996. - No.122. - P.915-923.
- 27 Halloran MM, Carley WW, Polverini PJ, Haskell CJ, Phan S, Anderson BJ, Woods JM, Campbell PL, Volin MV, Bäcker AE, Koch AE. Ley/H: an endothelial-selective, cytokine-inducible, angiogenic mediator.// J Immunol. - 2000. - May No.1/164(9). - P.4868-77.
- 28 Handa K, Takatani-Nakase T, Larue L et al. Le(x) glycan mediates homotypic adhesion of embryonal cells independently from E-cadherin: a preliminary note. //Biochem Biophys Res Commun. - 2007. - No. 358. - P.247-252
- 29 Hanna WF, Kerr CL, Shaper JH, Wright WW. Lewis X-containing neoglycoproteins mimic the intrinsic ability of zona pellucida glycoprotein ZP3 to induce the acrosome reaction in capacitated mouse sperm. //Biol Reprod. - 2004. - No.71(3). - P.78-89.
- 30 Hozawa, K., H.Wataya, T.Takasaka, B.A.Fenderson, and S.Hakomori. Hearing and glycoconjugates: localization of Le(y), Le(x) and sialosyl-Le(x) in guinea pig cochlea, particularly at the tectorial membrane and sensory epithelia of the organ of Corti.//Glycobiology. - 1993. - No.3. - P.47-55.
- 31 Imura, T., I.Nakano, H.I.Kornblum, and M.V.Sofroniew. Phenotypic and functional heterogeneity of GFAP-expressing cells in vitro: differential expression of LeX/CD15 by GFAP-expressing multipotent neural stem cells and non-neurogenic astrocytes. //Glia. - 2006. - No.53. - P.277- 293.
- 32 Itinteang T, Tan ST, Brasch HD, et al. Infantile haemangioma expresses embryonic stem cell markers. //J Clin Pathol. - 2012. - No.65. - P.394-8.
- 33 Johnston D.S., Wright W.W., Shaper J.H., Hokke C.H., Van. den. Eijnden D.H., Joziassse D.H., Murine sperm-zona binding, a fucosyl residue is required for a high affinity sperm-binding ligand. A second site on sperm binds a nonfucosylated, β -galactosyl-capped oligosaccharide.// J. Biol. Chem. - 1998.- No.273. - P.1888-1895
- 34 Karagenc, L., Cinnamon, Y., Ginsburg, M. and Petitte, J. N. Origin of primordial germ cells in the prestreak chick embryo. //Dev. Genet. - 1996.- No.19. - P. 290- 301
- 35 Kerr, C.L., Hanna, W.F., Shaper, J.H., and Wright, W.W. Lewis X-containing glycans are specific and potent competitive inhibitors of the binding of ZP3 to complementary sites on capacitated mouse sperm. //Biol Reprod. - 2004, Sep. - No.71(3). - P.778-89.
- 36 Knight T.T. Gonzales J.A. Rary J.M. Rush D.S. Current concepts for the surgical management of carotid body tumor. //American Journal of Surgery. - 2006. - No.191(1). - P.104-110
- 37 Koso, H., Y.Ouchi, Y.Tabata, Y.Aoki, S.Satoh, K.Arai, and S.Watanabe. SSEA-1 marks regionally restricted immature subpopulations of embryonic retinal progenitor cells that are regulated by the Wnt signaling pathway. //Dev Biol. - 2006. - No.292. - P.265-276.
- 38 Kudo, Y., Guardavaccaro, D., Santamaria, P.G., Koyama-Nasu, R., Latres, E., Bronson, R., Yamasaki, L., Pagano, M. Role of F-box protein Trcp1 in mammary gland development and tumorigenesis.// Mol. Cell. Biol. - 2004. - No.24. - P.8184-8194.
- 39 Lagenaur, C., M.Schachner, D.Solter, and B.Knowles. Monoclonal antibody against SSEA-1 is specific for a subpopulation of astrocytes in mouse cerebellum. //Neurosci Lett. - 1982. - No.31. - P.181-184.
- 40 Liu S, Liu H, Tang S, Pan Y, Ji K, Ning H, Wang S, Qi Z, Li L. Characterization of stage-specific embryonic antigen-1 expression during early stages of human embryogenesis. // Oncol. Rep. - 2004. - No.12(6). - P.1251-6.
- 41 Lloyd J.E, Studies on the flash communication systems in Photinus fireflies. //Univ Mich Misc Publ. - 1966. - No.130. - P.1-95.
- 42 Lloyd K. O., Kabat E. A. & Licerio E. Immunochemical studies on blood groups XXXVIII. Structures and activities of oligosaccharides produced by alkaline degradation of blood group Lewis^a substance. Proposed structure of the carbohydrate chains of human blood group A, B, H, Le^a and Le^b substances. //Biochemistry. - 1968. - No.7. - P.2976.
- 43 Lloyd K.O. and E.A. Kabat. Immunochemical studies on blood groups. XLI. Proposed structures for the carbohydrate portions of blood group A, B, H, Lewis-a, and Lewis-b substances. //Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. - 1968. - No.61. - P.1470-1477
- 44 Loveless W., Beilairs R., Thorpe S.J., Page M. and Feizi T. Developmental patterning of the carbohydrate antigen FC 10.2 during early embryogenesis in the chick.// Development. - 1990. - No.108. - P.97-106.
- 45 Mai, J.K., C. Andressen, and K.W. Ashwell. Demarcation of prosencephalic regions by CD15-positive radial glia. //Eur J Neurosci. - 1998. - No.10. -P.746-751.
- 46 Mai, J.K., D. Bartsch, and E.Marani. CD15 and HKN-1 reveal cerebellar compartments with a complex overlap.//Eur J Morphol. - 1995. - No33. - P.101-107.
- 47 Mai, J.K., R.Winking, and K.W.Ashwell. Transient CD15 expression reflects stages of differentiation and maturation in the human subcortical central auditory pathway. //J Comp Neurol. - 1999. - No.404. -P.197-211.
- 48 Martin G.R. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells.// Proc Natl Acad Sci USA. - 1981. - No.78(12). - P.7634-8.
- 49 Meyer G.A. and J.K. Mai. Pre- and postnatal expression of glycoconjugates (3- fucosyl-N-acetylglucosamine and HNK-1 epitopes) in the mouse inner ear. //Int. J. Dev. Neurosci. - 1997. - No.15. - P.645-656.

- 50 Miller, K.E., C. Mukhopadhyay, P.Cagas, and C.A.Bush. Solution structure of the Lewis x oligosaccharide determined by NMR spectroscopy and molecular dynamics simulations. //Biochemistry. - 1992. - No.31. - P.6703-6709
- 51 Mourant, A.E. A 'New' Human Blood Group Antigen of Frequent Occurrence. //Nature. - 1946. - No.158. -P.237-238.
- 52 Nishihara, S., H.Iwasaki, K.Nakajima, A.Togayachi, Y.Ikehara, T.Kudo, Y.Kushi, A.Furuya, K.Shitara, and H.Narimatsu. Alpha1,3-fucosyltransferase IX (Fut9) determines Lewis X expression in brain.// Glycobiology. - 2003. - No.13. - P.445-455.
- 53 Oudega, M., E.Marani, and R.T.Thomeer. Transient expression of stage-specific embryonic antigen-1 (CD15) in the developing dorsal rat spinal cord. //Histochem. J. - 1992. - No.24. - P.869- 877.
- 54 Pain B., M. E. Clark H. Nakazawa M. Sakurai J. Sarnarut and R. J. Etches. Long term culture and characterization of avian embryonic stem cells with multiple morphogenetic capabilities.//Development. - 1996. - No.122. - P.2339-2348.
- 55 Perez, S., N.Mouhous-Riou, N.E.Nifant'ev, Y.E.Tsvetkov, B.Bachet, and A.Imberty. Crystal and molecular structure of a histo-blood group antigen involved in cell adhesion: the Lewis x trisaccharide. //Glycobiology. - 1996. - No.6.- P.537-542.
- 56 Plank, J. and J.K. Mai. Developmental expression of the 3-fucosyl-N-acetyllactosamine/CD15 epitope by an olfactory receptor cell subpopulation and in the olfactory bulb of the rat. //Brain Res Dev Brain Res. - 1992. - No.66. - P.257-261.
- 57 Resnick J.L., Bixler L.S., Cheng L. and Donovan P.J. Long-term proliferation of mouse primordial germ cells in culture. //Nature. - 1992. - No.359. - P.550-551.
- 58 Ritter, M.R., Reinish, J., Friendlander, S.F., Friendlander, M. Myeloid cells in infantile hemangioma. //Am J Pathol. - 2006 - No.168. - P.621-628.
- 59 Sajdel-Sulkowska EM. Immunofluorescent detection of CD15-fucosylated glycoconjugates in primary cerebellar cultures and their function in glial-neuronal adhesion in the central nervous system. //Acta Biochim Pol. - 1998. -No.45. -P.781-790.
- 60 Santos-Benito F.F., A. Fernandez-Mayoralas, M. Martin-Lomas, and M. Nieto-Sampedro. Inhibition of proliferation of normal and transformed neural cells by blood group-related oligosaccharides. //J. Exp. Med. - 1992. - No.176.- P.915-918.
- 61 Seidmann L, Anspach L, Roth W. The embryo-placental CD15-positive "vasculogenic zones" as a source of propranolol-sensitive pediatric vascular tumors.//Placenta. - 2016. - No.38. - P.93-9.
- 62 Seidmann L., Suhan T., Kamyshanskiy Y., Nevmerzhitskaya A., Gerein V., Kirkpatrick CJ.. CD15 - a new marker of pathological villous immaturity of the term placenta.// Placenta. - 2014 Nov. - No.35(11). - P.925-31.
- 63 Shimoda, Y., Y.Tajima, T.Osanai, A.Katsume, M.Kohara, T.Kudo, H.Narimatsu, N.Takashima, Y.Ishii, S.Nakamura, N.Osumi, and Y.Sanai. Pax6 controls the expression of Lewis x epitope in the embryonic forebrain by regulating alpha 1,3-fucosyltransferase IX expression. //J Biol Chem. - 2002. - No.277. - P.2033-2039.
- 64 Solter, D. and Knowles, B.B. Monoclonal antibody defining a stage-specific mouse embryonic antigen (SSEA-1). //Proc Natl Acad Sci USA. - 1978, Nov. - No.75(11). - P.5565-9.
- 65 Streit A, Yuen CT, Loveless RW, Lawson AM, Finne J, Schmitz B, Feizi T, Stern CD. The Le(x) carbohydrate sequence is recognized by antibody to L5, a functional antigen in early neural development. //J Neurochem. - 1996. - No.66. - P.834-844.
- 66 Sun D. and M. Kallonias. Mapping glutamate responses in immunocytochemically identified neurons of the mouse retina. //J. Comp Neurol. - 2006. - No.494. - P.686-703.
- 67 Takagi Y, et al. Identification of elongin C sequences required for interaction with the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. //J Biol Chem. - 1997. - No.272(43). - P.27444-9
- 68 Ukeshima A, Yoshinaga K, Fujimoto T. Scanning and transmission electron microscopic observations of chick primordial germ cells with special reference to the extravasation in their migration course. //Journal of Electron Microscopy. - 1991. - No.40. - P.124-128.
- 69 Urven, L. E., U. K. Abbott, and C. A. Erickson Distribution of extracellular matrix in the migratory pathway of avian primordial germ cells. //The Anatomical Record. - 1988. - No.224. - P.14-21
- 70 Wenxiu Zhao 1, Xiang Ji 1,2, Fangfang Zhang 1,2, Liang Li 1,2 and Lan Ma 1. Embryonic Stem Cell Markers. // Molecules. - 2012. - No. 17. - P.6196-6236.
- 71 Yamamoto, M., A.M.Boyer, and G.A. Schwarting. Fucose-containing glycolipids are stage- and region-specific antigens in developing embryonic brain of rodents. //Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. - 1985. - No.82. - P.3045-3049.
- 72 Yue W, Pi QM, Zhang WJ, Zhou GD, Cui L, Liu W, Cao Y. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1, stage-specific embryonic antigen-1, and Flk-1 mark distinct populations of mouse embryonic stem cells during differentiation toward hematopoietic/endothelial cells. // Stem Cells Dev. - 2010. - No.19(12). - P.1937-48.

Е.К. КАМЫШАНСКИЙ, О.А. КОСТЫЛЕВА*Қарағанды мемлекеттік медицина университеті,
Патологиялық анатомия және сот медицинасы кафедрасы***CD15 – ҚАЛЫПТЫ ЖАҒДАЙДА ЖӘНЕ ПАТОЛОГИЯ КЕЗІНДЕГІ ФЕТОПЛАЦЕНТАРЛЫ ЮНИТТИҢ
ЛОКАЛИЗАЦИЯЛЫ ЖӘНЕ КЕЗЕНДІК-СПЕЦИФИКАЛЫҚ МАРКЕРІ**

Түйін: берілген әдебиеттік шолудың мақсаты CD15 маркері экспрессиясының уақыттық-кеңістіктік локализациясын және оның фетоплацентарлы юниттегі спецификалық қызметін анықтау. Баспаға шығарылған мәліметтер мен нәтижелер бойынша CD15 ұрықтың эмбрионалды дамуы кезіндегі бағаналы/прогениторлы жасушалардың адгезия, миграция және дифференцировкасында маңызды қызмет атқарады. Одан басқа CD15-тің локализациялы-спецификалы экспрессиясы фетоплацентарлы юниттегі эндотелиальді прогениторлы жасушаларда, жүйкелік және эмбрионалды бағаналы жасушалардың ерте дамуында, сонымен қатар пропранолол-сезімтал балалардың тамырлық ісіктерінде, ювенильді және церебральді каверномаларда байқалды.

Түйінді сөздер: CD15, фетоплацентарды юнит, жасушалар

Y.K. KAMYSHANSKIY, O.A. KOSTYLEVA*Karaganda State Medical University,
Department of Pathological anatomy and Forensic medicine***CD15 – SITE- AND STAGE SPECIFIC MARKER OF FETOPLACENTAL UNIT IN NORM AND PATHOLOGY**

Resume: The aim of this literature review was to determine the spatio-temporal localization of CD15 expression and its specific function in the fetoplacental unit. According to published studies it is well known that CD15 plays an important role in adhesion, migration and differentiation of stem/progenitor cells in the period of embryonic development. Furthermore, a site-specific CD15 expression was observed in the endothelial progenitor cells of fetoplacental unit, in the early development of neural and embryonic stem cells, propranolol-sensitive vascular tumors as juvenile hemangiomas and cerebral cavernomas.

Keywords: CD15, fetoplacental unit, stem/progenitor cells.

**Д.Ж. БАТЫРБАЕВА, Б.А. РАМАЗАНОВА, А. БЕКНАЗАРОВА, Ж.С. АЛИБАЕВА, А.А. АБДРАИМОВА
А.Д. НУРАХОВА, Н.К. ИБРАЕВА, Р.С. БАТЫРХАНОВА***Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
НИИ ПФМ им. Б.А. Атшабарова,
Научная клинко-диагностическая лаборатория***НОВЫЙ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ И ВЫСОКОСПЕЦИФИЧНЫЙ МАРКЕР
НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА - ПРЕСПЕСИН****УДК 616-002.3-053.31-08:615.275**

Сепсис является одной из лидирующих причин смерти по всему миру. Так как при сепсисе отсутствуют специфические клинические симптомы и признаки, то диагностика его затруднена. В связи с этим постоянно возникает потребность в ранней диагностике сепсиса и его адекватной терапии. В связи с этим, для диагностики и контроля лечения сепсиса предложено более 100 биологических маркеров. В настоящее время наиболее ценными и часто используемыми в клинической практике являются прокальцитонин (ПКТ), липополисахарид- связывающий белок, интерлейкин-6 и С-реактивный белок (СРБ). Для объективной оценки тяжести состояния септических пациентов применяются общеизвестные шкалы SOFA, SAPS-II, а также показатели качественного и количественного состава лейкоцитов, уровень белков острой фазы воспаления (фибриноген).

Ключевые слова: прокальцитонин (ПКТ), преспесин (ПСР), С-реактивный белок (СРБ), (био)маркеры, сепсис.

Актуальность.

Согласно данным многих исследований, инфекционными болезнями заболевают 50–60% госпитализированных доношенных и 70% недоношенных новорожденных [14]. Сепсис занимает одной из первых позиции причин смерти по всему миру — смертность от этого заболевания у детей и взрослого населения превышает число смертности от инфаркта миокарда, раковых заболеваний и инсульта [15]. Неонатальный сепсис (НС) остается одной

из основных причин заболеваемости и смертности у новорожденных, особенно у недоношенных новорожденных [16]. Уровень смертности у новорожденных сочень низкой массой тела при рождении может превышать до 60-70% (<1500 г) [17]. Помимо того он может вызвать осложнения у выживших и значительно ухудшает неврологический исход [18, 19]. Так как болезнь может быстро прогрессировать до синдрома полиорганной недостаточности и септического шока, и ранняя