

Л.А. Куценко, И.П. Кайдашев

МЕСТО ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА СРЕДИ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ КАК МАРКЕРА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики высшего государственного учебного заведения Украины "Украинская медицинская стоматологическая академия", г. Полтава, Украина

Одной из задач современной медицины является поиск новых маркеров, позволяющих решать вопросы ранней диагностики деструктивных изменений организма, прогнозировать тяжесть и течение болезней, своевременно выявлять их осложнения, оценивать эффективность проводимой консервативной терапии.

В последние годы лавинообразно увеличилось число работ, демонстрирующих роль хронического воспалительного процесса (ВП) в патогенезе метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза. Появились данные, что воспаление при этих состояниях играет ведущую патогенетическую роль [47, 52, 57].

Известно, что возникновение любого острого воспалительного процесса сопровождается острофазным ответом организма. Смысл острофазного ответа заключается в том, чтобы помочь организму восстановить нарушенный гомеостаз путем контроля за кровопотерей, ограничения зоны повреждения и резорбции некротических тканей, связывания и удаления избыточного количества тканевых протеаз и экзогенных субстанций, создания условий для репарации.

Острофазный ответ (ОФО) представляет комплекс местных и системных реакций, опосредуемых различными медиаторами — цитокинами, простагландинами, кининами, гормонами. Амплитуда и характер ответа зависят от активности процесса. Показано, что острофазный ответ сопровождается увеличением содержания белков острой фазы (БОФ), концентрация которых изменяется в ответ на воспаление, травму и другие патологические воздействия [39].

В настоящее время понятие "белки острой фазы" объединяет до 30 белков плазмы крови, участвующих в воспалительном ответе организма на повреждения, которые относятся к различным функциональным группам: ингибиторы про-

теаз, белки свертывания крови, белки системы комплемента, транспортные белки, белки с иммуномодулирующими свойствами [18]. Группа БОФ формировалась эмпирически, на основе включения в нее белков, концентрация которых изменяется при воспалительной реакции. Белки, концентрация которых повышается более чем на 25%, были названы позитивными, а белки, концентрация которых снижается — негативными реактантами острой фазы воспаления. К позитивным БОФ относятся: С-реактивный белок (СРБ), орозоумкоид, церулоплазмин, ферритин, гаптоглобин, фибриноген и другие; к негативным — трансферрин, альбумин, транстиретин. БОФ составляют важную часть неспецифической защиты организма. Главной задачей БОФ является организация процессов репарации в зоне повреждения [27]. Основные функции БОФ тесно связаны со способностью взаимодействовать с лигандами и образовывать белково-лигандные комплексы, которые удаляются ретикуло-эндотелиальной системой или печени. Повышение концентрации позитивных реактантов острой фазы приводит к ингибированию активности протеаз, нейтрализации токсических молекул. Снижение сывороточной концентрации негативных реактантов во время воспаления приводит к другому эффекту: повышению концентрации свободных лигандов (в т. ч. гормонов, микроэлементов и др.).

БОФ синтезируются в печени, их концентрация зависит от стадии болезни и от масштабов повреждения. Синтез БОФ включается и регулируется целым рядом медиаторов, среди которых цитокины, анафилотоксины и глюкокортикоиды. Некоторые из этих медиаторов образуются непосредственно в очаге воспаления активированными макрофагами, лимфоцитами и другими клетками. Эти медиаторы могут оказывать как местное, так и общее воздействие [26]. Основными продуцентами БОФ являются гепатоциты. Их ответ на выброс цитокинов при воспалении характеризуется усилением продукции позитивных и снижением продукции негативных реактантов острой фазы [18, 54]. Высокая корреляция концентрации БОФ в крови с активностью процесса и его стадией выгодно отличает их от таких показателей как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), подсчет количества лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы влево. В связи с этим, не вызывает сомнений эффективность и целесообразность использо-

вания определения БОФ для оценки тяжести патологического процесса, мониторинга его течения, контроля за эффективностью лечения. [4, 23, 25, 55].

Центральный компонент острой фазы воспаления — СРБ, играющий важную роль в защите от чужеродных агентов, при некрозах, в аутоиммунных процессах. У человека, как и у других млекопитающих, острая фаза ВП характеризуется, в основном, повышением температуры, изменением проницаемости сосудов, изменением биосинтетического и метаболического профиля многих органов. В развитии острой фазы участвуют системы всего организма: иммунная, центральная нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая. Оказалось, что один из основных участников острой фазы — это СРБ, концентрация которого в плазме крови при воспалении

увеличивается в 10–100 раз. Существует прямая связь между изменением уровня СРБ, тяжестью и динамикой клинических проявлений воспаления: чем выше концентрация СРБ, тем больше тяжесть ВП и наоборот. Именно поэтому СРБ и является наиболее специфичным и чувствительным клинико-лабораторным индикатором воспаления и некроза.

Классические методы определения концентрации СРБ в плазме/сыворотке крови — это радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия и нефелометрия. Методы просты в применении как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Измерение концентрации СРБ широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, хронических воспалительных болез-

Таблица 1

Роль белков острой фазы в острофазном ответе

Белки	Функция
<i>Медиаторы</i>	
С-реактивный белок	Связывание лиганда, активация комплемента
Компоненты комплемента: С1, С2, С3, С4, С5, С9, фактор В	Опсонизация, хемотаксис, дегрануляция тучных клеток
Калликреин	Усиление сосудистой проницаемости и вазодилатация
Кинины, фактор VIII, протромбин	—
Фибриноген	Свертывание крови, образование фибринового матрикса для репарации
Плазминоген	Протеолитическая активация комплемента и свертывающей системы крови
<i>Ингибиторы</i>	
Антитромбин-III	Контроль действия медиаторов
С1-ингибитор, факторы I и H	—
α_1 -антитрипсин	Связывает коллагеназу, эластазу
α_1 -антихимотрипсин	Связывает катепсин
Гаптоглобин	Связывает катепсины В, Н, I
<i>Транспортные</i>	
Гаптоглобин	Связывание гемоглобина
Сывороточный амилоид А	Связывание холестерина
Церулоплазмин	Связывание кислорода
С-реактивный белок	Связывание LDL (липопротеидов низкой плотности)
<i>Иммуномодуляторы</i>	
С-реактивный белок	Взаимодействие с Т- и В-клетками, ингибитор Т-клеток
Орозомукоид	—
<i>Репараторы и резорбаты</i>	
Орозомукоид	Активация роста фибробластов, взаимодействие с коллагеном
α_1 -антитрипсин	Ограничение поверхности вновь образованных эластических волокон
α_1 -антихимотрипсин, С1-ингибитор	—

ней, онкологических заболеваний, осложнений в хирургии и гинекологии и др. Разные причины воспалительных процессов по-разному повышают уровень СРБ. При вирусных инфекциях, метастазировании опухолей, вялотекущих хронических и некоторых системных ревматических заболеваниях концентрация СРБ повышается до 10–30 мг/л. При бактериальных инфекциях, при обострении некоторых хронических воспалительных болезней (например, ревматоидного артрита) и при повреждении тканей (хирургические операции, острый инфаркт миокарда) концентрации СРБ возрастают до 40–100 мг/л (а иногда и до 200 мг/л). Тяжелые генерализованные инфекции, ожоги, сепсис повышают СРБ почти запредельно — до 300 г/л и более [26, 49, 58].

Синтез БОФ воспаления включается и регулируется целым рядом медиаторов, среди которых цитокины, анафилотоксины и глюкокортикоиды. При этом, каждый из цитокинов выполняет свою уникальную, независимую функцию. Цитокины относятся к первичным активаторам определенных генов, работа которых включается при воспалении, а глюкокортикоиды и факторы роста являются модуляторами действия цитокинов (табл. 1) [19, 48, 58].

Фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) — наиболее известный и исследованный провоспалительный цитокин, синтезируемый преимущественно клетками иммунной системы и адипоцитами. Он стимулирует в лейкоцитах и эндотелиальных клетках секрецию других цитокинов, усиливает экспрессию молекул адгезии на поверхности клеток, активирует метаболизм арахидоновой кислоты. ФНО- α ответственен за большинство клинических проявлений воспалительного процесса, способен вызывать апоптоз клеток.

ИЛ-6 синтезируется при воспалении, травмах, гипоксии, воздействии бактериальных эндотоксинов активированными моноцитами/макрофагами, в меньшей степени — фибробlastами, эндотелиальными клетками. В организме 30% ИЛ-6 синтезируется в жировой ткани. Его биологическая роль заключается в индукции восстановительных процессов и активации иммунной защиты. Кроме того, ИЛ-6 способен ограничивать воспалительную реакцию путем торможения синтеза ряда провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α [28, 53].

Исследования, выполненные в последние годы, свидетельствуют о большом значении ма-

крофагов жировой ткани в развитии воспалительной реакции. Продуцируемые адипоцитами хемокины обеспечивают адгезию моноцитов, переход их из сосудов в межклеточную жидкость и трансформацию в макрофаги [42, 46].

Важнейшим внутриклеточным регулятором воспалительной реакции (ВР) является ядерный фактор транскрипции NF- κ B, который решающим образом меняет экспрессию генов цитокинов и молекул адгезии, что ведет к усилению и распространению воспаления на другие клетки, и тем самым способствует процессу воспаления. Обязательным компонентом клеточного механизма регуляции ВР является также ИКК β (субъединица β ингибиторного белка I- κ B для NF- κ B), который инактивирует фактор транскрипции NF- κ B. [41, 50].

Ведущую роль в острофазном ответе играют изменения в протеолитических медиаторных системах: в системе свертывания крови, в системе комплемента, в калликреин-кининовой и плазминовой системах. При воздействии этих систем происходит активация молекул комплемента и кининов с последующей опсонизацией, хемотаксисом, дегрануляцией тучных клеток, увеличением проницаемости сосудистой стенки, расширением просвета сосудов и, как следствие всего этого, активный фагоцитоз. Перечисленные процессы контролируются рядом БОФ, среди которых выделяют следующие группы: белки-медиаторы, белки-ингибиторы, транспортные, иммунорегуляторы, репараторы и резорбаторы. Один белок по своим функциональным свойствам может относиться сразу к нескольким группам [13].

В последние годы повышен интерес к изучению в клинике различных болезней связанных с нарушением активности железо- и медьсодержащих белков в тканях и биологических жидкостях. Анализ литературы свидетельствует, что в настоящее время идет накопление сведений о биологической и клинической значимости металлопротеинов — ферритина, трансферрина, церулоплазмينا. Металлопротеины — белки сыворотки крови, участвующие в депонировании, транспорте и обезвреживании ионов металлов переменной валентности. Внимание к исследованию этих белков, обусловлено их ролью в функционировании антиоксидантной системы организма [4, 8]

Сывороточный ферритин — важнейший железосодержащий белок человека, синтезируемый

клетками печени, селезенки, костного мозга, а также ряда других органов, депонирующий железо в растворимой, нетоксичной и легкодоступной форме [37]. В физиологических условиях уровень ферритина коррелирует с запасами железа в организме, однако в условиях патологии связь ферритинемии с показателями, характеризующими обмен железа исчезает [33]. Показано, что при остром воспалении уровень ферритина резко возрастает, что позволяет рассматривать его как острофазный белок [31]. В условиях патологии синтез сывороточного ферритина индуцируется цитокинами — ФНО- α , ИЛ-1, что может расцениваться как цитопротективный ответ, призванный погасить реакции воспаления, окислительного стресса. Показано, что повышение содержания ферритина в условиях патологии коррелирует с уровнем С-реактивного белка, а также других общепризнанных маркеров воспаления (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, калликреина и др.) [12, 25].

Трансферрин — транспортный белок, относящийся к группе β -глобулинов, который переносит железо от места его абсорбции в эпителии тонкой кишки к местам его хранения и утилизации. Синтез трансферрина происходит главным образом в печени, стимулируется низкой концентрацией железа в сыворотке, эстрогенами и кортикостероидами [33]. Трансферрин является частью антиоксидантной системы организма, а также участвует в функционировании иммунной системы.

Трансферрин относится к негативным реактантам острой фазы, т.к. в условиях воспаления его содержание снижается [60]. Образование трансферрина подавляет ФНО- α при реакциях острой фазы и повреждении паренхимы печени [8, 39].

В последнее время возрос интерес к естественным метаболитам человека, в частности, к церулоплазмину. Церулоплазмин был впервые получен в чистом виде и описан в 1948 году К. Хольмбергом [5]. Церулоплазмин как металлопротеин — это медьсодержащая феррооксидаза. Кодирующий его ген расположен на хромосоме 3 (3q23–q24) имеет протяженность в 65 kb и содержит 20 экзонов [35]. Молекула церулоплазмина представляет собой гликопротеин α -2-глобулиновой фракции плазмы крови человека. Этот белок насчитывает 1046 аминокислотных остатков с молекулярной массой 132 кД. В составе молекулы церулоплазмина может содержаться

6–7 ионов меди [40]. Тот факт, что большая часть меди в сыворотке здорового человека (до 95%) входит в состав церулоплазмина [43], служит убедительным аргументом в пользу предположения о способности этого белка транспортировать медь. Именно наличием меди обусловлен голубой цвет растворов, содержащих церулоплазмин, и кристаллов этого белка [29, 34, 44].

Концентрация церулоплазмина в крови повышается во время воспаления, инфекции и продолжительных травматических состояний в результате активации транскрипции гена церулоплазмина индуцированной γ -интерфероном [59] и цитокинами [36]. При дефиците железа происходит активация транскрипции гена церулоплазмина гипоксия-индуцибельным фактором 1 (HIF-1), который также активирует гены эритропоэтина, оксигеназы-1 гема, трансферина и его рецептора [45]. Синтез церулоплазмина регулируется на уровне иРНК белковым фактором, связывающимся с полиаденилированным концом, и эукариотическим фактором инициации транскрипции 4G [61].

Первичный продукт трансляции церулоплазмина (80 кД) в гладком эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи подвергается посттрансляционной модификации, включающей ограниченный протеолиз. Из образованного таким образом предшественника (65 кД) в результате шивки образуется молекула церулоплазмина (132 кД), которая поступает в кровяное русло. Затем церулоплазмин после связывания со специфическими рецепторами на поверхности клеток организма и передачи этим клеткам части ионов меди подвергается интернализации с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза [32]. При этом пептидная часть молекулы церулоплазмина теряет остатки сиаловых кислот и освобождается в кровотоке [51]. Гепатоциты захватывают церулоплазмин и связанную с ним медь и выводят эту деградированную молекулу в желчь [20, 38].

Большая часть церулоплазмина синтезируется гепатоцитами печени и эпителиоцитами легких. В легких церулоплазмин защищает ткань от оксидативного повреждения и инфекционных агентов [30]. Основное количество церулоплазмина содержится в плазме крови и составляет 300–580 мг/л у здорового человека, у новорожденных (первые 5 дней жизни) — 50–400 мг/л. Уровень церулоплазмина у женщин выше, чем у мужчин, с возрастом отмечается увеличение

концентрации этого белка. При рождении и на протяжении первого года жизни уровень церулоплазмينا в плазме (сыворотке) крови низкий (примерно в 2 раза меньше, чем у взрослых), затем нарастает и достигает максимальных значений к 12 годам, постепенно снижаясь и достигая уровня взрослых к 17–19 годам [29].

Церулоплазмин присутствует также в синовиальной жидкости и в мышечных тканях. Рецепторы к церулоплазмину обнаружены на купферовских клетках, фибробластах, астроцитах, эритроцитах, лейкоцитах и моноцитах, мембранах клеток аорты и кардиомиоцитов. Такая распространенность рецепторов указывает на важную роль церулоплазмينا в организме. Процессы, в которых участвует церулоплазмин, имеют как ферментативную, так и неферментативную природу [56]. Среди многообразных функций церулоплазмينا в настоящее время выделены следующие: контроль обмена меди в крови и органах; феррооксидазное действие и иммобилизация сывороточного железа; антиоксидантное действие; участие в острофазных реакциях; регуляция уровня биогенных аминов в организме [5] (рис.).

Развитие оксидативного стресса играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых и других заболеваний. Оксидативный стресс возникает в условиях повышенной продукции как внутри, так и вне клетки активных форм кислорода. В последние годы получены новые данные о значении церулоплазмينا в развитии оксидативного стресса и его роли в поддержании оксидативного равновесия.

Церулоплазмин может оказывать как прооксидантное, так и антиоксидантное действие.

С наличием меди в составе молекулы церулоплазмينا связана окислительная активность этого белка. При удалении атомов меди из молекулы церулоплазмينا утрачиваются его оксидантные свойства и, наоборот, включение меди приводит к восстановлению оксидантных свойств церулоплазмينا. Антиоксидантная активность церулоплазмينا проявляется его способностью инактивировать свободные радикалы кислорода, предотвращая окисление полиненасыщенных (полиеновых) жирных кислот.

Церулоплазмин играет роль фермента супероксиддисмутазы, защищая клеточные мембраны от повреждения, способен ингибировать фермент миелопероксидазу, хотя антитела к ней обладают большим сродством к ферменту и ингибируют связь между церулоплазмином и миелопероксидазой. Противовоспалительная активность церулоплазмينا обусловлена также его способностью инактивировать гистаминазу сыворотки крови. Он усиливает окисление аскорбиновой кислоты, катехоламинов, серотонина и соединений, содержащих сульфгидрильные группы, в частности гомоцистеина и цистеина.

Церулоплазмин участвует в окислении липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Окисление липопротеинов является одним из значимых процессов в атерогенезе. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) является универсальным механизмом развития тканевой дистрофии, в результате происходит расход эндогенных антиоксидантов, в частности церулоплазмينا, и снижение антиоксидантного потенциала организма. При этом образуются различные соединения, которые могут по-разному участвовать в атерогенезе [30].

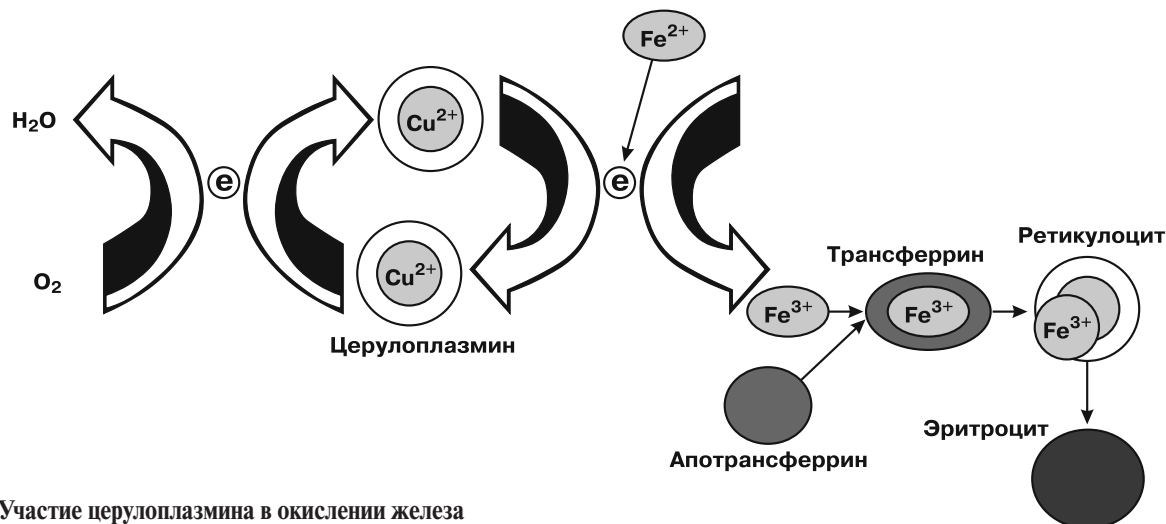


Рис. Участие церулоплазмينا в окислении железа

Большого внимания заслуживают свойства церулоплазмينا, на основании которых он был классифицирован как БОФ. Установлено, что уровень церулоплазмينا в сыворотке крови значительно изменяется при различных инфекционных заболеваниях; острых и хронических воспалительных процессах, сопровождающихся деструктивными и некротическими изменениями в тканях; при злокачественном опухолевом росте, при наследственных ацерулоплазминемиях, при ишемической болезни сердца (табл. 2) [1, 2, 9, 15, 21, 22].

Нарастание уровня церулоплазмينا на фоне инфекционно-воспалительных осложнений соответствует представлениям об этом белке, как ИЛ-6—зависимом реактанте острофазной реакции крови. Результаты сопоставления уровня церулоплазмينا и других показателей согласуются с общепринятыми взглядами на роль процессов ПОЛ в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний [24].

Несмотря на то, что церулоплазмин является иммуномодулятором, процесс его взаимодействия с иммунной системой, особенно при супрессивном действии раковых опухолей, носит

сложный характер. Установлено, что он влияет на фагоцитарную активность моноцитов, причем модуляция процесса зависит от высоты исходного уровня определенных иммунологических параметров [14]. Изучение влияния церулоплазмينا на митоген-индуцированную пролиферацию лимфоцитов и продукцию цитокинов мононуклеарами крови человека *in vitro* выявили многоэтапность его действия [17].

На модели экспериментальной гриппозной инфекции было показано, что применение экзогенного церулоплазмينا в остром периоде инфекционного процесса увеличивает резистентность подопытных животных к вирусу гриппа, уменьшает иммунодепрессивное действие вируса и улучшает биохимические показатели [3].

Снижение уровня церулоплазмينا в плазме крови в большинстве случаев встречается при болезни Вильсона-Коновалова в результате снижения способности включения меди в апоцерулоплазмин. При этом концентрация свободных молекул меди в плазме крови резко увеличивается и медь накапливается в тканях, особенно в печени и головном мозге. Уровень церулоплазмينا снижается также при болезни

Таблица 2

Изменение содержания церулоплазмينا при патологических процессах

Уровень церулоплазмينا	
Повышение	Снижение
Острая фаза воспаления, в том числе после травм и оперативных вмешательств	Болезнь Вильсона—Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия)
Острый инфаркт миокарда	Синдром Менке
Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе	Болезнь Альцгеймера
Сахарный диабет	Нефротический синдром
Артериальная гипертензия	Энтеропатия с потерей белка
Аневризма аорты, атеросклероз коронарных и периферических артерий	Синдром мальабсорбции
Холестаз	Нарушение синтеза в печени
Первичный билиарный цирроз	Болезнь Паркинсона
Ревматоидный артрит	
Лейкемия	
Меланома	
Шизофрения	
Прием эстрогенов	
Курение табака	
Онкологические заболевания	
Туберкулез	
Воспаление легких	
Язвенный колит	
Ишемическая болезнь сердца	
Стрессовые состояния	
Беременность	

Менке — заболевания, вызванном вторичным дефектом нарушения абсорбции меди и утилизации меди как продукта метаболизма. Уровень церулоплазмينا может также снижаться при нефротическом синдроме, когда происходит потеря белка с мочой, энтеропатии с потерей белка, мальабсорбции — нарушенном всасывании в кишечнике, в результате снижения синтеза при различных заболеваниях печени [29].

В работах отечественных и зарубежных авторов не достаточно освещено участие медьсодержащих белков в патогенезе метаболического синдрома, а так же системного воспаления.

В последнее время большая роль отводится ВР в развитии атеросклероза. ВР, являясь изначально защитной, направленной в системе гомеостаза на восстановление повреждений, в свою очередь, в силу различных факторов, сама может способствовать развитию патологических процессов. Так, у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим ожирением определяются более высокие показатели провоспалительных и более низкие показатели противовоспалительных цитокинов, что может свидетельствовать о патогенетическом влиянии ожирения на развитие атеросклероза через воспалительные механизмы. Полученные данные подтверждают взаимосвязь воспаления и инсулинорезистентности и определяют их роль в развитии атеросклероза [10]. При обследовании больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией выявлено повышенное содержание гликозаминогликанов и церулоплазмينا в сыворотке крови. У больных с нестабильной стенокардией уровень гликозаминогликанов и активность церулоплазмينا оставались повышенными во все сроки наблюдения. Динамика активности церулоплазмينا у больных инфарктом миокарда в процессе лечения зависела от клинической формы: при трансмуральном инфаркте наблюдалось повышение, при крупноочаговом — снижение активности [11]. Церулоплазмин относится к естественному оксидативному регулятору, обладающему про- и антиоксидантной активностью. У кардиохирургических пациентов нередко наблюдается пониженный уровень церулоплазмينا в плазме крови (менее 0,2 г/л). После операции коронарного шунтирования у таких больных развиваются наиболее тяжелые послеоперационные осложнения. Снижение уровня церулоплазмينا более чем на 20–50% от исходного уровня на фоне повышения концентрации С-реактивного

белка свыше 150–200 мг/л в раннем послеоперационном периоде является неблагоприятным прогностическим признаком, сопутствующим развитию инфекционно-воспалительных осложнений и полиорганной недостаточности [7].

При изучении патогенетических механизмов заболеваний у пациентов с симптомами метаболического синдрома установлено, что содержание церулоплазмينا в сыворотке крови было на 16,2% достоверно выше по сравнению с показателями контрольной группы. Так, если среди пациентов контрольной группы средний уровень церулоплазмينا составлял $358,82 \pm 68,18$ мг/л, то у пациентов с симптомами метаболического синдрома — $416,12 \pm 70,77$ мг/л. Поэтому, было предложено, что содержание церулоплазмينا является маркером повышенного риска воспаления, что позволит наряду с другими показателями оценить состояние системного воспалительного ответа. В свою очередь исследование уровня церулоплазмينا даст возможность решать вопрос о диагностике заболевания, своевременном начале лечения, его продолжительности и эффективности [6].

Для измерения концентрации церулоплазмينا в плазме и сыворотке крови используют методы нефелометрии, иммунотурбидиметрии, биохимические методы. Наиболее приемлемый для использования в клиничко-лабораторной практике является биохимический метод определения активности церулоплазмينا способом Равина (1956). Принцип, положенный в его основу, базируется на окислении церулоплазмином р-фенилендиамина. Окисленный диамин, соединяясь с диметилпарафенилендиамин, дает окрашенное соединение, интенсивность окраски которого пропорциональна ферментативной активности церулоплазмينا. Серьезным препятствием к широкому внедрению в клиничко-лабораторную практику этого способа является отсутствие чистых стандартов, используемых для оценки результатов (в том числе построения градуировочного графика) определения. В связи с этим, некоторые авторы рекомендуют выражать результаты в единицах абсорбции. Равин, автор оригинального метода, предлагает коэффициент 87,5 для умножения на него значений оптической плотности и получения ответа в размерности мг/дл. Однако, даже при строгом соблюдении стандартных условий это приводит к искажению результатов, что не удовлетворяет основные требования стандартизации.

Методы нефелометрии и иммунотурбидиметрии примерно равноценны по чувствительности, специфичности, трудоемкости. Материалом для измерения концентрации церулоплазмينا служит сыворотка или плазма крови. Сильно гемолизированные или липидемические образцы для анализа использовать нельзя. Образцы хранят в течение 12 ч при 15–25°C в защищенном от света месте. Для более длительного хранения (до 6 мес.) образцы следует замораживать при температуре –20°C. Повторное замораживание/оттаивание образцов не допускается [16].

Измерение концентрации церулоплазмينا возможно в любой клинико-диагностической и биохимической лаборатории при наличии соответствующих наборов реагентов. Определение церулоплазмينا имеет диагностическое значение в первую очередь при наследственном дефиците этого белка, нарушениях обмена меди и железа, при болезнях желудочно-кишечного тракта, воспалительных заболеваниях.

В целом, измерение концентрации факторов воспаления должны проводиться в комплексе с определением других биохимических и иммунологических показателей, выбор которых может диктоваться многими факторами. Результаты таких комплексных анализов имеют большое значение не только для конкретного лечащего врача, но и, будучи обобщенными и опубликованными, могут иметь важное значение для разработки различных специализированных диагностических наборов.

Таким образом, изучение структуры и многочисленных функций БОФ воспаления привело к новым представлениям как о их диагностической ценности, так и участии в возникновении и развитии некоторых патологий. Очевидно, в ближайшие годы измерение концентрации церулоплазмينا будет более широко использоваться как в клинических исследованиях, так и в практической медицине. Включение определения концентрации церулоплазмينا в перечень маркеров ОФО расширит представления о патогенетической значимости ВР при метаболическом синдроме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афашагова М.М., Маржохова М.Ю., Ахохова А.В. Содержание церулоплазмينا в крови больных розовым воспалением // *Фундаментальные исследования*. — 2005. — № 5. — С. 103–104.
2. Белова С.В. Ферментный иммуномодулятор в терапии

- экспериментального аутоиммунного артрита / *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2009. — № 3. — С. 70–73.
3. Бердинских Н.К., Исмаилова И.М., Юдин В.М. Иммуномодулирующая активность экзогенного церулоплазмينا при экспериментальном опухолевом росте // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* — 1992. — Т. 113, № 5. — С. 520–522.
 4. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Чичкова М.А. Острофазные маркеры патологического процесса в прогнозировании характера клинического течения экссудативного перикардита после кардиохирургических вмешательств // *Сов. Медицина: Теория и практика*. — 2004. — № 4. — С. 2–8.
 5. Ващенко В., Ващенко Т. Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 31–44.
 6. Вивчення поширеності Pro12Ala поліморфізму гена ППАР- γ_2 в українській популяції з симптомами метаболічного синдрому / І.П. Кайдашев, Л.О. Куценко, О.А. Шликова, Л.В. Беркало, І.Л. Солохіна // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2008. — № 1 (13). — С. 23–26.
 7. Влияние биосовместимости перфузионного контура на биохимические критерии оценки системного воспалительного ответа / Ю.Г. Матвеев, М.Х. Наджар, А.А. Редкобородая, Д.В. Шумаков, О.П. Шевченко // *Вестн. трансплантологии и искусственных органов*. — 2006. — № 2. — С. 44–47.
 8. Влияние биофлавоноида диквертина на антиоксидантную систему церулоплазмин/трансферрин и перекисное окисление липидов у больных стабильными формами ишемической болезни сердца с дислипидемией / Н.А. Тюкавкина, И.Г. Фомина, О.Л. Белая, Л.М. Байдер, З.В. Куроптева // *Клин. медицина*. — 2006. — № 7. — С. 46–50.
 9. Воробьева А.А., Курочкин А.В., Панов А.А. Концентрация в крови лактоферрина, ферритина и церулоплазмينا при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в период обострения и ремиссии заболевания // *Вестн. новых медицинских технологий*. — 2007. — Т. XIV, № 3. — С. 103–104.
 10. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими ожирением и сахарным диабетом 2-го типа / И.И. Чукаева, Н.В. Орлова, В.А. Алешкин и др. // *Клин. медицина*. — 2008. — № 1. — С. 27–30.
 11. Динамика содержания гликозаминогликанов и активность церулоплазмينا у больных в процессе раннего постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Л.Б. Ким, А.Н. Лайвин, Г.А. Березовская, Л.П. Цыба, И.И. Котова, В.Ю. Куликов // *Бюллетень СО РАМН*. — 2003. — № 3 (109). — С. 24–28.
 12. Илюкевич Г., Смирнова Л. Ферропротеины как маркеры системного воспалительного ответа при остром распространенном перитоните / *Весці НАН Беларусі*. — 2002. — № 2. — С. 23–25.
 13. Инфаркт миокарда и воспаление / И.И. Чукаева, О.Т. Богова, И.М. Корочкин, В.А. Алешкин, С.Н. Литвинова // *Журн. Медицина неотложных состояний*. — 2007. — № 4 (11). — С. 27–32.
 14. Исследование физиологических функций церулоплазмينا человека. Влияние церулоплазмينا на иммунциты в норме и при патологии / О.Ф. Сенюк, О.В. Скоробогатько, П.Д. Тарасенко, В.В. Ромашко, Л.А. Журавец, Л.В. Задорожная, А.И. Ярополов // *Биохимия*. — 1994. — Т. 59. — Вып. 10. — С. 1503–1510.

15. Камбочокова З.А. Содержание церулоплазмينا в крови больных пищевыми токсикоинфекциями // Совр. наукоемкие технологии. — 2005. — № 4. — С. 92–93.
16. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. — Мн.: Беларусь, 2000. — Т. 2. — 463 с.
17. Медведский М.А., Захарова Е.Т., Шавловский М.М. Церулоплазмин: влияние на функции нейтрофилов, пролиферацию лимфоцитов и продукцию цитокинов мононуклеарами крови человека *in vitro* // Мед. иммунология. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 128–129.
18. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. — СПб.: Наука, 2001. — 423 с.
19. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец, Б.И. Минченко, И.С. Белокопытова // Кардиология. — 2009. — № 9. — С. 59–65.
20. Реконструирование пути межклеточного переноса пептидной части молекулы церулоплазмينا в организме млекопитающих / Л. В. Пучкова, Л.К. Сасина, Т.Д. Алейникова, Е.Т. Захарова, В.С. Гайцхоки // Биохимия. — 1997. — Т. 62, № 7. — С. 817–825.
21. Роль церулоплазмينا при развитии неопластических процессов / Т.П. Вавилова, Ю.Н. Гусарова, О.В. Королева, А.Е. Медведев // Биомед. химия. — 2005. — Т. 51. — Вып. 3. — С. 263–275.
22. Сабанчиева Ж.Х. Активность церулоплазмينا в сыворотке крови у больных ВИЧ-инфекцией // Фундаментальные исследования. — 2004. — № 5. — С. 128–129.
23. Сумная Д.Б., Кучин Д.Г. Роль металлопротеидов (ферритина и церулоплазмينا) в диагностике менингита в остром периоде черепно-мозговой и черепно-лицевой травмы // Нейроиммунология. — 2005. — № 3. — С. 12–13.
24. Тарасов Н.И., Волчегорский И.А., Васильев А.Ю. Динамика содержания перекисленных липидов и церулоплазмينا в сыворотке крови больных с неосложненным и осложненным послеоперационным периодом трансуретральной электрорезекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Урология. — 2001. — № 1. — С. 16–18.
25. Ферритин и другие белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца / А.Д. Парамонов, С.В. Моисеев, В.И. Фомин, М.В. Копелева, Л.И. Станкевич, А.И. Мартынов, Н.А. Мухин // Клин. медицина. — 2005. — № 2. — С. 25–29.
26. Фомин В.В., Козловская Л. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике // Журн. доказательной медицины для практикующих врачей. — 2003. — Т. 5, № 5. — С. 27–30.
27. Хирургические инфекции: руководство / Под. ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.Л. Шляпникова. — Спб.: Питер, 2003. — 864 с. — Серия “Спутник врача”.
28. Шварц В. Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа // Терапевт. архив. — 2009. — № 6 — С. 74–80.
29. Шевченко О.П., Орлова О.В. Клинико-диагностическое значение церулоплазмينا (лекция) // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — № 7. — С. 23–33.
30. Шевченко О.П., Орлова О.В., Шевченко А.О. Церулоплазмин. — М., 2005. — 405 с.
31. Al-Delaimy W.K., Jansen E.H. Reliability of iron status, blood lipids, oxidative stress. Vitamin D, C-reactive protein and fructosamine in two Dutch cohorts // Biomarkers. — 2006. — Vol. 11 (4). — P. 370–382.
32. Characterisation of the copper uptake mechanism and isolation of the ceruloplasmin reseptor/copper transporter in human placental vesicles / M. Hilton, D.C. Spenser, P. Ross, A. Ramsey, H.J. McArdle // BBA. — 1995. — Vol. 245, № 2. — P. 153–160.
33. Chrichton R.R. Inorganic biochemistry of iron metabolism. Ellis Horwood series in inorganic chemistry. — 1991. — 259 p.
34. Culotta V.C., Gitlin J.D. Disorders of copper transport / Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. — Vol. II. New York: McGraw-Hill (7th ed.), 2001. — P. 3105–3126.
35. Fine structure of human ceruloplasmin gene / M. Diamon, K. Yamatani, M. Igarashi, N. Fukase, T. Kawanami, T. Kato, M. Tominaga, H. Sasaki // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — № 208. — P. 1028–1035.
36. Gitlin J.D. Transcriptional regulation of ceruloplasmin gene expression during inflammation // J. Biol. Chem. — 1988. — № 263. — P. 6821–6827.
37. Inhibition of the acute-phase response in vivo by anti-gp 130 monoclonal antibodies / P. Harrison, T. Downs, P. Friese, R. Wolf, J. George, S. Burstein // Brit. J. Hematol. — 1996. — Vol. 95. — № 3. — P. 443–451.
38. Isolation and partial characterisation of molecular forms of ceruloplasmin from human bile / I.A. Verbina, L.V. Puchkova, V. S. Gaitskhoki, S.A. Neifakh // FEBS Lett. — 1992. — Vol. 298, № 2, 3. — P. 105–108.
39. Kawai T. Inflammatory markers, especially the mechanism of increased CRP // Rinsho Biori. — 2000. — Vol. 48 (8). — P. 719–721.
40. Lindley P.F. An X-ray structural study of human ceruloplasmin in relation to ferroxidase activity // J. Biol. Chem. — 1997. — № 2. — P. 454–463.
41. Local and systemic insuline resistance resulting from hepatic activation of LKK and NF-kB / D. Cai, M. Yuan, D. Frantz, P.A. Melendez, L. Hansen, J. Lee, S.E. Shoelson // Nat. med. — 2005. — Vol. 11. — P. 183–190.
42. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin / C.A. Curat, V. Wegner, C. Sengenès, A. Miranville, C. Tonus, R. Busse, A. Bouloumie // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P. 744–747.
43. Magdoff-Fairchild B., Lovell F.M., Low B.W. An X-ray crystallographic study of ceruloplasmin. Determination of molecular weight // J. Biol. Chem. — 1969. — Vol. 244. — P. 3497–3499.
44. MMDB: Entrez's 3D-structure database / J. Chen, J.B. Anderson, C. DeWeese-Scott et al. // Nucleic Acids Res. — 2003. — Vol. 31, № 1. — P. 474–477.
45. Mukhopadhyay C.K., Ehrenwald E., Fox P.L. Ceruloplasmin enhances smooth muscle cell and endothelial cell mediated low density lipoprotein oxidation by a superoxide dependent mechanism // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 14773–14778.
46. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai, M. Rosenbaum, R.L. Leibel, A.W. Ferrante // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 112. — P. 1769–1808.
47. Obesity, inflammation, and the potential application of pharmacotherapy / M. C. Cave, R. T. Hurt, T. H. Frazier, P. Matheson, N. Garrison, C.J. McClain, S. McClave // Nutr. Clin. Pract. — 2008. — Vol. 23 (1). — P. 16–34.
48. Overexpressed nuclear factor can participate in endogenous C-reactive protein / A. Agrawal, H. Cha-Molstad, D. Samols, I. Kushner // Cardiology Review. — 2002. — Vol. 19. — P. 19–22.
49. Pepys M.B. CRP or not CRP? That is the Question // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — Vol. 25(6). — P. 1091–1094.
50. Perkins D. Integrating cell-signalling pathways with NF-

- kB and IKK function // Nature Reviews Molecular Cell Biology. — 2007. — Vol. 8. — P. 49–62.*
51. *Physical and chemical studies on ceruloplasmin. V. Metabolic studies on sialic acid-free ceruloplasmin in vivo / A.G. Morell, R.A. Irvine, I. Sternlieb, I.H. Scheinberg, G. Ashwell // J. Biol. Chem. — 1968. — Vol. 243, № 1. — P. 155–159.*
 52. *Shoelson S. E., Lee J., Goldfine A. B. Inflammation and insulin resistance / J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 1793–1801.*
 53. *Steensberg A. The role of IL-6 in exercise-induced immune changes and metabolism // Exerc. Immunol. Rev. — 2003. — № 9. — P. 40–47.*
 54. *Synthesis of acute phase proteins in rats with cirrhosis exposed to lipopolysaccharide / S.S. Nielsen, T. Grofte, N. Tygstrup, H. Vilstrup // Comp. Hepatol. — 2006. — Vol. 5. — P. 3.*
 55. *Systemic inflammatory response in elderly patients following hernioplastical operation / G. DiVita, C.R. Balistreri, F. Arcoleo, S. Buscemi, E. Cillari, M. Donati, M. Garofalo, F. Listi, M. P. Grimaldi, R. Patti, G. Candore // Immun. Ageing. — 2006. — Vol. 29. — P. 3:3.*
 56. *The physiopathological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach / G. Floris, R. Medda, A. Padiglia, G. Musci // Biochem. Pharmacol. — 2000. — Vol. 60. — № 12. — P. 1735–1741.*
 57. *Tilg H., Moschen A. R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance // Mol. Med. — 2008. — Vol. 14 (3–4). — P. 222–231.*
 58. *Transactivation of C-reactive protein by IL-6 requires synergistic interactions of enhancer binding protein / A. Agrawal, H. Cha-Molstad, D. Samols, I. Kushner // J. Immunol. — 2001. — Vol. 166. — P. 2378–2384.*
 59. *Transcriptselective translational silencing by gamma interferon is directed by a novel structural element in the ceruloplasmin mRNA 3'untranslated region / P. Sampath, B. Mazumder, V. Seshadri, P. L. Fox // Mol. Cell. Biol. — 2003. — № 23. — P. 1509–1519.*
 60. *Transferrin receptor expression in adenocarcinoma of the lung as a histopathologic indicator of prognosis / K. Kondo, M. Noguchi, K. Mukai, Y. Matsuno, Y. Sato, Y. Shimosato, Y. Monden // Chest. — 1990. — Vol. 97. — P. 1367–1371.*
 61. *Translational silencing of ceruloplasmin requires the essential elements of mRNA circularization: poly(A) tail, poly(A)-binding protein, and eukaryotic translation initiation*

factor 4G / B. Mazumder, V. Seshadri, H. Imataka, N. Sonnenberg, P.L. Fox // Mol. Cell Biol. — 2001. — Vol. 21 (19). — P. 6440–6449.

МІСЦЕ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ СЕРЕД БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ ЯК МАРКЕРА СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ

Л.О. Куценко, І.П. Кайдашев

У статті наведені дані літератури, які характеризують білки-маркери гострофазної реакції запалення. Розглянуто основні біологічні функції церулоплазміна, вивчена його роль як маркера запалення при метаболічному синдромі. Відмічено значення визначення білків гострої фази запалення для моніторингу перебігу хвороби, контролю ефективності лікування. Неспецифічність і висока кореляція концентрації білків гострої фази в крові з важкістю хвороби і його стадією, дозволяє білкам запалення бути більш зручними його маркерами. Вимірювання концентрації церулоплазміна в сироватці чи плазмі крові є загальнодоступним методом дослідження, проведення якого можливе в будь-якій клініко-діагностичній та біохімічній лабораторії.

THE PLACE OF CERULOPLASMIN AMONG THE ACUTE PHASE PROTEINS AS A MARKER OF SYSTEMIC INFLAMMATION

L.O. Kutsenko, I.P. Kaidashev

The paper provides the literature data describing marker proteins of acute phase inflammation reaction. The main biological functions of ceruloplasmin have been specified, its role as a marker of inflammation by metabolic syndrome has been studied. The significance of acute phase inflammation proteins detection for clinical course monitoring and treatment effectiveness control has been observed. Nonspecificity and high correlation of acute phase proteins concentration in blood with the severity of disease and its stage makes inflammation proteins more convenient markers. Measurement of ceruloplasmin concentration in serum or blood plasma is a publicly available method, thus, its performance is possible in any clinicodiagnostic or biochemical laboratory.