

О.М. Радченко, Л.М. Стрільчук  
Львівський національний  
медичний університет ім. Данила  
Галицького

# РОЛЬ СЕРОМУКОЇДІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ВНУТРІШНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ ТА ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЇХ ВИЗНАЧЕННЯ

## Резюме

Патогенетичне, діагностичне та прогностичне значення серомукоїдів (орозомукоїди, кислі глікопротеїни) остаточно не встановлено. З метою вивчення сучасних поглядів на роль серомукоїдів у патологічних процесах та оцінки їх змін залежно від адаптаційних процесів та маси тіла проведений огляд літератури в базі Pubmed і вітчизняних джерелах та визначено вміст у 487 хворих із хворобами внутрішніх органів. За даними літератури, роль серомукоїдів продовжує вивчатись, вони пригнічують експресію прозапальних генів та патологічних метаболічних шляхів, зменшують продукцію активованих форм кисню, захищають жирову тканину від запалення та метаболічної дисфункції, є імунорегуляторами, наносями та кардіопротекторами, переносниками лікарських препаратів, хоча остаточно механізми не встановлені. За власними дослідженнями, вміст серомукоїдів залежав від адаптаційних процесів, був максимальним при стресі та зростав за умов надваги та ожиріння, коли корелював із вираженістю жирового гепатозу. Перспективним є вивчення серомукоїдів як мішені та засобів медикаментозної корекції, впливу їх на фармакодинаміку та фармакокінетику медикаментозних засобів, особливо з урахуванням генетичних аспектів.

## Ключові слова

Серомукоїди, орозомукоїди, кислі глікопротеїни, механізми, значення в клініці.

Сучасна наука переживає бум дослідження все нових і нових маркерів перебігу та прогнозу різних хвороб. Але й інтерес до давно відомих показників не має втрачатись, оскільки використання новітніх, більш чутливих методик визначення дозволяє відкрити нові напрямки їх клінічного використання. До таких лабораторних маркерів належать серомукоїди (орозомукоїди, кислі глікопротеїни) — складні комплексні гострофазові білки родини ліпокаїнів із вуглеводневим компонентом, неспецифічні для певних нозологій, зі складною остаточно ще не вивченою дією [4, 18, 26]. Їхнє клінічне значення часто недооцінюється, практичні лікарі інтерпретують вміст серомукоїдів лише як допоміжний доказ запалення, спрямовуючи основну увагу на визначення рівня С-реактивного білка. Однак серомукоїди потребують прицільної уваги науковців та клініцистів з огляду на певні особливості їх біологічної ролі в організмі та впровадження в практику більш чутливих методик визначення вмісту [4, 23].

**Мета роботи** — вивчити сучасні погляди на роль серомукоїдів у патологічних процесах і значення визначення їх рівня та оцінити зміни вмісту серомукоїдів залежно від адаптаційних процесів та маси тіла.

© О.М. Радченко, Л.М. Стрільчук

## Матеріали та методи

Огляд літератури проведений у базі Pubmed (близько 1800 посилань) та вітчизняних джерелах за ключовими словами: серомукоїд(-и), орозомукоїд(-и), кислий глікопротеїн, гострофазові показники. Вміст серомукоїдів визначений у 402 хворих із хворобами внутрішніх органів, у патогенезі яких має місце запалення, за уніфікованим орциновим методом (норми: 0,13-0,23 од; 0,22-0,28 г/л; 1,2-1,6 ммоль/л; за автоматичним імуноферментним методом норма становить 35 мг/дл). Визначення адаптаційних процесів проведено за типом адаптаційної реакції та індексом адаптації [2]. Кореляційний аналіз вмісту серомукоїдів із клінічними та лабораторно-інструментальними параметрами проведений окремо у 85 хворих на гіпертонічну хворобу (II-III стадій) з підвищеною масою тіла та ожирінням. Аналіз результатів проведено за методами варіаційної статистики з використанням пакета програм Statistica (Statsoft, USA) та визначенням середнього арифметичного значення з похибкою, критерію Стьюдента за умов нормального розподілу, медіани і квартилей із кореляційним аналізом Кендалла за умов негаусівського розподілу. Рівень істотності прийнятий за  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Огляд літератури показав, що використання автоматичного імуноферментного аналізу повернуло інтерес науковців до вивчення ролі серомукоїдів у патологічних процесах, однак зараз він стосується переважно фундаментальних проблем. Із понад 4 тисяч цитувань до клініки так чи інакше належать лише близько 30. Загальні положення щодо ролі серомукоїдів указують, що вони є досить чутливим маркером запальних процесів, під час яких їх рівень підвищується в декілька разів [4, 9, 15, 19]. Збільшення серомукоїдів описано за умов багатьох запалень бактерійної та вірусної етіології [4, 15, 18], періодонтиті та ожирінні [19], пухлинах, травмах [10, 18]. За іншими даними, серомукоїди вважаються маркерами не гострого, а хронічного запалення [3, 16, 19]. Окрім того, в нормі серомукоїди є складовими елементами сполучної тканини, тому за умов її руйнування вони в значній кількості попадають у кров і тому вважаються маркерами деструктивних та дегенеративних процесів [1]. Однак сучасні дослідження виявили, що значення серомукоїдів не зводиться лише до відповіді на запальні стимули [4].

**Механізми дії та патогенетична роль.** Про роль та значення серомукоїдів в організмі дотепер відомо недостатньо. Насамперед до серомукоїдів належать декілька білків родини ліпокаїнів (кислі глікопротеїни-1, -2). Вважається, що механізмами їх дії виступають: (а) пригнічення експресії прозапальних генів та патологічних шляхів, таких як ядерний фактор NF-κB та міоген-активована протеїн-кіназа; (б) зменшення продукції активованих форм кисню [3, 18]. Патогенетична роль їх також включає (в) захист жирової тканини від запалення та метаболічної дисфункції [3]. Вони беруть участь у патогенезі метаболічних порушень, асоційованих з ожирінням [21] (г); (д) у диференціації та проліферації клітин імунної системи як сигнальної молекули [26], мають імуносупресивну дію, пригнічують міграцію нейтрофілів [5]. Серомукоїди є наноносіями (е) та кардіопротекторами (ж) [7], активують запалення в кишках [25] (з), а також (і) зв'язують та переносять лікарські препарати [10, 13, 14].

Незважаючи на такий перелік імовірних механізмів впливу, на субклітинному та клітинному рівнях механізми остаточно не встановлені. Описана також кореляція вмісту серомукоїдів із вмістом вітаміну D<sub>3</sub> — гормону, що впливає на проліферацію та диференціацію клітин імунної системи, зокрема макрофагів [26], тому збільшення рівня серомукоїдів свідчить про зростання ймовірності сепсису. Також встановлена асоціація підвищення серомукоїдів із розвитком цукрового діабету серед дорослих середнього віку [17] та з іншими порушеннями відживлення [8].

Регуляція продукції серомукоїдів остаточно також не встановлена. Основний їх синтез відбувається в печінці у відповідь на прозапальні цитокіни, насамперед інтерлейкіни-6, -1, фактор некрозу пухлин; у меншій кількості вони синтезуються в нирках, щитоподібній залозі, легенях, пародонті [27], а також у нейтрофілах та моноцитах [19]. Продукція серомукоїдів у печінці регулюється фарнезоїд-Х рецептором (FXR), який також регулює метаболізм жовчних кислот, ліпідів та вуглеводів [25].

Для клініки вкрай важлива здатність серомукоїдів (альфа-1-кислого глікопротеїну) переносити лікарські засоби, механізм чого відрізняється від дії універсального носія альбуміну, що привернуло увагу вчених лише останнім часом [14]. У звичайних умовах кількість серомукоїдів у крові невелика і в кожній молекулі є лише одне місце для такого зв'язування, що впливає на міжлікарську взаємодію та токсичність дії медикаментів. На думку провідних учених, зростання кількості серомукоїдів як гострофазового компонента може значно змінювати фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів [10, 14], що потребує подальшого вивчення. Окрім того, існує і генетичний базис такої відповіді організму на медикаменти. Зокрема, описаний генний поліморфізм серомукоїдів (CYP2C9 rs1057910 (3); VKORC1 rs7294 (-1639 G>A); rs17650 (S>F)), який впливає на ефективність застосування, наприклад, варфарину [13], що значно утруднює вивчення ролі серомукоїдів та значення їх для клініки. На думку науковців, у майбутньому призначення препаратів буде проводитись з урахуванням його переважного носія — альбуміну чи серомукоїду [14].

Зараз увагу вчені також приділяють вивченню ролі серомукоїдів за умов ожиріння, яке, за сучасними концепціями, розглядається як активатор запалення м'якого перебігу. Описано збільшення серомукоїдів у пацієнтів із морбідним ожирінням [6, 11, 22], коли їх вміст у крові прямо корелював із рівнями арахідонової кислоти та співвідношенням n-6/n-3-поліненасичених жирних кислот та обернено — з лауріловою та ейкозапентаєновою кислотами [23]. За одними даними, серомукоїди також корелювали з індексом маси тіла та вмістом жирової тканини [21], з рівнем адипонектину [21], хоча в інших дослідженнях таких кореляцій не знайдено [4].

Досить мало відомо про кардіопротективну роль серомукоїдів, яка почала вивчатись. Кислий глікопротеїн-2 (AGP2), що синтезується в печінці, зараз названий потужним кардіопротектором, оскільки поруч з іншими білками (BMPER, FGF21, NRG4, TFF3) в експерименті він зменшував ішемію міокарда [7], що в майбутньому може бути основою створення нових фармакологічних препаратів. Підвищення вмісту серомукоїдів у сечі

визнано незалежним предиктором кардіоваскулярної та загальної смертності у хворих на цукровий діабет обох типів упродовж 5-10 років [12, 20]. Модифіковані молекули серопротейну (кислого глікопротеїну-1α) зараз розглядаються як антибактеріальний агент в експерименті при сепсисі [24].

Оскільки серомукоїди належать до гострофазових показників, потребує розгляду визначення їх місця в клініці. Насамперед особливістю серомукоїдів є те, що на відміну від С-реактивного протеїну (СРП) вони мають досить тривалий час півжиття (близько 5 діб), що дає змогу використовувати їх як критерій ефективності лікування. Тому паралельне визначення СРП та серомукоїдів може бути корисним для моніторингу перебігу запального синдрому: на ранніх стадіях відбувається підвищення лише СРП (гостра стадія запалення), потім обидва параметри є підвищеними, а після ефективного лікування першим зменшується також СРП, що дозволяє використовувати серомукоїди як маркер хронічного запалення [19], який має нормалізуватись за умов досягнення повної ремісії. По-друге, перспективним є вивчення серомукоїдів як мішені та засобів медикаментозної корекції, впливу їх на фармакодинаміку та фармакокінетику медикаментозних засобів, особливо з урахуванням генетичних аспектів.

**Результати власних досліджень**

Визначення вмісту серомукоїдів у 85 хворих на гіпертонічну хворобу (II стадія — 80,9%, III стадія — 19,1%; 2-3-го ступенів, СН I-II ФК за NYHA) з підвищеною масою тіла (28,6%) та ожирінням (71,4%) віком 60 [50; 68] років (63,5% жінки та 36,5% чоловіки) показало, що медіана (нижній квартиль; верхній квартиль) становила 0,35 [0,27; 0,45] г/л, тобто перевищувала норму. У дослідження не були включені пацієнти з гострими процесами чи загостреннями хронічних запалень. Отже, навіть стандартний метод визначення серомукоїдів показує зростання їх вмісту за умов надмірної маси тіла та ожиріння, що свідчить про активацію жировою тканиною запалення. За проведеним коре-

ляційним аналізом Кендалла, рівень серомукоїдів істотно корелював із сонографічними параметрами печінки та іншими показниками запалення (з розміром правої частки печінки  $\tau=0,80$ ,  $p=0,01$ ; з ехогенністю печінки  $\tau=0,73$ ,  $p=0,04$ ; з лейкоцитами периферійної крові  $\tau=0,61$ ,  $p=0,05$ ; з паличкоядерними нейтрофілами  $\tau=0,56$ ,  $p=0,049$ ). Незважаючи на описані в літературі кореляції рівня серомукоїдів з індексом маси тіла та жировою тканиною, в нашому дослідженні встановлені лише негативні істотні кореляції з обводом талії та його відношенням до обводу стегон, що може вказувати на те, що відношення між серомукоїдами та жировою тканиною є неоднозначними та складними. Таким чином, зростання продукції серомукоїдів за умов надваги та ожиріння чітко асоціюється з розвитком жирового гепатозу (неалкогольної жирової хвороби печінки).

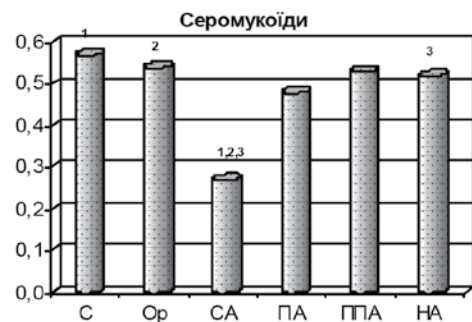
Проведене визначення рівня серомукоїдів у 402 хворих із внутрішньою патологією запального генезу показало, що його рівень не був специфічним для певних нозологій, але залежав від адаптаційних процесів. Так, максимальний рівень серомукоїдів ( $0,57\pm 0,04$  г/л) був притаманний пацієнтам із стрес-реакцією, а мінімальний рівень спостерігався за умов найбільш сприятливої адаптаційної реакції — спокійної активації (табл., рис.). Серед усіх стандартних лабораторних гострофазових показників (серомукоїди, С-реактивний протеїн, загальний фібриноген, лейкоцитоз периферійної крові, зсув вліво) частота підвищення серомукоїдів у крові за умов стрес-реакції була максимальною ( $88\pm 4\%$ ; С-реактивний протеїн  $65\pm 8\%$ ,  $p<0,05$ ; лейкоцитоз периферійної крові  $9\pm 3\%$ ,  $p<0,05$ ; паличкоядерний нейтрофілоз  $36\pm 6\%$ ,  $p<0,05$ ).

**Висновки**

За даними літератури, серомукоїди пригнічують експресію прозапальних генів та патологічних шляхів, зменшують продукцію активованих форм кисню, захищають жирову тканину від запалення та метаболічної дисфункції, є імуноре-

**Таблиця. Рівні серомукоїдів та частота їх підвищення за умов різних адаптаційних реакцій у хворих із внутрішньою патологією запального генезу**

Показник	Тип адаптаційної реакції					
	Стрес n=152	Орієнтування n=102	Спокійна активація n=45	Підвищена активація n=21	Переактивація n=15	Неповноцінна адаптація n=67
Серомукоїди, г/л	$0,57\pm 0,04$ <sup>①</sup>	$0,54\pm 0,07$ <sup>②</sup>	$0,27\pm 0,04$ <sup>①②③</sup>	$0,48\pm 0,12$	$0,53\pm 0,15$	$0,52\pm 0,07$ <sup>⑤</sup>
Частота, %						
- нормального рівня	$12\pm 4^{*①}$	$24\pm 7^{*②}$	$61\pm 11$ <sup>①②③</sup>	$25\pm 15^{*}$	$33\pm 27$	$29\pm 10^{*③}$
- підвищеного рівня	$88\pm 4^{*①}$	$76\pm 7^{*②}$	$39\pm 11$ <sup>①②③</sup>	$75\pm 15^{*}$	$67\pm 27$	$71\pm 10^{*③}$



**Рис. Зміни серомукоїдів при стресі (С), орієнтуванні (Op), спокійній активації (CA), підвищеній активації (ПА), переактивації (ППА), неповноцінній адаптації (НА) (цифрами зазначено істотні відмінності)**

гуляторами, наноносіями, кардіопротекторами, переносниками лікарських препаратів. За власними дослідженнями, їх вміст залежить від адаптаційних процесів та зростає за умов надваги та ожиріння, коли корелює з жировим гепатозом.

Перспективним є вивчення серомукоїдів як мішені та засобів медикаментозної корекції, впливу їх на фармакодинаміку та фармакокінетику медикаментозних засобів, особливо з урахуванням генетичних аспектів.

### Список використаної літератури

1. Анасашвили А.Ц. Гликопротеиды сыворотки крови и мочи. — М.: Мед., 1968. — 228 с.
2. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб / О.М. Радченко. — Львів: Ліза-прес, 2004. — 246 с.
3. Adipocytokine orosomucoid integrates inflammatory and metabolic signals to preserve energy homeostasis by resolving immoderate inflammation / Y.S. Lee, J.W. Choi, I. Hwang et al. // *Journal of Biological Chemistry*. — 2010. — Vol. 285, № 29. — P. 22174-22221.
4. Alpha(1)-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties / T. Hochepied, F.G. Berger, H. Baumann, C. Libert // *Cytokine Growth Factor Rev*. — 2003. — Vol. 14. — P. 25-34.
5. Alpha1-Acid glycoprotein decreases neutrophil migration and increases susceptibility to sepsis in diabetic mice / F. Spiller, D. Carlos, F.O. Souto et al. // *Diabetes*. — 2012. — Vol. 61. — P. 1584-1591.
6. Bariatric surgery can correct iron depletion in morbidly obese women: a link with chronic inflammation / R. Anty, M. Dahman, A. Iannelli et al. // *Obesity Surgery*. — 2008. — Vol. 18, № 6. — P. 709-714.
7. Cardioprotective proteins upregulated in the liver in response to experimental myocardial ischemia / S.Q. Liu, B.J. Tefft, D.T. Roberts et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. — 2012. — Vol. 303, № 12. — P. 1446-1458.
8. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? / L.P. Chen, C.K. Chiang, C.P. Chan et al. // *Am. J. Kidney Dis*. — 2006. — Vol. 47. — P. 815-822.
9. Fournier Th. Alpha-1-acid glycoprotein *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) / Th. Fournier, N. Medjoubi, D. Porquet // Protein Structure and Molecular Enzymology*. — 2000. — Vol. 1482. — P. 157-171.
10. Huang Z. Effect of alpha-1-acid glycoprotein binding on pharmacokinetics and pharmacodynamics / Z. Huang, T. Ung // *Curr Drug Metab*. — 2013. — Vol. 14, № 2. — P. 226-238.
11. Impact of laparoscopic roux-en-Y gastric bypass on metabolic syndrome, inflammation, and insulin resistance in super versus morbidly obese women / A. Iannelli, R. Anty, T. Piche et al. // *Obesity Surgery*. — 2009. — Vol. 19, № 5. — P. 577-582.
12. Increased orosomucoid in urine is an independent predictor of cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes at 10 years of follow-up / M. Svendstrup, M.S. Christiansen, E. Magid et al. // *J. Diabetes Complications*. — 2013. — Vol. 27, № 6. — P. 570-575.
13. Influence of ORM1 polymorphisms on the maintenance stable warfarin dosage / L.S. Wang, J.J. Shang, S.Y. Shi et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. — 2013. — Vol. 69, № 5. — P. 1113-1120.
14. Israili Z.H. Human alpha-1-glycoprotein and its interactions with drugs / Z.H. Israili, P.G. Dayton // *Drug Metab. Rev*. — 2001. — Vol. 33, № 2. — P. 161-235.
15. Gabay C. Acute-phase and other systemic responses to inflammation / C. Gabay, J. Kushner // *N. Engl. J. Med*. — 1999. — Vol. 340, № 2. — P. 448-454.
16. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process / S. Baveye, E. Elass, Ja. Mazurier et al. // *Clin. Chem. Lab. Med*. — 1999. — Vol. 37, № 3. — P. 281-286.
17. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study / M.I. Schmidt, B.B. Duncan, A.R. Sharrett et al. // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 1649-1652.
18. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein / M. Rothenburger, A. Markewitz, T. Lenz et al. // *Clin. Chem. Lab. Med*. — 1999. — Vol. 37, № 3. — P. 275-279.
19. Orosomucoid, a New Biomarker in the Association between Obesity and Periodontitis / H. Rangé, C. Poitou, A. Boillot et al. // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 3.
20. Orosomucoid in urine is a powerful predictor of cardiovascular mortality in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes at five years of follow-up / M.S. Christiansen, E. Hommel, E. Magid, B. Feldt-Rasmussen // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48, № 2. — P. 386-393.
21. Orosomucoid serum concentrations and fat depot-specific mRNA and protein expression in humans / A.A. Alfadda, S. Fatma, M.A. Chishti et al. // *Molecules and Cells*. — 2012. — P. 1-7.
22. Reduction in plasma levels of inflammatory and oxidative stress indicators after roux-en-Y gastric bypass / E.J. Cabrera, A.C. Valezi, V.D.A. Delfino et al. // *Obesity Surgery*. — 2010. — Vol. 20, № 1. — P. 42-49.
23. Relationship between acute phase proteins and serum fatty acid composition in morbidly obese patients / R. Fernandes, B.T. Beserra, R.S. Cunha et al. // *Dis. Markers*. — 2013. — Vol. 35, № 2. — P. 105-112.
24. S-nitrosated  $\alpha$ -1-acid glycoprotein kills drug-resistant bacteria and aids survival in sepsis / K. Watanabe, Y. Ishima, T. Akaike et al. // *FASEB J*. — 2013. — Vol. 27, № 1. — P. 391-398.
25. The hepatic orosomucoid/ $\alpha$ 1-acid glycoprotein gene cluster is regulated by the nuclear bile acid receptor FXR / G. Porez, B. Gross, J. Prawitt et al. // *Endocrinology*. — 2013. — Vol. 154, № 10. — P. 3690-3701.
26. The Orosomucoid 1 protein is involved in the vitamin D-mediated macrophage de-activation process // C. Gemelli, A. Martello, M. Montanari et al. // *Exp. Cell Res*. — 2013. — Vol. 31, № 20. — P. 3201-3213.
27. Zborowska H., Bobilewicz D. Prognostyczna rola parametrow ostrej fazy // *Diagnostyka laboratorijna i wiadomosci*. — 1994. — P. 211-298.

Надійшла до редакції 31.05.2017

## ROLE OF SEROMUCOIDS IN PATHOGENESIS OF INTERNAL DISEASES AND DIAGNOSTIC VALUE OF THEIR ANALYSIS

O.M. Radchenko, L.M. Strilchuk

### Abstract

Pathogenetic, diagnostic and prognostic value of seromucoids (orosomucoids, acid glycoproteins) is not yet established. The aim of this work was to investigate modern view onto seromucoids' role in pathological processes and estimate their changes in dependence of adaptational processes and body weight. We held a literature review of Pubmed database and Ukrainian sources and also investigated seromucoids' level in 487 patients with internal diseases. According to the literature data, seromucoids' role is being studied even now; they suppress expression of proinflammatory genes and pathological metabolic pathways, decrease production of reactive oxygen species, protect adipose tissue from inflammation and metabolic dysfunction. Seromucoids are immune regulators, nanomediums, cardioprotectors, carriers of various drugs, whereas mechanisms of these processes are not finally established. According to own research, seromucoids' level depended of adaptational processes, being maximal in stress-reaction. Seromucoids also were increased in patients with overweight or obesity, correlating with prominence of fatty liver. Investigation of seromucoids as a target for pharmaceutical correction and study of their influence on pharmacodynamics and pharmacokinetics, especially taking into account genetic aspects, is a promising field of future research.

**Keywords:** seromucoids, orosomucoids, acid glycoproteins, mechanisms, clinical value.