



СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ

Апанасович В.Г.,

кандидат медицинских наук доцент

Резюме

Системная энзимотерапия (СЭТ) представляет собой принципиально новый метод терапевтического воздействия с применением перорально вводимых смесей гидролаз растительного и животного происхождения. Ключевая роль этих комбинаций энзимов заключается в их влиянии на физиологические и биохимические процессы организма. Даны историческая справка, характеристика ферментов, входящих в состав средств СЭТ, описаны механизмы их всасывания и активности.

Ключевые слова: системная энзимотерапия, протеазы, α 2-макроглобулин, цитокины

Введение, история создания

Протеолитические ферменты растительного и животного происхождения, используемые перорально, широко применяются во врачебной практике для лечения различных нарушений пищеварения, абсорбции и расстройств функции поджелудочной железы. Исторически, ферменты поджелудочной железы свиней и крупного рогатого скота являлись предпочтительной формой заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности под-

желудочной железы. Энзимы растительного происхождения, такие как бромелаин из ананаса, также служат эффективным средством улучшения пищеварения, участвуя в распаде белков [1]. Однако, пероральный прием протеолитических ферментных комбинаций, часто дополняемых рутозидом, широко используется в качестве альтернативного или дополнительного лечения различных заболеваний таких как острая и послеоперационная травма, флебит, ревматоидный артрит, остеоартроз, а также в качестве дополнительной терапии при лечении рака [2,3,4,5].

Термины протеолитические ферменты, протеазы или протеиназы часто используются как синонимы, а лечение описывается как системная энзимотерапия, подразумевающая гастринтестинальную абсорбцию и системное воздействия на процессы в организме путем распределения в жидкостях организма. В Соединенных Штатах и Европе на рынке доступны различные продукты протеолитических ферментов. Их маркетинговый статус разный и варьирует от рецептурных лекарственных до безрецептурных или биологических активных добавок. Они продаются как монокомпонентные протеолитические ферментные средства или как комбинации различных протеаз растительного и/или животного происхождения. В продаже некоторых стран имеются комбинации с витаминами и другими добавками, такими как олигомерные проантоцианидины, кверцетин или селен [6].

СЭТ, в соответствии с классическим определением, представляет собой принципиально новый метод терапевтического воздействия с применением перорально вводимых смесей гидролаз растительного и животного происхождения. Ключевая роль этих комбинаций энзимов заключается в их влиянии на физиологические и биохимические процессы организма, а не в улучшении пищеварительного процесса в желудочно-кишечном тракте, по сути, местном воздействии. Важной особенностью этих лекарственных средств является присутствие энзимов с различной специфичностью, что обеспечивает их влияние на различные звенья патологического процесса.

Теоретические основы использования пероральных полиэнзимных смесей разработал профессор Макс Вольф. В дальнейшем, он, совместно с биохимиком Хеленой Бенитез, провел многолетние эксперименты, приведшие к созданию первого лекарственного средства на основе энзимных смесей под названием Вобэнзим (ВоБ-энзим). Датой рождением метода СЭТ можно считать 1959 год, когда было налажено производство этого лекарственного средства. Выдающуюся роль в развитии системной энзимотерапии и обосновании применения метода в различных областях клинической медицины сыграл ученик и соратник М.Вольфа профессор К.Рансбергер [5,6,7,8,9].

Характеристика энзимов, входящих в состав лекарственных средств

В состав препаратов СЭТ входят протеиназы животного и растительного происхождения: папаин – из незрелых плодов папайи и бромелаин – из ананасов [4]. Бромелаин является высокомолекулярным гликопротеидом, в наиболее значительном количестве содержащимся в соке зеленых плодов ананаса. Этот протеолитический энзим по характеру активности напоминает

пепсин и папаин и расщепляет белки до поли- и олигопептидов. Протеолитическая активность бромелаина сохраняется при широком диапазоне рН (3,0-8,0) и существенно отличается от протеаз животного происхождения с незначительным интервалом рН.

Папаин представляет собой монотиоловую цистеиновую протеазу, и по характеру активности является «зеленым» пепсином. Диапазон действия папаина захватывает не только кислые, как у пепсина, а также нейтральные и щелочные значения рН (3,0-12,0 оптимум рН5), при сохранении активности в широком температурном интервале. Папаин расщепляет белки до полипептидов и аминокислот, гидролизует любые пептидные связи, за исключением связей пролина и глютаминовой кислоты с диссоциированной карбоксильной группой. Папаин имеет большую способность к расщеплению белков, по сравнению со многими протеазами животного и бактериального происхождения [10].

Трипсин и химотрипсин являются протеиназами, гидролизующими пептидные связи, отличающиеся друг от друга по месту действия на полипептидную цепь белка. Абсорбционный центр трипсина активно взаимодействует с остатком лизина/аргинина с гидролизом этой пептидной связи. Указанные ферменты в значительном количестве присутствуют во множестве белков, что обеспечивает способность трипсина гидролизировать большое количество белка с образованием мелких пептидов. Химотрипсин расщепляет боковые цепи гидрофобных аминокислот (фенилаланин, триптофан, метионин и др.) до мелких пептидных фрагментов. Эти протеиназы являются энзимами тотального протеолиза и имеют низкую специфичность. Особенно активны трипсин и химотрипсин в отношении денатурированных белков, образующихся в процессе воспаления, из-за доступности их пептидных связей для гидролитического расщепления [4,5].

Панкреатин – лекарственное средство, приготовленное из поджелудочной железы животных, обладает протеолитической, липолитической и глюколитической активностью. В условиях кислой среды желудочного сока происходит частичная инактивация панкреатина и потеря лечебного эффекта.

Амилаза – фермент подвергающий гидролизу гликозидные связи в полисахаридах. Основной функцией фермента является переваривание крахмала и гликогена. Расщепление полисахаридов клеточной стенки определяет бактериостатическое действие амилазы, наиболее выраженное у лизоцима – фермента этого подкласса [4,5].

Наиболее известная и популярная протеолитическая смесь содержит: бромелаин – 225 F.I.P.-Ед., папаин – 90 F.I.P.-Ед., трипсин – 360 F.I.P.-Ед., химотрипсин – 300 F.I.P.-Ед., панкреатин – 345 прот. Евр. Фарм.-Ед., амилаза – 50 F.I.P.-Ед., липаза – 34 F.I.P.-Ед., рутин – 50 мг (F.I.P.-Ед. – единицы Federation International Pharmaceutical, прот. Евр. Фарм. Ед. – протеолитические единицы Европейской Фармакопеи).

Следует отметить, что все компоненты в указанной выше сбалансированной смеси протеолитических ферментов подобраны таким образом, что про-

исходит их взаимное дополнение и усиление фармакологического действия (табл.1).

Таблица 1 – Специфичность действия отдельных энзимов

Энзимы	Отек	Фибринолиз	Расщепление иммунных комплексов	Модуляция рецепторов	Клеточная активность
Растительные					
Бромелаин	+++	+	++	+	+
Папаин	+		+++	++	+
Животные					
Трипсин	++	+++		++	+
Химотрипсин		+++	++	++	+

Включение в состав смеси рутина – флавоноидного гликозида, который добывают из растения *Sophora japonica*, дополняет клинические эффекты энзимов: стабилизирует эндотелий сосудов, препятствует экстравазации, оказывает противовоспалительное действие.

Механизмы действия СЭТ

Механизм системного действия энзимных смесей сложен и определяется следующими фармакологическими эффектами:

— противовоспалительным: оптимизация течения воспалительного процесса, не только его подавления, как при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов;

— фибринолитическим и тромболитическим в сочетании с влиянием на реологические свойства крови, что позволяет существенно ускорить рассасывание гематом;

— противоотечным: профилактика и лечение отека за счет расщепления энзимами экстравазально выделенных белков и пептидов, снижения их осмотического эффекта; кроме того, лизис микротромбов также способствует элиминации продуктов распада из пораженных тканей);

— аналгетическим, обусловленным, непосредственным расщеплением медиаторов воспаления энзимами, и, вследствие снижения онкотического давления в тканях, уменьшением отека в них и улучшением микроциркуляции;

— иммуномодулирующим: энзимы оказывают регулирующее влияние на иммунную систему, которое нельзя расценивать как иммуноподавляющее или иммуностимулирующее.

Полиэнзимные лекарственные средства для системного воздействия способны повреждать защитные биопленки микробных колоний, повышать концентрацию антибиотиков в тканях за счет улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови [6,11].

Резорбция нативных молекул энзимов происходит путем пиноцитоза (рецептор-опосредованного и в отсутствие специфических рецепторов к молекулам); эндоцитоза через М – клетки кишечника; парацеллюлярной диффузии; персорбции [7].

Краеугольным камнем учения о СЭТ является понимание механизмов всасывания из тонкого кишечника нативных энзимов с их сложной макромолекулярной структурой и сохранения ферментной активности в крови [7]. Длительное время предметом дискуссии оставался вопрос о возможности резорбции крупных белковых молекул из кишечника [12]. В связи этим проведены исследования с использованием различных методов определения присутствия неизмененных энзимов в циркулирующей крови [5,6,7,9].

При исследовании Вобэнзима активный меченный С-14 (максимальная концентрация в крови через 45-120 мин) определялся в 86% в макромолекулах, молекулярная масса которых соответствовала гидролазам лекарственного средства (Menze J. et al., 1990). Исследования кишечного всасывания гидролаз, меченных I-125 и I-131 показали, что величина абсорбции высокая и не зависит от величины молекул (White R. et al., 1988, Seifert J. et al., 1990). Присутствие большого количества энзимов, меченных Н-3, в плазме крови, моче, внутренних органах и ткани скелетной мускулатуры при введении Вобэнзима обнаружили Steffen C. et al., 1979. В случае оценки всасывания бромелаина с плацебо контролем выявили сохранение молекулярной массы и каталитической активности (Gardner M., Steffens K.-J., 1995). Трипсин и бромелаин (ELISA- и Western-blot-методы) при исследовании сохраняли гидролитическую активность в крови (Roots I., 1996) [13].

Применение иммунохимических радиоизотопных технологий не позволило получить однозначных результатов. Основной недостаток применения меченных энзимов для изучения их активности в циркулирующей крови заключается в сложности дифференциации активных ферментов с одной стороны и продуктов распада белка-энзима и других веществ, присоединивших метку после ее освобождения с другой. Известно, что из-за возможного разрушения меченных радиоактивным йодом протеиназ в кишечнике и крови, образуется йод и свободный фермент или его фрагмент.

Иммуноферментные высокочувствительные методы позволяют обнаружить иммунореактивный белок или его осколок, но не специфическую активность энзима. Кроме того, ингибиторы протеаз крови прикрывают иммунногенные детерминанты энзимов, что приводит к невозможности обнаружения их антителами. Веремеенко К.Н. и соавторы считают, что наиболее убедительным подтверждением резорбции ферментов из кишечника является выявление их специфической активности в крови после перорального приема. Результаты проведенных многочисленных исследований с применением белковых и синтетических субстратов свидетельствовали о трудности выявления в циркулирующей крови измеримых количеств ферментов после их перорального введения из-за малой чувствительности используемых методов.

В связи с этим был разработан высокочувствительный способ определения активности полиэнзимных лекарственных средств в крови. Предложены методы с использованием протамин сульфата и специфического хромогенного субстрата для растительных цистеиновых протеиназ – N-Сукц-Лей-

Лей-Цис(Бенз)-пара-нитроанилида, которые позволили определить минимальные, нанограммовые, количества трипсина, бромелаина и папаина, а также их полиэнзимные смеси в циркулирующей крови [14]. Эксперименты были выполнены на кроликах, которым внутрижелудочно вводили флогэнзим, содержащий трипсин и бромелаин и вобо-мугос Е, содержащий трипсин, химотрипсин и папаин.

В результате получены доказательства того, что через 2-3 часа после внутрижелудочного введения флогэнзима и вобэ-мугоса Е в циркулирующей крови определяется специфическая активность, присущая трипсину, бромелаину, папаину. Исследования пациентов, получавших флогэнзим per os, показали аналогичные данные. Результаты убедительно доказали резорбцию вводимых пероральных ферментов из кишечника в кровь.

Согласно современным представлениям, макромолекулы энзимов резорбируются из кишечника в кровь связываются с некоторыми белками плазмы, в первую очередь, $\alpha 1$ -антитрипсином и $\alpha 2$ -макроглобулином, ингибиторами протеаз, что обеспечивает снижение антигенных свойств энзимов, а также замедляет скорость распада и экскрецию с мочой и желчью. Комплекс «протеаза – антипротеаза» маскирует структуру энзимов от распознавания иммунной системой, что позволяет беспрепятственно доставлять ферменты по кровеносному руслу.

В результате взаимодействия с протеиназами, так называемая, «медленная» (нативная) форма $\alpha 2$ -М превращается в «быструю», с более компактной структурой по сравнению с нативной. К тому же энзим в активном комплексе приобретает ряд новых свойств, не присущих нативному энзиму [6], включающих:

— появление ограниченной специфичности – возможности расщеплять низкомолекулярные и не влиять на большинство высокомолекулярных субстратов;

— сохранение каталитической активности энзимов в комплексе без необратимой инактивации энзимов, в отличие от свободного;

— отсутствие усиления влияния связанной с $\alpha 2$ -М протеиназы, не активизируемой другими ингибиторами протеаз;

— маскирование антипротезой антигенных свойств детерминант энзимов, которые не распознаются компонентами иммунной системы и не проявляют антигенных свойств.

В комплексе с $\alpha 2$ -М протеолитические энзимы транспортируются в органы и ткани, где оказывают лечебное действие, которое реализуется через влияние на воспалительный процесс, иммунитет, сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз.

Активированная протеиназой форма $\alpha 2$ -М играет важнейшую роль в реализации системного действия энзимных смесей. Терапевтический эффект энзимных смесей осуществляется двумя путями – прямым и опосредованным [15,16]. Прямое действие проявляется посредством расщепления низкомолекулярных пептидов с кининоподобным действием (брадикинин, дейкокини-

ны, интерлейкин 1) – важнейших регуляторов воспалительных реакций. Инактивация этих вазоактивных пептидов в очаге воспаления является одним из механизмов противовоспалительного и противоотечного действия.

Важно подчеркнуть, что протеиназы, введенные перорально, не могут непосредственно расщеплять гистамин, серотонин, так как они не пептидной природы, поэтому прямое действие на них протеиназ исключается. Терапевтический эффект препаратов СЭТ может осуществляться опосредованным путем в виде взаимодействия активной формы α_2 -М с клетками, имеющими на мембранах специфические рецепторы белковой природы.

В настоящее время известны характеристики двух рецепторов. Первый рецептор эндоцитозного типа локализован на макрофагах, фибробластах, гепатоцитах, гладкомышечных клетках и является одновременно рецептором связывания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Возбуждение этого рецептора приводит к эндоцитозу связанной с α_2 -М протеиназы и, возможно, к освобождению протеиназ, что может увеличивать протеолитический потенциал клетки. Вторым рецептором, сигнальным, связан с протеином G и расположен на моноцитах [7]. Его возбуждение способствует активации фермента аденилатциклазы и образованию циклического аденозинмонофосфата, модификации клеточной поверхности и экспрессии генов.

Экспериментальные исследования доказали, что пероральный прием энзимов сопровождается стимуляцией выработки и изменением свойств α_2 -макроглобулина, имеющих отношение к особенностям его связи с цитокинами [7,12,15,16]. α_2 -М взаимодействует со следующими цитокинами: трансформирующим фактором роста бета 1, бета 2 (TGF), фактором роста нервов (NGFбета), тромбоцитарным фактором роста (PDGF), сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF). Активная форма α_2 -М, взаимодействуя с рецепторами на поверхности клеток, регулирует, по-видимому, скорость синтеза и уровень рецепторов к определенным факторам роста, способствуя, тем самым, удалению или сохранению цитокинов в патологическом очаге.

Особый интерес представляет изучение влияния комплексов протеиназа – α_2 -М на полифункциональный цитокин TGF, влияющий на рост клеток, дифференциацию, восстановление и ремоделирование тканей. Избыточный синтез TGF способствует синтезу внеклеточных матричных белков (фибрина, коллагена, протеогликанов) и пролиферации фибробластов, что может быть причиной фиброза в различных органах – почках, легких, печени. TGF- бета обладает очень высоким сродством к «быстрым» формам α_2 -М. СЭТ снижают чрезмерно повышенную концентрацию TGF- бета в сыворотке и не влияют на его нормальный уровень.

Важно отметить, что рецепторный аппарат клеток-мишеней во многом определяет, вызываемый цитокинами иммунный ответ. Снижение плотности рецепторов на мембране клетки резко снижает или отменяет специфическое действие интерлейкинов [8,12]. Именно способность энзимов подавлять экс-

прессию цитокиновых рецепторов на клетках-мишенях, поддерживая их необходимую концентрацию, является одним из механизмов регуляции, противодействующих формированию эффектов провоспалительных цитокинов на системном уровне [4].

Протеазы способны оказывать многостороннее влияние на ключевые механизмы воспалительного процесса, включая поддержку в физиологической фазе и эффективное сдерживание при превышении уровней защитного механизма.

Одним из важных аспектов механизма действия полиэнзимных лекарственных средств является их роль в синтезе оксида азота. Активная форма а²-М, через активацию NO-синтазы, принимает участие и в образовании этого биологического регулятора клеточных функций и важнейшего фактора цитотоксичности макрофагов. В результате этого повышается NO-зависимая цитотоксичность макрофагов и наблюдается запрограммированная гибель клеток – апоптоз [13].

Доказано повышение фибринолитической активности крови под влиянием полиэнзимных средств, которое, вероятно, реализуется опосредованно путем усиления синтеза и освобождения из эндотелиальных клеток тканевых активаторов плазминогена [7].

Изучением влияния энзимов на течение различных заболеваний занимались группы ученых в различных странах. В 1925 г. Фройнд и Камернер описали снижение концентрации протеолитических энзимов в сыворотке пациентов с онкологическими заболеваниями по сравнению со здоровыми людьми. По их мнению, и согласно результатам опытов *in vitro*, уменьшение содержания энзимов связано с тем, сыворотка онкологических пациентов нейтрализует меньше раковых клеток, чем сыворотка здоровых людей [7].

Карл Штеффен из Вены был первым, кто исследовал действие СЭТ при аутоиммунных заболеваниях. Kunzec и соавт., 1996, доказали, что *in vitro* протеолитические энзимы расщепляют связанные иммунные комплексы (ИК). «Гиперактивные» макрофаги, которые лишились своей способности к фагоцитозу, после энзимотерапии восстанавливали способность фагоцитировать и разрушать ИК. Под влиянием энзимов (Вобнзима) восстанавливалась цитотоксичность натуральных киллеров (НК), сниженная под влиянием ИК [7].

В конце 70-х годов было установлено, что протеазы обладают модулирующим (преимущественно ингибирующим) воздействием на экспрессию адгезивных молекул. Kunzec, 1991, утверждал, что при использовании СЭТ также снижается плотность (экспрессия) большинства адгезивных молекул: CD2, CD5, CD4, CD22, ICAM-1 (CD54), ICAM-2, VCAM, PECAM. Таким образом, энзимы уменьшают содержание ИК, способны влиять на экспрессию адгезивных молекул на поверхности клетки, имеющих большое значение при презентации антигена. Лекарственные средства СЭТ модулируют активность целого ряда провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF-, IL-6,

IL-8 и другие), имеющих ключевое значение в патогенезе ревматических заболеваний [9].

В последние годы проводятся исследования по оценке клинической эффективности СЭТ при различных заболеваниях в травматологии, гинекологии, урологии, офтальмологии и некоторых других.

Безопасность применения и пути введения СЭТ

Средства СЭТ хорошо переносятся, не токсичны, не обладают мутагенным и канцерогенными свойствами. Пероральный прием лекарственных средств СЭТ более удобен и безопасен по сравнению с парентеральным введением ферментов в связи с простотой применения и низким числом побочных эффектов. Кишечнорастворимая форма таблеток обеспечивает доставку энзимов в тонкий кишечник, где происходит их высвобождение и всасывание.

Заключение

Таким образом, протеолитические ферменты, вводимые перорально, могут временно обнаруживаться как неповрежденные высокомолекулярные, физиологически активные белковые молекулы, либо в свободном состоянии (наномолярные концентрации), либо в комплексе с антипротеазами в плазме, лимфе, или поврежденной ткани [6].

Данные фармакокинетических исследований протеаз показывают дозозависимую линейность максимальных уровней в плазме, высокую межиндивидуальную изменчивость, причем концентрации в плазме сопоставимы с собственными протеазами организма, помехи при пероральном введении комбинаций протеаз отсутствуют, а кинетика инвазии и элиминации весьма необычная (медленная скорость абсорбции, быстрое 100% связывание белков с антипротеазами).

Пероральное применение протеаз приводит к повышению протеолитической активности сыворотки и увеличению концентрации соответствующих антипротеаз в плазме. Биологическая активность протеаз, вводимых перорально, определяется их протеолитической активностью в виде свободных протеаз на рецепторах клеточной поверхности (например, рецепторы, активируемые протеазой) или растворимых пептидах/ белках и их активностью в комплексе, образованном с антипротеазами. Комплекс протеолитического фермента и антипротеазы вызывает повышение концентрации антипротеаз в плазме и устранение антипротеазных комплексов и цитокинов. Пероральный прием таблеток с энтеросолюбильным покрытием, содержащих протеолитические ферменты растительного и животного происхождения, может стабилизировать или, возможно, усиливать различные физиологические и иммунологические процессы в том числе у здоровых потребителей [6].

Дальнейшее раскрытие механизмов действия полиэнзимных лекарственных средств для перорального приема позволит патогенетически обосновать расширение их применения в различных областях клинической медицины.

Литература

1. Roxas M. The role of enzyme supplementation in digestive disorders. *Alt Med Rev.* 2008;(13):307-314.
2. Leipner J, Iten F, Saller R. Therapy with proteolytic enzymes in rheumatic disorders. *Bio-drugs.* 2001;(15):779-789.
3. Leipner J, Saller R. Therapy with proteolytic enzymes in oncology. *Drugs.* 2001;15(12):779-789.
4. Вольф М., Рансбергер К. (Wolf M., Ransberger K.) Лечение ферментами. М., «Мир». 1976;240.
5. Gardner MLG, Steffens J. Absorbtion of orally administered enzymes. Springer-Verlag, Berlin, Heidenberg, New York. 1995;96.
6. Lorkowski G. Gastrointestinal absorbtion and biological activities of serine and cysteine proteases of animal and plant origin: review on absorbtion of serine and cysteine proteases. *Int J Pathophysiol Pharmacol.* 2012;4(1):10-27.
7. Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Досенко В.Е, Терзов А.И. Теоретические основы системной энзимотерапии. Системная энзимотерапия. Опыт и перспективы. Под ред. В.И.Кулакова, В.А.Насоновой, В.С.Савельева. СПб.: Интер-Медика. 2004;17-30.
8. Lysiak JJ, Hussaini IM, Webb DJ, et al. Alpha2-macroglobulin as a cytokine carrier to induce nitric oxide synthesis and cause nitric oxide dependent cytotoxicity in the RAW – 264.7 macrophage cell line. *J Biol Chem,* 1995;70(37):21919-21927.
9. Веремеенко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И., Терзов А.И. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии. *Лік справа,* 2000;2:3-11.
10. Кошкин В.М., Минаев С.В., Спесивцев Ю.А., Кнорринг Г.Ю. Полиферментные препараты в хирургической практике. СПб.: Человек. 2004;112.
11. Ткачук В.Н., А.Э.Лукьянов, Н.Ю. Носков. Место системной энзимотерапии в комплексном лечении больных хроническим простатитом. *Врачебное сословие.* 2007;(5):2-7.
12. Стернин Ю.И. Избранные вопросы системной энзимотерапии: Пособие для врачей. Под ред. Чл.-корр. РАМН В.И. Мазурова. СПб.:ИнформМед,;2010;116.
13. Неверов В.А., Стернин Ю.И. Системная энзимотерапия в комплексном лечении повреждений опорно-двигательного аппарата: Учебное пособие для врачей. Изд. второе, доп., перераб. Санкт-Петербург. 2013;56.
14. Досенко В.Е., Веремеенко К.Н., Кизим А.И. Современные представления о механизмах всасывания протеолитических ферментов в желудочно-кишечном тракте. *Пробл Мед.* 1999;(7,8):6-12.
15. Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Досенко В.Е. Альфа2-макроглобулин: структура, физиологическая роль и клиническое значение. *Лаб Диагн.* 2000;(2):3-11.
16. Mitra U.K., Pizzo S.V. Ligation of the alpha2-macroglobulin signaling receptor on macrophages induces synthesis of platelet activating factor. *J Cell Biochem.* 1996;61(1):39-47.