

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ И ИХ РОЛЬ В ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ: ПРОГНОЗЫ И ДИАГНОСТИКА

**Зиганшин А.М.¹,
Дикке Г.Б.²,
Мусина А.М.¹,
Баянова Р.Р.¹,
Фролов А.Л.³**

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский
государственный медицинский
университет» (450008, г. Уфа, ул. Ленина,
д. 3, Россия)

² ЧОУ ДПО «Академия медицинского
образования имени Ф.И. Иноземцева»
(190013, г. Санкт-Петербург,
ул. Московский пр-кт, д. 22 литер М,
Россия)

³ ГБУЗ МЗ РБ «Республиканский
клинический перинатальный центр»
(450106, г. Уфа, ул. Батырская, д. 31,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Зиганшин Айдар Миндиярович,
e-mail: zigaidar@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Распространенность привычного невынашивания беременности (ПНБ) у женщин по всему миру составляет от 1 до 5 %. Среди известных причин ПНБ в последние годы изучается роль посттрансляционных модификаций белков (ПТМБ) – превращения структуры белков, завершающие формирование их молекулы или участвующие в регуляции функций этой молекулы, и катализируемые специфическими ферментами.

Цель. Оценить роль ПТМБ в патогенезе ПНБ, а также определить потенциальные биомаркеры и терапевтические мишени ПНБ.

Материал. Проведен поиск публикаций по ключевым словам в электронных базах данных PubMed/MEDLINE и Google Scholar, опубликованных до декабря 2024 г.

Результаты. ПТМБ играют важную роль в процессах инвазии трофобласта, децидуализации эндометрия и имплантации эмбриона, что делает их значимыми для понимания нарушений репродуктивной функции. Использование масс-спектрометрии для исследования ПТМБ открывает новые возможности для диагностики и прогноза ПНБ. Эпигенетическая терапия ПНБ демонстрирует эффективность и меньшую вероятность побочных эффектов по сравнению с традиционными методами. Несмотря на значимые перспективы, исследования в этой области сопровождаются трудностями, связанными с неоднородностью терминологии и этическими вопросами.

Заключение. ПТМБ в контексте ПНБ может способствовать улучшению диагностических и терапевтических стратегий в репродуктивной медицине. Необходимы дальнейшие разработки методологий для изучения ПТМБ.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, посттрансляционные модификации белков; масс-спектрометрия, эпигенетическая терапия

Статья поступила: 15.12.2024
Статья принята: 20.10.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Зиганшин А.М., Дикке Г.Б., Мусина А.М., Баянова Р.Р., Фролов А.Л. Посттрансляционные модификации белков и их роль в привычном невынашивании беременности: прогнозы и диагностика. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 38-51. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.4

POSTTRANSLATIONAL MODIFICATIONS AND ITS ROLE IN HABITUAL MISCARRIAGE: PROGNOSIS, DIAGNOSIS AND NEW APPROACHES TO THERAPY

**Ziganshin A.M.¹,
Dikke G.B.²,
Musina A.M.¹,
Bayanova R.R.¹,
Frolov A.L.³**

¹ Bashkir State Medical University
(3 Lenin St., 450008 Ufa, Russian
Federation)

² F.I. Inozemtsev Academy of Medical
Education (22 Moskovsky Ave., St.
Petersburg 190013, Russian Federation)

³ Republican Clinical University of the
Ministry of Health of the Republic of
Belarus, Perinatal Center (Batyrsкая str.,
31, Ufa 450106, Russian Federation)

Corresponding author:
Aidar M. Ziganshin,
e-mail: zigaidar@yandex.ru

RESUME

The prevalence of recurrent pregnancy loss (RPL) in women ranges from 1 to 5 %. Among the known causes of RPL, the role of post-translational protein modifications (PTMP) has been studied in recent years. These are protein structure transformations that complete the formation of their molecule or participate in the regulation of the functions of this molecule, catalyzed by specific enzymes.

The aim. To assess the role of PTMP in the pathogenesis of RPL, as well as to determine potential biomarkers and therapeutic targets of RPL.

Material. A search of publications by keywords was conducted in the electronic databases PubMed/MEDLINE and Google Scholar, published before December 2024.

Results. PTMB plays an important role in the processes of trophoblast invasion, endometrial decidualization and embryo implantation, which makes them significant for understanding reproductive dysfunction. The use of mass spectrometry to study PTMB opens up new possibilities for the diagnosis and prognosis of RPL. Epigenetic therapy of RPL demonstrates efficacy and a lower probability of side effects compared to traditional methods. Despite significant prospects, research in this area is accompanied by difficulties associated with heterogeneity of terminology and ethical issues.

Conclusion. PTMB in the context of RPL can contribute to the improvement of diagnostic and therapeutic strategies in reproductive medicine. Further development of methodologies for studying PTMB is needed.

Key words: recurrent miscarriage; posttranslational protein modifications; mass spectrometry, epigenetic therapy

Received: 15.12.2024
Accepted: 20.10.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Ziganshin A.M., Dikke G.B., Musina A.M., Bayanova R.R.1, Frolov A.L. Post-translational modifications and its role in habitual miscarriage: prognosis, diagnosis and new approaches to therapy. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 38-51. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.4

ВВЕДЕНИЕ

Привычное невынашивание беременности (ПНБ), или привычный выкидыш – наличие у женщины двух и более потерь клинических беременностей в сроках до 22 недель по данным Российских клинических рекомендаций [1]. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) определяет ПНБ как две или более потери беременности до 24 недель [2]. Распространенность ПНБ составляет от 1 до 5 %, однако истинную частоту ПНБ трудно оценить из-за неоднородности определений и критериев [3]. Этиология ПНБ остается нерешенным вопросом, она включает многие модифицируемые и не модифицируемые факторы, но даже после тщательной оценки этиологии и факторов риска ПНБ до 75 % случаев остаются необъяснимыми [3].

Достижение удовлетворительных результатов сохранения беременности имеющимися методами лечения остается сложной, трудновыполнимой задачей, особенно в случаях необъяснимых повторных выкидышей. Кроме того, ПНБ наносит значительные страдания многим семьям и приводит к серьезным социально-экономическим потерям [3].

В последние годы стало известно о важности посттрансляционных модификаций белков (ПТМБ) в различных физиологических и патологических процессах [4].

ПТМБ – катализируемые специфическими ферментами превращения структуры белков, завершающие формирование их молекулы или участвующие в регуляции функций этой молекулы. ПТМБ представляют собой процесс добавления или удаления химических групп из аминокислотных остатков в полипептидной цепи, что увеличивает функциональное разнообразие белков и определяется как модификация боковых цепей аминокислот после синтеза белка [5]. Эти модификации влияют на рост и дифференцировку клеток, участвуют в поддержании целостности клеточного цикла и апоптоза и регулируют множество биологических процессов. Исследования ПТМБ активно проводятся в контексте онкологических, сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [6].

Беременность представляет собой результат взаимодействия множества регуляторных систем, и аномалия на любом из этих уровней может привести к прерыванию беременности. Генетические исследования последних лет подтвердили, что частота анеуплоидии при ПНБ и спорадических выкидышах не имеет статистически значимых различий. Все это указывает на то, что механизмы возникновения спорадических выкидышей и ПНБ могут быть схожими [7].

ПТМБ играют важную роль в регуляции процессов имплантации эмбриона, эмбрионального развития, формирования плаценты и иммунного ответа матери и плода, что имеет важное значение для понимания патологических механизмов ПНБ [5]. Изучение ПТМБ может прояснить значение модифицированных белков в патогенезе ПНБ, а также способствовать разработке более эффективных диагностических/прогностических

инструментов и более целенаправленных методов лечения. Однако количество исследований, посвященных роли ПТМБ в ПНБ, на сегодняшний день, остается ограниченным, а полученные сведения не систематизированы, что послужило основанием для настоящего обзора.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Оценить роль ПТМБ в патогенезе ПНБ, а также определить потенциальные биомаркеры и терапевтические мишени ПНБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска публикаций

Проведен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed/MEDLINE и Google Scholar. Стратегия поиска включала следующие ключевые слова и их сочетания на русском и английском языках: привычное невынашивание беременности; посттрансляционные модификации белков; гликозилирование; фосфорилирование; сумоилирование; убиквитинирование; метилирование; ацетилирование; пальмитоилирование; *miscarriage; pregnancy loss; posttranslational modifications; glycosylation; phosphorylation; sumoylation; ubiquitination; methylation; acetylation; palmitoylation*. Поиск выполнялся среди исследований, опубликованных до декабря 2024 г.

Независимо друг от друга все авторы проводили скрининг названий и аннотаций выявленных статей, при обнаружении релевантных исследований извлекался полный текст соответствующей статьи. Дубликаты и неполнотекстовые версии статей были исключены. Полнотекстовые версии статей оценивались на предмет соответствия следующим критериям включения: работа опубликована на английском или русском языках с 2014 по 2024 гг.; опубликована в рецензируемом научном издании; представляет собой обзор литературы, экспериментальное или клиническое исследование, содержащее указанные ключевые слова; описывает роль конкретной ПТМБ в репродуктивной функции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ПТМБ относится к нематричным процессам и является причиной образования множественных форм белков. Известно около 400 типов реакций ПТМБ, каждый из которых затрагивает ограниченный круг белков. В настоящее время установлено, что синтез белков не заканчивается на рибосомах, после этого начинается следующая стадия превращения белков – процессинг (от англ. processing – обработка), или ПТМБ. После того как пептидная (белковая) цепь отходит от рибосомы, она принимает свою биологически активную форму, т.е. сворачивается определенным образом. Однако, часто это невозможно до тех пор, пока новообразованная

полипептидная цепь не подвергнется процессингу, который является завершающим этапом биосинтеза белка. ПТМБ протекает в шероховатой эндоплазматической сети, на поверхности которой расположены рибосомы, а также в комплексе Гольджи. Функциональный смысл реакций ПТМБ заключается в том, что они позволяют управлять активностью белка или целых групп белков в ответ на изменяющиеся потребности клетки. Специфичность этих реакций открывает перспективу избирательного воздействия на процессинг и, следовательно, функцию тех или иных белков [8].

Достижения в области масс-спектрометрии за последние два десятилетия значительно расширили список известных ПТМБ в биологии, и по мере совершенствования инструментальной базы этот список, несомненно, будет расти. Ниже приводится описание ПТМБ, которые уже подробно изучены.

Гликозилирование

Гликозилирование — один из наиболее распространенных, но и самых сложных процессов ПТМБ. В его основе лежит механизм, благодаря которому определенные аминокислотные остатки в белках соединяются с углеводами, образуя гликозидные связи под воздействием ферментов, называемых гликозилтрансферазами, которые обеспечивают процессы в различных биологических функциях и модуляции активности белков [9].

Существует несколько типов гликозилирования, включая N-, O-, C-, S- и P-гликозилирование, каждый из которых имеет свои особенности и функции. Различные типы гликозилирования могут влиять на стабильность, срок жизни и функциональную активность белков, а также играть важную роль в клеточной адгезии, межклеточном взаимодействии в иммунной системе.

О-Глюкозаминирование (O-GlcNAcylation) представляет собой распространенную ПТМБ, которая существенно влияет на функциональные свойства белков. Данный процесс регулируется двумя важными ферментами: O-GlcNAc-трансферазой (OGT), которая добавляет глюкозаминный остаток, и O-Глюкозаминазой (OGA), ответственной за его удаление. O-Глюкозаминирование выполняет важную роль в поддержании геномной стабильности, эпигенетической регуляции, регуляции синтеза и деградации белков, метаболических путях, сигнальных каскадах и процессе апоптоза. Исследования показывают, что OGT может быть связана с различной патологией, включая неблагоприятные изменения в развитии нервной системы плода [10]. Все это подчеркивает значимость O-Глюкозаминирования в понимании не только нормальных физиологических процессов, но и в развитии патофизиологии многих заболеваний.

Экспрессия OGA имеет важное значение для жизнеспособности эмбрионов и плодов. В работах de Lima Castro M. et al. (2023) у экспериментальных мышей, у которых был удален ген OGA, наблюдалась повышенная перинатальная смертность. Вероятно, данное явление связано с динамикой уровня циркулирующей глюкозы

и уменьшением запасов гликогена в печени, что указывает на чувствительность гликозилирования к метаболическим состояниям организма [11].

Гипоксия, возникающая в процессе ее развития плаценты, является одной из главных причин разнообразных осложнений беременности, сосудистых аномалий плаценты и невынашивания [12]. Существенное влияние на функцию плаценты оказывает увеличенное O-Глюкозаминирование, вызванное потерей OGA, что способно приводить к ослаблению васкуляризации в области обмена веществ между матерью и плацентой [13]. Ruane P.T. et al. предположили, что O-Глюкозаминирование способствует ускорению дифференцировки трофобласта [14]. Также Liu J. et al. указывают на то, что активируются цистатионин-γ-лиаза (CSE) и ядерный рецептор подсемейства 4, член группы A 3 (NR4A3) при высоком уровне O-Глюкозаминирования; это активирование подавляет синцитиализацию трофобласта и приводит к выработке H_2S [15].

O-Глюкозаминирование служит ключевым модулятором транскрипционной активности. Экспрессия аквапорина-3 (AQP3) усиливается под воздействием O-Глюкозаминирования, который взаимодействует с фактором транскрипции белка 1 (SP1). Уменьшение миграции трофобластов плаценты человека наблюдается при подавлении AQP3. Одной из мишеней O-Глюкозаминирования на участке Ser40 является вариант гистона H_2A , необходимый для участия в процессе дифференцировки стволовых клеток трофобласта [16]. Активность индуцируемого гипоксией фактора-1 альфа (HIF-1α), крайне важного для развития сосудистой системы плаценты, возрастает при снижении уровня O-Глюкозаминирования [17].

Рост плаценты и транспортировка глюкозы и аминокислот в основном контролируются двумя ключевыми протеинкиназами – AMP-активируемой протеинкиназой (AMPK) и мишенью рапамицина у млекопитающих (mTOR). Важным ферментом в пути синтеза гексозаминов (HBP) является фруктозо-6-фосфатамидотрансфераза, известная как глутаминофруктозо-6-фосфатамидотрансфераза (GFAT). Данный фермент играет критическую роль в контроле пролиферации трофобласта посредством сигнального пути PI3K/Akt/mTOR, который необходим для поддержания оптимального баланса питательных веществ в плаценте [18].

AMPK регулирует локализацию, экспрессию и селективность OGT. Он обладает способностью прямо или косвенно подавлять активность mTOR и фосфорилировать белок GFAT, снижая его активность. В плаценте человека он формирует сигнальный путь mTOR и поддерживает уровни OGT, тем самым влияя на дифференцировку трофобласта [19].

Основными факторами, ведущими к ПНБ, считаются низкое качество эмбрионов и нарушения в функционировании эндометрия. В процессе созревания яйцеклеток происходит увеличение экспрессии OGA и снижение уровня O-Глюкозаминирования. O-Глюкозаминирование улучшает пролиферативные, миграционные и инвазивные способности клеток, а также

их адгезию, что содействует успешной имплантации эмбриона за счет регулировки рецептивности эндометрия [20].

Имеются сведения, что с наличием О-Гликозилирования может быть связано развитие хронических воспалительных процессов в плаценте. Дисфункция в регуляции сигнального пути гексозаминов (HSP) и О-Гликозаминирование может быть механизмом, ответственным за эмбриотоксические эффекты, вызванные гипергликемией [21]. Поэтому снижение уровня гликозилирования белка промелина-1 может также негативно влиять на возможность имплантации бластоцисты в матку.

N-гликозилирование. В рамках N-гликозилирования наиболее активными ферментами являются N-ацетилглюкозаминтрансферазы V (GnT-V) и III (GnT-III). Несмотря на то, что роль GnT-III в контексте беременности у здоровых женщин и при ПНБ до конца не выяснена, GnT-V, как предполагается, способна влиять на инвазию трофобласта через изменение β 1,6-GlcNAc на интегринах α 5 β 1. N-гликозилирование, будучи одним из ключевых медиаторов межклеточной коммуникации и взаимодействия, играет важную роль в нормальном функционировании иммунной системы.

Yu M. et al. установили, что N-гликозилирование влияет на рецептивность эндометрия [22]. Некоторые исследования также показали, что альфа-1,3-маннозилтрансфераза (ALG3) и компоненты олигомерного комплекса Гольджи 5 (COG5) могут приводить к врожденным нарушениям гликозилирования [23, 24]. Эти механизмы гликозилирования могут быть тесно связаны с патогенезом ПНБ.

О-фукозилирование белка. Протеин-О-фукозилтрансфераза 1 (poFUT1) является ключевым ферментом, который катализирует процесс О-фукозилирования белков, влияющих на имплантацию эмбриона. Этот фермент регулирует выработку белка циклина и активирует сигнальные пути MAPK и PI3K/Akt, что способствует пролиферации трофобластов [25]. Эпирегулин усиливает экспрессию poFUT1, увеличивая О-фукозилирование активатора плазминогена и активируя сигнальный путь PI3K/Akt. Это, в свою очередь, способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (EMT) трофобласта и улучшает имплантацию эмбриона.

PoFUT1 также положительно коррелирует с О-фукозилированием молекулы Notch1 в определенных пределах. При снижении активности poFUT1 наблюдается уменьшение активности Notch1, что приводит к снижению транскрипционной активности пролактина и инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок-1 (IGFBP1), а также к нарушениям децидуализации стромальных клеток эндометрия [26]. Фукозилтрансфераза IV (FUT4) играет важную роль в биосинтезе α 1,3-фукозилированных гликанов, переносимых гликопротеинами. Сигнальный каскад miR-200c/FUT4/ α 1,3-фукозилирование (LeY)/CD44/Wnt/ β -катенин вносит значительный вклад в восприимчивость матки. MiR-200c ингибирует α 1,3-фукозилирование, в то время как LeY активирует CD44, взаимодействуя с FUT4, что приводит

к ингибированию сигнального пути Wnt/ β -катенин и снижению рецептивности эндометрия [27].

Таким образом, гликозилирование белков оказывает значительное влияние на функции трофобласта, децидуальных стромальных клеток и децидуальных иммунных клеток, выполняя важную роль в поддержании иммунологической толерантности во время беременности, поэтому исследования процессов гликозилирования белков представляют значительный интерес для изучения иммунопатогенеза ПНБ.

Фосфорилирование

Фосфорилирование является наиболее распространенной модификацией ПТМБ. Было предложено, что аномальная плацентация или нарушение инвазии трофобластов могут быть основными причинами ПНБ у женщин [28]. Снижение пластичности эндометрия также связано с ПНБ. У пациенток с ПНБ наблюдается значительное снижение уровней экспрессии компонента 2 экзоцитозного комплекса (SEC5) в децидуальных макрофагах, что ингибирует поляризацию M2 и фосфорилирование STAT6 [29]. Клетки M2, помимо уменьшения воспалительной реакции, играют важную роль в восстановлении тканей и обеспечении иммунной устойчивости плода на протяжении беременности.

Вневорсинчатые трофобласты (EVT) активно стимулируются к пролиферации и инвазии, когда децидуальные макрофаги поляризуются в M2 *in vitro*. Рецептор формилпептида 2 (FPR2) может регулировать функции трофобласта через сигнальный путь PI3K/AKT [30]. Способность линий EVT и первичных клеток к миграции и инвазии существенно снижается при высоких уровнях белка эзрина и его фосфорилированной активированной формы. По данным Gao L. et al., повышенное содержание молочной кислоты, вырабатываемой трофобластом, в децидуальной оболочке у женщин с ПНБ может вызывать поляризацию макрофагов в M1, что происходит через путь HIF-1 α /SRC/LDHA. ПНБ также связано с аномальной экспрессией β 3-интегрина [31].

Cai X. et al. продемонстрировали, что фосфорилированный белок Nur77 контролирует восприимчивость эндометрия через путь β 3-интегрин/FAK [32]. При ПНБ наблюдается гиперфосфорилирование STAT3, которое ингибирует пролиферацию регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и снижает секрецию трансформирующего фактора роста (TGF)-1 β и интерлейкина (IL)-10 [33]. Высокие уровни белка SPARCL отвечают за снижение активности фосфорилирования ERK и экспрессию Fos и Jun, что подавляет миграцию и инвазию EVT [34]. Подавляя фосфорилирование STAT3, недостаточная активность индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) может нарушить пролиферацию и миграцию трофобластов, что в конечном итоге приводит к ПНБ.

Активность различных сигнальных путей регулируется через модификации фосфорилирования. Поскольку фосфорилирование белков значительно влияет на большинство жизненных процессов, крайне важно развивать методы, нацеленные на конкретные фосфорилируемые соединения. Постоянное развитие технологий и научных исследований в области

фосфорилирования открывает новые возможности для диагностики и лечения ПНБ.

Сумоилирование

Сумоилирование включает добавление небольших убиквитиноподобных модификаторов (SUMO) к определённым мишеням ковалентным и обратимым образом. В настоящее время идентифицированы четыре различных подтипа SUMO. Примечательно, что они, по-видимому, проявляют пространственную специфичность: SUMO-1 локализован в ядерной оболочке ооцитов, тогда как SUMO-2 и SUMO-3 расположены внутри ядра. Во время мейоза SUMO-1 преимущественно локализуется на полюсах веретена деления, тогда как SUMO-2 и SUMO-3 концентрируются в центросоме [35]. Эти наблюдения указывают на определённую роль SUMO в развитии яйцеклеток.

Сумоилирование регулируется семейством септин-специфичных протеаз (SENPs) [35]. Septin2 может быть модифицирован с помощью SUMO; септины необходимы для хромосомной конгрессии и мейотической прогрессии [35].

Jones K.T. отметил, что если бы секурин оставался в неизменном состоянии, прогрессирование мейоза с помощью комплекса, стимулирующего анафазу (APC, anaphase-promoting complex), было бы затруднено [36]. В моделях трансгенных мышей нокдаун десумоилирующих ферментов SENP1 и SENP2 приводит к развитию беременности с нежизнеспособными эмбрионами, а также к аномальной дифференцировке трофобласта плаценты и пролиферации клеток [37]. Yu H.I. et al. обнаружили, что для экстраэмбрионального и эмбрионального развития, опосредованного SENP2, требуется SUMO2/3 [38]. Исследование Huang C.J. et al. показало, что дефицит SENP7 приводит к прогрессирующей трансформации эмбрионов, при этом у этих эмбрионов наблюдается различная степень повреждения ДНК и трудности с переходом в стадию бластоцисты [39].

Сумоилирование имеет важное значение для созревания ооцитов, а также оно критично для контроля активности белков цитоскелета [40], однако его специфический молекулярный механизм остается неясным. Исследования показали, что отсутствие UCB9 в клетках цыплят приводит к кумулятивному накоплению хромосомных нарушений [41]. Nacerddine K. et al. отметили, что эмбрионы, у которых отсутствовал UCB9, умирали из-за дефектов сегрегации хромосом [42].

Роло-подобная киназа 1 (PLK1), относящаяся к семейству роло-подобных и серин/треониновых киназ, играет важную роль в фосфорилировании серин-137 и треонин-210, что существенно влияет на активность контрольных точек веретена деления. Функция PLK1 в организации микротрубочек и полюсов веретена связана с SUMO-1, а его локализация и функция кинетохора в PLK1 модифицируются и регулируются SUMO-2/3 [43].

Ошибки в мейозе яйцеклеток и регуляции клеточного цикла могут предрасполагать яйцеклетки к анеуплоидии, что потенциально может привести к выкидышу. Таким образом, исследования SUMO, обеспечивая

новую теоретическую базу для скрининга эуплоидных эмбрионов, тем самым расширяя наше понимание эмбрионального развития.

Убиквитинирование

Убиквитинирование представляет собой процесс, в ходе которого убиквитин ковалентно связывается с белками-мишенями-субстратами при помощи ряда ферментов. Убиквитинирование регулирует различные клеточные процессы, такие как репарация ДНК, клеточный цикл, аутофагия и регуляция транскрипции. Ферменты, ответственные за убиквитинирование, делятся на три класса: активирующие убиквитин (E1), конъюгирующие убиквитин (E2) и убиквитинлигазы (E3). Эти ферменты отвечают за активацию, связывание и лигирование убиквитина, обеспечивая нормальное протекание процесса убиквитинирования. Белки E1 активируют убиквитин с помощью АТФ, причем UBA1 является представителем семейства E1 и играет ключевую роль в процессе оплодотворения. Белки E2 определяют конкретный способ соединения цепи убиквитина, в то время как E3 связывает целевой белок с определённым E2, что позволяет выбирать тип убиквитинированного белка. Деубиквитинизирующие ферменты (DUB) включают ряд классов, таких как убиквитинспецифические протеазы (USP), опухолевые протеазы яичников (OTU), убиквитинкарбоксил-концевые гидролазы (UCHs), металлопептидазы, ассоциированные с доменом Josephin/MPN (JAMMs), а также белки, индуцируемые хемотаксическими белками моноцитов (MCPIPs) [44].

USP25 и USP36 являются членами семейства деубиквитинирующих ферментов (DUBs). Исследование, проведённое Ding J. et al. показало, что уровень USP25 снижен в тканях ворсинок плаценты у пациенток с ПНБ. Ось miR-27a-R3p/USP25 может влиять на миграцию и инвазию трофобласта, контролируя нисходящую передачу сигналов Wnt [45]. Это открытие подчеркивает важность USP25 в процессе инвазии трофобластов и возможные механизмы, через которые он участвует в патогенезе ПНБ.

Кроме того, было высказано предположение, что другой деубиквитинирующий фермент, USP2a, может деубиквитинировать β -катенин, тем самым усиливая инвазию трофобласта через путь PI3K/Akt/GSK3 β / β -катенин [46]. Все это указывает на потенциальную роль USP2a в регуляции процессов, необходимых для нормального трофобластического развития.

USP36, регулируя DHX33-DEAH-бокс-PHK-геликазу, вносит значительный вклад в выработку рибосомальной РНК и трансляцию мРНК. Он также контролирует активность ядрышек, деубиквитинируя такие белки, как нуклеофосмин/B23 и фибрилларин. Дефицит USP36 на стадии морулы приводит к индукции апоптоза, что, в свою очередь, может вызывать предимплантационную гибель [47]. Эти данные подчеркивают важность DUB в регуляции ключевых процессов в репродуктивной биологии и указывают на их потенциальную роль в нарушениях, связанных с репродукцией.

Убиквитинлигазы E3 являются ключевыми компонентами системы убиквитин-протеаза, играя важную

роль в регуляции инвазии и миграции трофобластов плаценты человека. К числу таких лигаз E3 относятся β -TrCP, Fbxw8, белки семейства Cullin и белки семейства Cbl. Эти лигазы участвуют в контроле клеточного цикла трофобластов, включая процессы апоптоза, пролиферации и дифференцировки. Апоптоз трофобластов регулируется такими белками, как Mcl-1 и MDM2, в то время как пролиферация и дифференцировка зависят от Fbxw8 [48]. MDM2 также необходим для поддержания целостности клеточного цикла, что подчеркивает его важность в клеточной регуляции. Недостаточная регуляция белка SKP2 в децидуальной ткани была связана с ПНБ.

Wu L. et al. предполагают, что MALAT1, антисмысловой транскрипт, ассоциированный с метастазированием аденокарциномы легкого, может привлекать лигазу E3 для участия в инвазии трофобласта [49]. Кроме того, убиквитинирование E3 MIB2 играет важную роль в контроле мейоза ооцитов путём активации DLL3, который регулирует мейоз ооцитов по пути AKT [50].

Созревание яйцеклеток тесно связано с процессами убиквитинирования ооцитов, которые играют важную роль в регуляции мейоза. Циклин B1 является необходимым для этого процесса белком. Убиквитинирование беклина 1, важного регулятора аутофагии, способствует активности Vps34, однако белок синдрома Вискотта – Олдрича (WASP) ингибирует убиквитинирование беклина 1, что приводит к инактивации Vps34 и ингибированию аутофагии [51]. Кроме того, недавно было установлено, что Inc-HZ08 способствует убиквитинированию и деградации PI3K, что подавляет рост трофобласта через активацию пути PI3K/pAkt/p21/CDK2, что в свою очередь может приводить к выкидышу [52].

Другое исследование обнаружило, что деубиквитиназа OTU, обладающая специфичностью к линейным связям, может активировать механизм сборки линейных убиквитиновых цепей (LUBAC). Данный механизм предотвращает аутоубиквитинирование, связанное с линейным полиубиквитином, и связано с гибелью клеток и выработкой интерферона I типа [53]. Важно отметить, что многие физиологические процессы в организме, такие как аутофагия, клеточный метаболизм и апоптоз, опосредуются убиквитинированием белков.

Однако, несмотря на значимый прогресс в понимании роли убиквитинирования в различных клеточных процессах, необходимо провести дополнительные исследования для выявления влияния убиквитинирования на ПНБ и возможные терапевтические подходы для коррекции этих нарушений.

Метилирование

Метилирование белков представляет собой ферментативный процесс, в ходе которого метильные группы переносятся на определённые остатки аминокислот в белках. Наиболее распространённые мишени для метилирования включают лизин, аргинин, гистидин, цистеин и аспарагин. Эта модификация может влиять на функции белков, их взаимодействие с другими молекулами и регуляцию различных клеточных процессов.

Остатки лизина могут подвергаться различным уровням метилирования: монометилированию, диметилированию и триметилированию. Напротив, остатки аргинина могут быть монометилированы, а также подвергаться симметричному или асимметричному диметилированию. Эти различия в процессе метилирования оказывают влияние на функциональные свойства белков и их роли в клеточных процессах.

Метилирование белков можно классифицировать на две основные категории в зависимости от того, какие белки подвергаются модификации: гистоновое и негистоновое. Гистоновое метилирование в значительной степени связано с регуляцией транскрипции генов, поскольку оно влияет на структуру хроматина и доступность ДНК для машин транскрипции. Негистоновое метилирование, в свою очередь, затрагивает любые белки и играет важную роль в различных клеточных функциях, включая сигнальный транскрипт, клеточный цикл и метаболизм.

Негистоновое метилирование, регулируемое белковыми аргининметилтрансферазами (PRMTs) и белковыми лизинметилтрансферазами, представляет собой важный механизм, который влияет на клеточные сигнальные пути, стабильность белков и трансляцию мРНК, а также участвует во многих критически важных биологических процессах. В женской репродуктивной системе были выявлены аргининметилтрансферазы 1, 3 и 6, что подчеркивает их потенциальную роль в регуляции репродуктивных функций [54].

Исследования показывают, что PRMT1 имеет ключевое значение для восстановления повреждённой ДНК, и эмбрионы мышей, лишённые этого белка, не выживают. Отсутствие PRMT3 также приводит к уменьшению размера эмбрионов и задержке их роста и развития [55]. Эти данные указывают на то, что аргининметилтрансферазы играют решающую роль в нормальном развитии эмбрионов и могут быть связаны с ПНБ.

Согласно исследованиям, существует связь между PRMT3, асимметричным диметиларгинином (ADMA) и оксидом азота (NO), где ADMA, ингибируя синтазу оксида азота (NOS), образуется в результате метилирования аргинина в белках PRMT [56]. По данным недавнего исследования, у женщин с ПНБ наблюдается сниженная активность NOS по сравнению с контрольной группой, что может негативно влиять на беременность [56].

Кроме того, метилирование белков CXC, Rab и CAAX завершается реакцией, катализируемой изопренилцистеинкарбоксилметилтрансферазой (LCMT). Исследования показали, что эмбрионы с дефицитом LCMT погибают в середине беременности, однако конкретный механизм, через который LCMT влияет на развитие эмбрионов, остается неясным [57].

Метилирование гистонов играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов и поддержании геномной стабильности, что в свою очередь существенно влияет на развитие эмбрионов до их имплантации. Метилирование гистонов, таких как H3K4, H3K27, H3K9 и H3K36, связано с важными процессами, происходящими на ранних стадиях развития эмбрионов

млекопитающих [58]. Метилирование остатка H3K9, в частности, участвует в поддержании стабильности генома и в подавлении экспрессии специфических для данного типа клеток генов. Аномалии в перепрограммировании H3K9me3 могут приводить к нарушениям активации генома в зиготах, что указывает на его важность для правильного развития [59]. G9a, являясь ключевым ферментом, ответственным за метилирование H3K9, играет важную роль в процессах, связанных с гипоксией, раком, а также в ранних стадиях эмбрионального развития. Исследования показали, что экспрессия G9aMT и уровни метилированного гистона H3-K9 в свежей ткани децидуальной оболочки эндометрия у женщин, перенесших ПНБ, были значительно ниже среднего уровня [60]. Тем не менее, остается неясным, как именно уровни метилирования H3-K9 и активность G9a соотносятся с ПНБ. Понимание этого взаимодействия может быть критически важным для разработки новых подходов к диагностике и лечению состояний, связанных с ПНБ. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для выяснения точных механизмов действия метилирования гистонов в контексте репродуктивной биологии и его влияния на успешность беременности.

Метилирование ДНК было предложено как потенциальный механизм, способствующий возникновению ПНБ [61]. Однако наряду с этим, метилирование гистона H3K27 также играет важную роль в процессах, независимых от метилирования ДНК, связанных с импринтингом. Конкретно, модификация H3K27me3 способствует модуляции экспрессии генов, подавляя их активность и влияя на клеточную дифференцировку, а также на развитие и прогрессирование различных заболеваний.

В ходе эмбрионального развития динамические изменения в H3K27me3 могут указывать на выбор путей клеточной дифференцировки. Этот маркер также участвует в регуляции бивалентных генов, поддерживая плюрипотентность эмбриональных стволовых клеток. H3K27me3 идентифицировали как маркер импринтинга XIST, который играет важную роль в инактивации X-хромосомы [62].

Интересно, что потеря импринтинга H19/IGF2 была обнаружена в децидуальной оболочке у пациенток с ПНБ. Это несоответствие кажется тесно связанным с недостатком ингибирующего гистоновый маркера H3K27me3 [63]. Такой дисбаланс в метилировании может указывать на потенциальную предрасположенность к ПНБ.

Fatima N. et al. использовали модель структурного уравнения для обоснования корреляции между метилтрансферазами и развитием эмбриона у пациенток с ПНБ [64]. Такие исследования подчеркивают сложность молекулярных механизмов, связанных с метилированием, и показывают, что метилированные модификации белков могут проявлять непредсказуемое скрытое значение при терапии ПНБ. Это открывает новые перспективы для разработки подходов к лечению и понимания причин ПНБ.

Ацетилирование

Ацетилирование представляет собой процесс переноса ацетильных групп на остатки лизина или на N-конец белка. Этот механизм особенно важен для регуляции активности гистонов, где гистонацетилтрансферазы и деацетилазы (HDAC) поддерживают гомеостаз в клетках. Ацетилирование гистонов связано с активацией экспрессии генов, в то время как деацетилирование часто приводит к подавлению генов.

Исследования показали, что ингибирование активности ферментов HDAC с помощью трихостатина А может ограничить инвазию трофобласта. Более того, трихостатин А также способствует децидуализации стромальных клеток эндометрия, что имеет важное значение для поддержания нормальной репродуктивной функции [65].

Ацетилирование гистонов играет ключевую роль в регуляции экспрессии цитокинов, и один из важных регуляторов этого процесса — цитратлиаза АТФ (ACLY). Исследование Chen X. et al. показало значительное снижение уровня ACLY в ворсинках хориона плаценты у пациенток с ПНБ по сравнению с контрольной группой. Это снижение приводит к ингибированию ацетилирования гистонов и вызывает дисбаланс в соотношении макрофагов M2 и M1, что может негативно сказаться на иммунных реакциях в плаценте [66].

Дополнительно, Wang P. et al. отметили, что у пациенток с ПНБ наблюдается снижение уровня HDAC в ворсинках хориона и повышение транскрипционной активности фактора транскрипции EB (TFEB). Увеличение активности TFEB приводит к чрезмерной активации аутофагии, что может подавить рост трофобласта [67]. Это указывает на то, что нарушения в механизмах ацетилирования и их регуляторов могут способствовать развитию ПНБ.

HDAC (гистонацетилнезависимые деацетилазы) класса I, включая HDAC1, HDAC2, HDAC3 и HDAC8, играют важную роль в предимплантационном эмбриональном развитии и других жизненно важных процессах, таких как активация контрольных точек и репарация ДНК. Эти ферменты участвуют в поддержании гомеостаза метилирования ДНК и регулируют экспрессию генов, что критично для нормального развития эмбрионов. HDAC1 и HDAC2 способствуют метилированию ДНК по всему геному; эмбрионы с нарушенными функциями этих HDAC обречены на гибель на стадии морулы [68]. Это подчеркивает их важность в ранних этапах эмбрионального развития, когда правильное метилирование необходимо для нормальной клеточной дифференцировки и геномной стабильности.

Дефицит HDAC3 также имеет свои последствия: как показано в исследовании Bhaskara S. et al., его недостаток ведет к удлинению S-фазы клеточного цикла и повреждению ДНК [69]. Это свидетельствует о том, что HDAC3 играет критическую роль в контроле клеточного цикла и поддержании геномной целостности в клетках.

Дополнительно, в исследовании Kim T.H. et al. было отмечено снижение экспрессии HDAC3 в матке

у пациенток с бесплодием, вызванным эндометриозом [70]. Это открывает новые перспективы для понимания связи между изменениями в активности HDAC и репродуктивными расстройствами, что может указать на важные механизмы для разработки новых терапевтических подходов.

В целом, эти данные подчеркивают чрезвычайное значение HDAC класса I для эмбрионального развития и репродуктивной функции, а также необходимость дальнейшего изучения их роли в ПНБ.

Негистоновое ацетилирование представляет собой важный процесс, при котором ацетильные группы прикрепляются к лизиновым остаткам белков, отличным от гистонов. Этот процесс осуществляется лизинацетилтрансферазами (KATs) и лизиндеацетилазами (KDAC), которые играют ключевую роль в регулировании функциональности белков в клетках [71]. Семейства KAT можно классифицировать на три основных группы: GCN5, CBP/p300 и MYST, каждая из которых имеет свои специфические функции и механизмы действия. Эти ферменты участвуют в ацетилировании различных белков, включая транскрипционные факторы, ферменты, ответственные за метаболизм, и белки, участвующие в клеточной сигнализации, тем самым влияя на множество клеточных процессов. С другой стороны, лизиндеацетилазы (KDAC) делятся на два основных класса: Zn^{2+} -зависимые и NAD^{+} -зависимые сиртуиндеацетилазы. Zn^{2+} -зависимые KDAC, такие как HDAC1 и HDAC2, играют роль в деацетилировании, что приводит к подавлению экспрессии генов, тогда как NAD^{+} -зависимые сиртуиндеацетилазы (например, SIRT1) регулируют различные клеточные процессы, включая метаболизм и старение. Несмотря на то, что KAT и KDAC уже изучены, остаются неопределенными многие аспекты их взаимодействий с конкретными субстратами и механизмами, которые они используют для регулирования белковой функциональности [71]. Ожидается, что дальнейшие исследования в этой области помогут лучше понять роль негистоновое ацетилирование в различных физиологических и патофизиологических процессах, включая ПНБ.

Открытие ацетилирования α -тубулина и транскрипционного фактора p53 стало важным шагом в понимании роли негистоновое ацетилирование в клеточных процессах. Например, старение яйцеклеток после овуляции связано с аномальным ацетилированием α -тубулина, что может влиять на фертильность женщин [72]. Исследования показывают, что дефекты в механизмах ацетилирования α -тубулина приводят к нарушению сборки мейотического веретена в ооцитах и сперматозоидах, тем самым снижая показатели фертильности и способствуя аномалии в морфологии женских и мужских гамет [73], что указывает на специфические аспекты, касающиеся половых клеток.

KAT6A, лизинацетилтрансфераза, играет важную роль в регуляции экспрессии ряда генов, связанных с развитием, включая гены, отвечающие за формирование сердца и нервной системы [74]. Аномальное ацетилирование белков также отмечается у младенцев с врожденными пороками сердца [75].

Изучение митохондриальных деацетилаз, таких как Sirt3, показало, что они могут модулировать окислительный стресс в кровеносных сосудах и оказывать защитное влияние на функцию эндотелия [76].

Таким образом, многочисленные исследования подчеркивают, что ацетилирование значительно влияет на эмбриональное развитие через механизмы транскрипции, трансляции и белковых взаимодействий. Эти процессы могут иметь ключевое значение для развития ПНБ, открывая новые теоретические основы и методы для дальнейших исследований в данной области. Понимание влияния негистоновое ацетилирование на репродуктивное здоровье создает новые возможности для разработки терапевтических подходов, направленных на улучшение исходов беременности и здоровья потомства.

Пальмитоилирование

Пальмитоилирование, или S-пальмитоилирование, представляет собой важную ПТМБ, в результате которой к белкам добавляется пальмитиновая кислота. Этот процесс осуществляется с помощью ферментов, таких как пальмитоилтрансферазы и депальмитоилазы. Пальмитоилирование влияет на субклеточную локализацию, стабильность и функциональную активность белков, что в свою очередь может играть критическую роль в клеточной сигнализации и поддержании гомеостаза [77]. Данная модификация особенно важна для регулирования клеточной активности, включая дифференцировку клеток и апоптоз. Понимание механизма пальмитоилирования может помочь в разработке новых терапевтических подходов для лечения этих патологий.

Интересно отметить, что в некоторых исследованиях была обнаружена прямая корреляция между ПНБ и процессом пальмитоилирования [78-80]. Это может открывать новые горизонты для изучения механизмов, приводящих к ПНБ, и способствовать поиску новых решений.

Перспективы изучения ПТМБ в прогнозировании привычного невынашивания беременности

Технологии Omics, включая геномику, эпигеномику, транскриптомику, протеомику и метаболомику, обеспечивают целостный и комплексный подход к изучению биологических систем. Протеомика, включающая изучение ПТМБ, являющихся предметом настоящего обзора, — это систематическое и целостное изучение типов, структур и функций белков, экспрессируемых в клетках или тканях. Протеомные методы, используемые для анализа ПТМБ, можно разделить на анализ на основе антител или анализ на основе масс-спектрометрии (MS). Белковые микрочипы, иммуногистохимия и вестерн-блоттинг демонстрируют широкую популярность как эффективные инструменты для анализа ПТМБ на основе антител. Анализ на основе MS также является мощным методом в изучении ПТМБ. Однако большинство исследований протеомики, изучающих ПНБ, были выполнены с использованием 2D-DIGE или количественных методов, таких как iTRAQ в сочетании с подходами на основе MS. Изучая относительную связь между

модификациями белков и физиопатологическими изменениями, можно найти биомаркеры для диагностики заболеваний. Изучая и интегрируя данные, полученные с использованием различных подходов омики, можно обнаружить и глубже понять знания о базовых молекулярных взаимодействиях и связанных с ними продольных эффектах [6, 15].

Хотя патогенез ПНБ в некоторой степени известен, конкретные диагностические биомаркеры и кандидаты на регуляторные цели ПНБ до сих пор не идентифицированы. Таким образом, исследователи провели различные исследования омики с использованием децидуальной ткани, ткани ворсин и крови пациентов с ПНБ. На сегодняшний день некоторые исследования дают представление о перспективах использования маркеров ПМТБ для прогноза ПНБ.

Вероятно, маркерами ПНБ могут быть транскрипт и экспрессия белка OPG и Syndecan-1, которые были значительно ниже в децидуальных образцах у женщин с ПНБ, чем у женщин с нормальной беременностью [6, 15].

ПТМБ и новые подходы к лечению привычного невынашивания беременности

С ПТМБ тесно связана эпигеномика, изучающая эпигенетические модификации на уровне генома. Наиболее важной и изученной эпигенетической модификацией является метилирование ДНК. Текущие эпигенетические исследования, изучающие ПНБ, в основном сосредоточены именно на изучении метилирования ДНК [54-57]. Эпигенетические механизмы хорошо известны в патофизиологии плода и матери. Найден новый ген риска ПНБ – *CREB5*, и Yu M. et al. показали, что его гипометилирование повысило его экспрессию и вызвало дисфункцию клеток трофобласта, что привело к повторной потере беременности [22]. Факторы окружающей среды, вызывающие гипометилирование *CREB5*, должны быть в центре внимания дальнейших исследований, поскольку это может предложить подходы к причинным вмешательствам для предотвращения ПНБ [22]. Эпигенетическая терапия подразумевает использование лекарств или других методов для воздействия на эти эпигенетические механизмы. Анализы метилирования позволили идентифицировать новые молекулярные мишени для эпигенетической терапии. В терапевтических подходах dCas9 может служить целевой платформой для различных эффекторных белков. Однако, учитывая все ограничения, до сих пор в клиническую практику было введено очень мало эпигенетических препаратов; более того, необходимы дальнейшие исследования в области эпигенетической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПТМБ играют ключевую роль в патофизиологических механизмах ПНБ, влияя на процессы, такие как инвазия трофобласта и имплантация. Применение масс-спектрометрии открыло новые возможности

для их изучения, позволяя выявлять посттрансляционно модифицированные пептиды, которые могут служить биомаркерами. Эпигенетическая терапия может иметь большую точность и меньшие побочные эффекты по сравнению с традиционными методами лечения ПНБ, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи ПТМБ и репродуктивного здоровья. Тем не менее, исследования сталкиваются с проблемами неоднородности терминологии и этическими вопросами, что затрудняет научное взаимодействие и требует разработки новых методологий для более глубокого понимания данной области.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rasmark Roepke E, Matthiesen L, Ryland R, Christiansen OB. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(11): 1365-1372. doi: 10.1111/aogs.13210
2. Тетруашвили Н.К. Привычный выкидыш. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* 2017; 4(18): 70-87. [Tetruashvili NK. Habitual miscarriage. *Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training.* 2017; 4(18): 70-87. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2303-9698-2017-00010
3. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1): 98. doi: 10.1038/s41572-020-00228-z
4. Малышкина А.И., Назарова А.О., Батрак Н.В., и др. Медико-социальная характеристика пациенток с привычным невынашиванием беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014; 14(6): 4348. [Malyshkina AI, Nazarova AO, Batrak NV, et al. Sociomedical characteristics of patients with recurrent miscarriage. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2014; 14(6): 4348. (In Russ.)].
5. Поргорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А., и др. Посттрансляционная модификация и дифференциальная экспрессия белков при плацентарной недостаточности. *Проблемы репродукции.* 2016; 22(6): 115119. [Pogorelova TN, Gun'ko VO, Nikashina AA, Alliluev IA, Botasheva TL. Post-translational modifications and differential expression of proteins in placental insufficiency. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2016; 22(6): 115119. (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro2016226115-119
6. Pieroni L, Iavarone F, Olianias A, et al. Enrichments of post-translational modifications in proteomic studies. *J Sep Sci.* 2020; 43(1): 313-336. doi: 10.1002/jssc.201900804

7. Pan S, Chen R. Pathological implication of protein post-translational modifications in cancer. *Mol Aspects Med.* 2022; 86: 101097. doi: 10.1016/j.mam.2022.101097
8. Tur-Torres MH, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 42: 11-25. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.03.007
9. Eichler J. Protein glycosylation. *Curr Biol.* 2019; 29(7): R229-R231. doi: 10.1016/j.cub.2019.01.003
10. de Lima Castro M, Dos Passos RR Jr, Justina VD, et al. Physiological and pathological evidence of O-GlcNAcylation regulation during pregnancy related process. *Placenta.* 2023; 141: 43-50. doi: 10.1016/j.placenta.2023.04.018
11. Keembiyehetty C, Love DC, Harwood KR, et al. Conditional knock-out reveals a requirement for O-linked N-Acetylglucosaminase (O-GlcNAcase) in metabolic homeostasis. *J Biol Chem.* 2015; 290(11): 7097-113. doi: 10.1074/jbc.M114.617779
12. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ткаченко В.А. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020; 20(1): 515. [Pestrikova TYu, Iurasova EA, Tkachenko VA. Placental insufficiency as the underlying condition of the complications and outcomes of the gestation period. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020; 20(1): 515. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosakush2020200115
13. Yang YR, Jang HJ, Lee YH, et al. O-GlcNAc cycling enzymes control vascular development of the placenta by modulating the levels of HIF-1 α . *Placenta.* 2015; 36(10): 1063-8. doi: 10.1016/j.placenta.2015.08.001
14. Ruane PT, Tan CMJ, Adlam DJ, et al. Protein O-GlcNAcylation promotes trophoblast differentiation at implantation. *Cells.* 2020; 9(10): 2246. doi: 10.3390/cells9102246
15. Liu J, Shao X, Qin W, et al. Quantitative chemoproteomics reveals O-GlcNAcylation of cystathionine γ -lyase (CSE) represses trophoblast syncytialization. *Cell Chem Biol.* 2021; 28(6): 788-801.e5. doi: 10.1016/j.chembiol.2021.01.024
16. Lima VV, Dela Justina V, Dos Passos RR Jr, et al. O-GlcNAc modification during pregnancy: focus on placental environment. *Front Physiol.* 2018; 9: 1263. doi: 10.3389/fphys.2018.01263
17. Lai Y, Fu Z, Gao Y, Ma N, Li L. Hypoxia-inducible factors (HIFs) in early pregnancy: implications for miscarriage†. *Biol Reprod.* 2024; 111(5): 987-999. doi: 10.1093/biolre/ioae139
18. Shi L, Kang K, Wang Z, et al. Glucose Regulates Glucose Transport and Metabolism via mTOR Signaling Pathway in Bovine Placental Trophoblast Cells. *Animals (Basel).* 2023; 14(1): 40. doi: 10.3390/ani14010040
19. Watkins AJ, Lucas ES, Marfy-Smith S, et al. Maternal nutrition modifies trophoblast giant cell phenotype and fetal growth in mice. *Reproduction.* 2015; 149(6): 563-75. doi: 10.1530/REP-14-0667
20. Han X, Li X, Liu H, et al. OGlcNAc modification influences endometrial receptivity by promoting endometrial cell proliferation, migration and invasion. *Oncol Rep.* 2019; 42(5): 2065-2074. doi: 10.3892/or.2019.7317
21. Wang AJ, Wang A, Hascall V. Detoxification of Hyperglycemia-induced Glucose Toxicity by the Hexosamine Biosynthetic Pathway. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2024; 29(2): 71. doi: 10.31083/j.fbl2902071
22. Yu M, Qin H, Wang H, et al. N-glycosylation of uterine endometrium determines its receptivity. *J Cell Physiol.* 2020; 235(2): 1076-1089. doi: 10.1002/jcp.29022
23. Mortimer NT, Fischer ML, Waring AL, et al. Extracellular matrix protein N-glycosylation mediates immune self-tolerance in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021; 118(39): e2017460118. doi: 10.1073/pnas.2017460118
24. Ferrer A, Starosta RT, Ranatunga W, et al. Fetal glycosylation defect due to ALG3 and COG5 variants detected via amniocentesis: complex glycosylation defect with embryonic lethal phenotype. *Mol Genet Metab.* 2020; 131(4): 424-429. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.11.003
25. Liu C, Liang X, Wang J, et al. Protein O-fucosyltransferase 1 promotes trophoblast cell proliferation through activation of MAPK and PI3K/Akt signaling pathways. *Biomed Pharmacother.* 2017; 88: 95-101. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.026
26. Yang Y, Zhang D, Qin H, Liu S, Yan Q. poFUT1 promotes endometrial decidualization by enhancing the O-fucosylation of Notch1. *EBioMedicine.* 2019; 44: 563-573. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.027
27. Zheng Q, Zhang D, Yang Yu, et al. MicroRNA-200c impairs uterine receptivity formation by targeting FUT4 and α 1,3-fucosylation. *Cell Death Differ.* 2017; 24(12): 2161-2172. doi: 10.1038/cdd.2017.136
28. Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev.* 2005; 26(1): 44-62. doi: 10.1210/er.2003-0021
29. Yang L, Zhang X, Gu Y, et al. SEC5 is involved in M2 polarization of macrophages via the STAT6 pathway, and its dysfunction in decidual macrophages is associated with recurrent spontaneous abortion. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10: 891748. doi: 10.3389/fcell.2022.891748
30. Li A, Li S, Zhang C, et al. FPR2 serves a role in recurrent spontaneous abortion by regulating trophoblast function via the PI3K/AKT signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2021; 24(6): 838. doi: 10.3892/mmr.2021.12478
31. Gao L, Xu QH, Ma LN, et al. Trophoblast-derived Lactic Acid Orchestrates Decidual Macrophage Differentiation via SRC/LDHA Signaling in Early Pregnancy. *Int J Biol Sci.* 2022; 18(2): 599-616. doi: 10.7150/ijbs.6781690/cells12050711
32. Cai X, Jiang Y, Cao Z, et al. Mst1-mediated phosphorylation of Nur77 improves the endometrial receptivity in human and mice. *EBioMedicine.* 2023; 88: 104433. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104433
33. Liu B, Wu H, Huang Q, et al. Phosphorylated STAT3 inhibited the proliferation and suppression of decidual Treg cells in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Int Immunopharmacol.* 2020; 82: 106337. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106337

34. Liu X, Zhao J, Luan X, et al. SPARCL1 impedes trophoblast migration and invasion by down-regulating ERK phosphorylation and AP-1 production and altering EMT-related molecule expression. *Placenta*. 2020; 89: 33-41. doi: 10.1016/j.placenta.2019.10.007
35. Chang HM, Yeh ETH. SUMO: From Bench to Bedside. *Physiol Rev*. 2020; 100(4): 1599-1619. doi: 10.1152/physrev.00025.2019
36. Jones KT. Anaphase-promoting complex control in female mouse meiosis. *Results Probl Cell Differ*. 2011; 53: 343-63. doi: 10.1007/978-3-642-19065-0_15
37. Yamaguchi T, Sharma P, Athanasiou M, et al. Mutation of SENP1/SuPr-2 reveals an essential role for desumoylation in mouse development. *Mol Cell Biol*. 2005; 25(12): 5171-82. doi: 10.1128/MCB.25.12.5171-5182.2005
38. Yu HI, Hsu T, Maruyama EO, et al. The requirement of SUMO2/3 for SENP2 mediated extraembryonic and embryonic development. *Dev Dyn*. 2020; 249(2): 237-244. doi: 10.1002/dvdy.125
39. Huang CJ, Wu D, Jiao XF, et al. Maternal SENP7 programs meiosis architecture and embryo survival in mouse. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017; 1864(7): 1195-1206. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.03.005
40. Snider NT, Omary MB. Post-translational modifications of intermediate filament proteins: mechanisms and functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(3): 163-77. doi: 10.1038/nrm3753
41. Hayashi T, Seki M, Maeda D, et al. Ubc9 is essential for viability of higher eukaryotic cells. *Exp Cell Res*. 2002; 280(2): 212-21. doi: 10.1006/excr.2002.5634
42. Nacerddine K, Lehembre F, Bhaumik M, et al. The SUMO pathway is essential for nuclear integrity and chromosome segregation in mice. *Dev Cell*. 2005; 9(6): 769-79. doi: 10.1016/j.devcel.2005.10.007
43. Feitosa WB, Hwang K, Morris PL. Temporal and SUMO-specific SUMOylation contribute to the dynamics of Polo-like kinase 1 (PLK1) and spindle integrity during mouse oocyte meiosis. *Developmental biology*. 2018; 434(2): 278-291. doi: 10.1016/j.ydbio.2017.12.011
44. Wang J, Zhou Q, Ding J, et al. The conceivable functions of protein ubiquitination and deubiquitination in reproduction. *Front Physiol*. 2022; 13: 886261. doi: 10.3389/fphys.2022.886261
45. Ding J, Cheng Y, Zhang Y, et al. The miR-27a-3p/USP25 axis participates in the pathogenesis of recurrent miscarriage by inhibiting trophoblast migration and invasion. *J Cell Physiol*. 2019; 234(11): 19951-19963. doi: 10.1002/jcp.28593
46. Wang J, Ding J, Zhang S, et al. Decreased USP2a expression inhibits trophoblast invasion and associates with recurrent miscarriage. *Front Immunol*. 2021; 12: 717370. doi: 10.3389/fimmu.2021.717370
47. Fraile JM, Campos-Iglesias D, Rodríguez F, et al. Loss of the deubiquitinase USP36 destabilizes the RNA helicase DHX33 and causes preimplantation lethality in mice. *J Biol Chem*. 2018; 293(6): 2183-2194. doi: 10.1074/jbc.M117.788430
48. Feng J, Yin H, Baturuhu Dai Y, et al. Research progress of E3 ubiquitin ligase regulating biological behavior of human placental trophoblast cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1124041. doi: 10.3389/fendo.2023.1124041
49. Wu L, Liu Q, Fan C, et al. MALAT1 recruited the E3 ubiquitin ligase FBXW7 to induce CRY2 ubiquitin-mediated degradation and participated in trophoblast migration and invasion. *J Cell Physiol*. 2021; 236(3): 2169-2177. doi: 10.1002/jcp.30003
50. Chen LJ, Zhang NN, Zhou CX, et al. Gm364 coordinates MIB2/DLL3/Notch2 to regulate female fertility through AKT activation. *Cell Death Differ*. 2022; 29(2): 366-380. doi: 10.1038/s41418-021-00861-5
51. Xia P, Wang S, Du Y, et al. WASH inhibits autophagy through suppression of Beclin 1 ubiquitination. *EMBO J*. 2013; 32(20): 2685-96. doi: 10.1038/emboj.2013.189
52. Xie J, Liang T, Zhao J, et al. Lnc-HZ08 regulates BPDE-induced trophoblast cell dysfunctions by promoting PI3K ubiquitin degradation and is associated with miscarriage. *Cell Biol Toxicol*. 2022; 38(2): 291-310. doi: 10.1007/s10565-021-09606-z
53. Heger K, Wickliffe KE, Ndoja A, et al. OTULIN limits cell death and inflammation by deubiquitinating LUBAC. *Nature*. 2018; 559(7712): 120-124. doi: 10.1038/s41586-018-0256-2
54. Wei H, Mundade R, Lange KC, Lu T. Protein arginine methylation of non-histone proteins and its role in diseases. *Cell Cycle*. 2014; 13(1): 32-41. doi: 10.4161/cc.27353
55. Swiercz R, Cheng D, Kim D, Bedford MT. Ribosomal protein rpS2 is hypomethylated in PRMT3-deficient mice. *J Biol Chem*. 2007; 282(23): 16917-23. doi: 10.1074/jbc.M609778200
56. Hao F, Tang LC, Sun JX, et al. Decreased nitric oxide content mediated by asymmetrical dimethylarginine and protein L-arginine methyltransferase 3 in macrophages induces trophoblast apoptosis: a potential cause of recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2021; 36(12): 3049-3061. doi: 10.1093/humrep/deab225
57. Bergo MO, Leung GK, Ambroziak P, et al. Isoprenylcysteine carboxyl methyltransferase deficiency in mice. *J Biol Chem*. 2001; 276(8): 5841-5. doi: 10.1074/jbc.C000831200
58. Xu R, Li C, Liu X, Gao S. Insights into epigenetic patterns in mammalian early embryos. *Protein Cell*. 2021; 12(1): 7-28. doi: 10.1007/s13238-020-00757-z
59. Matoba S, Liu Y, Lu F, et al. Embryonic development following somatic cell nuclear transfer impeded by persisting histone methylation. *Cell*. 2014; 159(4): 884-95. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.055
60. Fatima N, Ahmed SH, Salhan S, Rehman SM, Kaur J, Owais M, Chauhan SS. Study of methyl transferase (G9aMT) and methylated histone (H3-K9) expressions in unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) and normal early pregnancy. *Mol Hum Reprod*. 2011; 17(11): 693-701. doi: 10.1093/molehr/gar038
61. Zhou Q, Xiong Y, Qu B, et al. DNA Methylation and Recurrent Pregnancy Loss: A Mysterious Compass? *Front Immunol*. 2021; 12: 738962. doi: 10.3389/fimmu.2021.738962

62. Inoue A, Jiang L, Lu F, Suzuki T, Zhang Y. Maternal H3K27me3 controls DNA methylation-independent imprinting. *Nature*. 2017; 547(7664): 419-424. doi: 10.1038/nature23262
63. Wen X, Zhang Q, Zhou L, et al. Intrachromosomal Looping and Histone K27 Methylation Coordinately Regulates the lncRNA *H19*-Fetal Mitogen *IGF2* Imprinting Cluster in the Decidual Microenvironment of Early Pregnancy. *Cells*. 2022; 11(19): 3130. doi: 10.3390/cells11193130
64. Fatima N, Ahmed SH, Chauhan SS, et al. Structural equation modelling analysis determining causal role among methyltransferases, methylation, and apoptosis during human pregnancy and abortion. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 12408. doi: 10.1038/s41598-020-68270-1
65. Sakai N, Maruyama T, Sakurai R, et al. Involvement of histone acetylation in ovarian steroid-induced decidualization of human endometrial stromal cells. *J Biol Chem*. 2003; 278(19): 16675-82. doi: 10.1074/jbc.M211715200
66. Chen X, Song QL, Li ZH, et al. Deletion of *ACLY* Disrupts Histone Acetylation and IL-10 Secretion in Trophoblasts, Which Inhibits M2 Polarization of Macrophages: A Possible Role in Recurrent Spontaneous Abortion. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 2022: 5216786. doi: 10.1155/2022/5216786
67. Wang P, Zhao C, Zhou H, et al. Dysregulation of Histone Deacetylases Inhibits Trophoblast Growth during Early Placental Development Partially through TFEB-Dependent Autophagy-Lysosomal Pathway. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(15): 11899. doi: 10.3390/ijms241511899
68. Zhao P, Wang H, Wang H, et al. Essential roles of HDAC1 and 2 in lineage development and genome-wide DNA methylation during mouse preimplantation development. *Epigenetics*. 2020; 15(4): 369-385. doi: 10.1080/15592294.2019.1669375
69. Bhaskara S, Chyla BJ, Amann JM, et al. Deletion of histone deacetylase 3 reveals critical roles in S phase progression and DNA damage control. *Mol Cell*. 2008; 30(1): 61-72. doi: 10.1016/j.molcel.2008.02.030
70. Kim TH, Yoo JY, Choi KC, et al. Loss of HDAC3 results in nonreceptive endometrium and female infertility. *Sci Transl Med*. 2019; 11(474): eaaf7533. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf7533
71. Narita T, Weinert BT, Choudhary C. Functions and mechanisms of non-histone protein acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20(3): 156-174. doi: 10.1038/s41580-018-0081-3
72. Lee AR, Thanh Ha L, Kishigami S, Hosoi Y. Abnormal lysine acetylation with postovulatory oocyte aging. *Reprod Med Biol*. 2013; 13(2): 81-86. doi: 10.1007/s12522-013-0172-y
73. Kalebic N, Sorrentino S, Perlas E, et al. α TAT1 is the major α -tubulin acetyltransferase in mice. *Nat Commun*. 2013; 4: 1962. doi: 10.1038/ncomms2962
74. Wiesel-Motiuk N, Assaraf YG. The key roles of the lysine acetyltransferases KAT6A and KAT6B in physiology and pathology. *Drug Resist Updat*. 2020; 53: 100729. doi: 10.1016/j.drug.2020.100729
75. Fukushima A, Zhang L, Huqi A, et al. Acetylation contributes to hypertrophy-caused maturational delay of cardiac energy metabolism. *JCI Insight*. 2018; 3(10): e99239. doi: 10.1172/jci.insight.99239
76. Dikalova AE, Pandey A, Xiao L, et al. Mitochondrial Deacetylase Sirt3 Reduces Vascular Dysfunction and Hypertension While Sirt3 Depletion in Essential Hypertension Is Linked to Vascular Inflammation and Oxidative Stress. *Circ Res*. 2020; 126(4): 439-452. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.119.315767
77. Zhou B, Hao Q, Liang Y, Kong E. Protein palmitoylation in cancer: molecular functions and therapeutic potential. *Mol Oncol*. 2023; 17(1): 3-26. doi: 10.1002/1878-0261.13308
78. Wu L, Li J, Xu HL, et al. IL-7/IL-7R signaling pathway might play a role in recurrent pregnancy losses by increasing inflammatory Th17 cells and decreasing Treg cells. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 76(6): 454-464. doi: 10.1111/aji.12588
79. Zhang M, Zhou L, Xu Y, et al. A STAT3 palmitoylation cycle promotes T_H17 differentiation and colitis. *Nature*. 2020; 586(7829): 434-439. doi: 10.1038/s41586-020-2799-2
80. Ding J, Yin T, Yan N, et al. FasL on decidual macrophages mediates trophoblast apoptosis: A potential cause of recurrent miscarriage. *Int J Mol Med*. 2019; 43(6): 2376-2386. doi: 10.3892/ijmm.2019.4146

Сведения об авторах

Зиганшин Айдар Миндиярович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: Zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Дикке Галина Борисовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», e-mail: galadikke@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Мусина Алия Маратовна – студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: aliya_musina_2020@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6183-9930>

Баянова Регина Радиковна – студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Reginaradik44@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2348-3474>

Фролов Алексей Леонидович – кандидат медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий операционным блоком № 2 ГБУЗ МЗ РБ «Республиканский клинический перинатальный центр»; e-mail: frolrpc@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0678-1503>

Information about the authors

Aydar M. Ziganshin – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course at the Institute of Additional Professional Education of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: Zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Galina B. Dikke –Dr. Sc. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Reproductive Medicine, Inozemtsev Academy of Medical Education, e-mail: galadikke@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>

Aliya M. Musina – 5th year student of the Faculty of Medicine of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: aliya_musina_2020@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6183-9930>

Regina R. Bayanova – 5th year student of the Faculty of Medicine of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: Reginaradik44@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2348-3474>

Alexey L. Frolov – Cand. Sc. (Med.), Honored Doctor of the Republic of Bashkortostan, distinguished physician of the Russian Federation and the Republic of Bashkortostan, Head of the Operating Unit. No. 2 of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republican Clinical Perinatal Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; e-mail: frlrpc@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0004-0678-1503>