

Роль альфа-2-макроглобулина в патогенезе ревматоидного артрита и системной красной волчанки

Зорина В.Н.¹, Козлов И.Г.², Зорина Р.М.¹, Трофименко Н.А.³,
Чирикова Т.С.¹, Зорин Н.А.¹

The role of alpha-2-macroglobulin in pathogenesis of rheumatoid arthritis and system lupus erythematosus

Zorina V.N., Kozlov I.G., Zorina R.M., Trofimenko N.A.,
Chirikova T.S., Zorin N.A.

¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк

² Российский государственный медицинский университет, г. Москва

³ Городская клиническая больница № 1, г. Новокузнецк

© Зорина В.Н., Козлов И.Г., Зорина Р.М. и др.

Исследовали сывороточные уровни альфа-2-макроглобулина (МГ) и его комплексов с плазмином (ПЛ—МГ) и IgG (МГ—IgG) при ревматоидном артрите (РА) II—III степени активности (65 человек), системной красной волчанке (СКВ) II—III степени активности (30 человек) и у 55 здоровых доноров. Установлен неизменный уровень МГ при СКВ и сниженный при РА в сравнении со здоровыми лицами. Выявлено повышенное содержание иммунокомплексов (МГ—IgG) при СКВ и максимальное при РА. Изучение коррелятивных взаимосвязей между концентрациями МГ, его комплексов и содержанием ряда цитокинов и острофазовых белков выявило ряд различий между нормой и патологией и позволило предположить, что МГ и его комплексы активно участвуют в развитии коллагенозов и принадлежат к ряду основных иммуногенных факторов и причин прогрессии РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, коллагенозы, патогенез, альфа-2-макроглобулин.

We investigated serum levels of alpha-2-macroglobulin (α 2—MG) and some of its complexes, namely α 2-MG-plasmin (α 2-MG—PI) and α 2-MG—IgG at a rheumatoid arthritis (RA) 2—3 degrees of activity (65 patients), a system lupus erythematosus (SLE) of 2-3 degrees of activity (30 patients) and 55 healthy donors as a control group. It is shown, that at SLE the total level of α 2-MG is invariable, and at RA — decreases significantly in comparison with the healthy. The concentration of complexes was raised at pathology, but at RA this rising was expressed much more strongly, than at SLE. At studying of correlations of levels of α 2-MG, α 2-MG—PI and α 2-MG—IgG among themselves and with some several cytokines and acute phase proteins, it is shown, that there is some significant difference between normal and pathological correlative relations and allows us to suspect that at SLE, the α 2-MG and its complexes participate in a pathogenesis, and at RA α 2-MG becomes the major immunogenesis factor and the significant reason of disease progression.

Key words: rheumatoid arthritis, system lupus erythematosus, collagenoses, pathogenesis, alpha-2-macroglobulin.

УДК 616.72-002.77:616.5-002.525.2]-092:577.112.825:577.122

Введение

Несмотря на обилие доказательств роли иммунных и аутоиммунных механизмов в развитии ревматоидного артрита (РА), пока не существует цельной концепции его патогенеза [4]. Помимо клинических проявлений, затрагивающих различные органы и системы, при РА регулярно обнаруживается дисбаланс уровней цитоки-

нов и возникновение аутоантител к тканевым и циркулирующим белкам, однако выраженность изменений и спектр аутоантител могут значительно варьировать у разных групп исследователей. Системная красная волчанка (СКВ) — еще одно комплексное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся поражением различных органов и систем, дисбалансом цитокинового профиля и появлением самых разнообразных антител

к циркулирующим и тканевым антигенам [5]. В этой связи наиболее вероятными кандидатами на роль патогенетических факторов и артритогенных антигенов при данных коллагенозах представляются системные регуляторно-транспортные белки, такие как белки семейства макроглобулинов, считающиеся универсальными регуляторами межклеточных взаимодействий посредством активного транспорта биологически активных веществ (включая цитокины) к клетке [2] и отдельным компонентом врожденного иммунитета [6]. При этом механизм взаимодействия макроглобулинов с клеткой универсален, и решающее значение при развитии патологии имеет не общий уровень белков-регуляторов, а их функциональное либо конформационное состояние и состав транспортируемых веществ.

Для уточнения роли макроглобулинов в патогенезе заболеваний суставов изучены общее сывороточное содержание альфа-2-макроглобулина (α -2-МГ) и уровни его комплексов МГ — плазмин (МГ—ПЛ; регуляторно-транспортная форма) и МГ—IgG (иммунокомплекс) при верифицированных РА, СКВ и у здоровых доноров. Кроме того, исследованы коррелятивные взаимосвязи между уровнями МГ, МГ—ПЛ, МГ—IgG и белками, способными взаимодействовать с МГ и его комплексами в норме и при патологии.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 150 человек, которые были распределены на группы: 1-я — 65 пациентов с РА II—III степени активности; 2-я — 30 больных СКВ II—III степени активности; 3-я — 55 практически здоровых доноров. Забор образцов сывороток больных осуществлялся на фоне обострения заболевания после длительной ремиссии, до назначения терапии.

Уровни α -2-МГ, ассоциированного с беременностью α -2-МГ (АБГ), альфа-1-антитрипсина (АТр) и плазмина исследовались при помощи ракетного иммуноэлектрофореза [1]. Концентрация лактоферрина (ЛФ), интерлейкинов (ИЛ) -6, -8, -1 β , фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона- γ (ИФН- γ) измерялась методом твердофазного иммуоферментного анализа ELISA с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), а содержание циркулирующих в сыворотке комплексов МГ—IgG и МГ—ПЛ — посредством ELISA по собственной методике с

модификациями [3]. Концентрации иммуноглобулинов (Ig) G, A, M измеряли при помощи иммунотурбидиметрии и тест-систем Spinreact (Испания).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи сертифицированной PC программы InStat 2.0 (Sigma, США). При статистическом анализе проверка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова—Смирнова, проверка гомогенности (однородности) дисперсии — с использованием критерия Левена. Парное межгрупповое сравнение показателей производилось по *t*-критерию Стьюдента. Коррелятивные взаимосвязи между концентрациями МГ, МГ—ПЛ, МГ—IgG и уровнями других белков, определенных в этих же образцах сыворотки (как минимум у 10 больных в каждой группе), изучались при помощи вышеупомянутой программы (использовалась параметрическая корреляция по Пирсону либо непараметрическая по Спирману в зависимости от нормальности распределения). Параметры, приводимые в работе: *M* — среднее арифметическое, *m* — ошибка среднего, *n* — объем анализируемой выборки, *p* — степень достоверности различий, *r* — коэффициент корреляции. Критический уровень значимости *p* = 0,05.

Результаты

Общая концентрация МГ (табл. 1) статистически достоверно снижалась только в крови больных РА (*p* = 0,0333). Содержание комплексов МГ—IgG, напротив, статистически достоверно увеличивалось в обеих группах обследованных больных (*p* < 0,0001 — при сравнении концентраций МГ—IgG у больных РА или СКВ со здоровыми). Необходимо отметить, что уровни данных иммунокомплексов в крови больных РА достигали максимальных значений, значительно превышая показатели при СКВ (*p* = 0,0031). Изменения содержания транспортных комплексов МГ—ПЛ демонстрировали сходные тенденции, но меньшую вариабельность. Средняя концентрация МГ—ПЛ у больных РА и СКВ была значительно выше нормы (*p* < 0,0001), установлено достоверное отличие концентрации комплексов МГ—ПЛ при РА от данных, характерных для СКВ (*p* = 0,0001). Общие концентрации α -2-МГ и его комплексов, а также взаимодействующих или транспортируемых ими белков и цитокинов в крови больных и здоровых представлены в табл. 1.

Изучение коррелятивных взаимосвязей позволило установить следующие закономерности (табл. 2). У здоровых доноров общее содержание МГ негативно коррелировало с уровнями МГ—IgG, АБГ, АТр, IgA и по-

зитивно — с концентрациями ФНО-α и IgG. При РА, напротив, выявлена позитивная корреляция с содержанием МГ—IgG, АБГ, АТр и негативная — с ФНО-α.

Таблица 1
Концентрация альфа-2-макроглобулина и отдельных его комплексов, а также взаимодействующих с ними антигенов в норме и при коллагенозах ($M \pm m$)

Белок	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Альфа-2-макроглобулин, г/л	2,18 ± 0,08*	2,27 ± 0,11	2,42 ± 0,07
МГ—ПЛ, мкг/мл	6,188 ± 0,634*	2,303 ± 0,270* **	1,022 ± 0,065
МГ—IgG, мкг/мл	13,635 ± 2,728*	1,516 ± 0,212* **	0,841 ± 0,043
АБГ, г/л	0,025 ± 0,002*	0,018 ± 0,004*	0,008 ± 0,001
ФНО-α, пкг/мл	8,43 ± 2,82*	0,88 ± 0,14* **	0,11 ± 0,04
ИЛ-1β, пкг/мл	6,84 ± 2,31*	4,71 ± 2,00*	0,23 ± 0,04
ИЛ-1β-рецепторный антагонист, пкг/мл	1495,99 ± 265,38*	960,87 ± 308,06*	138,66 ± 27,96
ИЛ-6, пкг/мл	36,83 ± 5,49*	18,04 ± 3,40* **	2,47 ± 0,43
ИФН-γ, пкг/мл	1,04 ± 0,59	2,20 ± 0,64*	0,02 ± 0,02
ИЛ-8, пкг/мл	34,34 ± 10,32*	26,73 ± 6,25*	2,51 ± 1,09
Лактоферрин, мкг/мл	1,46 ± 0,10*	0,95 ± 0,10* **	0,78 ± 0,04
АТр, г/л	2,58 ± 0,09	2,54 ± 0,17	2,85 ± 0,12
Плазмин, мкг/л	73,63 ± 26,32	75,81 ± 22,93	74,37 ± 13,25
IgG, г/л	15,20 ± 0,52*	15,40 ± 0,97*	12,53 ± 0,27
IgA, г/л	3,29 ± 0,16*	2,93 ± 0,28*	1,84 ± 0,19
IgM, г/л	1,57 ± 0,08*	1,57 ± 0,14*	1,18 ± 0,08

* Достоверность различий по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$).

** Достоверность различий по сравнению с РА ($p \leq 0,05$).

Таблица 2
Коррелятивные взаимосвязи между содержанием МГ, его регуляторно-транспортных и иммунных комплексов в крови и уровнями некоторых белков, способных взаимодействовать с МГ, в норме и при патологии

Белок		РА	СКВ	Здоровые	РА	СКВ	Здоровые	РА	СКВ	Здоровые
		МГ			МГ—ПЛ			МГ—IgG		
МГ—ПЛ	r	-0,256								
	p	0,047								
МГ—IgG	r	0,319	0,390	0,033	-0,358	0,609	0,697	0,456		
	p	0,012			0,027	0,001	0,001	0,001		
АБГ	r	0,263	0,503		-0,388	-0,285		0,409	-0,286	0,354
	p	0,044	0,028		0,021	0,043		0,009	0,040	0,032
ФНО-α	r	-0,390	-0,405	0,458						
	p	0,033	0,029	0,025						
ИЛ-1β	r	-0,288	X		-0,371		0,691		0,445	
	p	0,050			0,009		0,013		0,026	
ИЛ-1β-антагонист	r	-0,617			0,538	0,593		0,613	0,654	
	p	0,043			0,050	0,050		0,034	0,029	
ИЛ-6	r	-0,293			-0,318				0,425	0,477
	p	0,048			0,043				0,030	0,039
ИФН-γ	r		0,689		0,596	0,724				
	p		0,013		0,041	0,012				
ИЛ-8	r		-0,664				0,809		0,530	
	p		0,019				0,015		0,039	
ЛФ	r	-0,487	-0,264		0,308	0,487		0,279	0,394	
	p	0,009	0,039		0,011	0,005		0,022	0,034	
АТр	r	0,377	0,258	-0,332		0,385				
	p	0,031	0,041	0,042		0,030				
ПЛ	r	-0,256	-0,488		0,358		0,751	0,442		-0,718
	p	0,047	0,029		0,027		0,031	0,008		0,030
IgG	r	0,304	-0,381	0,321		0,395			0,392	0,400
	p	0,013	0,046	0,050		0,041			0,048	0,029
IgA	r		-0,469	-0,459	0,393		0,766	0,396		

	<i>p</i>		0,008	0,028	0,003		0,006	0,007		
IgM	<i>r</i>	-0,403	-0,401				0,694		-0,376	-0,588
	<i>p</i>	0,005	0,023				0,009		0,048	0,044

Примечание. X — не было проведено коррелятивных исследований. Цветом отмечены взаимосвязи, отличающиеся по направленности от коррелятивных зависимостей, характерных для здоровых доноров.

Кроме того, у больных РА уровень МГ был позитивно взаимосвязан с IgG и негативно с содержанием МГ—ПЛ, ИЛ-6, ИЛ-1β и его рецепторного антагониста, а также ЛФ, ПЛ и IgM. Коррелятивные взаимосвязи концентрации данного белка при СКВ в чем-то совпадали с таковыми у больных РА: установлена позитивная корреляция с содержанием МГ—IgG, АБГ, АТр и негативная — с ФНО-α, ЛФ, ПЛ и IgM. Однако только у больных СКВ содержание МГ негативно коррелировало с уровнями ИЛ-8, IgG и IgA, позитивно — с ИФН-γ, а взаимосвязей с уровнями ИЛ-6, ИЛ-1β-рецепторного антагониста, МГ—ПЛ, характерных для РА, не обнаружено.

Уровень регуляторно-транспортного МГ—ПЛ у здоровых доноров был позитивно взаимосвязан с концентрациями АБГ, ИЛ-1β, ИЛ-8, ПЛ, Ig классов А, М, а также с содержанием комплекса МГ—IgG в крови, негативных взаимосвязей не наблюдалось. В группе больных РА совпадение с нормой установлено только в случае позитивных взаимосвязей МГ с уровнями МГ—IgG, ПЛ и IgA, а в случае АБГ, ИЛ-1β взаимосвязь менялась на обратную. Кроме того, установлена позитивная корреляция с содержанием ИЛ-1β-рецепторного антагониста, ЛФ, ИФН-γ, негативная — с ИЛ-6 и не обнаружено взаимосвязи с ИЛ-8 и IgM, характерной для здоровых лиц. При СКВ уровень МГ позитивно коррелировал с содержанием МГ—IgG, как и у здоровых людей и больных РА, с ИЛ-1β-рецепторным антагонистом, ИФН-γ и ЛФ, как и у больных РА. Кроме того, отмечены позитивные коррелятивные взаимосвязи с АТр и IgG, характерные только для СКВ, не выявлено взаимосвязей с АБГ, ИЛ-6, ИЛ-1β, ПЛ, IgA, IgM и ИЛ-8, обнаруживаемых у здоровых лиц и больных РА.

Наконец, концентрация иммунокомплексов МГ—IgG у здоровых доноров помимо вышеперечисленных взаимосвязей достоверно зависела от уровней АБГ, ИЛ-6 и IgG (позитивная корреляция), а также ПЛ и IgM (негативная корреляция). В группе больных РА взаимосвязи уровня МГ—IgG ни в чем не совпадали с нормой, а корреляция с содержанием АБГ менялась на негативную, с ПЛ — на позитивную, появлялись достоверные позитивные взаимосвязи с уровнями ИЛ-1β-рецепторного антагониста, ЛФ и IgA, зависимость от уровней ИЛ-6, IgG и IgM, характерная для здоровых,

отсутствовала. При СКВ содержание МГ—IgG было позитивно взаимосвязано с концентрациями ИЛ-6 и IgG и негативно с IgM, как и у здоровых, позитивно — с уровнями ИЛ-1β-рецепторного антагониста и ЛФ, как и у больных РА. Кроме того, установлена дополнительная позитивная коррелятивная взаимосвязь с ИЛ-1β и ИЛ-8, характерная только для СКВ.

Обсуждение

У здоровых доноров уровни МГ и их взаимосвязи с другими белками изменяются согласно общепринятым представлением о МГ как о негативном реактанте воспаления и ингибиторе протеиназ. Об этом свидетельствует негативная корреляция с АБГ, являющимся резервным ингибитором протеиназ, а также с АТр — позитивным реактантом воспаления и специфическим ингибитором одной из протеиназ. Взаимосвязь с ФНО-α объясняется тем, что синтез МГ контролируется данным цитокином [2]. Наличие корреляций с иммуноглобулинами А и G согласуется с теорией, предполагающей, что МГ является компонентом иммунной системы [6]. Полученные результаты позволяют предположить, что взаимосвязи между уровнями отдельных комплексов МГ с другими белками, обнаруженные в контрольной группе, отражают функциональную направленность комплексов, быстро реагирующих даже на незначительные изменения в организме. Так, концентрация регуляторно-транспортного МГ—ПЛ в норме коррелирует в основном со специфическими реактантами воспаления (позитивная взаимосвязь с быстрореагирующими провоспалительными цитокинами ИЛ-8 и ИЛ-1β, иммуноглобулинами первичного ответа (IgM), а также IgA, резервным макроглобулином — АБГ и высвобождающимся обычно при воспалении ПЛ). Это может свидетельствовать как об общей активации раннего ответа у еще внешне здорового человека на какую-либо инфекцию, так и о том, что комплекс участвует в активном транспорте цитокинов к клеткам-мишеням. Напротив, содержание МГ—IgG у здоровых отражает скорее состоятельность иммунной системы. Во-первых, высокие уровни данного комплекса ассоциируются с низким содержанием МГ и высоким — АБГ, во-вторых — с низким содержанием IgM и высоким IgG. Учитывая, что АБГ вы-

ступает резервным дублером МГ и что большинство аутоантител относятся именно к классу G, можно предположить, что повышение уровней МГ—IgG является следствием функциональной недостаточности гуморального и клеточного иммунитета на фоне активации компенсаторных механизмов. Возможно также, что иммунокомплексы участвуют в регуляции синтеза белков по типу обратной связи [9].

При РА, имеющем выраженный воспалительный компонент, установлено снижение общего уровня МГ в сыворотке, что типично для негативного реактанта. Однако содержание регуляторно-транспортного комплекса МГ—ПЛ и иммунного комплекса МГ—IgG превышало нормативные показатели в среднем у 90% больных — в 6 раз в случае МГ—ПЛ и в 16 раз в случае МГ—IgG, что говорит о том, что оба вида комплексов активнейшим образом участвуют в патогенезе РА. Об этом свидетельствуют и обнаруженные коррелятивные взаимосвязи. При РА снижение общего содержания МГ вопреки тенденциям сопровождается характерным для здоровых прогрессирующим повышением концентрации его иммунокомплексов, параллельным снижением уровня резервного АБГ и медленно утилизируемого АТр, накоплением провоспалительных ФНО- α , ИЛ-1 β и его рецепторного антагониста, а также ИЛ-6 в циркуляции, увеличением концентрации IgG, в том числе и в составе иммунных комплексов с другими белками. Все вышеперечисленное может быть следствием нарушений в синтезе и утилизации самого МГ, равно как и транспортируемых им к клеткам цитокинов, регулирующих синтез других белков. Изучение взаимосвязей уровней комплексов МГ с ПЛ подтверждает данные предположения. Так, концентрация транспортных комплексов МГ—ПЛ увеличивается в десятки раз, несмотря на прогрессирующее истощение резервов обоих неспецифических ингибиторов протеиназ (МГ и АБГ). К тому же чем меньше уровень иммунорегуляторного ИЛ-6, тем больше количество данного комплекса. Изменяется в противоположную сторону по сравнению со здоровыми корреляция МГ—ПЛ с ИЛ-1 β . С противовоспалительным ИФН- γ возникает прямая взаимосвязь, что может быть связано с блокадой рецепторов МГ, реализуемой данным цитокином [2]. Помимо блокады рецепторов накопление данного комплекса может быть последствием необратимого повреждения молекул МГ различными окислительными агентами, накапливающимися при воспалении. Это предположение косвенно подтверждается тем, что чем больше в цир-

куляции комплексов МГ—ПЛ, тем выше уровни «кислого» реактанта воспаления ЛФ и содержание выбрашиваемого при активном воспалении ПЛ. При этом известно, что окисленный МГ имеет измененное сродство к транспортируемым цитокинам и слабое сродство к рецепторам [10], что вполне может привести к задержке подобных поврежденных комплексов в циркуляции. Только при РА уровни МГ—ПЛ и МГ—IgG одновременно негативно коррелируют с содержанием АБГ и позитивно — с концентрациями ПЛ, что может говорить о том, что недостаток резервных ингибиторов на фоне повреждения основного (МГ) при РА является критическим. В этой связи обращает на себя внимание изменение концентраций МГ—IgG при РА. Почти 20-кратное повышение на фоне высоких концентраций ЛФ и вышеперечисленных взаимосвязей вероятнее всего свидетельствует о том, что активное окисление комплексов МГ с протеиназами на фоне дефицита нативного МГ и других ингибиторов протеиназ приводит не только к изменению их конформационного состояния, снижению сродства к рецепторам и изменению сродства к ряду цитокинов, что провоцирует задержку в циркуляции и срыв механизмов синтеза ряда белков, регулируемых цитокинами по типу обратной связи. Данное окисление, превышая определенный лимит окисленных молекул МГ, очевидно, способствует их превращению в иммуногенные при РА. При этом нужно отметить, что не утилизированные вовремя комплексы МГ с протеиназами способны оседать на ткани суставов и активно их разрушать [8]. Кроме того, при синтезе аутоантител на окисленные, условно чужеродные комплексы МГ с протеиназой (а о том, что значительная часть комплексов МГ—ПЛ и МГ—IgG может быть триплетом МГ—ПЛ—IgG, свидетельствует высокодостоверная корреляция между их уровнями) аутоантитела, теоретически, могут синтезироваться и на весь широкий спектр реагирующих с МГ антигенов [7]. Очевидно, что описанный процесс не является специфичным для суставов. Однако, если из циркуляции значительная часть поврежденных комплексов быстро выводится печенью, в забарьерных тканях, таких как суставы с нулевым током жидкости и медленным ее обновлением, подобные комплексы могут задержаться надолго. Известно, что именно при РА в синовиальной жидкости наблюдается высокая концентрация окисленного МГ [11] и что не утилизируемые комплексы МГ—ПЛ активно разрушают именно соединительную ткань сустава [8]. Таким образом, при РА патогенетическую

роль играет и дефицит МГ (особенно в группах, где компенсаторные механизмы изначально слабы, к примеру, снижен уровень эстрогензависимого [2] дублера АБГ, например у детей или женщин климактерического возраста), и его активное окисление при воспалении, приводящее, с одной стороны, к активному разрушению тканей сустава, а с другой — к синтезу аутоантител к МГ и транспортируемым антигенам.

При СКВ, согласно полученным данным, роль МГ и его комплексов в патогенезе не столь значительна. Безусловно, ряд общих коррелятивных взаимосвязей их содержания с уровнями других белков, характерный и для РА, и для СКВ, свидетельствует о сходности ряда происходящих в организме изменений при развитии аутоиммунного процесса. Однако при СКВ общий уровень МГ не отличается от нормы, а содержание комплексов МГ—ПЛ и МГ—IgG возрастает в 6 раз (у 78% обследованных) и в 2 раза (всего лишь у 41% обследованных) соответственно, при увеличении в 6 и 16 раз у 90% обследованных при РА, при том что в отличие от РА при СКВ главным образом увеличивается содержание транспортных комплексов МГ—ПЛ. Кроме того, при СКВ общее содержание МГ негативно коррелирует с ИЛ-1 β и ИЛ-6, а комплекс МГ—IgG — позитивно (при РА подобные взаимосвязи не выявляются), что скорее свидетельствует о том, что в данном случае иммунные комплексы выполняют регуляторные функции [9], а увеличение их концентрации не превышает допустимых пределов. Кроме того, коррелятивные взаимосвязи МГ—IgG с уровнями IgG и IgA и общего содержания МГ с IgA сходны с таковыми у здоровых лиц. Уровень транспортных МГ—ПЛ позитивно коррелирует с уровнями АТр и негативно — с общим содержанием МГ, что более соответствует нормальному, а не патологическому функционированию данного комплекса при воспалении. Вероятно, все вышперечисленное предполагает, что при СКВ МГ и его комплексы участвуют в патогенезе заболевания, но не являются ни иммуногенным фактором, ни пусковым механизмом процесса, а скорее вовлечены в развитие метаболических изменений в качестве регуляторных и транспортных агентов.

Сведения об авторах

В.Н. Зорина — канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории иммунохимии НГИУВ (г. Новокузнецк).

И.Г. Козлов — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии РГМУ (г. Москва).

Р.М. Зорина — д-р биол. наук, ведущий науч. сотрудник лаборатории иммунологии НГИУВ (г. Новокузнецк).

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют отнести МГ, а точнее его патологически измененные молекулы, к основным иммуногенным факторам, а также причинам возникновения и прогрессии РА и свидетельствуют о том, что МГ и его комплексы не принимают активного участия в патогенезе СКВ, а увеличение их концентраций связано с активацией регуляторно-транспортных функций при воспалении.

Литература

1. Зорин Н.А., Жабин С.Г., Лыкова О.Ф. и др. Белки плазмы и сыворотки крови доноров // Клинич. лаб. диагностика. 1992. № 9—10. С. 13—15.
2. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Участие белков семейства макроглобулинов в регуляции кроветворения (обзор литературы) // Гематология и трансфузиология. 2005. № 4. С. 32—37.
3. Зорина В.Н., Маркина Л.А., Архипова С.В. и др. Уровни цитокинов, альфа-2-макроглобулина и его активной транспортной формы у женщин с бесплодием трубного генеза при экстракорпоральном оплодотворении // Мед. иммунология. 2007. № 4—5. С. 389—397.
4. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М.: Новости, 2007.
5. Anolik J.H. B cell biology and dysfunction in SLE // Bull. NYU. Hosp. Jt. Dis. 2007. V. 65 (3). P. 182—186.
6. Armstrong P.B. Proteases and protease inhibitors: a balance of activities in host-pathogen interaction // Immunobiology. 2006. V. 211 (4). P. 263—281.
7. Iborra A., Palacio J.R., Martinez P. Oxidative stress and autoimmune response in the infertile woman // Chem. Immunol. Allergy. 2005. V. 88. P. 150—162.
8. Moore A.R., Appelboam A., Kawabata K. et al. Destruction of articular cartilage by alpha 2 macroglobulin elastase complexes: role in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 1999. V. 58 (2). P. 109—113.
9. Uchida K., Nakata K., Suzuki T. et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor antibodies and myeloid cell immune functions in healthy individuals // Blood. 2009. V. 113 (11). P. 2547—2556.
10. Wu S.M., Patel D.D., Pizzo S.V. Oxidized alpha2-macroglobulin (alpha2M) differentially regulates receptor binding by cytokines/growth factors: implications for tissue injury and repair mechanisms in inflammation // J. Immunol. 1998. V. 161 (8). P. 4356—4365.
11. Wu S.M., Pizzo S.V. Mechanism of hypochlorite-mediated inactivation of proteinase inhibition by alpha 2-macroglobulin // Biochemistry. 1999. V. 38 (42). P. 13983—13990.

Поступила в редакцию 19.11.2009 г.

Утверждена к печати 17.03.2010 г.

Н.А. Трофименко — канд. мед. наук, врач ГКБ № 1 (г. Новокузнецк).

Т.С. Чирикова — мл. науч. сотрудник лаборатории иммунологии НГИУВ (г. Новокузнецк).

Н.А. Зорин — д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией иммунологии НГИУВ (г. Новокузнецк).

Для корреспонденции

Зорина Вероника Николаевна, тел.: (3843) 45-84-18, 45-56-41; e-mail: macroglobulin@yandex.ru