

## ОБЗОР

---

УДК 616-002

©Коллектив авторов

### РОЛЬ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА МАКРОГЛОБУЛИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

*Н.А. Зорин, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина*

ГОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей  
Министерства здравоохранения и социального развития РФ  
654005, г. Новокузнецк, Кемеровская обл., пр. Строителей, 5;  
тел.: (3843)45-84-18, (3843)45-56-41; факс: (3843)45-42-19;  
эл. почта: root@giduv.nkz.ru

Белки семейства макроглобулинов представляют собой группу универсальных регуляторов, осуществляющих контроль за воспалительным ответом организма на внешние и внутренние патогены. Альфа-2-макроглобулин (МГ) – основной представитель данного семейства - имеет 3 различных сайта связывания и проявляет наибольшее сродство к рецептору эндоцитоза. Это позволяет МГ активно участвовать в механизмах распознавания и фагоцитоза чужеродных агентов. Связывая гидролазы, накапливающиеся в очаге воспаления, белки семейства макроглобулинов являются мощнейшими ингибиторами апоптоза. МГ является основным транспортёром цитокинов и факторов роста, контролирующих воспалительный ответ. В то же время, макроглобулины являются отрицательными реактантами острой фазы воспаления, и снижение их синтеза на более поздних стадиях необходимо для стимуляции образования коллагена, свёртывания крови, активации тимулина, стимулирующего естественные киллеры (NK). При септическом воспалении связывание макроглобулинов с экзотоксинами может как способствовать санации очага воспаления, так и стать причиной развития системной воспалительной реакции. В условиях возникновения воспаления в закрытых системах, ограниченных гисто-гематическими барьерами, достаточность резерва макроглобулинов может быть решающим фактором, определяющим ресурсы организма подавить дальнейшее развитие процесса. Повреждение макроглобулинов резко снижает возможность дальнейшей утилизации данных белков, что провоцирует накопление их комплексов с протеиназами в биологических жидкостях и может быть причиной развития иммунного воспаления.

**Ключевые слова:** Макроглобулины, воспалительная реакция, регуляция.

Воспаление представляет собой ответную реакцию организма на действие болезнетворного агента, оно проявляется в виде сочетания многокомпонентных и разнонаправленных биохимических и иммунологических реакций, призванных с наименьшими потерями сохранить целостность организма, несмотря на разрушительное действие внешних или внутренних патогенных факторов [1-4]. Контроль и регуляция всего комплекса вышеупомянутых реакций осуществляется как за счет отдельных узкоспецифичных и относительно автономных механизмов, так и посредством системных регуляторных механизмов, способных оказывать влияние на целый ряд различных органов и систем организма. Пожалуй, наиболее яркими представителями второй категории системных регуляторов являются белки семейства макроглобулинов.

## МАКРОГЛОБУЛИНЫ И ВОСПАЛЕНИЕ

У человека к ним относятся  $\alpha_2$ -макроглобулин (МГ), ассоциированный с беременностью  $\alpha_2$ -гликопротеин (АБГ) и ассоциированный с беременностью протеин А (РАРР-А) [3-7] (см. таблицу). Макроглобулины отличаются высокой степенью сходства аминокислотных последовательностей: у МГ и АБГ она достигает 80% [3, 4, 6]. Молекулярная масса структурных субъединиц всех макроглобулинов отличается лишь за счет разного уровня гликозилирования [4, 6, 8]. Две структурные субъединицы объединяются при помощи дисульфидных связей. Именно так устроена молекула АБГ [6]. В случае МГ и РАРР-А два таких димера образуют тетрамер за счёт нековалентных связей с ионами цинка [1, 4, 6, 8]. В итоге относительная молекулярная масса АБГ составляет 360 кДа, МГ – 725 кДа и РАРР-А – 810 кДа [4, 6, 8].

Таблица. Белки семейства макроглобулинов, основные свойства.

СВОЙСТВА	Альфа-2-макроглобулин ( $\alpha_2$ -МГ)	Ассоциированный с беременностью альфа-2-гликопротеин (АБГ, $\alpha_2$ -РАG, РЗР)	Ассоциированный с беременностью протеин А (РАРР-А)
Молекулярная масса (кДа)	720	360	810
Молекулярная масса субъединицы (кДа)	180	180	210
Количество субъединиц	4	2	4
Содержание углеводов (%)	10,8	11	20
Количество молекул цинка (Zn) на один Моль	4	2	16
Количество внутренних тиоэфирных колец	4	2	4
PI	4,8	4,8	4,8
Ингибирование гидролаз	+	+	+
Связывание и транспорт цитокинов	+	+	+
Связывание пептидов	+	+	+
Связывание и транспорт гормонов	+	+	+
Способность к реакции с ЛРП рецептором эндцитоза	+	+	+

Молекулы макроглобулинов имеют три центра связывания. Первый из них связывает ионы цинка. При добавлении бивалентных контрионов тетрамерные макроглобулины распадаются до димеров, которые восстанавливаются до тетрамеров при обработке хелатирующими агентами [1, 8].

Второй центр связывания представляет собой последовательность из 16 аминокислотных остатков, локализованную на С-конце каждой субъединицы [4, 9, 10].

Благодаря этому центру макроглобулины способны присоединять цитокины (интерлейкины, интерфероны и факторы некроза опухолей) [5, 11-15], гормоны [4-6, 16], ферменты [5, 17, 18], ряд белков плазмы крови [19], гены [5], вирусы [4, 5, 20] и бактерии [21-23]. Связи между лигандами и макроглобулинами достаточно прочные: лишь сильнозаряженный сульфокатионит гепарин способен их разорвать, тогда как гепарансульфат или хондроитин-4-сульфат этой способностью не обладают [9, 10]. Подобные комплексы макроглобулинов с лигандами или меченные макроглобулинами клетки не теряют гидрофильных свойств и могут длительно циркулировать в жидких средах организма [4, 7, 9].

Третий центр связывания макроглобулинов – внутренний тиоловый эфир, имеющийся на каждой их субъединице, замаскированный спиральными структурами цепей аминокислот. Лишь протеиназы, расщепляющие макроглобулины как типичные субстраты, могут добиться его активации. В результате размыкания маскирующей тиоэфир аминокислотной цепочки, называемой “зоной приманки”, внутренний тиоэфир экспонируется наружу и “раскольцовывается”, захватывая протеиназу посредством образования дисульфидной связи. После фиксации фермента “разомкнутые” цепи аминокислот смыкаются, формируя полость – ловушку, где и оказывается присоединенная гидролаза. В ряде случаев дисульфидная связь с тиоэфиром не образуется, но фермент фиксируется водородными связями при смыкании створок ловушки [3, 6, 8]. Данная особенность связывания придаёт макроглобулинам свойства неспецифического (универсального) ингибитора всех известных протеиназ или “панингибитора” [1, 3, 4, 24-29]. Протеиназы, попавшие в ловушки макроглобулинов, не утрачивают полностью литических характеристик, причем последние лимитируются лишь размером субстратов и их способностью проникать в ловушки. Интересно отметить, что и биогенные амины способны вызывать раскольцовку тиоэфиров [1, 4, 6, 7]. Данная реакция приводит к конформационному уплотнению (трансформации) молекул макроглобулинов. При зональном электрофорезе трансформированные (большие по молекулярной массе) макроглобулины опережают менее плотные молекулы нативных белков [1, 3, 6]. Уровень конформационного сжатия молекул макроглобулинов определяется молекулярной массой соединения, захваченного ловушкой [8]. Более того, размер связанного соединения определяет, какие именно из замаскированных в нативной молекуле рецепторов и дополнительных центров связывания будут экспрессированы в образованном комплексе.

Период полувыведения введенных внутривенно трансформированных макроглобулинов не превышает 1,5 минут, тогда как нативные белки могут элиминироваться лишь после трансформации [4-6]. Следует отметить, что гетерологичные макроглобулины выводятся из системы кровообращения столь же быстро, как и гомологичные [1, 5, 7]. Это свидетельствует о широкой распространённости в организме рецепторов трансформированных макроглобулинов. Действительно, наиболее часто встречающийся  $\alpha_2$ -макроглобулиновый/липопротеиновый (ЛРП) рецептор, называемый также рецептором эндоцитоза, обнаружен не только на цитоплазматических мембранах, но и на мембранах внутренних органелл большей части всех известных клеток организма [4, 5, 15, 30-34]. ЛРП состоит из двух субъединиц. Большая из них ( $\alpha$ -субъединица) имеет молекулярную массу около 515 кДа и несет гидрофобный участок связывания, состоящий из более чем 550 аминокислотных остатков. Ковалентно связанная с ним малая субъединица ( $\beta$ -субъединица) не имеет связывающих участков. К этому же семейству рецепторов относится несколько меньший (330 кДа) мегалин или gp330, последовательность аминокислот которого совпадает с ЛРП более чем на 90% [4, 34, 35]. Большие размеры сайта связывания позволяют ЛРП осуществлять трансмембранный перенос не только таких крупных белков, как трансформированные макроглобулины, но и меченных ими клеток, что и происходит при фагоцитозе [5, 34, 35]. Помимо трансформированных макроглобулинов ЛРП способен

связывать, в порядке убывания сродства, лактоферрин и липопротеины [34-35]. Активаторами экспрессии ЛРП являются различные факторы роста, стимулятором синтеза которых является трансформирующий фактор роста-1 $\beta$ . Блокирование экспрессии ЛРП осуществляют синтезируемый в тех же клетках рецептор-ассоциированный протеин, а также экзогенные интерферон- $\gamma$  и интерлейкин-10 [5, 24, 31, 33, 37]. Соотношение активаторов и ингибиторов экспрессии ЛРП определяет интенсивность эндоцитоза, и, соответственно, интенсивность транспорта макромолекул, осуществляющих либо инициирующих большую часть регуляторных реакций в клетке.

После проникновения через плазматическую мембрану клеток, комплекс ЛРП с лигандом может быть по-разному утилизирован. В первом случае он попадает в лизосомы, где полностью лизируется. Разновидностью этой реакции является ограниченный протеолиз в дендритных клетках до антигенпрезентируемых фрагментов [30, 32, 38, 39]. Вторым вариантом является во внутриклеточной фиксации комплекса в эндосомах. Именно таким образом депонируются остатки (remnants) хиломикрон в комплексе с липопротеинлипазой [5, 36, 37]. Третий вариант (регуляторный) включает перенос комплекса в ядро, где транспортируемый эффектор влияет на экспрессию генов [5, 10, 14, 15, 30]. Четвертый заключается в трансмембранном переносе, позволяющем лигандам преодолевать гисто-гематические барьеры [4, 5, 12, 14]. Следует указать, что механизмы указанных транспортных реакций лишь начинают изучаться, и пока еще далеки от окончательного выяснения.

Не менее широко распространен второй вид рецепторов трансформированных макроглобулинов – сигнальный, известный также как Fc-рецептор или маннозный рецептор [40-42]. При реакции с ним комплекс макроглобулин-лиганд не проникает в клетку, а лишь вызывает ее активацию. Первоначально активируются протеинкиназы (p21-активированные протеинкиназы или РАК-1 и РАК-2), а затем запускается каскад реакций фосфорилирования, который в большинстве случаев приводит к пролиферации клетки. Не исключено, что в роли эффектора выступает не сам макроглобулин, а транспортируемые им лиганды, такие как митогенные лектины или иммуноглобулины [19]. Кроме того, активация фагоцитов через сигнальный рецептор приводит к экспрессии ЛРП и увеличению фагоцитоза [40, 42].

Третий рецептор трансформированных макроглобулинов - CD 109, полностью тождественный субъединице МГ, открыт лишь недавно, вследствие чего его свойства пока еще практически неизвестны [43]. Существование описанных в 80х годах прошлого века еще нескольких рецепторов макроглобулинов впоследствии не получило подтверждения [4-7].

Наличие не менее трех различных способов связывания регуляторных лигандов, а также присутствие как минимум двух рецепторов на поверхности большинства известных типов клеток, позволяют белкам семейства макроглобулинов контролировать и осуществлять целый ряд регуляторных воздействий на организм. Данное свойство становится особенно важным при развитии воспалительной реакции, когда зачастую даже небольшое нарушение баланса процессов повреждения тканей и защитно-восстановительных процессов может оказаться фатальным.

Острое асептическое воспаление обычно инициируется факторами механической, лучевой или химической природы, которые приводят к гибели клеток в пораженных тканях. Неизбежным следствием этого является атака тканей, окружающих очаг некроза, продуктами некробиоза, включая лизосомальные гидролазы. В данном случае, защита организма от дальнейшего распространения некротических процессов заключается в изоляции очага воспаления путем отграничения его от организма, а также в блокировании апоптоза и активности гидролаз. Наиболее мощными ингибиторами апоптоза являются макроглобулины, существенно превосходящие по суммарной ингибирующей способности серпины и антиоксиданты [44-46]. Механизм их

действия состоит как в блокировании гидролаз-каспаз, запускающих реакции апоптоза, так и в связывании индуцибельной NO-синтазы. В условиях избытка макроглобулинов возникновение апоптоза полностью исключается. Угнетение активности гидролаз обеспечивается сочетанным действием серпинов и макроглобулинов [1, 3, 4]. Следует отметить, что серпины, за исключением  $\alpha_1$ -антитрипсина, имеют достаточно высокий уровень избирательности и способны блокировать лишь узкий круг ферментов. Кроме того, концентрации большей части серпинов относительно невелики, что приводит к явному их дефициту в случае асептического воспаления [1, 3, 4]. В этой ситуации вероятность подавления литического потенциала гидролаз определяется достаточностью местного содержания  $\alpha_1$ -антитрипсина и макроглобулинов.

При внутримышечном введении терпентина (фактора, провоцирующего развитие острого воспаления) у крыс через сутки после травмы практически исчезает из организма аналог АБГ, а содержание аналогов МГ (за исключением системы кровообращения) резко снижается [47]. При дальнейшей прогрессии воспаления, т.е. при переходе его в острую фазу, концентрация макроглобулинов снижается и в системе кровообращения [1, 3, 6]. Это явление объясняется ингибированием провоспалительными цитокинами (интерлейкином- $1\beta$  и фактором некроза опухолей- $\alpha$ ) гена интерлейкина-6, который является стимулятором комплекса генов-промоторов “негативных” реактантов острой фазы воспаления (макроглобулинов, альбумина и трансферрина) [4, 5, 48]. Одновременно провоспалительные цитокины стимулируют биосинтез “позитивных” реактантов острой фазы воспаления (серпинов, фибриногена, гаптоглобина, С-реактивного белка, церулоплазмينا и лактоферрина) [3, 5, 48]. Блокирование генов макроглобулинов, скорее всего, необходимо для превалирования процессов свертывания крови над фибринолизом, что позволяет ограничивать очаг воспалительного процесса от уцелевших тканей [49-52]. Связывание избытка протеиназ в этом случае осуществляется серпинами, концентрация которых возрастает [1, 3, 4]. Кроме того, нарушения обмена веществ в очаге воспаления приводят к накоплению недоокисленных продуктов обмена и повышению уровня ионов водорода. Под действием гипохлорида и избытка протеиназ часть пула МГ повреждается, сохраняя способность связывать ферменты, при этом модифицированный МГ не может быстро утилизироваться через ЛРП [53-55]. При связывании поврежденного МГ с крупными ферментами, такими как плазмин, образованный комплекс сохраняет каталитические свойства последних, но защищает гидролазы от ингибирования серпинами, что позволяет ему беспрепятственно разрушать специфические субстраты и способствовать дальнейшему развитию некроза [54-55]. Возможно, ингибирование синтеза МГ на более поздних стадиях воспаления, призвано минимизировать риск накопления подобных аутоагрессивных комплексов в кровотоке.

В целом, изменения концентраций макроглобулинов регулируют весь каскад воспалительных реакций, который запускается за счет последовательных реакций гидролаз, цитокинов и гормонов. Наиболее быстро активизируется биосинтез трансформирующего фактора роста- $1\beta$ , что отмечается уже в течение первого часа после травмы [56-58]. Этот цитокин активирует гены всех иных факторов роста, что наблюдается в течение 2-12 часов от начала воспалительной реакции [3-5]. Если избыток факторов роста вовремя не ограничивается их связыванием трансформированными макроглобулинами, процессы избыточной пролиферации завершаются некрозом [5, 57]. Через 12-24 часа избыток трансформирующего фактора роста активирует гены провоспалительных цитокинов и подавляет гены противовоспалительных цитокинов [5, 48, 58]. Параллельно развиваются процессы активации плазмينا за счет выделения из погибших клеток лизосомальных гидролаз и тканевого активатора плазминогена. Примечательно, что МГ связывает оба типа активаторов плазминогена (тканевой и урокиназного типа), а также их активатор-ингибитор (plasminogen activator-inhibitor, PAI) [1, 3, 4, 59].



Он также является акцептором брадикинина и калликреина, т.е. контролирует запуск цепи кининовых реакций [2, 60-62]. Можно полагать, что блокирование гена МГ необходимо для активации явлений апоптоза и некроза в очаге воспаления с целью его отграничения от организма и санации. Кроме того, параллельное блокирование гена альбумина при его интенсивном потреблении вследствие связывания возросшего количества аффиантов вызывает снижение онкотического давления в кровеносных сосудах, что снижает уровень интоксикации организма [1, 6, 48]. Падение концентраций основных цинк-транспортирующих белков (альбумина и МГ) создает резерв цинка в циркуляции, способствующего запуску цинк-зависимого гормона – тимulina, который активирует системы цитотоксических лимфоцитов и лимфоцитов киллеров, атакующих поврежденные ткани как чужеродные [5]. Модификация антигенов при травме и ограниченном гидролизе способствует образованию антител, но пик его наблюдается по прошествии острой фазы воспаления. Кроме того, интенсивный синтез факторов роста в условиях дефицита МГ создает условия для развития репаративных процессов в тканях, контактирующих с очагом воспаления. Избыток макроглобулинов в этих условиях мог бы ограничить не только пролиферацию клеток, но и превращение предшественников структурных белков соединительной ткани в фибриллярные структуры, поскольку этот процесс осуществляется гидролазами [3, 63, 64]. Кроме того, процессы коллагеногенеза включают этап ремоделирования, т.е. лизиса избытка соединительнотканых белков соответствующими гидролазами. Следовательно, дефицит макроглобулинов при асептическом воспалении можно рассматривать и как необходимое условие для развития репаративных процессов. В то же время, секреция гидролаз в ходе репаративных реакций создает условия для активации биосинтеза макроглобулинов. Комплексы макроглобулинов с гидролазами связывают трансформирующий фактор роста-1 $\beta$ , который стимулирует биосинтез иных факторов роста и провоспалительных цитокинов, как это отмечено выше. В результате ген интерлейкина-6 дерепрессируется и содержание этого цитокина достигает уровня, способного активировать синтез “негативных” реактантов острой фазы воспаления. Таким образом, баланс защитно-восстановительных процессов при асептическом воспалении зависит, в конечном счете, от колебаний уровней макроглобулинов.

Несколько иная картина регуляторных воздействий МГ наблюдается при септическом воспалении, где инициирующим фактором являются инфекционные патогены (вирусы, бактерии, плазмодии и грибки). Для вторжения в организм все они используют различные гидролазы. Следовательно, инфицирование возможно лишь при локальном дефиците ингибиторов гидролаз, прежде всего макроглобулинов. Последние образуют комплексы не только с гидролазами патогенов, но при помощи гидрофобных сайтов могут присоединяться к белкам их поверхности, которые не являются ферментами [4, 5, 20, 21]. Реакция макроглобулинов с гидролазами патогенов приводит к их трансформации и захвату комплексов фагоцитами при помощи ЛРП [18, 22-24]. Фагоцитоз патогенов способствует как их нейтрализации, так и антигенному распознаванию, в результате которого активируется специфический антителогенез. При отсутствии макроглобулинов в культурах клеток, инфицированных различными патогенами, антителогенез в 100-1000 раз слабее, нежели при их наличии [65-66]. Скорее всего, и в этом случае запуск антителогенеза осуществляется традиционным образом, но собственный синтез макроглобулинов в культурах клеток недостаточен для его существенной активации.

Помимо гидролаз, бактерии секретируют сильнейшие цитотоксины-экзотоксины, представленные преимущественно различными липополисахаридами [2, 4, 5]. Их летальные дозы для млекопитающих не превышают 2-5 пкг/кг [67-68]. Экзотоксины проникают в клетки организма хозяина исключительно в виде комплексов с трансформированными макроглобулинами через ЛРП [5, 68].

Резистентность клеток к экзотоксинам, связанным с МГ, определяется уровнем экспрессии ЛРП на цитоплазматических мембранах [69]. Мышевидные грызуны, лишенные гена МГ, быстро и беспрепятственно инфицируются патогенами из-за дефицита ингибиторов гидролаз, однако заведомо летальные дозы экзотоксинов не оказывают на них какого-либо влияния [5, 70]. Аналогичным образом эти линии грызунов защищены и от летальных доз факторов некроза опухолей [5, 71]. Для защиты от экзотоксинов клетки секретируют факторы, вызывающие резэкспрессию ЛРП – интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-10, лактоферрин, аполипопротеин А1 и рецептор-ассоциированный протеин [5, 68, 69, 72, 73]. Однако, за исключением рецептор-ассоциированного протеина, их сродство к ЛРП ниже, чем к трансформированным макроглобулинам, т.е. могут воспрепятствовать им в доставке экзотоксинов лишь при явном молярном избытке [5, 36, 37]. С одной стороны, поражение организма экзотоксинами можно рассматривать как эволюционно сформированный бактериями механизм, использующий МГ для разрушения клеток, а с другой - как альтернативный механизм мобилизации защитных ресурсов в ответ на инвазию патогена. По крайней мере, при гибели фагоцитирующих клеток наблюдается секреция хемокинов, привлекающая в зону поражения дополнительные количества фагоцитов, клеток-киллеров и цитотоксических лимфоцитов [4, 5, 21-23, 68, 69].

Особую проблему представляет инфицирование тканей, отграниченных гисто-гематическими барьерами, например, мозга, глаз, суставных сумок и т.д. Локальные концентрации макроглобулинов здесь невелики, что не позволяет им противостоять развитию инфекции, а наличие гисто-гематических барьеров создает препятствия для поступления столь крупных белков из кровеносных сосудов [74-77]. Кроме того, под действием гидролаз, усиления реакций окисления и увеличения концентраций ионов гипохлорида комплексы поврежденных макроглобулинов с протеиназами, как упоминалось выше, лишаются возможности утилизироваться через ЛРП, но могут лизировать уцелевшие ткани, что способствует дальнейшей прогрессии воспалительной реакции [53-55].

Проблема гисто-гематических барьеров имеет существенное значение и при иммунном воспалении. Иницирующим фактором этого вида воспалительной реакции является антителиогенез на несколько измененные антигены организма или ткани, обычно находящиеся вне пределов досягаемости иммунной системы и распознаваемые ей как чужеродные. В результате реакции образуются циркулирующие иммунокомплексы и иммунокомплексы, фиксированные на тканях-мишенях. Поглощение иммунокомплексов фагоцитами приводит к распознаванию “чужеродного” антигена и активации антителиогенеза на него. Фиксированные иммунокомплексы атакуются фагоцитами, что приводит к возникновению локального очага воспалительной реакции [5, 46, 58, 78]. В тканях с развитой сетью кровеносных сосудов эти реакции подавляются избытком ингибиторов гидролаз, но там, где этих ингибиторов недостаточно, возникает очаг хронического иммунного воспаления. Помимо этого, здесь макроглобулины также подвергаются действию повреждающих факторов и лишаются возможности удаляться через ЛРП. Как и при остром воспалении в тканях мозга, они за счет связанных гидролаз лизируют уцелевшие ткани и расширяют зону воспаления [53, 54, 79]. Кроме того, локальное накопление комплексов поврежденных макроглобулинов с регуляторными лигандами из-за невозможности их утилизации может, в конечном счете, спровоцировать распознавание макроглобулина иммунокомпетентными клетками как чужеродного носителя, с последующим синтезом аутоантител на все транспортируемые им регуляторные субстанции.

Локальное воспаление перерастает в системное в случае распространения септических процессов до уровня крупных кровеносных сосудов или нарушения центральных механизмов регуляции метаболизма на уровне мозга. В первом случае патогенные экзотоксины, распространяемые макроглобулинами крови, создают множественные очаги воспаления в кровоснабжаемых тканях. Во втором

же дискоординация метаболизма приводит к развитию апоптоза и вовлечению в воспалительный процесс внутренних органов. Нетрудно заметить, что возможность противостоять перерастанию локального воспаления в системное заключается в достаточности резерва макроглобулинов, которые могут предотвратить как инвазию микроорганизмов, так и развитие явлений апоптоза уже на начальных стадиях развития воспаления.

Таким образом, белки семейства макроглобулинов играют весьма существенную роль в развитии воспалительной реакции, контролируя, прямо, либо посредством связывания и транспортировки различных регуляторных лигандов, практически все ключевые моменты ответа организма на внешние, либо внутренние патогены. При этом, большое значение имеет не сам факт наличия данных белков в биологических жидкостях, а своевременное изменение их концентрации либо конформационного состояния на каждой стадии развития воспалительного процесса. Тем не менее, исследования, направленные на окончательное установление роли белков семейства макроглобулинов в развитии воспалительной реакции еще очень далеки от завершения. Большая часть имеющихся сведений основана в лучшем случае на оценке их общих концентраций, тогда как регуляторными характеристиками наделены их комплексы с биологически активными соединениями, изучение которых только начинается. Кроме того, основная часть имеющихся данных основана на изучении МГ, тогда как в реакциях конкуренции за однотипные лиганды АБГ явно его превосходит [6, 19, 31, 33]. Поэтому, есть все основания ожидать, что дальнейшее изучение данной проблемы позволит решить многие вопросы, характеризующие механизмы воспалительной реакции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bort W. (1992) FASEB J., **6**, 3345-3353.
2. Maeda H., Akaite T., Wu J. et al. (1996) Immunopharmacology, **33**, 222-230.
3. Hibbets K., Hines B., Williams D. (1999) Brit. J. Cancer, **79**, 244-250.
4. Kotyza J. (2002) Biomarker Environ., **5**, 2-14.
5. Birkenmeier G. (2001) Mod. Asp. Immunobiol., **2**, 32-36.
6. Petersen C.M. (1993) Dan. Med. Bull., **40**, 409-446.
7. Armstrong P.B., Quigley J.P. (1999) Dev. Comp. Immunol., **23**, 375-390.
8. Zorin N.A., Zhabin S.G., Semenov N.N. (1995) Clin. Chim. Acta, **239**, 47-55.
9. Webb D.J., Roadcap D.W., Dhakenphalkar A., Gonias S.L. (2000) Protein Sci., **9**, 1986-1992.
10. Gonias S.L., Carmichael A., Mettenburg J.M. (2000) J. Biol. Chem., **275**, 5826-5831.
11. Krummen L.A., Woodruff T.K., DeGuzman G. et al. (1993) Endocrinology, **132**, 431-443.
12. Philip A., Bostedt L., Stigbrand T. et al. (1994) Eur. J. Biochem., **221**, 687-693.
13. LaMarre J., Wollenberg G.K., Gonias S.L., Hayes M.A. (1991) Lab. Invest., **65**, 3-14.
14. Harthun N.L., Weaver A.M., Brinckerhoff L.H. et al. (1998) J. Immunother., **21**, 85-94.
15. Hussaini I.M., Brown M.D., Karns L.R. et al. (1999) Glia, **25**, 71-84.
16. Gaddy-Kurten D., Richards J.S. (1991) Mol. Endocrinol., **5**, 1280-1291.
17. Valnickova Z., Thogersen I.B., Christensen S. et al. (1996) J. Biol. Chem., **271**, 12937-12943.
18. Miyoshi S., Kawata K., Tomochika K. et al. (2001) Toxicon., **39**, 1883-1886.
19. Zorina V.N., Levchenko V.G., Zorina R.M. et al. (2001) Russian J. Immunol., **6**, 71-76.
20. Alonso M., Dimitrijevic A., Recuero M. et al. (2001) J. Neurovirol., **7**, 556-563.
21. Coutinho C.M., Cavalcanti G.H., van Leuven F. et al. (1997) Parasitol. Res., **83**, 144-150.



22. Ramos A.M., Dushak V.G., Gerez-de-Burgos N.M. et al. (2002) J. Exper. Parasitol., **100**, 121-130.
23. Salvesen G., Quan L.T., Enghild J.J. et al. (1992) Biochem. J., **313**, 198-202.
24. Fujisaki S., Fujisaki T., Yoshida J. et al. (2000) Jpn. J. Antibiot., **53**, 135-156.
25. Johansson A., Claesson R., Belibasakis G. et al. (2001) Eur. J. Oral. Sci., **109**, 335-341.
26. Koulentaki M., Valatas V., Xidakis K. et al. (2002) J. Viral. Hepat., **9**, 189-193.
27. Meier U.C., Billich A., Mann K. et al. (1991) Biol. Chem. Hoppe-Seyler., **372**, 1051-1056.
28. Mendez-Arias L., Risco C., Oroszlan S. (1992) J. Biol. Chem., **267**, 11392-11398.
29. Na B.K., Cho J.H., Song C.Y., Kim T.S. (2002) Korean J. Parasitol., **40**, 93-99.
30. Goulin-Charnet A., Laune D., Granier C. et al. (2000) J. Clin.Sci. (Lond.), **98**, 427-433.
31. Sanchez M.C., Chiabrando G.A., Vides M.A. (2001) Arch. Biochem. Biophys., **389**, 218-222.
32. Mitsuda S., Nakagawa T., Nakazato H., Ikai A. (1995) Biochem. Biophys. Res. Commun., **216**, 399-405.
33. Chiabrando G.A., Sanches M.C., Skorinicka E.L., Koo P.H. (2002) J. Neurosci. Res., **70**, 57-64.
34. Li Y., Wood N., Yellowlees D., Donnelly P. (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun., **240**, 122-127.
35. Strickland D.K., Ashon J.D., Williams S et al. (1991) J. Biol. Chem., **266**, 13364-13369.
36. Moestrup S.K., Holtet T.L., Etzerodt M. et al. (1993) J. Biol. Chem., **268**, 13691-13696.
37. Kounnans M.Z., Argraves W.S., Strickland D.K. (1992) J. Biol. Chem., **267**, 21162-21166.
38. Morrot A., Strickland D.K., Higuchi M. et al. (1997) Int. Immunol., **9**, 825-834.
39. Chu C.T., Pizzo S.V. (1993) J. Immunol., **150**, 48-58.
40. Misra U.K., Pizzo S.V. (2002) J. Biol. Chem., **277**, 4069-4078.
41. Gulati S., Sastry K., Jensenius J.C. et al. (2002) J. Immunol., **168**, 4078-4086.
42. Murai M., Aramaki Y., Tsuchiya S. (1996) Immunology, **89**, 436-441.
43. Lin M., Sutherland D.R., Horfall W. et al. (2002) Blood, **99**, 1683-1691.
44. Lee M.G., Grippa E., Guidolin D. et al. (2000) Biol. Reprod., **63**, 887-897.
45. Ikari Y., Mulvihill E., Shwartz S.M. (2001) J. Biol. Chem., **276**, 11798-11803.
46. Baier A., Meineckel I., Gay S., Pap T. (2003) Curr. Opin. Rheumatol., **15**, 274-279.
47. Zorin N. A., Zhabin S.G., Belogorlova T.I. et al. (1994) Int. J. Exp. Path., **75**, 425-431.
48. Bode J.G., Fischer R., Haussinger D. et al. (2001) J. Immunol., **167**, 1469-1481.
49. Cvirn G., Gallisti S., Koestenberger M. et al. (2002) Thromb. Res., **105**, 433-439.
50. Bazel S., Andrejko K.M., Chen J. et al. (1999) Shock, **11**, 347-355.
51. Duboscq C., Quitana I., Bassilotta E. et al. (1997) Thromb. Haemost., **77**, 1090-1095.
52. Goor H., Bom V.J., Van der Meer J. et al. (1996) Br. J. Surg., **83**, 1133-1135.
53. Wu S.M., Pizzo S.V. (1999) Biochemistry, **38**, 13983-13990.
54. Moore A.R., Appelboam A., Kawabata K. (1999) Ann. Rheum. Dis., **58**, 109-113.
55. Arima K., Nakamura Y., Takami N. et al. (1998) Oncol. Res., **10**, 499-507.
56. Cheon H., Yu S.J., Yoo D.H. (2002) Clin. Exp. Immunol., **127**, 547-552.
57. Desser L., Holomanova D., Zavadova E. (2001) Cancer Chemother. Pharmacol., **47** (Suppl. 1), 10-15.
58. Scuderi F., Convertino R., Molino N. et al. (2003) Autoimmunity, **36**, 71-77.
59. Christensen L., Wiborg-Simonsen A.C., Heegaard C.W. et al. (1996) Int. J. Cancer, **66**, 441-452.

60. *Lasser E.C., Lyon S.G., Negrete S.* (1991) *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, **96**, 134-141.
61. *Зорин Н.А., Жабин С.Г., Мусатов М.И.* (1995) *Вопр. мед. химии*, **41**, 3, 34-37.
62. *Зорин Н.А., Жабин С.Г.* (1995) *Клин. лаб. диагн.*, №4, 43-45.
63. *Зорин Н.А., Жабин С.Г., Козлов И.Г. и др.* (1995) *Вопр. мед. химии*, №6, 53-55.
64. *Yarovinski T.O., Gorlina N.K., Zorin N.A. et al.* (2000) *Russian J. Immunol.*, **5**, 27-32.
65. *Cianciolo G.J., Enhild J.J., Pizzo S* (2001) *Vaccine*, **20**, 554-562.
66. *Liao H.X., Cianciolo G.J., Staats H.F. et al.* (2002) *J. Vaccine*, **20**, 2396-2403.
67. *Pajkrt D., Camoglio L., Tiel van Buul M.C. et al.* (1997) *J. Immunol.*, **158**, 3971-3977.
68. *Van der Poll T., Jancsen P.M., Montegut W.J. et al.* (1997) *J. Immunol.*, **158**, 1971-1975.
69. *Laithwaite J.E., Benn S.J., Marshall W.S. et al.* (2001) *Toxicon*, **39**, 1283-1290.
70. *Waghabi M.C., Coutinho C.M., Soeiro M.N. et al.* (2002) *J. Infect. Immunol.*, **70**, 5115-5123.
71. *Hocheptied T., Ameloot P., Bruckaert P. et al.* (2000) *Eur. Cytokine Netw.*, **11**, 597-601.
72. *Burger D., Dayer J.M.* (2002) *Autoimmun. Rev.*, **1**, 111-117.
73. *Hyka N., Dayer J.M., Modoux C.* (2001) *Blood.*, **97**, 2381-2389.
74. *Grenier D.* (2000) *Microbiology*, **142**, 955-961.
75. *Reinartz J., Naher H., Mai H., Kramer M.D.* (1993) *Arch. Dermatol. Res.*, **284**, 432-439.
76. *Kanoh Y., Ohtani H.* (1997) *Biochem. Mol. Biol. Int.*, **43**, 269-278.
77. *Wojtukiewicz M.Z., Rucinska M., Kloczko J. et al.* (1998) *Haemostasis*, **28**, 7-13.
78. *Verbruggen A., De Clerk L.S., Bridts C.H. et al.* (2000) *J. Rheumatol.*, **20**, 35-40.
79. *Yarovinsky T.O., Gorlina N., Zorin N.A. et al.* (2000) *Immunol. Lett.*, **73**, 253.

Поступила: 23. 11. 2004.

#### THE ROLE OF MACROGLOBULIN FAMILY PROTEINS IN REGULATION OF INFLAMMATION REACTIONS

*N.A. Zorin, V.N. Zorina, R.M. Zorina*

Medical Department, State Postgraduate Medical Training Institute, pr. Stroiteley, 5,  
Novokuznetsk, 654005 Russia; fax: 7-(3843)-45-42-19; e-mail: root@giduv.nkz.ru

The macroglobulin family represents a group of universal regulators involved into control of the inflammatory response to external and internal pathogens. Alpha-2-macroglobulin (MG), the major protein in the family, has 3 different binding sites and high affinity to an endocytosis receptor that allows MG to participate in recognition and phagocytosis of the foreign agents. The macroglobulin family proteins are most powerful apoptosis inhibitors: they bind autoaggressive hydrolases accumulating during inflammation. MG is the main transporter of cytokines and growth factors controlling the inflammatory response. At the same time, the macroglobulins are negative reactants of an acute phase of inflammation and the decrease of their synthesis at later stages is necessary for stimulation of collagenosis processes, coagulation, activation of thymulin, stimulating NK. At septic inflammation binding of macroglobulins to exotoxins can localize inflammation, and initiate systemic inflammatory response. Macroglobulin damage sharply reduces their subsequent utilization; this provokes accumulation of makroglodulin-proteinase complexes in biological fluids and may cause immune inflammation.

**Key words:** macroglobulin; inflammation; regulation.