https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-16-21

Роль α2-макроглобулина при эндогенных увеитах у детей

Л.А. Каргина, Н.Б. Чеснокова, Е.В. Денисова✉, М.А. Храброва, О.В. Безнос

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

***Цель** работы — провести анализ активности альфа-2-макроглобулина (α2-МГ) в слезной жидкости (СЖ), сыворотке крови (СК) и влаге передней камеры (ВПК) детей с увеитом и оценить возможность использования α2-МГ для определения активности и прогноза воспаления. **Материал и методы.** Обследовано 76 детей (135 глаз) с увеитом в возрасте от 3 до 17 лет (в среднем 10,45 ± 3,34 года). Активность α2-МГ исследована в 300 пробах СЖ, 154 пробах СК и 39 пробах ВПК. В динамике α2-МГ исследован в СЖ 56 пациентов и СК 53 пациентов. Активность α2-МГ определяли ферментативным методом с применением специфического субстрата N-бензоил-DL-аргинин-р-нитроанилида (БАПНА). Измерение оптической плотности проводили на многофункциональном фотометре для микропланшет Synergy MX (BioTek, США). **Результаты.** Анализ СЖ, СК, ВПК не выявил связи активности α2-МГ с активностью воспаления и локализацией увеита. Отмечено достоверное снижение активности α2-МГ в СЖ на фоне противовоспалительной терапии ($p = 0,013$). Выявлено достоверное повышение активности α2-МГ в СЖ в дооперационном периоде у детей с выпотом фибрина в переднюю камеру (ПК) глаза в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,022$). Отмечено достоверное снижение активности α2-МГ в СК с увеличением возраста пациентов ($p = 0,025$). Показано, что с возрастанием степени пролиферации происходит рост активности α2-МГ в ВПК ($p = 0,049$). **Заключение.** Повышение активности α2-МГ в СЖ в дооперационном периоде может иметь значение для прогноза фибринообразования в ПК в послеоперационном периоде. α2-МГ в СЖ высокочувствителен к противовоспалительным препаратам, которые вызывают снижение его активности. В СК активность α2-МГ наиболее высока у детей в возрасте 3–6 лет, а затем снижается. В ВПК активность α2-МГ коррелирует со стадией пролиферативного процесса.*

Ключевые слова: увеит; α2-макроглобулин; дети; слезная жидкость; кровь; влага передней камеры; биохимическое исследование
Конфликт интересов: отсутствует.
Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования: Каргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., Храброва М.А., Безнос О.В. Роль α2-макроглобулина при эндогенных увеитах у детей. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (2): 16-21. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-16-21

The role of α2-macroglobulin in endogenous uveitis in children

Ludmila A. Katargina, Natalya B. Chesnokova, Ekaterina V. Denisova✉, Maria A. Khrabrova, Olga V. Beznos

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
deale_2006@inbox.ru

***Purpose:** to analyze the activity of α2-macroglobulin (α2-MG) in the tear, blood serum (BS), and aqueous humour (AH) in children with uveitis, and to assess the possibility of using α2-MG for inflammation activity estimation and prognosis. **Material and methods.** 76 children with uveitis (135 eyes) aged 3 to 17 (ave. 10.45 ± 3.34 years), were tested for the activity of α2-MG (300 tear samples, 154 BS samples, 39 AH samples). The dynamics of α2-MG was assessed in the tear of 56 patients, and in BS of 53 patients. α2-MG activity was determined by the enzymatic method using the specific substrate N-benzoyl-DL-arginine-p-nitroanilide (BAPNA). The optical density was measured using*

 © Каргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., Храброва М.А., Безнос О.В., 2023

a multifunctional photometer for Synergy MX microplates (BioTek, USA). ***Results.*** *No correlation was found between the α2-MG activity and the inflammation activity and localization of uveitis. In contrast, a significant decrease in α2-MG activity was found in the tear after anti-inflammatory therapy (p = 0.013). Also, a significant preoperative α2-MG increase was noted in the tear of children who experienced fibrin effusion into the anterior chamber of the eye in the early postoperative period (p = 0.022) It was shown that α2-MG activity in BS drops significantly as the patients grow up (p = 0.025). As the degree of proliferation increases, the activity of α2-MG in AH also increases (p = 0.049).* ***Conclusion.*** *An increase of α2-MG activity in the tears in the preoperative period may be important for the prognosis of fibrin formation in the anterior chamber during the postoperative period. α2-MG in the tear is highly sensitive to anti-inflammatory drugs, which reduce its activity. In BS the highest activity of α2-MG was revealed at the age of 3–6 years, whereupon it is decreasing. In AH, the activity of α2-MG correlates with the stage of the proliferative process.*

Keywords: uveitis; α2-macroglobulin; children; tear; blood; aqueous humour; biochemical study
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation: Katargina L.A., Chesnokova N.B., Denisova E.V., Khrabrova M.A., Beznos O.V. The role of α2-macroglobulin in endogenous uveitis in children. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (2): 16-21 (In Russ.). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-2-16-21

Эндогенные увеиты являются социально и экономически значимой проблемой детской офтальмологии, что обусловлено тяжестью течения, склонностью к генерализации, быстрому развитию осложнений вследствие вовлечения в воспалительный процесс незрелых структур глаза. Несмотря на современное комплексное лечение, инвалидность наступает в среднем у 30 % детей, а слепота в 10–15 % всех случаев заболевания [1–4].

Нарушения в системе протеолиза являются значимым фактором в патогенезе воспалительных заболеваний. Воспалительный процесс сопровождается инфильтрацией тканей нейтрофилами, при активации и дегрануляции которых происходит выброс во внеклеточное пространство гидролаз и протеиназ с широкой субстратной специфичностью. Одновременно с активацией протеолиза в очаг воспаления из сосудистого русла поступают ингибиторы протеолитических ферментов. Кроме того, усиливается местный синтез антипротеаз. Эти процессы направлены на ограничение зоны воспаления и ослабление самого воспалительного процесса. Поэтому баланс протеолитических ферментов и их ингибиторов является одним из главных факторов, определяющих характер течения и исход воспаления.

Одним из ведущих ингибиторов протеолитических ферментов является высокомолекулярный цинксодержащий белок острой фазы воспаления α2-макроглобулин (α2-МГ). Повышение концентрации α2-МГ сдерживает чрезмерное повышение активности протеаз и предотвращает разрушение нативных белков [5, 6]. α2-МГ является ингибитором протеиназ всех классов, поэтому помимо ограничения активности протеолитических ферментов, разрушающих структурные белки тканей, он контролирует регуляторные протеолитические системы, участвующие в воспалении [5]. Большую роль играет α2-МГ в регуляции иммунной системы, поскольку осуществляет контроль как синтеза компонентов иммунной системы, так и содержания различных цитокинов и факторов роста [7], а в патогенезе увеитов изменения в иммунной системе играют одну из ключевых ролей.

Установлено, что при экспериментальном иммуногенном увеите активность α2-МГ в слезной жидкости (СЖ) и влаге передней камеры (ВПК) коррелирует с выраженностью проявлений воспаления в переднем отрезке глаза [6, 8]. Однако данные об активности α2-МГ в сыворотке крови (СК), ВПК, СЖ у пациентов с увеитом отсутствуют.

ЦЕЛЬ работы — провести анализ активности α2-МГ в СЖ, СК, ВПК у детей с увеитом и рассмотреть возможность использования α2-МГ для оценки активности и прогноза воспаления.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с января по октябрь 2021 г. обследовано 76 пациентов с увеитом (135 больных глаз), 35 мальчиков, 41 девочка в возрасте от 3 до 17 лет (в среднем 10,45 ± 3,34 года). Диагноз был основан на данных анамнеза, офтальмологического и соматического обследований. Для оценки локализации и активности воспалительного процесса использовались критерии, разработанные международной группой по изучению увеитов [9].

Передний увеит диагностирован у 29 пациентов, периферический — у 31, панувеит — у 16. У 17 детей увеит был ассоциирован с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), у 3 — определена герпес-вирусная этиология, у 3 — увеит был ассоциирован с HLA-B27, у одного ребенка — с болезнью Фогта — Коянаги — Харада, у 52 — носил идиопатический характер.

В динамике активность α2-МГ в СЖ исследована у 56 пациентов, в СК — у 53. Всего обследовано 300 проб СЖ (с неактивным увеитом / ремиссией увеита — 106 проб, субактивным/вялотекущим увеитом — 130, активным увеитом / обострением заболевания — 64), 154 пробы СК (активность воспаления оценивали по «худшему» глазу; с неактивным увеитом / ремиссией увеита — 38 проб, субактивным/вялотекущим увеитом — 73, активным увеитом / обострением заболевания — 43) и 39 проб ВПК (с неактивным увеитом / ремиссией увеита — 16 проб, субактивным/вялотекущим увеитом — 23).

Оценка выраженности пролиферативного синдрома осуществлялась по классификации, предложенной в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца [10]. Пролиферация I степени отмечена в 90 глазах, II степени — в 99 глазах, III степени — в 40 глазах.

Все пациенты получали противовоспалительную терапию в зависимости от активности и тяжести воспалительного процесса в виде инстилляций (100 % глаз), периокулярных инъекций (14,3 %), системного применения глюкокортикостероидов (ГКС) (1,6 % пациентов), иммуносупрессивных препаратов (46,7 % пациентов).

Контрольную группу по СЖ составили 8 соматически здоровых детей с допустимой слабой степенью миопии, по СК — 7 соматически здоровых детей, по ВПК — 5 соматически здоровых детей с врожденной катарактой.

СЖ забирали из обоих глаз с помощью полосок стерильной фильтровальной бумаги шириной 5 мм, которые закладывали за нижнее веко на 5 мин. Минимум за 8 ч до взятия слезы пациенты не закапывали лекарственные препараты. Компоненты слезы элюировали физиологическим рас-

твором, элюат центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин, надосадочную часть использовали для исследования. Для определения активности α2-МГ в СК использовали кровь, взятую для биохимического анализа, входящего в стандарт обследования. Забор ВПК (0,1 мл) производили в условиях операционной под наркозом перед началом операции с помощью шприца 2,0 мл и иглы 31G.

Определение активности α2-МГ в СЖ, СК и ВПК проводилось ферментативным методом. Определение активности α2-МГ основано на том, что комплекс α2-МГ с трипсином сохраняет протеолитическую активность по отношению к низкомолекулярным субстратам и на эту активность не влияет ингибитор трипсина из бобов сои. В качестве такого субстрата использован субстрат N-бензоил-DL-аргинин-р-нитроанилид (БАПНА) [11, 12]. Определение оптической плотности образцов проводили на многофункциональном фотометре для микропланшет Synergy MX (BioTek, США). Расчет активности проводили с помощью калибровочной кривой, отражающей зависимость оптической плотности от концентрации окрашенного продукта реакции р-нитроанилина. Активность α2-МГ в СЖ, СК или ВПК выражали в нмоль/мин·мл.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ Analysis ToolPak MS Excel, Statistica. Проверка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. При нормальном распределении показателей результаты представлены в виде: среднее арифметическое (M) ± стандартное квадратическое отклонение (σ), при ненормальном распределении показателей — медиана (Me) (первый квартиль (Q_1), третий квартиль (Q_3)). Парное межгрупповое сравнение при нормальном распределении показателей проводилось по t-тесту Стьюдента, при ненормальном распределении — с использованием U-теста Манна — Уитни. Для сравнения более двух выборок при нормальном распределении показателей использовался дисперсионный анализ ANOVA, при ненормальном распределении — дисперсионный анализ Краскела — Уиллиса. За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Активность α2-МГ в СЖ глаз с увеитом варьировала в широких пределах (от 0,58 до 36,54 нмоль/мин·мл) и составила 4,64 (2,90; 6,74) нмоль/мин·мл, что находилось в пределах значений активности в контрольной группе (от 3,19 до 7,25 нмоль/мин·мл, в среднем 4,95 ± 1,46 нмоль/мин·мл). При этом показатели α2-МГ в СЖ в пределах контрольных значений были в 51 % проб, низкие — в 28 % проб, высокие — в 21 % проб.

Отмечено достоверное снижение α2-МГ в СЖ под влиянием интенсивной ГКС-терапии ($p = 0,013$) (рис. 1). Под интенсивной ГКС-терапией подразумевалось предшествующее субтеноновое введение триамцинолона, парабульбарные инъекции бетаметазона в сроки до 2 нед, проведение субконъюнктивальных и парабульбарных инъекций дексаметазона (от 7 до 30 инъекций) в сроки до 1,5 мес (32,9 % детей), терапия преднизолоном (2,6 % детей). В среднем активность α2-МГ в СЖ до проведения интенсивной ГК-терапии составила 5,22 (5,08; 9,72) нмоль/мин·мл, после — 3,48 (2,90; 4,57) нмоль/мин·мл. В СК и ВПК данная зависимость не выявлена ($p > 0,05$).

Повышенная активность α2-МГ в СЖ — 7,83 (4,21; 11,60) нмоль/мин·мл — определялась в дооперационном периоде у детей с осложненным течением послеоперационного периода (выпот фибрина в ПК глаза после проведения операций по поводу осложненной катаракты (16 глаз), фиброза стекловидного тела (6 глаз)). Данное наблюдение позволяет использовать определение активности α2-МГ в СЖ как предиктор выпота фибрина в передней камере в раннем послеоперационном периоде (рис. 1). В СК и ВПК данная зависимость не выявлена ($p > 0,05$).

Анализ α2-МГ в СЖ при различной степени активности увеита показал, что в активной фазе заболевания уровень 2-МГ варьировал от 0,58 до 12,76 нмоль/мин·мл (4,35 (3,19; 5,58) нмоль/мин·мл), при субактивном/вялотекущем процессе — от 0,58 до 36,54 нмоль/мин·мл (4,64 (2,90; 7,18) нмоль/мин·мл), в неактивной фазе / ремиссии — от 1,16 до 19,72 нмоль/мин·мл (4,35 (2,61; 6,96) нмоль/мин·мл), т. е. по этому показателю группы не отличались между собой и не имели достоверных различий с контролем ($p > 0,05$) (рис. 1).

Связи активности α2-МГ в СЖ с локализацией воспалительного процесса в глазу и возрастом пациентов не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 1). Прослеживается тенденция к увеличению активности α2-МГ при панувеите в сравнении с передним и периферическим увеитами ($p = 0,097$).

Парное сравнение локализации увеита и степени активности также не выявило статистически достоверной связи между этими факторами, $p > 0,05$ (рис. 2).

Парное сравнение локализации воспаления и степени пролиферации также не показало статистически достоверной связи между этими факторами, $p > 0,05$ (рис. 3).

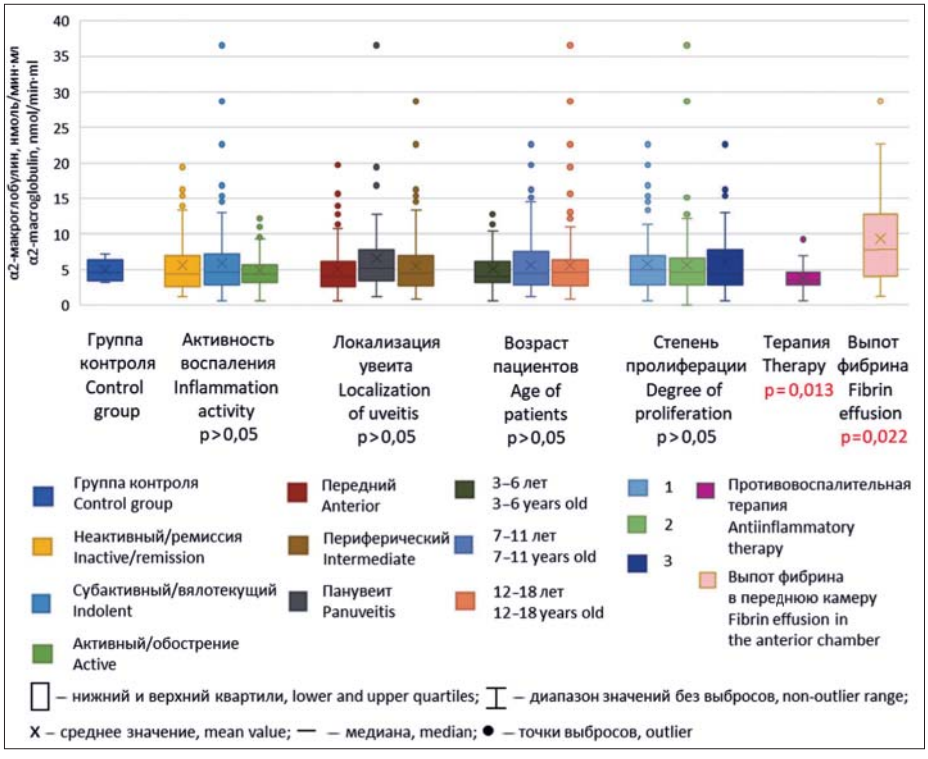

Рис. 1. Активность α2-макроглобулина в слезной жидкости
Fig. 1. Activity of α2-macroglobulin in tears

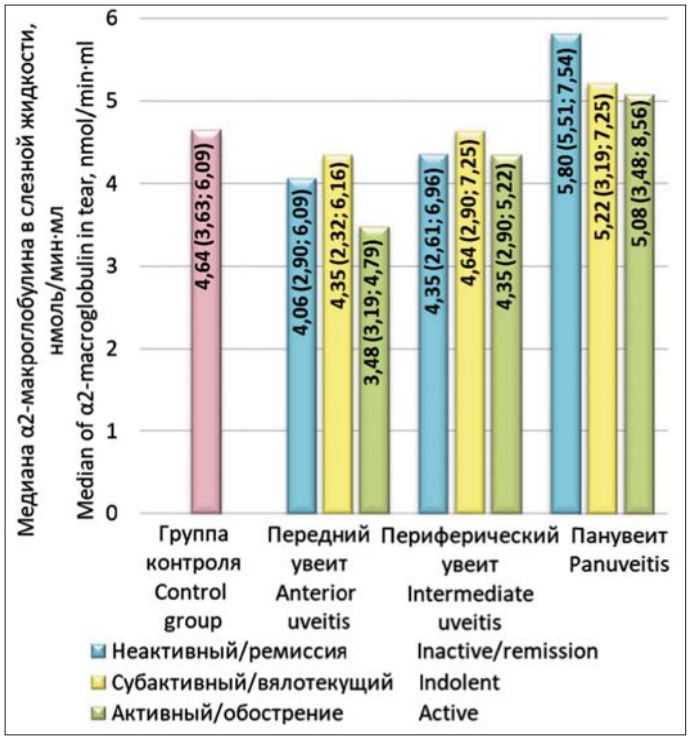

Рис. 2. Активность α2-макроглобулина в слезной жидкости в зависимости от локализации и активности воспаления
Fig. 2. Activity of α2-macroglobulin in tears depending on the localization and activity of inflammation

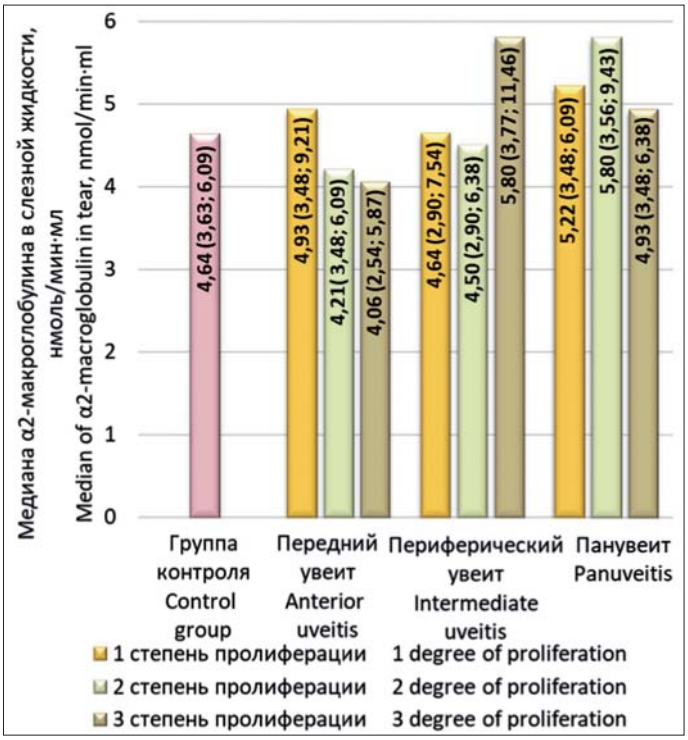

Рис. 3. Активность α2-макроглобулина в слезной жидкости в зависимости от локализации воспаления и степени пролиферации
Fig. 3. Activity of α2-macroglobulin in tears depending on the localization of inflammation and the degree of proliferation

Активность α2-МГ в СК была существенно выше, чем в СЖ, и варьировала от 59 до 193,7 нмоль/мин·мл (в среднем 118,89 ± 25,10 нмоль/мин·мл), что не отличалось от среднего значения активности в контрольной группе по СК (от 102,70 до 147,20 нмоль/мин·мл, в среднем 119,37 ± 14,64 нмоль/мин·мл). Показатели в пределах контрольных значений были в 66 % проб, низкие — в 25 % проб, высокие — в 9 % проб.

Выявлена статистически достоверная связь возраста с активностью α2-МГ в СК (p = 0,025). Отмечено, что с увеличением возраста активность α2-МГ в СК снижается. Так, актвность α2-МГ в СК между первой (3–6 лет) и второй (7–11 лет) возрастными подгруппами отличается на 10,03 нмоль/мин·мл, между второй и третьей (12–18 лет) возрастными подгруппами — на 8,22 нмоль/мин·мл (рис. 4).

Связи активности α2-МГ в СК с клиническими проявлениями увеита не выявлено (p > 0,05) (рис. 4).

Активность α2-МГ в ВПК была существенно ниже, чем в СЖ и СК, и варьировала в широком диапазоне: от 0,08 до 8,00 нмоль/мин·мл (0,35 (0,23; 0,99) нмоль/мин·мл). В контрольной группе активность α2-МГ варьировала от 0,06 до 0,87, составила в среднем 0,48 ± 0,31 нмоль/мин·мл.

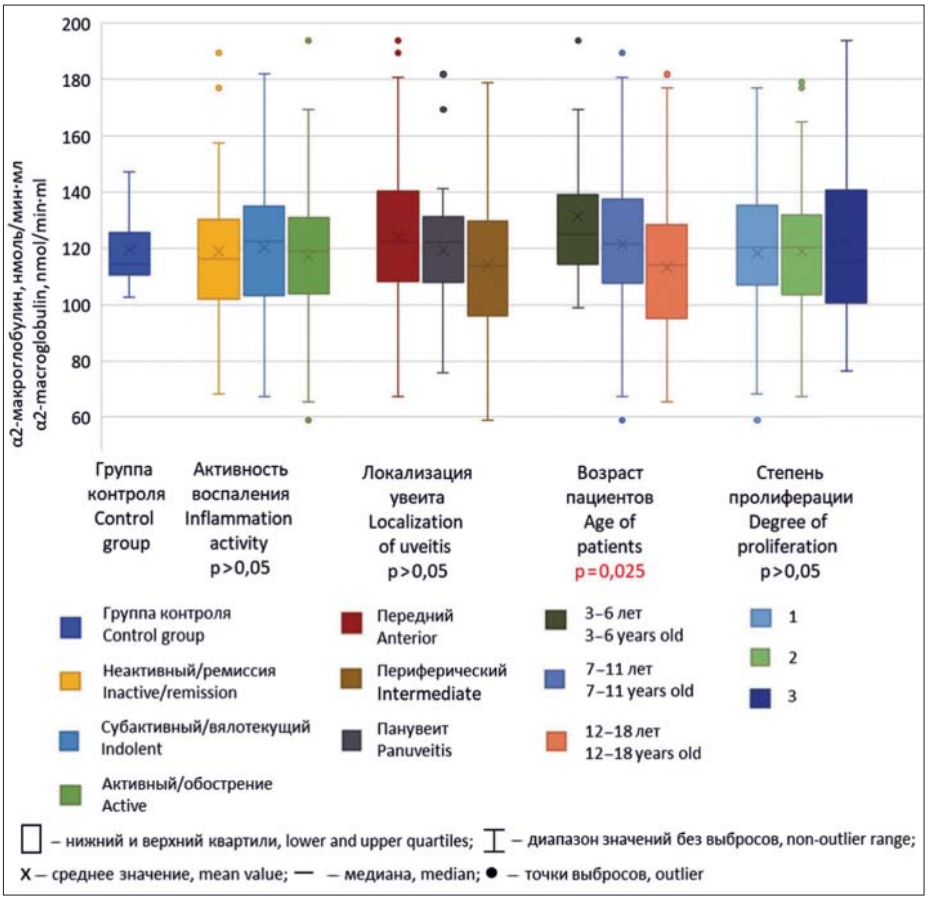

Рис. 4. Активность α2-макроглобулина в сыворотке крови
Fig. 4. Activity of α2-macroglobulin in blood serum

Анализ активности α2-МГ в ВПК показал статистически достоверные различия между группами с разной степенью пролиферации (p = 0,049). Так, при I степени пролиферации активность α2-МГ варьировала от 0,08 до 0,99 нмоль/мин·мл (0,26 (0,12; 0,37) нмоль/мин·мл), при II степени пролиферации — от 0,17 до 0,99 нмоль/мин·мл (0,35 (0,24; 0,49) нмоль/мин·мл), при III — от 0,17 до 8,00 нмоль/мин·мл (0,93 (0,23; 2,96) нмоль/мин·мл). То есть отмечено нарастание активности α2-МГ по мере усиления пролиферации.

Статистически достоверных различий между возрастными группами пациентов при различной локализации воспаления по сравнению с контролем, а также при различной активности воспаления между группами не выявлено (p > 0,05) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеит является третьей по значимости причиной слепоты во всем мире [13]. В последнее время активное внимание уделяется изучению биохимических механизмов патогенеза увеитов. В немногочисленных публикациях обсуждается роль α2-МГ при других офтальмопатологиях, таких как кератоконус, катаракта, глаукома, а также при системных заболеваниях: бронхиальной астме, патологии глоточной миндалины [11, 13–20]. Так, при кератоконусе в роговице определялся пониженный уровень α2-МГ, что было связано со снижением биосинтеза этого ингибитора клетками роговицы или усилением его деградации [15]. При бронхиальной астме показано положительное влияние увеличения активности α2-МГ в мокроте на функцию внешнего дыхания пациентов [18]. При хроническом аденоидите выявлено увеличение уровня α2-МГ в СК у детей в острой фазе воспаления [20].

В работе Y. Bai и соавт. [11] показано, что у взрослых пациентов с глаукомой повышено содержание α2-МГ в ВПК. В нашем исследовании не выявлена связь между активностью α2-МГ и развитием осложненной глаукомы у детей с увеитом. В ВПК нами обнаружено нарастание активности α2-МГ по мере усиления пролиферации.

В настоящее время имеются единичные публикации о роли α2-МГ в течении увеита [6, 21]. F. Zulian и соавт. [21] сообщили о том, что повышение концентрации α2-глобулина в СК представляет собой фактор риска развития и тяжелого течения увеита при олигоартикулярном ювенильном идиопатическом артрите. В проведенном нами исследовании не выявлено статистически достоверной связи между тяжестью течения увеита и активностью α2-МГ в СК. Установлено снижение активности α2-МГ в СК с увеличением возраста детей с увеитом. Известно, что содержание α2-МГ в СК в норме у детей выше, чем у взрослых [22].

В экспериментальном исследовании иммуногенного увеита у кроликов установлено увеличение синтеза α2-МГ в СЖ и в ВПК при воспалении [6].

Регуляция интенсивности протеолитических процессов осуществляется с помощью эндогенных ингибиторов протеиназ. Интенсивное специфическое потребление ингибиторов активированными протеиназами, а также неспецифическое их разрушение вследствие биодеградации и окисления могут привести к снижению антипротеолитического потенциала [23]. Так, некоторое снижение показателей в СЖ при активности воспалительного процесса (p > 0,05) может свидетельствовать о недостаточности ингибирующего эффекта α2-МГ в этот период. Кроме того, снижение активности α2-МГ в СЖ при активном воспалительном процессе, вероятно, обусловлено усилением местной или системной противовоспалительной терапии (p < 0,05).

Выявлено, что повышение α2-МГ в дооперационном периоде в СЖ может иметь прогностическое значение для выраженности фибринообразования в передней камере в раннем послеоперационном периоде. Данное наблюдение может быть связано с более интенсивным ингибированием α2-МГ плазмина, который имеет способность растворять фибрин [24].

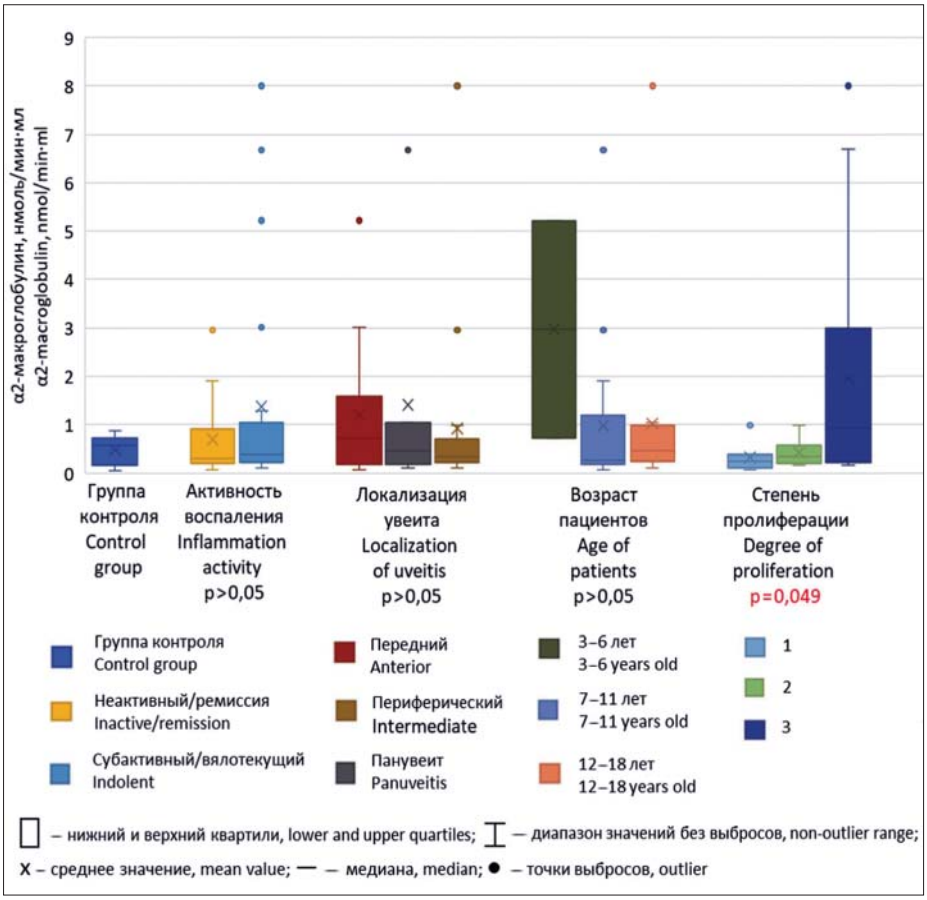

Рис. 5. Активность α2-макроглобулина во влаге передней камеры
Fig. 5. Activity of α2-macroglobulin in the anterior chamber aqueous humour

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что активность α2-МГ в СЖ снижается при проведении активной противовоспалительной терапии. Повышение активности α2-МГ в СЖ в дооперационном периоде может иметь прогностическое значение в отношении выраженности фибринообразования в передней камере в раннем послеоперационном периоде. Выявлено, что с увеличением возраста активность α2-МГ в СК снижается. Активность α2-МГ в ВПК прямо коррелирует со степенью пролиферативного процесса.

Литература/References

1. Катаргина Л.А., Хватова А.В. *Эндогенные увеиты у детей и подростков*. Москва: Медицина; 2000. [Katargina L.A., Khvatova A.V. *Endogenous uveitis in children and adolescents*. Moscow: Meditsina; 2000 (In Russ.)].
2. Zierhut M, Michels H, Stubiger N, et al. Uveitis in Children. *Int Ophthalmol Clin*. 2005; 45(2): 135–56. doi:10.1097/01.iio.0000155903.87679.c2
3. Cunningham ET, Smith JR, Tugal-Tutkun I, Rothova A, Zierhut M. Uveitis in Children and Adolescents. *Ocul Immunol Inflamm*. 2016; 24 (4): 365–71. doi:10.1080/09273948.2016.1204777
4. Wentworth BA, Freitas-Neto CA, Foster CS. Management of pediatric uveitis. *F1000Prime Rep*. 2014; 41 (6): 1–8. doi: 10.12703/P6-41
5. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г. Универсальный регулятор — α2-макроглобулин (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 11: 18–22. [Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M., Levchenko V.G. Universal regulator — α2-macroglobulin (literature review). *Clinical laboratory diagnostics*. 2004; 11: 18–22 (In Russ.)].
6. Бейшенова Г.А., Чеснокова Н.Б., Нероев В.В., Безнос О.В. Роль изменений биохимических показателей в слезе и во влаге передней камеры в патогенезе увеита у кроликов (экспериментальное исследование). В кн: *Актуальные вопросы современной медицины*. Екатеринбург; 2015: 17–20. [Beisenova G.A., Chesnokova N.B., Neroev V.V., Beznos O.V. The role of changes in biochemical parameters in the tear and in the aqueous humour of the anterior chamber in the pathogenesis of uveitis in rabbits (experimental study). In: *Topical issues of modern medicine*. Ekaterinburg; 2015: 17–20 (In Russ.)].
7. Cater JH, Wilson MR, Wyatt AR. Alpha-2-macroglobulin, a hypochlorite-regulated chaperone and immune system modulator. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019; 2019: 5410657. doi: 10.1155/2019/5410657
8 Чеснокова Н.Б., Безнос О.В., Лозинская Н.А., Бейшенова Г.А., Нестерова Т.В. Влияние инстилляций мелатонина на клиническое течение экспериментального увеита и биохимические процессы в слезах и водянистой влаге. *Биомедицинская химия*. 2016; 62 (2): 164–8. [Chesnokova N.B., Beznos O.V., Lozinskaya N.A., Beisenova G.A., Nesterova T.V. The effect of melatonin instillations on the clinical course of experimental uveitis and biochemical processes in tears and aqueous humour. *Biomedical Chemistry*. 2016; 62 (2): 164–8 (In Russ.)]. doi: 10.18097/PBMC20166202164
9. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005; 140 (3): 509–16. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057
10. Петровская М.С., Денисова Е.В., Слепова О.С., Катаргина Л.А. Роль инфекционных факторов в развитии пролиферативного синдрома при эндогенных увеитах у детей. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2012; 2: 28–31. [Petrovskaya M.S., Denisova E.V., Slepova O.S., Katargina L.A. The role of infectious factors in the development of proliferative syndrome in endogenous uveitis in children. *Russian pediatric ophthalmology*. 2012; 2: 28–31 (In Russ.)].
11. Bai Y, Sivori D, Woo SB, et al. During Glaucoma, α2-macroglobulin accumulates in aqueous humor and binds to nerve growth factor, neutralizing neuroprotection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52 (8): 5260–65. doi:10.1167/iovs.10-6691
12. Chuang WH, Liu PC, Hung CY, Lee KK. Purification, characterization and molecular cloning of alpha-2-macroglobulin in Cobia, Rachycentron Canadum. *Fish Shellfish Immunol*. 2014; 41 (2): 346–55. doi: 10.1016/j.fsi.2014.09.016
13. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, et al. The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol*. 2016; 61 (1): 1–17. doi:10.1016/j.survophthal. 2015.07.001
14. Milenkovic I, Birkenmeier G, Wiedemann P, Reichenbach A, Bringmann A. Effect of α2-macroglobulin on retinal glial cell proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243 (8): 811–6. doi:10.1007/s00417-004-1113-6
15. Sawaguchi S, Twining SS, Yue BY, et al. α2-macroglobulin levels in normal human and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35 (12): 4008–14.
16. Schulz MW, Chamberlain CG, McAvoy JW. Inhibition of transforming growth factor-beta-induced cataractous changes in lens explants by ocular media and α2-macroglobulin. *Invest Ophthalmol Visl Sci*. 1996; 37 (8): 1509–19.
17. Shi Z, Rudzinski M, Meerovitch K, et al. α2-macroglobulin is a mediator of retinal ganglion cell death in glaucoma. *J Biol Chem*. 2008; 283 (43): 29156–65. doi: 10.1074/jbc.m802365200
18. Пирогов А.Б., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Макарова Г.А., Ушакова Е.В. Активность альфа-2-макроглобулина у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017; (65): 31–7. [Pirogov A.B., Perelman Yu.M., Prikhodko A.G., Makarova G.A., Ushakova E.V. Activity of alpha-2-macroglobulin in patients with bronchial asthma with cold hyperreactivity of the respiratory tract. *Bulletin of physiology and pathology of respiration*. 2017; (65): 31–7 (In Russ.)]. doi: 10.12737/article_59acae29427229.09098671
19. Зорина В.Н., Трофименко Н.А., Архипова С.В., Зорина Р.М., Зорин Н.А. Комплексы альфа-2-макроглобулина с антителами класса IgG, плазмином и их взаимосвязь с другими факторами гуморального иммунитета при развитии ревматоидного артрита. *Медицинская иммунология*. 2005; 7 (5): 557–62. [Zorina V.N., Trofimenko N.A., Arkhipova S.V., Zorina R.M., Zorin N.A. Complexes of alpha-2-macroglobulin with IgG antibodies, plasmin and their relationship with other factors of humoral immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Medical Immunology*. 2005; 7 (5): 557–62 (In Russ.)].
20. Зорина В.Н., Климова И.И., Вышлова А.С. и др. Некоторые аспекты патогенетических механизмов гипертрофии и воспаления глоточной миндалины у детей. *Медицинская иммунология*. 2010; 12 (4–5): 441–6. [Zorina V.N., Klimova I.I., Vyshlova A.C., et al. Some pathogenetic aspects of hyperthrophy and inflammation of pharyngeal tonsils in children. *Medical Immunology (Russia)*. 2010; 12 (4–5): 441–6 (In Russ.)]. doi:10.15789/1563-0625-2010-4-5-441-446
21. Zulian F, Martini G, Falcini F. Predictors of severe course of uveitis in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2002; 29 (11): 2446–53.
22. Petersen CM. Alpha 2-macroglobulin and pregnancy zone protein. Serum levels, alpha-2-macroglobulin receptors, cellular synthesis and aspect of function in relation immunology. *Dan Med Bull*. 1993; 40 (4): 409–46.
23. Кирпиченок Л.Н. Значение компонентов системы протеолиза в регуляции воспалительных реакций. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2010; 2 (4): 15–23. [Kirpichenok L.N. The importance of the components of the proteolysis system in the regulation of inflammatory reactions. *Medical and biological problems of vital activity*. 2010; 2 (4): 15–23 (in Russ.)].
24. Wiman B, Boman L, Collen D. On the kinetics of the reaction between human antiplasmin and a low-molecular-weight form of plasmin. *Eur. J. Biochem*. 1978; 87 (1): 143–6. doi:10.1111/j.1432-1033.1978.tb12360.x

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина, Н.Б. Чеснокова — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; Е.В. Денисова — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи и финальная подготовка статьи к публикации; М.А. Храброва — обработка данных и их интерпретация, написание текста статьи; О.В. Безнос — обработка данных и их интерпретация.

Author's contribution: L.A. Katargina, N.B. Chesnokova — concept and design of the study, editing of the article; E.V. Denisova — concept and design of the study, writing of the article and its final preparation for publication; M.A. Khrabrova — data collection, processing and interpretation; O.V. Beznos — data processing and interpretation.

Поступила: 18.04.2022. Переработана: 16.05.2022. Принята к печати: 23.05.2022
Originally received: 18.04.2022. Final revision: 16.05.2022. Accepted: 23.05.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора

Чеснокова Наталья Борисовна — д-р биол. наук, профессор, главный специалист отдела патофизиологии и биохимии

Екатерина Валерьевна Денисова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей

Мария Алексеевна Храброва — аспирант отдела патологии глаз у детей

Ольга Валерьевна Безнос — врач клинической и лабораторной диагностики отдела патофизиологии и биохимии

Для контактов: Екатерина Валерьевна Денисова, deale_2006@inbox.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Ludmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director

Natalya B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., professor, principal specialist, department of pathophysiology and biochemistry

Ekaterina V. Denisova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of children's eye pathology

Maria A. Khrabrova — PhD student, department of children's eye pathology

OlgaV. Beznos — doctor of clinical and laboratory diagnostics, department of pathophysiology and biochemistry

Contact information: Ekaterina V. Denisova, deale_2006@inbox.ru