

А.М. Гнилорыбов

Донецкий государственный
медицинский университет**Ключевые слова:**ревматоидный синовит,
патогенез, молекулы адгезии,
деструкция хряща,
протеолитические энзимы.**ПАТОГЕНЕЗ РЕВМАТОИДНОГО
СИНОВИТА. II. АДГЕЗИЯ
СИНОВИАЛЬНЫХ КЛЕТОК
К СУСТАВНОМУ ХРЯЦУ
И МЕХАНИЗМЫ КОСТНО-
ХРЯЩЕВОЙ ДЕСТРУКЦИИ*****Резюме.** В данном обзоре продолжено рассмотрение патогенетических механизмов ревматоидного синовита. Обсуждаются причины и механизмы адгезии синовиальных фибробластов к костно-хрящевому матриксу. Проанализированы факторы, непосредственно приводящие к деградации хряща и подлежащей костной ткани. Изложены новые подходы к терапии ревматоидного артрита, разрабатываемые на основе полученных результатов.

Прикрепление синовиальных фибробластов к хрящу и кости — один из важнейших моментов патогенеза ревматоидного артрита (РА), специфичный для этого заболевания и отличающий его от артритов другой этиологии. Семейство распознанных молекул адгезии непрерывно увеличивается. Одна из таких молекул — молекула сосудисто-клеточной адгезии-1 (VCAM-1, из класса иммуноглобулинов) — присутствует в выстилающих слоях пролиферирующей синовиальной ткани при РА (Kriegsmann J. et al., 1995a). VCAM-1 в большом количестве экспрессируется на фибробластоподобных клетках синовиальной оболочки у больных РА, в то время как в сосудистой эндотелии синовиальной ткани эта молекула отсутствует. Этим, по-видимому, обусловлена склонность пролиферирующих синовиальных клеток к прикреплению с последующей инвазией суставного хряща.

Продуцируемый синовиальными фибробластами VCAM-1 преимущественно связывается с лимфоцитарным интегрином VLA-4. Очевидно, что существуют и другие молекулы адгезии семейства VCAM, вовлеченные в этот процесс. На лимфоцитах CD8⁺ синовиальной жидкости у больных РА обнаружен гомолог VCAM-связывающего интегрин альфа-4-бета-7 — мукозилловый лимфоцитарный маркер (Jorgensen C. et al., 1994).

По-видимому, именно синовиальные фибробласты являются причиной миграции воспалительных клеток в синовиальную оболочку. С помощью полимеразной цепной реакции обнаружена мРНК многочисленных хемотаксических молекул, продуцируемых этими клетками (Hosaka S. et al., 1994). Лейкотриен В4 (LTB4) и простагландин Е2 (PGE2) усиливают металлопротеиназависимую хемотаксическую активность Т-клеток (Leppert D. et al., 1995), а ингибиторы матриксных металлопротеи-

наз (ММР) подавляют миграцию Т-клеток в матрикс основной мембраны.

Синовиальные макрофаги экспрессируют молекулу межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), которая связывается с интегрином лимфоцитов LFA-1 (van Dinther-Janssen A.C.H.M. et al., 1994). Существует обратная связь, которая поддерживается растворимыми молекулами ICAM-1. Растворимые ICAM-1 ингибируют адгезию лимфоцитов и моноцитов к синовиоцитам (Shingu M. et al., 1994). Этот механизм может быть использован в лечении РА (Haskard D.O., 1995). Введение антител к ICAM приводит к частичной анергии Т-клеток продолжительностью до 5 мес (Davis L.S. et al., 1995).

Адгезия синовиоцитов к хрящу усиливается лигандами на поверхности хондроцитов (Summers K.L. et al., 1995). При остеоартрозе (ОА) выявляют в основном интегрин альфа- ν и альфа- ν -бета-5 — лиганды для фибронектина и витронектина, в то время как на пролиферирующих клетках при РА эти молекулы не определяются (Nikkar L. et al., 1995).

Эндотелиальные молекулы адгезии Е- и Р-селектины могут играть важную роль в аккумуляции лейкоцитов при РА. В работе U.M. Walter, A.C. Issekutz (1997) показана роль этих молекул при адьювантном артрите у крыс. Миграция лейкоцитов в воспаленные суставы или кожу зависит в основном от Р-селектина, а не от Е-селектина. Однако последний способствует миграции в тех случаях, когда Р-селектин не участвует в привлечении лейкоцитов.

Молекулы эндотелиальной клеточной адгезии-1 (ELAM-1) в терминальных сосудах при РА также способствуют переходу лимфоцитов из крови в синовиальную ткань (Kriegsmann J. et al., 1995b). Взаимодействие эндотелия с Т-клетками приводит к нарушению регуляции HLA-DR и активации CD69, тем самым усиливая активность Т-лимфоцитов (Iannone F. et al., 1994). Ингибиторы ангиогенеза снижают количество иммунологически

* Начало обзора см. Український ревматологічний журнал (2000), 1(1): 23–28.

активных клеток, мигрирующих в синовиальную оболочку (Peacock D.J. et al., 1995).

Достижение терапевтического эффекта возможно за счет подавления ростовых факторов, так как рецепторы к ним в избыточном количестве обнаружены в микрососудах и клетках эндотелия (например, рецепторы эндотелина) (Szekanecz Z. et al., 1995). Остается неясной роль рецепторов к соматостатину, обнаруженных в венозном сегменте микроциркуляции при РА. G. Coarí и соавторы (1995) исследовали влияние соматостатина-14 на синовиальную оболочку. Показано, что соматостатин-14 уменьшает гипертрофию синовиальной оболочки. После 6 внутрисуставных инъекций соматостатина в дозе 750 мг с 15-дневными интервалами толщина синовиальной мембраны, оцененная с помощью доплерографии, достоверно уменьшалась.

Необратимая деструкция сустава — наиболее характерное проявление РА. Большинство патофизиологических механизмов направлены на деструкцию хряща и кости. Изменения в костной ткани настолько характерны что диагноз РА можно поставить иногда через сотни лет после смерти. Так, К. Хлуд при изучении останков австрийского герцога Альбрехта II (1298–1358) определил, что у него был тяжелый прогрессирующий РА (Chlud K., 1991).

К сожалению, современные лекарственные препараты не могут эффективно влиять на этот процесс. Деструкцию суставов вызывают такие энзимы, как сывороточные протеазы, MMP и катепсины (Cunpane G. et al., 1998).

Нейтрофильные гранулоциты, составляющие более 90% клеток синовиальной жидкости при РА, способны захватывать содержащиеся в синовиальной жидкости иммунные комплексы (IgG–IgG и IgG–IgM ревматоидные факторы) и продукты расщепления комплемента (C5, C5A, DES, ARG, C3B). Это приводит к секреции лизосомальных гидролаз, особенно нейтральных протеаз, которые провоцируют повреждение ткани и генерируют образование соединений кислоты. Нейтрофильные гранулоциты также выделяют продукты 11-циклооксигеназы (PGE₂, TXA₂) и 5-/15-липоксигеназы (моно-, ди- и три-хеты, LTB₄ и их изомеры). Продукты циклооксигеназы (кроме TXA₂) не вызывают воспаление самостоятельно; они ингибируют функцию нейтрофильных гранулоцитов, тромбоцитов, макрофагов и тучных клеток. Самым вероятным провоспалительным агентом из ныне выявленных считается LTB₄ (возможный ионофор кальция, сильный хемотактант, индуцирующий местное воспаление и активирующий нейтрофильные гранулоциты) (Weissmann G., Korchak H., 1994).

В настоящее время ключевыми медиаторами инвазии синовиальной ткани в хрящ считают MMP. Более десятка известных энзимов этого семейства способны разрушить все компоненты хряща, кости и соединительнотканый матрикс (Birkedal-Hansen, 1995). Среди MMP выделяют 3 основных подсемейства — коллагеназы, стромелизины и желатиназы. Под действием цитокинов синовиальные фибробласты при РА выделяют большое ко-

личество стромелизина и коллагеназы (Tetlow L.C. et al., 1995). Стромелизин, коллагеназу и тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 обнаруживают в синовиальной ткани как при РА, так и при ОА (Hembry R.M. et al., 1995). Концентрация стромелизина (MMP 3) в синовиальной жидкости выше при РА, чем при ОА (Taylor D.J. et al., 1994).

При сравнительном исследовании роли двух классов протеиназ — агреканиз и MMP — в хондродеструкции при коллагениндуцированном артрите у мышей показано, что повышенные концентрации ферментов обоих классов определялись в перичеллюлярном пространстве хондроцитов (чаще одновременно, иногда по отдельности). Показано, что расщепление агрекана в этой модели может осуществляться независимо агреканиз и MMP (Singer I.I. et al., 1997).

MMP взаимно активируют друг друга путем энзиматического расщепления. Существует параллелизм между увеличенной экспрессией желатиназы В (MMP 9) и ее потенциальным активатором стромелизином в синовиальной жидкости (Koolwijk P. et al., 1995).

Катепсины (семейство протеолитических энзимов) также вовлечены в деградацию хряща. Однако их влияние неспецифично для РА, поскольку повышенная экспрессия мРНК катепсинов D и L обнаруживается и при ОА (Keyszer G.M. et al., 1995).

Менее изучена в настоящее время роль других протеолитических ферментов (таких, как триптаза, химаза и калпеин). Триптаза и химаза выделяются в основном тучными клетками и, вероятно, активируют простромелизин и проколлагеназу. И хотя количество тучных клеток в синовии при РА составляет около 2% (Tetlow L.C., Woolley D.E., 1995), их влияние может оказаться более сильным, поскольку триптаза и химаза приводят к нарушению целостности хрящевого матрикса и к отеку синовиальной оболочки. Калпеин может разрушать протеингликаны. Этот фермент обнаружен на ранних стадиях деградации хряща у мышей с коллаген-II-индуцированным артритом, а значит, он принимает участие в активации проэнзимов синовиальной оболочки (Szomor Z. et al., 1995).

Поскольку IgG глубоко проникают в хрящ, процессы деградации хряща могут усиливаться при РА иммуноглобулинами (Mannik M., Person R.E., 1994). Компоненты матрикса также способны индуцировать его деструкцию. Например, фибронектин стимулирует фибробласты при РА и ОА, приводя к фокальной деградации матрикса (Wang A.Z. et al., 1995).

Очень интересным представляется вопрос о соотношении иммунных и неиммунных механизмов в прогрессировании поражения суставов при РА. U. Muller-Ladner и соавторы (1995) наблюдали больного с хроническим РА и синдромом приобретенного иммунодефицита, у которого, несмотря на выраженный дефицит Т-лимфоцитов, прогрессировала деструкция хряща и кости пролиферирующими синовиальными фибробластами. Деструкция была связана с выделением синовиальными фибробластами в месте инвазии катепсинов

В, D, и L. Наиболее поразительно то, что клинических проявлений воспаления в пораженных суставах не было (вероятно, из-за снижения синтеза T-клеточных воспалительных цитокинов).

Можно утверждать, что деструкция суставов при РА — результат разнообразных молекулярных и клеточных взаимодействий в синовиальной оболочке. Существует определенная комбинация ферментов, вызывающих деструкцию хряща, и молекул прикрепления, характерная для этого заболевания.

Таким образом, РС характеризуется утолщением синовиальной оболочки за счет пролиферации синовиальных фибробластов и ее инфильтрации воспалительными клетками. Синовиальные фибробласты приобретают черты «трансформированных» опухолеподобных клеток, что объясняют влиянием протонкогенов, нарушающих регуляцию клеточного цикла. Молекулы адгезии ускоряют как миграцию клеток в воспаленный сустав, так и прикрепление синовиальных клеток к хрящу или кости. Большое количество вырабатываемых фибробластами и макрофагами цитокинов (интерлейкин-1, TNF- α и др.) стимулируют продукцию клетками деструктивных ферментов. Деструкция хряща и кости при РА происходит под влиянием сывороточных протеаз, MMP и катепсинов. И хотя этиология и многие важные факторы патогенеза (например, соотношение иммунных и неиммунных механизмов в развитии заболевания) остаются неизученными, на основе современных представлений активно исследуют новые подходы в лечении РА: ингибирование MMP и молекул адгезии, блокаду ИЛ-1 или TNF- α , использование анти-Fas-антител для индуцирования апоптоза. Кроме того, в последние годы разрабатывается генная терапия РА.

ЛИТЕРАТУРА

Birkedal-Hansen (1995) Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 7: 728–735.

Chlud K. (1991) Making the diagnosis of rheumatoid arthritis more than 600 years after death? *EULAR Bulletin*, 20(3): 79–81.

Coari G., Di Franco M., Iagnocco A., Di Novi M.R., Mauceri M.T., Ciocci A. (1995) Intraarticular somatostatin 14 reduces synovial thickness in rheumatoid arthritis: an ultrasonographic study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 15(1): 27–32.

Cunnane G., Hummel K.M., Muller-Ladner U., Gay R.E., Gay S. (1998) Mechanism of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, 46(1): 1–7.

Davis L.S., Kavanaugh A.F., Nichols L.A., Lipsky P.E. (1995) Induction of persistent T cell hyporesponsiveness *in vivo* by monoclonal antibody to ICAM-1 in patients with rheumatoid arthritis. *J. Immunol.*, 154: 3525–3537.

van Dinther-Janssen A.C.H.M., Kraal G., van Soesbergen R.M., Scheper R.J., Meijer C.J.L.M. (1994) Immunohistological and functional analysis of adhesion molecule expression in the rheumatoid synovial lining layer: implications for synovial lining cell destruction. *J. Rheumatol.*, 21: 1998–2004.

Haskard D.O. (1995) Cell adhesion molecules in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 7: 229–234.

Hembry R.M., Bagga M.R., Reynolds J.J., Hamblen D.L. (1995) Immunolocalisation studies on six matrix metalloproteinases and their inhibitors, TIMP-1 and TIMP-2, in synovia from patients with osteo- and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 54: 25–32.

Hosaka S., Akahoshi T., Wada C., Kondo H. (1994) Expression of the chemokine superfamily in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.*, 97: 451–457.

Iannone F., Corrigan V.M., Kingsley G.H., Panayi G.S. (1994) Evidence for the continuous recruitment and activation of T-cells into the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Europ. J. Immunol.*, 24: 2706–2713.

Jorgensen C., Travaglio-Encinoza A., Bologna C., Dupuy D'Angeac A., Reme T., Sany J. (1994) Human mucosyl lymphocyte marker expression in synovial fluid lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 21: 1602–1607.

Keyszer G.M., Heer A.H., Kriegsmann J., Geiler T., Trabandt A., Keyser M., Gay R.E., Gay S. (1995) Comparative analysis of cathepsin L, cathepsin D, and collagenase mRNA expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis by *in situ* hybridization. *Arthritis Rheum.*, 38: 976–984.

Koolwijk P., Miltenburg A.M.M., van Erck M.G.M., Oudshoorn M., Niedbala M.J., Breedveld F.C., van Hinsbergh V.W.M. (1995) Activated gelatinase-B (MMP-9) and urokinase-type plasminogen activator in synovial fluids of patients with arthritis: correlation with clinical and experimental variables of inflammation. *J. Rheumatol.*, 22:385–393.

Kriegsmann J., Keyszer G.M., Geiler T., Brauer R., Gay R.E., Gay S. (1995a) Expression of vascular cell adhesion molecule-1 mRNA and protein in rheumatoid arthritis synovium demonstrated by *in situ* hybridization and immunohistochemistry. *Lab. Invest.*, 72(2): 209–214.

Kriegsmann J., Keyszer G.M., Geiler T., Lagoo A.S., Lagoo-Deenadayalan, Gay R.E., Gay S. (1995b) Expression of E-selectin mRNA and protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 38: 750–754.

Leppert D., Hauser S.L., Kishiyama J.L., An Z., Zeng L., Goetzl E.J. (1995) Stimulation of matrix metalloproteinase-dependent migration of T cells by eicosanoids. *FASEB J.*, 9: 1473–1481.

Mannik M., Person R.E. (1994) Deep penetration of antibodies into the articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 14: 95–102.

Muller-Ladner U., Kriegsmann J., Gay R.E., Koopman W.J., Gay S., Chatham W.W. (1995) Progressive joint destruction in a HIV-infected patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 38: 1328–1332.

Nikkari L., Haapasalmi K., Aho H., Torvinen A., Sheppard D., Larjava H., Heino J. (1995) Localization of the alphav subfamily of integrins and their putative ligands in synovial lining cell layer. *J. Rheumatol.*, 22: 16–23.

Peacock D.J., Banquerigo M.L., Brahn E. (1995) A novel angiogenesis inhibitor suppresses rat adjuvant arthritis. *Cell Immunol.*, 160: 178–184.

Shingu M., Hashimoto M., Ezaki I., Nobunaga M. (1994) Effect of cytokine-induced soluble ICAM-1 from human synovial cells on synovial cell-lymphocyte adhesion. *Clin. Exp. Immunol.*, 97: 46–51.

Singer I.L., Scott S., Kawka D.W., Bayne E.K., Weidner J.R., Williams H.R., Mumford R.A., Lark M.W., McDonnell J., Christen A.J., Moore V.L., Mudgett J.S., Visco D.M. (1997) Aggrecanase and metalloproteinase-specific aggrecan neo-epitopes are induced in the articular cartilage of mice with collagen II-induced arthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 5(6): 407–418.

Summers K.L., O'Donnell J.L., Hoy W.S., Peart M., Dekker J., Rothwell A., Hart D.N.J. (1995) Monocyte-macrophage antigen expression on chondrocytes. *J. Rheumatol.*, 22: 1326–1334.

Szekanecz Z., Haines G.K., Harlow L.A., Shah M.R., Fong T.W., Fu R., Lin S.J.-W., Rayan G., Koch A.E. (1995) Increased synovial expression of transforming growth factor (TGF)-beta receptor endotelin and TGF-beta1 in rheumatoid arthritis: possible interactions in the pathogenesis of the disease. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 76: 187–194.

Szomor Z., Shimizu K., Fujimori Y., Yamamoto S., Yamamoto T. (1995) Appearance of calpain correlates with arthritis and cartilage destruction in collagen induced arthritic knee joints of mice. *Ann. Rheum. Dis.*, 54: 477–483.

Taylor D.J., Cheung N.T., Dawes P.T. (1994) Increased serum ProMMP-3 in inflammatory arthritides: a potential indicator of synovial inflammatory monokine activity. *Ann. Rheum. Dis.*, 53: 768–772.

Tetlow L.C., Lees M., Wooley D.E. (1995) Comparative studies of collagenase and stromelysin-1 expression by rheumatoid synoviocytes *in vitro*. *Virchows Arch.*, 425: 569–576.

Tetlow L.C., Wooley D.E. (1995) Distribution, activation and tryptase/chymase phenotype of mast cells in the rheumatoid lesion. *Ann. Rheum. Dis.*, 54: 549–555.

Walter U.M., Issekutz A.C. (1997) The role of E- and P-selectin in neutrophil and monocyte migration in adjuvant-induced arthritis in the rat. *Eur. J. Immunol.*, 27(6): 1498–1505.

Wang A.Z., Zhang X.R., Wang J.C., Fisher G.W., Diamond H.S. (1995) Fibronectin induces protease dependent focal matrix depletion and cell overlap in cultured rheumatoid synoviocytes. *J. Rheumatol.*, 22: 817–828.

Weissmann G., Korchak H. (1994) Rheumatoid arthritis. The role of neutrophil activation. *Inflammation, Suppl.*, 8: 3–14.

ПАТОГЕНЕЗ РЕВМАТОЇДНОГО СИНОВІТУ. II. АДГЕЗІЯ СИНОВІАЛЬНИХ КЛІТИН ДО СУГЛОБОВОГО ХРЯЩА І МЕХАНІЗМИ КІСТКОВО-ХРЯЩОВОЇ ДЕСТРУКЦІЇ

А.М. Гнилорыбов

Резюме. У даному огляді продовжено розгляд патогенетичних механізмів ревматоїдного синовіту. Обговорюються причини і механізми адгезії синовіальних фібробластів до кістково-хрящового матриксу. Проаналізовано чинники, які безпосередньо призводять до деградації хряща та підлягаючої кісткової тканини. Викладено нові підходи до терапії ревматоїдного артриту, які розроблені на підставі отриманих результатів.

Ключові слова: ревматоїдний синовіт, патогенез, молекули адгезії, деструкція хряща, протеолітичні ензими.

THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID SYNOVITIS. II. SYNOVIAL CELL ATTACHMENT TO THE ARTICULAR CARTILAGE AND MECHANISMS OF THE DESTRUCTION OF CARTILAGE AND BONE

A.M. Gnilorybov

Summary. In this article discussion about pathogenic mechanisms of rheumatoid synovitis is continued. The causes and mechanisms of attachment of synovial fibroblasts to the bone-cartilage matrix are considered. The analysis of the factors, directly involved in the degradation of cartilage and bone is presented. It is shown that the results of the research reviewed here also provide new trends in the treatment of rheumatoid arthritis.

Key words: of rheumatoid synovitis, pathogenesis, adhesion molecules, destruction of cartilage, proteolytic enzymes.

Адрес для переписки:

Гнилорыбов Андрей Михайлович
83045, Донецк, Ленинский проспект, 47
Донецкий государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Левожелудочковые диастолические функции при ювенильном ревматоидном артрите

Oguz D., Ocal B., Ertan U., Narin H., Karademir S., Senocak F. (2000) Left Ventricular Diastolic Functions in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatr. Cardiol.*, 21(4): 374–377.

Поражения сердца — перикардит, миокардит и эндокардит — обычны при ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА). Имеется много сообщений о систолической и диастолической функции левого желудочка у взрослых пациентов с РА, однако не проводятся исследования такого рода у детей с РА. В исследование были включены 30 пациентов с РА без каких-либо симптомов со стороны сердца и 30 лиц контрольной группы, сопоставимых по полу и возрасту. Проводили эхо-исследование в М-режиме и доплер-эхокардиографию для оценки систолической и диастолической функции левого желудочка. В группе ЮРА конечно-систолический диаметр и объем левого желудочка превышали таковые в норме, а фракция выброса и фракционное укорочение были снижены. Повышена скорость позднего тока, снижена скорость раннего тока, пролонгировано время изоволюмической релаксации, отражающее абнормальную форму релаксации диастолической дисфункции. Смертность повышена среди взрослых пациентов с РА, а основной причиной смерти от сердечно-сосудистой патологии была ИБС. Абнормальная форма релаксации диастолической дисфункции, обнаруженная у детей с ЮРА, наблюдается при ИБС. Эти дети составляют группу риска развития ИБС в будущем, даже при отсутствии симптомов в настоящее время. Таким образом, использование серийной эхокардио-

графии у детей с ЮРА для оценки систолической и диастолической функции может способствовать снижению тяжести заболевания и смертности, обусловленной кардиальными нарушениями.

Антитела против эндотелиальных клеток при системном васкулите и системной красной волчанке (СКВ). Влияние тепловой инактивации на связывание и специфичность антител

D’Cruz D.P., Keser G., Direskeneli H., Khamashta M.A., Hughes G.R.V. (1999) Anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis and systemic lupus erythematosus (SLE): Effects of heat inactivation on binding and specificity. *Clin. and Exp. Immunol.*, 3: 567–570.

Изучали влияние тепловой инактивации компонента на антиэндотелиальные аутоантитела (АЭАТ) сыворотки крови у 32 больных системным васкулитом, 8 — СКВ и у 10 здоровых лиц. Сыворотку крови прогревали при температуре 56 °С в течение 30 мин. По данным иммуноферментного анализа установлено повышение индекса связывания (ИС) АЭАТ с эндотелиальными клетками пупочной вены с 20 до 71,5% у больных и с 14 до 90% — у здоровых. Добавление свежего кроличьего компонента к прогретой сыворотке крови или удаление из нее иммунных комплексов не влияло на величину ИС. Повышенный ИС сохранялся, если прогретую сыворотку крови охлаждали до 4 °С. Повышение связывающей активности сыворотки крови обусловлено наличием иммуноглобулинов. В прогретой сыворотке крови больных выявлено значительное неспецифическое связывание желатина.