

Диагностическое значение активности матричной металлопротеиназы 9 (желатиназы В) при остром коронарном синдроме

А.А. Турна

ФГУЗ «Клиническая больница № 83 ФМБА России», Москва, Россия

Турна А.А. — врач клинической лабораторной диагностики в ФГУЗ «Клиническая больница № 83 Федерального медико-биологического агентства», главный специалист по клинической лабораторной диагностике ФМБА России, кандидат медицинских наук, доцент.

Контактная информация: ФГУЗ «Клиническая больница № 83 ФМБА России», Ореховый бульвар, д. 28, Москва, Россия, 115682. E-mail: turna2605@yandex.ru (Турна Алия Абдурахмановна).

Резюме

Цель исследования — изучение диагностического и прогностического значения активности матричной металлопротеиназы 9 (ММП-9) системы протеолиза и ее взаимосвязь с универсальным ингибитором альфа-2-макроглобулином (А2-МГ) в сыворотке крови больных острым коронарным синдромом (ОКС). **Материалы и методы.** В ходе исследования у 188 пациентов проводилось исследование активности ММП-9 и концентрации А2-МГ. **Результаты и выводы.** Максимальное увеличение активности ММП-9 отмечается в сыворотке крови больных инфарктом миокарда (ИМ) по сравнению с нестабильной стенокардией (НС), контрольной группой. В группе больных ИМ установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем активности ММП-9 и содержанием А2-МГ, что свидетельствует об усилении протеолитических процессов. Существенное снижение концентрации А2-МГ в сыворотке крови больных ИМ способствует развитию локального воспаления в атеросклеротической бляшке (АБ) с последующим ее ослаблением, дестабилизацией и разрывом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, матричная металлопротеиназа 9, альфа-2-макроглобулин.

Diagnostic significance of the matrix metalloproteinase 9 activity (gelatinase B) in acute coronary syndrome

А.А. Tourna

Clinical Hospital № 83, Moscow, Russia

Corresponding author: Clinical Hospital № 83, 28 Orekhovy boulevards, Moscow, Russia, 115682. E-mail: turna2605@yandex.ru (Aliya A. Tourna, MD, PhD, Specialist of Clinical Laboratory Diagnostics at FMBA Russia).

Abstract

Objective. To study the diagnostic and prognostic value of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) proteolysis system and its relationship to universal inhibitor alpha-2-macroglobulin (A2-MG) in serum of patients with acute coronary syndrome (ACS). **Design and methods.** 188 patients were included in the study of the MMP-9 activity and A2-MG level. **Results and conclusions.** The maximum increase in MMP-9 was observed in patients with myocardial infarction (MI) compared to those with unstable angina (UA) and controls. Negative correlation between MMP-9 and A2-MG levels was found in patients with IM, indicating the enhanced proteolysis. Significant reduction of A2-MG serum level in patients with MI contributes to local inflammation in atherosclerotic plaque (AP) with its subsequent weakening, destabilization and rupture.

Key words: acute coronary syndrome, matrix metalloproteinase 9, alpha-2-macroglobulin.

Статья поступила в редакцию: 06.07.10. и принята к печати: 20.08.10.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одна из наиболее острых проблем современной медицины, которая занимает значительный удельный вес в структуре общесоматической патологии. В последние годы распространенность ССЗ существенно увеличилась, особенно среди лиц молодого возраста, вследствие чего их справедливо называют эпидемией XX века. В течение

нескольких десятилетий ССЗ остаются основной причиной смерти населения в индустриально развитых странах, в том числе и в России, где ежегодно умирает около 1 млн. 200 тысяч человек. При этом в России показатели смертности в 2–4 раза выше, чем в западноевропейских странах [1]. Согласно Фрамингемскому исследованию, среди значительного числа факторов риска развития ССЗ важная роль отводится артериальной гипертензии (АГ),

широко распространенной среди взрослого населения России. В соответствии с материалами обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», за последние 10 лет распространенность гипертонической болезни (ГБ) практически не изменилась и составляет 39,5 % [2]. АГ относится к социально-значимым заболеваниям в связи с высоким риском развития таких неблагоприятных исходов, как инсульт, инфаркт миокарда и смерть. При этом поражение миокарда сопровождается активацией протеолитических ферментов, способствующих деструкции экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ) соединительной ткани и последующего появления фиброзной ткани.

Сегодня в системе протеолиза ведется поиск новых быстрых и точных диагностических маркеров острого коронарного синдрома (ОКС) и его основных форм — инфаркта миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардии (НС). Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) рассматривается в качестве основных действующих ферментов системы протеолиза, участвующих в процессах развития воспаления, сердечно-сосудистых, инфекционных, аутоиммунных заболеваний и злокачественной трансформации клеток [3–5]. ММП, имея особенности доменных структур и функций, оказывают воздействие на протеогликановый матрикс, разрушая основное вещество соединительной ткани [6]. Широкое разнообразие, морфологическая сложность и значительное количество функциональных возможностей соединительной ткани способствуют конструктивному участию основных ее элементов в развитии многих видов патологии, в том числе и сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение диагностического и прогностического значения активности ММП-9 системы протеолиза и ее взаимосвязь с универсальным ингибитором альфа-2-макроглобулином (А2-МГ) в сыворотке крови больных ОКС.

Материалы и методы

Материалом исследования послужила сыворотка крови пациентов ОКС, приготовленная стандартным методом в первые часы госпитализации.

Определение активности ММП-9

Данный тест основан на методе твердофазного иммуноферментного анализа. Визуализацию активности ММП осуществляли через определение активности пероксидазы хрена с соблюдением нулевого порядка по цветному продукту. В работе использовались реагенты фирмы «BIOSOURCE» (Бельгия).

Определение концентрации основного ингибитора альфа-2-макроглобулина

Количественное определение А2-МГ выполнялось иммунотурбидиметрическим методом с использованием реагентов фирмы «SENTINEL» (Италия).

Исследования выполнялись на биохимическом анализаторе «Hitachi-902» (Япония) и иммуноферментном анализаторе «E-Liza-Mat-3000» (США — Германия).

Характеристика пациентов

Исследование проведено у 188 пациентов с ОКС, из них 59 (31,4 %) человек с ИМ и 129 (68,6 %) — с НС; 56 (29,8 %) женщин и 132 (70,2 %) мужчины. Средний возраст больных ОКС составил $51,7 \pm 14,6$ года (от 37 до 67 лет). Вариант ОКС установлен в соответствии с рекомендациями Рабочей группы Европейского Кардиологического Общества, руководства Американской коллегии кардиологов и Ассоциации сердца [7–8]. 97 (52,5 %) пациентов с ОКС имели АГ 1–3 степени.

Неоднородность клинических проявлений с ОКС положена в основу формирования групп с ОИМ и НС.

1. Группа больных ИМ включает 59 человек, средний возраст которых составляет $50,3 \pm 13,4$ года, из них 20 (33,9 %) женщин и 39 (66,1 %) мужчин. Крупноочаговый ИМ выявлен у 30 (51,0 %) человек, мелкоочаговый ИМ — у 29 (49,0 %) человек. Сердечная недостаточность установлена у 36 (61,0 %) человек, осложненный вариант ИМ, в основном протекающего с тахикардией в состоянии покоя, выявлен у 12 (20,3 %) человек. В остром периоде (1–2 сутки) основными клиническими проявлениями острой левожелудочковой недостаточности являлись тахикардия, умеренная одышка с частотой дыхания 22 в минуту. АГ 2–3 степени отмечена у 66 (68 %) пациентов с ИМ.

2. Группа больных НС включила 129 человек, средний возраст которых составил $53,0 \pm 15,8$ года, из них 36 (28,0 %) женщин и 93 (72,0 %) мужчины. В клинической картине пациентов с НС преобладали варианты с впервые выявленной прогрессирующей стенокардией напряжения с усилением интенсивности загрудинных болей, уменьшением промежутков между приступами, повышением потребности в нитратах, снижением толерантности к физическим нагрузкам, появлением приступов стенокардии в покое. Степень тяжести по Е. Braunwald (1989) составляла IIА–IIIА. АГ 1–2 степени отмечена у 31 (32 %) пациента с НС.

Согласно критериям включения/исключения в кардиологическую группу не вошли пациенты с постинфарктным кардиосклерозом, повторными ИМ, хронической сердечной недостаточностью, стабильной стенокардией, нарушениями ритма сердца и тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Контрольная группа

В контрольную группу вошли 95 человек без хронической патологии, практически здоровые, средний возраст составил $47,9 \pm 7,0$ лет, из них 51 (53,7 %) женщина и 44 (46,3 %) мужчины. Основные и контрольная группы сопоставимы по полу и возрасту.

Статистические методы

Статистический анализ проведен с помощью непарного t-критерия Стьюдента, коэффициента корреляции Пирсона и U-критерия с использованием функции Фишера. Результаты исследований представлены как среднее $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего. Величина вероятности $p < 0,05$ рассматривалась как статистически значимое различие. Статистическая обработка результатов проведена при помощи программ «Prophet 5.0» и «Excel» из пакета приложений Microsoft Office XP (Microsoft, США).

Результаты и их обсуждение

Исследования последнего десятилетия демонстрируют широкий интерес к изучению активности ММП-9 с диагностической целью в сыворотке и плазме крови при сердечно-сосудистой патологии и ОКС, в частности [9–11]. Основным объектом нашего исследования явилась ММП-9 у пациентов с ОКС, активность которой в сыворотке крови на 69,6 % достоверно превышала значения в контрольной группе (табл. 1).

К сегодняшнему дню установлено, что ММП-9 вырабатывается активизированными макрофагами, гранулоцитами, базофилами, нейтрофилами, гладкомышечными и эндотелиальными клетками под воздействием провоспалительных цитокинов [12].

Известно, что при физиологических условиях активность ММП регулируется универсальным ингибитором А2-МГ и специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Клинические и экспериментальные данные о взаимосвязи уровня ММП с универсальным ингибитором А2-МГ немногочисленны и носят противоречивый характер.

Таблица 1

АКТИВНОСТЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 3-9 И КОНЦЕНТРАЦИЯ АЛЬФА-2-МАКРОГЛОБУЛИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП, М ± m

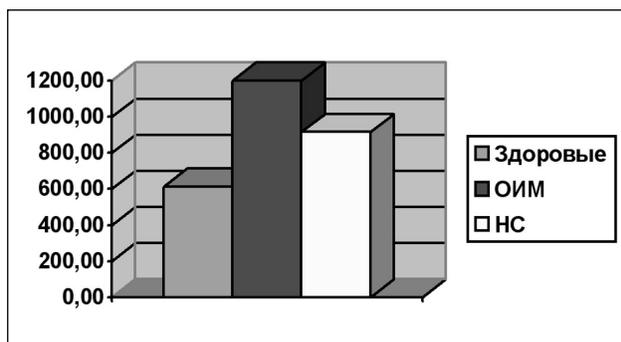
	Здоровые n = 95	ОКС n = 188
ММП-9, нг/мл	613,26 ± 134,41	1040,19 ± 371,80*
А2-МГ, г/л	3,50 ± 0,74	2,69 ± 1,27*

Примечание: ММП — матриксная металлопротеиназа; А2-МГ — альфа-2-макроглобулин; ОКС — острый коронарный синдром; * — $p < 0,05$ — значимость различий по сравнению с группой здоровых лиц.

В проведенном исследовании концентрация А2-МГ в сыворотке больных ОКС на 23,1% ниже ($p < 0,05$), чем в сыворотке крови здоровых лиц (табл. 1). А2-МГ обладает уникальной способностью ингибировать все 4 класса протеиназ: (цистеиновые, аспартатные, сериновые и металлопротеиназы) и поэтому рассматривается в качестве одного из основных универсальных ингибиторов. Поэтому снижение уровня А2-МГ и активация протеолитических ферментов способствуют нерегулируемому расщеплению функционально важных белков, усилению процессов деструкции ЕСМ и повреждению основных систем защиты организма.

Учитывая неоднородность клинических проявлений ОКС, а также сложность постановки диагноза, особенно в случае отсутствия элевации сегмента ST, а также нормальной электрокардиограммы (ЭКГ) при поступлении, сравнительная характеристика активности ММП-9 в сыворотке крови больных ИМ и НС позволит с более высокой точностью установить ее информативность при различных формах ОКС. Определение активности ММП-9 (рис. 1) в сыворотке крови больных ИМ выявило более высокое и достоверное увеличение ее активности на 95,8 %, в то время как у больных НС активность же-

Рисунок 1. Активность желатиназы В в сыворотке крови здоровых и больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией (нг/мл)



Примечание: ОИМ — острый инфаркт миокарда; НС — нестабильная стенокардия; * — $p < 0,05$, значимость различий по сравнению с группой здоровых лиц.

латиназы В в сыворотке крови лишь на 49,3 % выше ($p < 0,05$), чем у здоровых лиц. При этом активность ММП-9 в сыворотке крови больных ИМ на 46,5 % выше ($p < 0,05$), чем в сыворотке крови больных НС.

Можно видеть, что ее увеличение характеризуется различной степенью активности в зависимости от клинических вариантов ОКС. Результаты других исследований при ИМ отмечают кратковременное увеличение активности ММП-9 в 3 раза, причем к третьему дню у ряда пациентов имеет место второй пик подъема активности желатиназы В [9]. Однако в нашем исследовании не отмечается столь высокой активности ММП-9. К сегодняшнему дню стало известно, что ММП-9 функционально оказывает существенное влияние на процессы деструкции внеклеточного матрикса, вызывая повреждение эндотелия, «дестабилизацию» атеросклеротических бляшек (АБ) и активацию тромбоцитарного звена. Считается, что ключевую роль в дестабилизации АБ и развитии ОКС играет именно ММП-9 [13]. Согласно современным данным, механизм разрушения АБ характеризуется локальным воспалением и высокой активностью ММП, воздействующих на коллагеновые волокна «покрышки» АБ, что ведет к ее ослаблению, дестабилизации и, как следствие, к разрыву [14–15]. Эти представления подтверждаются исследованиями на культуре макрофагов из материала, полученного при атерэктомиях, выявившими повышение активности ММП-1, -2, -9 в области плеча и ядра АБ у больных ИБС [16].

Высокая активность ММП-9 в сыворотке крови больных ИМ указывает на то, что с максимальной выраженностью данные процессы протекают у больных ИМ, в то время как при НС ее активность не столь высока и изменения носят обратимый характер. Полученные результаты позволяют предположить, что наличие у пациентов ОИМ отягощенного анамнеза (артериальной гипертонии 1–3 степени тяжести) свидетельствует о высоком риске развития неблагоприятных исходов ОИМ. Поэтому определение активности ММП-9 в сыворотке крови больных ОКС будет иметь не только диагностическое, но и дифференциально-диагностическое значение, при этом не исключается ее информативность и для

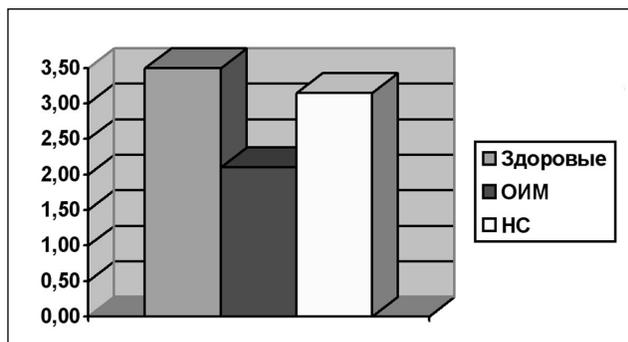
выявления АБ, склонных к разрывам, что требует дальнейших исследований, так как является одной из важных проблем в кардиологической практике.

Таким образом, активность ММП-9 в сыворотке крови больных ОКС — ИМ и НС — характеризуется достоверным увеличением ее активности, по сравнению с сывороткой крови здоровых лиц. Максимальное достоверное увеличение активности ММП-9 выявлено в сыворотке крови больных ИМ. Полученные результаты позволяют предположить, что наличие у пациентов ИМ отягощенного анамнеза (АГ 1–3 степени), рассматривается в качестве высокого риска развития неблагоприятных исходов ИМ.

Нарушение равновесия в системе протеазы/антипротеазы в сторону активации протеолитических процессов ведет к истощению антипротеолитического потенциала и способствует нерегулируемому расщеплению функционально важных белков, повреждению основных систем защиты организма и развитию патологических состояний. Комплекс природных ингибиторов протеиназ, представляет собой основную систему защиты организма от «избыточного» протеолиза.

При этом в сыворотке крови больных ИМ (рис. 2) содержание А2-МГ на 40,0 % ниже ($p < 0,05$), а НС на 10,5 % ниже, по сравнению с сывороткой крови контрольной группы. Концентрация А2-МГ в сыворотке крови больных ИМ на 33,3 % ниже ($p < 0,05$), чем у больных НС.

Рисунок 2. Концентрация альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови здоровых лиц и больных острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией (г/л)



Примечание: А2-МГ — альфа-2-макроглобулин; ОИМ — острый инфаркт миокарда; НС — нестабильная стенокардия; * — $p < 0,05$, значимость различий по сравнению с группой здоровых лиц.

Максимальное снижение содержания А2-МГ в сыворотке крови больных ОИМ, вероятно, объясняется активным его поглощением гепатоцитами, макрофагами и быстрым удалением из сосудистого русла. Процесс инактивации А2-МГ — достаточно сложный и многокомпонентный механизм, в котором установлено сочетанное действие протеиназ, образование комплексов, активных форм кислорода, процессов окисления и гидролиза А2-МГ в неактивную форму i2M [17–18]. По отношению к протеиназам А2-МГ функционирует как «молекулярная западня», взаимодействуя с энзимами, он лишает их протеиназной активности. Взаимодействие А2-МГ с

протеиназами сопровождается и конформационными изменениями молекулы ингибитора с появлением дополнительного гидрофобного сайта связывания, что позволяет А2-МГ участвовать в различных, даже функционально противоположных иммунных реакциях. Предполагается, что в процессе воспаления, конформационные изменения молекулы ингибитора усиливаются, А2-МГ начинает активно участвовать в значительном количестве биохимических реакций, протекающих в организме, и, как следствие, снижается его концентрация, наступает истощение «антипротеолитического потенциала» [19–20].

Процентное выражение увеличения активности ММП-9 и содержания основного ингибитора А2-МГ позволяет наглядно продемонстрировать сравнительную характеристику нарушений в системе протеазы/антипротеазы при ОКС — ИМ и НС (табл. 2). Можно видеть, что в сыворотке крови больных ОКС отмечается повышение активности ММП-9 на 69,6 % и достоверное снижение А2-МГ на 23,1 %, по сравнению с группой контроля. Максимальное увеличение активности ММП-9, как и максимальное снижение А2-МГ, установлено в сыворотке крови больных ИМ. При оценке взаимосвязи между активностью ММП-9 и концентрацией А2-МГ в сыворотке крови больных ОИМ выявлено наличие отрицательной корреляционной связи ($r = -0,4$ $p = 0,05$). В то же время в сыворотке крови больных НС отмечается минимальное увеличение активности ММП-9 и снижение уровня А2-МГ, однако корреляционной связи не выявлено, хотя и в данной группе есть больные АГ. Вероятно, это объясняется низким числом пациентов с отягощенным анамнезом (31 человек) и низкой степенью тяжести заболевания.

Таблица 2
РАЗЛИЧИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (%) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

	Активность ММП-9 (%)	Концентрация А2-МГ (%)
ОКС (n = 188)	69,6	- 23,1
ОИМ (n = 59)	95,8	- 40,0
НС (n = 129)	49,3	- 10,5

Примечание: ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9; А2-МГ — альфа 2-макроглобулин; ОКС — острый коронарный синдром; ОИМ — острый инфаркт миокарда; НС — нестабильная стенокардия. Процент рассчитывался по сравнению с группой здоровых лиц.

Заключение

Таким образом, максимальное увеличение активности ММП-9 отмечается в сыворотке крови больных ИМ, как по сравнению с НС, так и с контрольной группой. Полученные результаты достоверно ассоциируются с наличием ИМ у пациентов с сопутствующей АГ. Достоверное увеличение активности ММП-9 в сыворотке крови больных ИМ, по сравнению с НС, имеет не только диагностическое, но и с высокой долей вероятности дифференциально-диагностическое значение при по-

становке диагноза у пациентов с ОКС. Именно в группе больных ИМ установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем активности ММП-9 и содержанием универсального ингибитора А2-МГ, что характеризует усиление протеолитических процессов. Существенное уменьшение концентрации А2-МГ в сыворотке крови больных ИМ свидетельствует о значительном снижении активности антипротеазной системы («антипротеолитического потенциала»), что способствует развитию локального воспаления в АБ с последующим ее ослаблением, дестабилизацией и разрывом.

Литература

1. Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Журн. медицина. — 2003. — № 2. — С. 10–15.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2008. — № 7, прил. 2. — С. 6–32.
3. Nagase H., Okada Y. Proteinases and matrix degradation // In: Textbook of rheumatology / Ed. by W.N. Kelley, E.D. Harris, S. Ruddy, C.B. Sledge. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1997. — P. 323–341.
4. Tchvetverikov I., Lard L.R., DeGroot J. Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62, № 11. — P. 1094–1099.
5. McKeown S., Richter A.G., O'Kane C. et al. MMP expression and abnormal lung permeability are important determinants of outcome in IPF // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 33, № 1. — P. 77–84.
6. Nishikaku A.S., Ribeiro L.C., Molina R.F. et al. Matrix metalloproteinases with gelatinolytic activity induced by *Paracoccidioides brasiliensis* infection // Int. J. Exp. Pathol. — 2009. — Vol. 90, № 5. — P. 527–537.
7. Task Force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // Eur. Heart. J. — 2002. — Vol. 23, № 23. — P. 1809–1840.
8. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36, № 3. — P. 970–1062.
9. Kai H., Ikeda H., Yasukawa H. et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinase 2 and 9 are elevated in patients with acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 32, № 2. — P. 368–372.
10. Inokubo Y., Hanada H., Ishizaka H. et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome // Am. Heart. J. — 2001. — Vol. 141, № 2. — P. 211–217.
11. Kalela A., Koivu T.A., Sisto T. et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 2002. — Vol. 62, № 5. — P. 337–342.
12. Nagase H., Barrett A.J., Woessner J.F. Nomenclature and glossary of the matrix metalloproteinases // Matrix Suppl. — 1992, № 1. — P. 421–424.
13. Ardans J., Economou A., Martinson J. et al. Oxidised low density and high density lipoproteins regulate the production of matrix metalloproteinases 1 and 9 by activated monocytes // J. Leukoc. Biol. — 2002. — Vol. 71, № 6. — P. 1012–1018.
14. Galis Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W. Increased expression of matrix metalloproteinase and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques // J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 94, № 6. — P. 2493–2503.
15. Loftus I.M., Naylor A.R., Goodall S. et al. Increased matrix MMP9 activity in unstable carotid plaques: a potential role in acute plaque disruption // Stroke. — 2000. — Vol. 31, № 1. — P. 40–47.
16. Davies M.J. Coronary disease: the pathophysiology of acute coronary syndromes // Heart. — 2000. — Vol. 83, № 3. — P. 361–366.
17. Abbink J.J., Kamp A.M., Nieuwenhuys E.J. et al. Predominant role of neutrophils in the inactivation of 2-macroglobulin in arthritic joints // Arthritis Rheum. — 1992. — Vol. 34. — P. 1139–1150.
18. Bonacci G.R., Caceres L.C., Sanchez M.C. et al. Activated alpha(2)-macroglobulin induces cell proliferation and mitogen-activated protein kinase activation by LRP-1 in the J774 macrophage-derived cell line // Arch. Biochem. Biophys. — 2007. — Vol. 460, № 1. — P. 100–106.
19. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Роль альфа-2 макроглобулина при онкологических заболеваниях. (Обзор) // Вопр. онкологии. — 2004. — Т. 50, № 5. — С. 515–519.
20. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г. Универсальный регулятор альфа-2 макроглобулин (Обзор литературы) // Клинич. лаб. диагн. — 2004. — № 11. — С. 18–22.