

Експресія і структурно-функціональні зміни -1-кислого глікопротеїну за патологічних станів

Н. І. Стекленьова, А. І. Шевцова, О. З. Бразалук, А. О. Кулініч

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України
Вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, Україна, 49044
kulan.85@mail.ru

Проаналізовано сучасні дані щодо структури і біологічних функцій -1-кислого глікопротеїну. Особливу увагу приділено зміні фукозильованості, сіальованості і розгалуженості гліканів орозомукоїду за гострого і хронічного запалення та онкотрансформації.

Ключові слова: -1-кислий глікопротеїн, глікозильованість, запалення, онкопатологія.

Вступ. Визначення молекулярних механізмів розвитку патологічних станів має не лише теоретичне, а й практичне значення, оскільки є основою високочутливих і специфічних критеріїв діагностики захворювань і пошуку нових лікарських препаратів. На сьогодні відомо, що більшість патологічних станів пов'язана зі змінами синтезу та посттрансляційними модифікаціями окремих білків, які отримали загальну назву – гострофазні білки (ГФБ). Одним із найвідоміших ГФБ є -кислий глікопротеїн (АГП), або орозомукоїд – білок гострої фази запалення усіх ссавців. Незважаючи на численну кількість досліджень, багато питань залишається нез'ясованими, у тому числі що стосується структурно-функціональних змін цього глікопротеїну при захворюваннях.

Метою представленого огляду є узагальнення сучасних літературних даних щодо експресії АГП, особливостей його глікозильовання за умов розвитку патологічних станів та перспектив подальшого дослідження.

Структурна організація АГП. Єдиний поліпептидний ланцюг орозомукоїду складається із 181 амінокислотного залишку і містить два дисульфідних зв'язки між залишками цистеїну: Cys5–Cys147 і Cys72–Cys164. Білкова частина молекули АГП при рН 7,4 містить 15 % -спіралей, 41 % -складчастого шару, 12 % -спіралей та 24 % не-впорядкованих структур. Методами інфрачервоної та Раман-спектроскопії передбачено вторинну і третинну структуру цього білка. Вважають, що він складається з восьми антипаралельних -структур, які формують так званий -циліндр з гідрофобною кишенею у центрі, що бере участь у зв'язуванні лікарських препаратів завдяки присутності трьох залишків триптофану [1]. Ніші та співавт. в експериментах з десіальованим і відновленим АГП показали, що цей ГФБ має природну тенденцію до утворення -спіралей, а дисульфідні зв'язки є проміжною ланкою між -складчастим шаром та -спіральною структурами. Крім того, відсутність залишків гістидину у положенні 172 перешкоджає утворенню -спіралей та взаємодії білка з біомембранами [2].

Особливістю структури АГП є висока глікозилюваність: у його складі знайдено п'ять N-гліканів комплексного типу, які приєднуються до залишків аспарагіну і становлять 41–45 % від загальної молекулярної маси АГП. Орозомукоїд має високий негативний заряд ($pI = 2,7-3,2$), що обумовлюється великою кількістю сіалових кислот (12 %). Молекулярна маса плазматичного АГП, за даними різних авторів, дорівнює від 35–37 до 41–43 кДа і залежить від структури вуглеводного компонента та місця синтезу [3]. Наприклад, АГП, який секретується активованими нейтрофілами, має більшу молекулярну масу за рахунок зростання фукозилюваності його гліканів та наявності полілактозамінних залишків [4].

Методом ізоелектрофокусування десіалованого АГП визначено генетичний поліморфізм цього білка. Поліпептидні варіанти АГП кодуються трьома сусідніми генами: *АГП-А*, *АГП-В*, *АГП-В'*, з яких два перших є ідентичними. Зазначені гени розташовані в локусі q31-q34.1 дев'ятої хромосоми людини і кодують дві молекулярні форми, що відрізняються за 21 із 181 залишку амінокислот, причому *АГП-1* містить чотири, а *АГП-2* – п'ять залишків цистеїну. Невідомо, чи відіграє яку-небудь роль додатковий п'ятий залишок цистеїну Cys149 у формуванні дисульфідного зв'язку у молекулі *АГП-1*. За норми *АГП-1* приблизно в 3 рази переважає кількість *АГП-2* у плазмі крові людини, але існують відомості стосовно відмінностей у співвідношеннях цих ізоформ за різних патологічних станів [5]. Амінокислотна послідовність і розміщення інтронів у трьох генах демонструють близьку подібність АГП з ліпокалінами та часткову його схожість з рецептором епітеліального фактора росту [6].

Синтез та експресія АГП. Орозомукоїд синтезується переважно гепатоцитами, але відомо і про позапечінковий його синтез, у тому числі в осередках пухлинного росту. Нещодавно показано, що АГП може синтезуватися мієлоцитами та секретуватися вторинними гранулами поліморфноядерних нейтрофілів [4].

Синтез і глікозилювання АГП регулюються незалежно цитокинами та глюкокортикоїдами. Індукторами синтезу АГП є ліпополісахарид (ЛПС) грамнегативних бактерій, деякі цитокини (інтерлейкін-

1b, альфа-фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-6) і глюкокортикоїди. Інші цитокини (інтерлейкін-1ra, інтерлейкін-4, інтерлейкін-10 та TGF-), навпаки, пригнічують синтез цього білка [7].

За норми загальний вміст АГП в крові становить в середньому 0,55–1,4 г/л. Концентрація АГП у плазмі крові здорових дорослих людей не залежить від віку, але визначається статтю. У чоловіків рівень орозомукоїду в плазмі крові дещо вищий (0,81 г/л), ніж у жінок (0,67 г/л), причому вміст АГП змінюється у жінок протягом менструального циклу [8, 9]. Фетальний орозомукоїд виявляється у крові плоду на 16-му тижні ембріонального розвитку та постійно зростає зі збільшенням гестаційного віку. У новонароджених концентрація АГП дорівнює 0,25–0,93 г/л, з віком підвищується, досягаючи рівня дорослої людини у 10 місяців [10].

Рівень АГП у плазмі крові зростає у 2–5 разів під час гострофазової відповіді, за умов запалення, травми, хірургічного втручання, малігнізації тощо [11]. Показано підвищення вмісту АГП при ВІЛ-інфекції [12]. Згідно з цим дослідженням, висока концентрація орозомукоїду заважає внутрішньоклітинному накопиченню інгібіторів протеаз *in vitro*. Це дає підставу для припущення стосовно того, що зв'язування зазначених інгібіторів з АГП відіграє велику роль у зменшенні антивірусної активності, хоча сайти їхнього зв'язування у молекулі АГП до сьогодні невідомі.

Останнім часом розвивається новий напрям у вивченні АГП. Доведено, що підвищення його рівня у сечі є раннім маркером дисфункції ендотелію за умов діабетичної нефропатії та кардіальних ускладнень [13]. Вважають, що це є наслідком порушення проангіогенних властивостей даного глікопротеїну [14].

Біологічна роль орозомукоїду. Біологічні функції АГП дуже різноманітні і до кінця не вивчені, зокрема, показано його участь у регуляції імунних реакцій, у захисті від бактерійних інфекцій, у підтримці бар'єра для трансендотеліального транспорту макромолекул і пригніченні апоптозу клітин. Час появи у крові, а також сильний афінитет до основних речовин дозволяють розглядати цей глікопротеїн як імуномодулятор, що зв'язує ендоекзогенні медіатори запалення. Разом з ретинол-

зв'язуючим білком та α -1-мікроглобуліном орозомукоїд належить до родини імунокалінів, підродини ліпокалінів, які модулюють імунні та запальні відповіді. Йому притаманна також здатність захищати організм за умов надмірного продукування цитокінів запалення, зокрема при ендотоксичному шоці [15]. Захисну дію АГП також продемонстровано в експериментах з бактерійним зараженням мишей [16].

Особливо важливе значення мають транспортні властивості АГП. Встановлено, що орозомукоїд здатний зв'язувати та транспортувати близько 300 нейтральних і лужних речовин екзо- і ендогенного походження, причому взаємодія з лікарськими препаратами залежить від генотипу людини [17]. У плазмі крові АГП є основним переносником позитивно заряджених лікарських речовин і містить принаймні три сайти зв'язування: 1) з лікарськими засобами (ліпокалінову «кишеню»), 2) з білками плазми та 3) з рецепторами поверхні клітин. Він зв'язує стероїди (прогестерон, андростандіон і кортизол) та аніонні ліганди (варфарин, фенобарбітал і ретинол), а також серотонін, мелатонін, гістамін і фактор активації тромбоцитів. У вагітних жінок і в новонароджених виявлено послаблення взаємодії АГП з лікарськими засобами, що призводить до вищого, ніж очікувалося, рівня «вільних» фракцій лікарських речовин [6, 11].

Глікозильованість АГП за норми. У крові АГП присутній у вигляді декількох молекулярних форм, ідентичних за первинною послідовністю поліпептидної частини, але різних за біологічною активністю і складом вуглеводних ланцюгів, що обумовлює мікрогетерогенність цього білка. Концентрація і співвідношення глікоформ АГП залежать від віку, фізіологічного стану людини та змінюються під час гострого і хронічного запалення та онкоутворень [8].

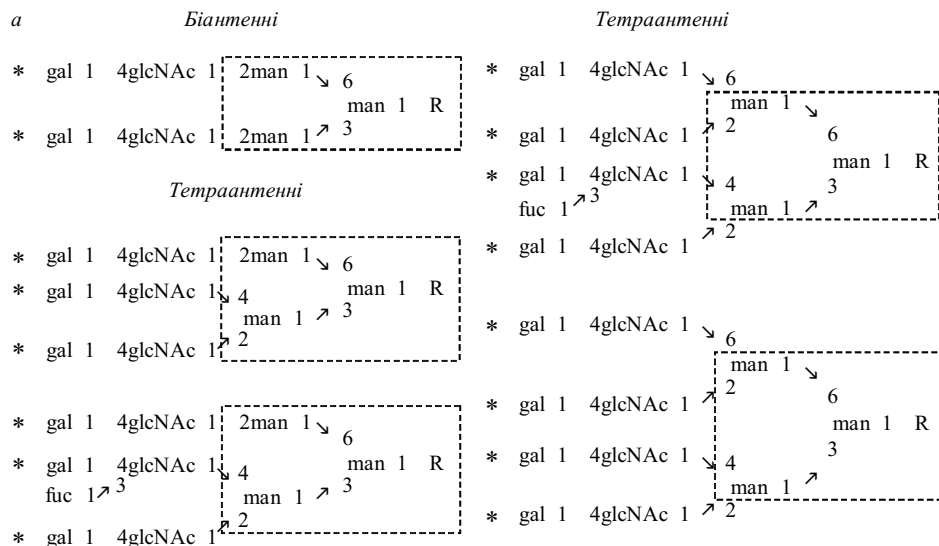
До цього часу описано повні послідовності п'яти десіальованих N-гліканів АГП людини і встановлено місця їхнього прикріплення до поліпептидного ланцюга [18]. N-глікани АГП належать до «складного типу»: містять ланки gal-glcNAc, приєднані до загальної центральної області, яка складається з двох залишків α -манози, одного залишку α -манози і одного залишку хітобіози. Один із за-

лишків α -манози, який зв'язаний із C-3-залишком α -манози, містить антени при C-2 і C-4, тоді як другий – при C-2 і C-6 (рис. 1). Причиною такої асиметрії, найімовірніше, є субстратна специфічність різних N-ацетилглюкозамінілтрансфераз, відповідальних за приєднання протягом збирання ланцюга кожного із залишків N-ацетилглюкозаміну до ланцюга-попередника. Варто зазначити, що у складі АГП не знайдено N-ацетилглюкозаміну з роздільною функцією. Іншою характерною особливістю N-гліканів орозомукоїда виявилася присутність фукози, яка приєднується до залишку N-ацетилглюкозаміну 1-3- або 1-4-зв'язком (рис. 1, б).

П'ять N-гліканів орозомукоїду різняться за ступенем розгалуженості, сіальованості та фукозильованості. Відомо, що за норми синтезується АГП, що містить бі-, три- і тетраантенні N-глікани (рис. 1, а). Сіалові кислоти, які займають термінальне положення у молекулі орозомукоїду, можуть перебувати в двох ізомерних формах: α -2,3-зв'язані залишки сіалових кислот, які найчастіше експресуються на три- і тетраантенних гліканах, та α -2,6-зв'язані залишки, що експресуються на біантенних гліканах. Значне підвищення розгалуженості та сіальованості гліканів орозомукоїду спостерігається упродовж вагітності [9].

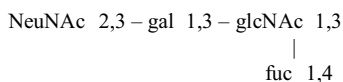
Необхідно підкреслити, що фетальний АГП різко відрізняється від АГП дорослої людини. У ньому виявлено три N-глікани лактозамінного та полілактозамінного типу і три O-глікани, відсутні в АГП з інших тканин [10].

Структурно-функціональні зміни АГП при запаленні. На ранньому етапі гострофазової реакції відмічено значне збільшення кількості глікоформ АГП з біантенними гліканами, яка досягає максимального значення на 2-й день, після чого знижується до контрольного рівня між 15-м і 30-м днем. Гостре запалення викликає також значні зміни у фукозильованості АГП. Кінетика даних змін відрізняється від варіацій вмісту біантенних гліканів. У всіх досліджуваних хворих з тяжкими ускладненнями в результаті опіків та аварій ступінь фукозильованості був підвищеним після виписки з лікарні на 10–30-й день, тоді як вміст біантенних гліканів набував значень норми в межах 9–14 днів після госпіталізації [19].

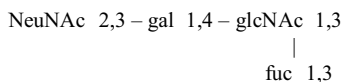


R – galNAc 1 4glcNAc.Asn.

б



Сіалований Льюїс-антиген А



Сіалований Льюїс-антиген Х

Рис. 1. Структурні варіанти N-гліканів 1-кислого глікопротеїну: *а* – бі-, три- і тетраантенні N-глікани; *б* – за присутності фукози, приєднаної до залишку N-ацетилглюкозаміну 1-3- або 1-4-зв'язком. Позначення: gal – галактоза; man – маноза; fuc – фукоза; glcNAc – N-ацетилглюкозамін; * – NeuAc (N-ацетилнейрамінова кислота); Asn – аспарагін

У період гострої фази запалення підвищується кількість як фукозильованих молекул АГП, так і залишків фукози на кожен молекулу згаданого глікопротеїну (рис. 2), що узгоджується з експериментальними даними відносно зміни експресії сіаліл-Льюїс-антигенів (SLe^A та SLe^X) при запаленні. Сіалювані Льюїс-антигени незначно представлені в АГП здорової людини, але рівень їх значно зростає при гострих і хронічних запальних процесах [20]. Вважають, що це пов'язано із збільшенням печінкового синтезу таких глікоформ АГП під впливом запальних цитокінів [21]. АГП може пригнічувати класичний та альтернативний шляхи активації комплексу, причому зростання SLe^X-антигенів у складі АГП значно посилює такі ефекти. Експресія SLe^X протягом гострого запалення впливає на афінність АГП до Е- або Р-селектинів, що, в свою чергу, призводить до збільшення кількості лейкоцитів у місцях запалення [22].

Підвищення вмісту SLe^X-антигенів характерно для три- і тетраантенних гліканів, що корелює з даними про специфічність ферментів глікозилування. Відомо, що 2-6-сіалілтрансфераза має знижену здатність сіалювати N-глікани з три- і тетраантенними структурами у порівнянні з біантенними. Навпаки, 2-3-сіалілтрансфераза та 1-3-фукозилтрансфераза, що відповідають за експресію SLe^X-антигенів, проявляють підвищену спорідненість до більш розгалужених гліканів. Доведено також позитивну кореляцію між рівнем розгалуженості N-гліканів та активністю 1-4-фукозилтрансферази, відповідальної за синтез SLe^A-антигенів [23]. Отже, індуковані запаленням зміни активності згаданих вище ферментів, як і зміни в ступені розгалуженості гліканів, можуть визначати експресію Льюїс-антигенів у складі АГП.

Структурно-функціональні зміни АГП при малігнізації. У таблиці представлено основні на-

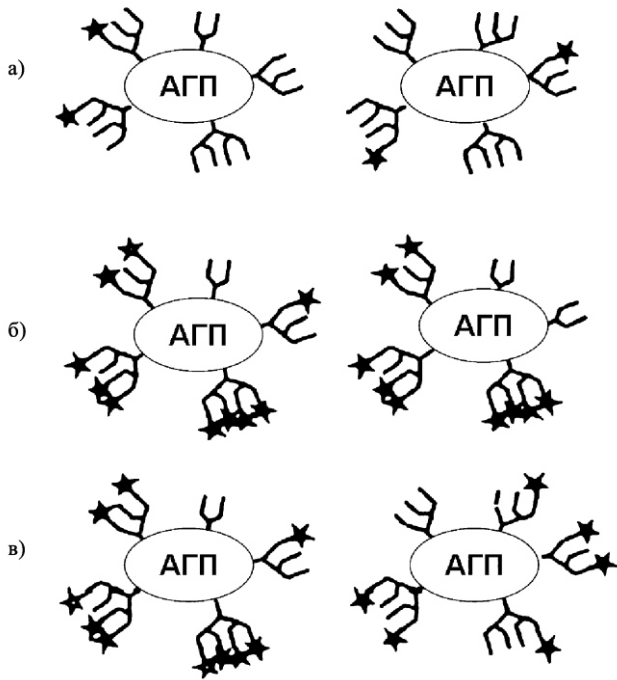


Рис. 2. Глікоформи 1-кислого глікопротеїну, присутні у крові за фізіологічно нормальних умов (а), при гострому (б) та хронічному (в) запаленні [15]. Зірочками позначено фукозу

прями структурних змін АГП за різних патологічних станів, у тому числі і при онкозахворюваннях. Відомо, що пухлинні процеси пов'язані з гіперсекрецією орозомукоїду, але залишається нез'ясованим джерело появи цього білка. Парадоксальною є відсутність змін концентрації АГП в крові при гепатоцелюлярній карциномі, хоча у хворих з активними формами раку легень та шлунково-кишкового тракту його концентрація значно підвищується. Рівень АГП є об'єктивним прогностичним фактором виживання у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень: при концентрації АГП менше за 1,11 г/л термін життя пацієнтів у середньому становить 15,6 місяців, а при концентрації АГП 1,85 г/л і вище – лише 5,5 місяців [35]. Існують експериментальні докази того, що високий рівень АГП активує проліферацію клітин за рахунок зниження ефективності дії інгібітора тирозинкінази [36].

Дані про зміну вуглеводного компонента АГП при онкоутвореннях обмежені дослідженням розгалуженості N-гліканів, їхньої сіалованості та фукозильованості. Характерною ознакою онкозахворювання є зростання вмісту поліантенних гліка-

нів внаслідок підвищення експресії 1,4- та 1,6-розгалужених три- і тетраантенних структур. Подібну закономірність встановлено в наших дослідженнях структури АГП у хворих на лейкемію та при пухлинах панкреатодуоденальної зони [27]. У таких пацієнтів спостерігається значне зниження кількості біантенних гліканів і пропорційне йому підвищення вмісту три- і тетраантенних структур у складі молекул АГП, що циркулюють у крові. Варто зазначити, що при механічних жовтяницях, спричинених онкозахворюваннями, має місце різке падіння вмісту біантенних структур практично до повного їхнього зникнення [34].

Відомо, що пухлинна тканина секретує багато фукозильованих білків, у тому числі таких, що несуть Льюїс-антигени [37]. Підвищення експресії SLe^x- чи SLe^a-антигенів у неопластичних клітинах призводить до їхньої селективної опосередкованої екстравазації і тісно пов'язано з клітинною міграцією і метастазуванням пухлини. «Глибоке» фукозильовання може бути фактором, який перешкоджає адгезії і впливає на формування метастазів. За даними авторів [38], хворі із прогресуючою малігнізацією, у яких АГП містить високофукозильовані три- і тетраантенні вуглеводні ланцюги, протягом тривалого періоду після операції мали несприятливий прогноз на відміну від хворих з відсутністю таких ознак, прогноз для яких виявився сприятливішим.

Зміни експресії і глікозильованості орозомукоїду обумовлюють різноманітність біологічних ефектів, деякі з яких забезпечуються білковою частиною молекули, тоді як інші залежать, головним чином, від її вуглеводної частини.

Групою російських вчених підтверджено імуномодулюючу активність саме гліканових одиниць орозомукоїду [39]. Ними синтезовано псевдо-АГП з аналогічними нативному АГП молекулярною масою і вуглеводними одиницями, пришитими до полімерного носія. Такий напівсинтетичний аналог пригнічує проліферацію лімфоцитів і стимулює продукування протизапальних цитокінів мононуклеарними лейкоцитами периферичної крові так само, як і нативний АГП. Проте це не впливає на антиоксидантну активність та не перешкоджає активації комплементу альтернативним шляхом. Оскі-

Структурні зміни АГП за різних патологічних станів

Захворювання	Рівень АГП	Розгалуженість	Сіальованість	Фукозилізованість	Метод дослідження	Літературне джерело
Астма		Біантенні, поліантенні структури	–	Не змінюється	РЕФ, ПАІЕФ	[24]
Діабет I типу	–	–	–		ПАІЕФ, АОХ	[25]
Ревматоїдний артрит		–	–		ЛЗІФА	[26]
Септичний шок		Біантенні структури			ПАІЕФ	[27]
Опіки		–	–		ЛЗІФА	[28]
Хронічна ниркова недостатність		–	–	–	–	[29]
Рак легень		–	–		ДСН-ЕФ, WB	[30]
Рак товстого кишечника		–			Імуногістохімія, ДСН-ЕФ, WB	[31]
Гепатоклітинна карцинома, цироз печінки	Не змінюється	–			ДСН-ЕФ, ІФА, хроматографічний стрип-тест	[32, 33]
Лейкемії		Біантенні, поліантенні структури	–	–	ПАІЕФ	[27]
Пухлини панкреато-дуоденальної зони		Біантенні, поліантенні структури	–	–	ПАІЕФ	[34]

Примітка. – підвищення; – значне підвищення; РЕФ – ракетний електрофорез; ПАІЕФ – перехресний афінний імуоелектрофорез; АОХ – аніонообмінна хроматографія; ЛЗІФА – лектин-зв'язуючий імуоферментний аналіз; ДСН-ЕФ – електрофорез за присутності додецилсульфату натрію; WB – Вестерн-блот аналіз; ІФА – імуоферментний аналіз.

льки в усіх подібних експериментах використано дози АГП, які відповідають нормі (< 3 мг/мл), автори зробили припущення, що така неспецифічна дія АГП може викликати «втечу» пухлини від імунного нагляду, заважаючи дії імунотерапії.

Таким чином, підвищену експресію α -1 кислого глікопротеїну можна оцінювати як адекватну реакцію організму на будь-який патологічний процес і вважати неспецифічною для пухлинного процесу, однак високий рівень АГП, скоріш за все, пов'язаний з прогресією захворювання. «Тонкі» зміни, а саме: зміни фукозилізованості, сіальованості та розгалуженості АГП є більш чутливим та специфічним показником розвитку патологічного процесу. Подальші дослідження мікрогетерогенності оро-

зомукоїду є перспективним напрямком пошуку специфічних діагностичних маркерів патологічних станів та розробки терапевтичних препаратів із спрямованою імуномодулюючою дією.

N. I. Stekleneva, A. I. Shevtsova, O. Z. Brazaluk, A. O. Kulnich

Expression and structural-functional alterations of α -1-acid glycoprotein at the pathological state

Summary

The review analyzes up-to-date knowledge on structure and biological functions of α -1-acid glycoprotein. A special attention is given to alterations in fucosylation, sialylation and branching of orosomucoid at the acute, chronic inflammation and oncotransformations.

Keywords: α -1-acid glycoprotein, glycosylation, inflammation, oncopathology.

Н. И. Стекленева, А. И. Шевцова, А. З. Бразалук, А. А. Кулинич

Экспрессия и структурно-функциональные изменения α -1-кислого гликопротеина при патологических состояниях

Резюме

Проанализированы современные данные, касающиеся структуры и биологических функций α -1-кислого гликопротеина. Особое внимание уделено изменению фукозилированности, сиалированности и разветвленности гликанов оросомукоида при остром и хроническом воспалении, а также онкотрансформации.

Ключевые слова: α -1-кислый гликопротеин, гликозилированность, воспаление, онкопатология.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

- Kopecky V., Ettrich R., Hofbauerov K., Baumruka V. Structure of human α 1-acid glycoprotein and its high-affinity binding site // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—2003.—**300**, N 1.—P. 41–46.
- Nishi K., Komine Y., Fukunaga N., Maruyama T., Suenaga A., Otagiri M. Involvement of disulfide bonds and histidine 172 in a unique beta-sheet to alpha-helix transition of alpha 1-acid glycoprotein at the biomembrane interface // *Proteins.*—2006.—**63**, N 3.—P. 611–620.
- Fournier T., Medjoubi N. N., Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein // *Biochim. Biophys. Acta.*—2000.—**1482**, N 1–2.—P. 157–171.
- Theilgaard-Monch K., Jacobsen L., Rasmussen T. Highly glycosylated α -acid glycoprotein is synthesized in myelocytes, stored in secondary granules, and released by activated neutrophils // *J. Leukoc. Biol.*—2005.—**78**, N 2.—P. 462–470.
- Nakamura H., Yuasa I., Umetsu K., Nakagawa M., Nanba E., Kimura K. The rearrangement of the human alpha(1)-acid glycoprotein/orosomucoid gene: Evidence for tandemly triplicated genes consisting of two AGP1 and one AGP2 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—2000.—**276**, N 2.—P. 779–784.
- Logdberg L., Wester L. Immunocalins: a lipocalin subfamily that modulates immune and inflammatory responses // *Biochim. Biophys. Acta.*—2000.—**1482**, N 1–2.—P. 284–297.
- Azuma Y., Murata M., Matsumoto K. Alteration of sugar chains on α -acid glycoprotein secreted following cytokine stimulation of HuH-7 cells *in vitro* // *Clin. Chim. Acta.*—2000.—**294**, N 1–2.—P. 93–103.
- Kishino S., Nomura A., Itoh S., Nakagawa T., Takekuma Y., Sugawara M., Furukawa M., Todo S., Miyazaki K. Age- and gender-related differences in carbohydrate concentrations of alpha1-acid glycoprotein variants and the effects of glycoforms on their drug-binding capacities // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*—2002.—**58**, N 9.—P. 621–628.
- Orczyk-Pawliowicz M., Hirnle L., Katnik-Prastowska I. Alterations of N-glycan branching and expression of sialic acid on amniotic fluid alpha-1-acid glycoprotein derived from second and third trimesters of normal and prolonged pregnancies // *Clin. Chim. Acta.*—2006.—**367**, N 1–2.—P. 86–92.
- Stumpe M., Miller C., Morton S., Bell G., Watson G. High-performance liquid chromatography determination of alpha-1-acid glycoprotein in small volumes of plasma from neonates // *J. Chromatogr. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*—2006.—**831**, N 1–2.—P. 81–84.
- Israili Z. H., Dayton P. G. Human α 1-glycoprotein and its interactions with drugs // *Drug Metab. Rev.*—2001.—**33**, N 2.—P. 161–235.
- Boffito M., Katiusha S., Raiteri R. 1-acid glycoprotein levels in human immunodeficiency virus-infected subjects on anti-retroviral regimens // *Am. Soc. Pharmacol. Exp. Therap.*—2002.—**30**, N 7.—P. 859–860.
- Jiang H., Guan G., Zhang R., Liu G., Liu H., Hou X., Cheng J. Increased urinary excretion of orosomucoid is a risk predictor of diabetic nephropathy // *Nephrology (Carlton).*—2009.—**14**, N 3.—P. 332–337.
- Irmak S., Oliveira-Ferrer L., Singer B., Ergun S., Tilki D. Pro-angiogenic properties of orosomucoid (ORM) // *Exp. Cell Res.*—2009.—**315**, N 18.—P. 3201–3209.
- Hochepped T., Berger F. G., Baumann H., Libert C. Alpha(1)-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties // *Cytokine Growth Factor Rev.*—2003.—**14**, N 1.—P. 25–34.
- Shemyakin I. G., Pukhalsky A. L., Stepanshina V. N., Shmarina G. V., Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S. Preventive and therapeutic effects of alpha-acid glycoprotein in mice infected with *B. anthracis* // *Bull. Exp. Biol. Med.*—2005.—**140**, N 4.—P. 439–444.
- Harley J., Roberts R., Joyce P., Mulder R., Luty S., Frampton C., Kennedy M. Orosomucoid influences the response to antidepressants in major depressive disorder // *J. Psychopharm.*—2009.—**10**, N 4.—P. 101–105.
- Nakano M., Higo D., Arai E., Nakagawa T., Kakehi K., Taniguchi N., Kondo A. Capillary electrophoresis-electrospray ionization mass spectrometry for rapid and sensitive N-glycan analysis of glycoproteins as 9-fluorenylmethyl derivatives // *Glycobiology.*—2009.—**19**, N 2.—P. 135–143.
- Higai K., Aoki Y., Azuma Y., Matsumoto K. Glycosylation of site-specific glycans of alpha1-acid glycoprotein and alterations in acute and chronic inflammation // *Biochim. Biophys. Acta.*—2005.—**1725**, N 1.—P. 128–135.
- Lowe J. B. Glycan-dependent leukocyte adhesion and recruitment in inflammation // *Curr. Opin. Cell Biol.*—2003.—**15**, N 5.—P. 531–538.
- Hashimoto S., Asao T., Takahashi J., Yagihashi Y., Nishimura T., Saniabadi A. R., Poland D. C., van Dijk W., Kuwano H., Kochibe N., Yazawa S. Alpha1-acid glycoprotein fucosylation as a marker of carcinoma progression and prognosis // *Cancer.*—2004.—**101**, N 12.—P. 2825–2836.
- Poland D. C., Vallejo J., Niessen W. Activated human PMN synthesize and release a strongly fucosylated glycoform of alpha-1-acid glycoprotein, which is transiently deposited in human myocardial infarction // *J. Leukoc. Biol.*—2005.—**78**, N 2.—P. 453–461.
- Kratz E., Poland D. C., van Dijk W., Katnik-Prastowska I. Alterations of branching and differential expression of sialic acid on alpha-1-acid glycoprotein in human seminal plasma // *Clin. Chim. Acta.*—2003.—**331**, N 1–2.—P. 87–95.
- Van Den Heuvel M., Poland D. C., De Graaff C., Hoefsmit E., Postmus P., Beelen R., Van Dijk W. The degree of branching of the glycans of alpha(1)-acid glycoprotein in asthma. A correlation with lung function and inflammatory parameters // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—2000.—**161**, N 6.—P. 1972–1978.
- Poland D., Schalkwijk G., Stehouwer D. Increased alpha3-fucosylation of alpha 1-acid glycoprotein in Type 1 diabetic

- patients is related to vascular function // *Glycoconj. J.*–2001.–**18**, N 3.–P. 261–268.
26. *Olewicz-Gawlik A., Korczowska-Jacka I., Jacki J., Klama K., Hrycaj P.* Fucosylation of serum alpha1-acid glycoprotein in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab // *Clin. Rheumatol.*–2007.–**26**, N 10.–P. 1679–1684.
 27. *Stekleneva N., Brazaluk O., Lytvyn K., Suremenco M., Shevtsova A.* Content and glycosylation of α -1-acid glycoprotein in acute, chronic viral hepatitis and oncopathology // *Med. Chem.*–2006.–**8**, N 3.–P. 119–121.
 28. *French D., Watson J., McCahill B., Taggart I., Smith K.* A preliminary evaluation of the functional significance of alpha-1-acid glycoprotein glycosylation on wound healing // *Biomed. Chromatogr.*–2002.–**16**, N 6.–P. 412–419.
 29. *Romao J., Haiashi R., Elias M.* Positive acute-phase inflammatory markers in different stages of chronic kidney disease // *Am. J. Nephrol.*–2006.–**26**, N 1.–P. 59–66.
 30. *Chandrasekaran E., Chawda R., Rhodes J., Xia J., Piskorz C., Matta K.* Human lung adenocarcinoma 1,3/4-L-fucosyltransferase displays two molecular forms, high substrate affinity for clustered sialyl LacNAc type 1 units as well as mucin core 2 sialyl LacNAc type 2 unit and novel 1,2-L-fucosylating activity // *Glycobiology.*–2001.–**11**, N 5.–P. 353–363.
 31. *Croce M., Salice C., Lacunza E., Segal-Eiras A.* Alpha 1-acid glycoprotein (AGP): a possible carrier of sialyl lewis X (slewis X) antigen in colorectal carcinoma // *Histol. Histopathol.*–2005.–**20**, N 1.–P. 91–97.
 32. *Song E., Kim K., Kim Y.* Elevation of serum asialo-alpha acid glycoprotein concentration in patients with hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma as measured by antibody-lectin sandwich assay // *Hepatol. Res.*–2003.–**26**, N 4.–P. 311–317.
 33. *Lee E., Kang J., Kim K., Chung T., Kim J., Yoon Y., Lee G., Kwon H., Kim J. W., Kim H., Song E.* Development of a rapid, immunochromatographic strip test for serum asialo α -1-acid glycoprotein in patients with hepatic disease // *J. Immunol. Meth.*–2006.–**308**, N 1–2.–P. 116–123.
 34. *Stekleneva N., Nikolaenko T., Shevtsova A., Brazaluk O., Lytvyn K.* Microheterogeneity of alpha acid glycoprotein in neoplasm and inflammatory processes // *Oncology.*–2007.–**9**, N 2.–P. 101–104.
 35. *Rene B., Olivares R., Berille J., Chaikin P., Vivier N., Hammershaimb L., Rhodes G., Rigas J.* α -acid glycoprotein as an independent predictor for treatment effects and a prognostic factor of survival in patients with non-small cell lung cancer treated with docetaxel // *Clin. Cancer Res.*–2003.–**9**, N 3.–P. 1077–1082.
 36. *Zsila F., Fitos I., Bencze G., Keri G., Orfi L.* Determination of human serum alpha-1-acid glycoprotein and albumin binding of various marketed and preclinical kinase inhibitors // *Curr. Med. Chem.*–2009.–**16**, N 16.–P. 1964–1977.
 37. *Comunale M., Lowman M., Long R., Krakover J., Seeholzer S., Evans A., Hann L., Block M., Mehta S.* Proteomic analysis of serum associated fucosylated glycoproteins in the development of primary hepatocellular carcinoma // *J. Proteome Res.*–2006.–**5**, N 2.–P. 308–315.
 38. *Kossowska B., Ferens-Sieczkowska M., Gancarz R., Passowicz-Muszycska E., Jankowska R.* Fucosylation of serum glycoproteins in lung cancer patients // *Clin. Chem. Lab. Med.*–2005.–**43**, N 4.–P. 361–369.
 39. *Pukhal'skii A. L., Shmarina G. V., Kalashnikova E. A., Shiyana S. D., Kokarovtseva S. N., Pukhal'skaya D. A., Bovin N. V.* Effect of semisynthetic analog of alpha-acid glycoprotein on immunomodulatory and antiinflammatory activity of natural glycoprotein // *Bull. Exp. Biol. Med.*–2000.–**129**, N 5.–P. 480–483.

UDC 577.112.85:616-002.1-036.1:616.006

Received 18.12.08