

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ЭЛАСТАЗЫ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ЩУПАКОВА А.Н., ОКУЛИЧ В.К., БЕЛЯЕВА Л.Е., ПРУДНИКОВ А.Р.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №2. – С. 17-26.

PROTEOLYTIC ACTIVITY OF NEUTROPHILIC ELASTASE AS A PROGNOSTIC FACTOR OF CARDIOVASCULAR DISEASES DEVELOPMENT

SHCHUPAKOVA A.N., OKULICH V.K., BELYAEVA L.E., PRUDNIKOV A.R.

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(2):17-26.

Резюме.

Обзор посвящён роли протеолитического разрушения эластических волокон, входящих в состав различных тканей и органов, под действием фермента эластазы. Этот фермент является регулятором воспаления, причем в разных ситуациях он может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный агент.

Дисбаланс в регулировании активности эластазы играет важную роль в патогенезе муковисцидоза, острого респираторного дистресс-синдрома, бронхоэктатической болезни, хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза, артериальной гипертензии.

В обзоре приведены данные многочисленных исследований, доказывающих важность определения эластазной активности, концентрации эластин-производных пептидов (ЭПП) и антител к ним для прогноза развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Уровень эластазной активности, о котором косвенно свидетельствует количество эластин-ПРП, а также антител к ним, может стать в перспективе стандартным клинико-лабораторным показателем, так как, исходя из результатов многочисленных исследований, он отражает степень нарушений эластических волокон различных органов. Уровень эластазной активности является одним из показателей, который наравне с рутинными лабораторными (ХС-ЛПНП, холестерин липопротеин высокой плотности (ХС-ЛПВП) и др.) и клиническими (АД, ИМТ, возраст и др.) данными, может быть полезным для комплексной характеристики тяжести состояния пациента на доклиническом этапе.

Ключевые слова: эластаза, эластин, атеросклероз, артериальная гипертензия.

Abstract.

The review deals with the role of the proteolytic degradation of elastic fibers that make up various tissues and organs under the action of the elastase enzyme. It is the regulator of an inflammation and can act both as a proinflammatory and an anti-inflammatory agent.

The imbalance in the regulation of elastase activity often causes various pathological conditions such as cystic fibrosis, acute respiratory distress syndrome, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, arterial hypertension.

The data of numerous studies proving the importance of determining elastase activity, concentration of elastin-derived peptides (EDPs) and their antibodies for the prognostication of cardiovascular diseases development are given. The level of elastase activity (EDPs and their antibodies) may become with the lapse of time a standard clinical and laboratory parameter, as on the basis of the results of numerous studies it reflects the degree of

elastic fibres damage of various organs. The level of elastase activity is one of the indicators, which along with the routine laboratory (low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and others) and clinical (arterial blood pressure, body mass index, age, etc.) data may be of use for the complex assessment of the severity of a patient's condition at the preclinical stage.

Key words: elastase, elastin, atherosclerosis, arterial hypertension.

В последние десятилетия множество научных разработок посвящается изучению фермента эластазы [1-6]. Нейтрофильная эластаза (НЭ) концентрируется в азурофильных цитоплазматических гранулах полиморфноядерных лейкоцитов [2]. Синтез НЭ происходит на стадии роста гранулоцитов, а в кровотоке поступают клетки с уже готовыми ферментами. Наибольшее количество НЭ определяется в нейтрофилах, незначительные концентрации определяются в моноцитах и Т-лимфоцитах, а также в эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов.

Известно, что НЭ, выделяющаяся из клеток после их активации, участвует в естественной деградации матричных белков – эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов [7]. Эластин представляет собой практически нерастворимый волокнистый белок внеклеточного матрикса (ВКМ). Это главный протеин, придающий упругость волокнам сосуда и способствующий поддержанию эластических свойств многочисленных тканей.

Весьма важным представляется роль НЭ как регулятора воспаления, причем в разных ситуациях она может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный агент. Так, НЭ выступает как компонент естественного врожденного иммунитета, участвуя в расщеплении белковых компонентов бактериальной стенки. Кроме того, НЭ разрушает эндотоксины энтеробактерий, например, *E. coli*, уменьшая их патогенное действие [2]. В качестве провоспалительного эффекта НЭ может рассматриваться её способность усиливать воспалительные реакции. Описано индуцирующее влияние НЭ на продукцию ИЛ-6, ИЛ-8, колониестимулирующих факторов [2].

НЭ может и подавлять интенсивность воспалительной реакции. Например, НЭ участвует в протеолитическом разрушении многих растворимых протеинов - в том числе провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α [2, 9]. Описана также способ-

ность НЭ *in vitro* блокировать 1-й и 3-й рецепторы комплемента, что снижает миграцию Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления и подавляет их адгезию к эндотелию. Помимо этого, НЭ расщепляет рецепторы для липополисахарида (ЛПС) CD14, что приводит к уменьшению экспрессии ИЛ-8 и ФНО- α в ответ на стимуляцию ЛПС [2]. Как известно, липополисахариды являются главными компонентами бактериальной стенки грамотрицательных микроорганизмов. Таким образом, НЭ снижает выраженность воспалительного ответа на внедрение таких бактерий. Помимо нейтрофильной эластазы, ограничивать выраженность воспаления может и макрофагальная эластаза (ММР12), которая расщепляет и инактивирует избыточное количество СХС-хемокинов и СС-хемокинов, которые, как известно, привлекают лейкоцитов к очагу воспаления [7].

Эти ферменты являются мульти-доменными белками, и их активность регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMPs), в частности, α 1-антирипсином [9]. Альфа1-антитрипсин является позитивным белком острой фазы воспаления, он ингибирует НЭ, предотвращая тем самым избыточное повреждение тканей в органах-мишенях при воспалении [9]. В сыворотке крови человека также присутствуют и другие ингибиторы протеаз - α 1-антихимотрипсин, α 2-макроглобулин, элафин [10]. Элафин относится к эпителиальным ингибиторам протеиназ. Он также известен под рядом других названий, таких как SKALP и эластаза-специфический ингибитор (ESI). Элафин является мощным, субстрат-специфическим, полностью обратимым ингибитором человеческой нейтрофильной эластазы [11-13], эластазы свиной поджелудочной железы [13]. Элафин инактивирует эластазу, связываясь с остатком серина в каталитическом центре этого фермента [12]. В то же время, элафин не способен ингибировать плазмин, трипсин, α -химотрипсин и катепсин G, что делает его высокоселективным ингибитором эластазы

[13, 14]. Основными индукторами синтеза элафина являются ИЛ-1, ФНО- α , нейтрофильная эластаза и катепсин G. В сыворотке/плазме крови здоровых индивидуумов содержится около 10-50 нг/мл элафина, количество которого значительно увеличивается при заживлении ран и различных заболеваниях кожи [13].

Вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что нейтрофильная и макрофагальная эластазы играют центральную роль в регуляции иммунного ответа, процессах заживления ран и восстановления тканей при воспалении, а также при канцерогенезе, при котором неизбежно развивается хроническое воспаление.

Дисбаланс между активностью НЭ и её ингибиторами может быть следствием изменения выработки эластазы нейтрофилами, изменения уровня или активности циркулирующих ингибиторов этого фермента, либо и тем и другим одновременно [15]. Высокий уровень НЭ был выявлен при различных формах патологии, таких как муковисцидоз [16], острый респираторный дистресс-синдром, бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких [17], сахарный диабет 2 типа, атеросклероз [3], артериальная гипертензия [18].

Наиболее изучена роль НЭ в развитии эмфиземы легких в результате расщепления эластина экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) легочной паренхимы. Как известно, ЭЦМ состоит из длинных белковых цепей, представленных эластином, коллагеном, желатином и ламинином. Несмотря на то, что эластин составляет лишь 2,5% от сухого веса легочной ткани, его роль в предотвращении экспираторного коллапса терминальных отделов нижних дыхательных путей является первостепенной. Деструкция коллагена, обеспечивающего жесткость внутрилегочного каркаса, также имеет значение в развитии эмфиземы легких. В процессе деградации эластина и коллагена в легких, помимо сериновых, также участвуют и цистеиновые протеазы. Дефицит α 1-антитрипсина может быть не только генетически обусловленным, но и приобретенным, например, у курильщиков. В основе механизма инактивации лежит окисление метионина (в положении 351 и 358) в активном центре молекулы этого ингибитора в результате хронического воздействия табачного дыма, провоцирующего развитие «окис-

лительного стресса» у пациентов с ХОБЛ. Длительное курение приводит к миграции нейтрофилов и макрофагов в дыхательные пути, в том числе в межальвеолярные перегородки, причем количество клеток коррелирует со степенью выраженности эмфиземы. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа у курильщиков обнаруживаются значительно большие концентрации НЭ, чем у некурящих. В этой жидкости число воспалительных клеток у пациентов с тяжелой эмфиземой в 10 раз больше, чем у здоровых пациентов. Причем, такая картина наблюдается даже у тех пациентов, которые прекратили курение. Предполагается, что в данном случае роль хемоаттрактантов для нейтрофилов и макрофагов берут на себя продукты деградации эластина и другие компоненты ЭЦМ. В результате формируется один из «порочных кругов» патогенеза эмфиземы лёгких, даже в отсутствие такого триггера, как табачный дым [2].

При атеросклерозе в процессе образования атеросклеротических бляшек разрушается внеклеточный матрикс и происходит ремоделирование стенок крупных и средних артерий. В стенке сосудов располагается эластичная сетка, которая состоит из концентрических цилиндров - упругих пластинок, которые равномерно расположены вокруг просвета сосуда. Наличие этих пластинок имеет важное значение для поддержания сил, устойчивости и структурной целостности сосудистой стенки. Эластин – нерастворимый, аморфный, гидрофобный белок, состоящий из полимера, сшитого из молекул тропоэластина, ковалентно связанных друг с другом по би-, три- и тетра-функциональным связям [9]. Все это делает эластин очень стабильной молекулой с продолжительным периодом существования. Следовательно, структура эластина слабо изменяется в течение всей жизни и любое протеолитическое повреждение этого белка достаточно тяжело восстановимо. При прогрессировании атеросклероза, гликировании эластина при сахарном диабете, отложении кальция и липидов во внеклеточном матриксе, и, особенно, на поверхности эластина, делает его более подверженным протеолитической деградации. Такой процесс, вместе с локальным увеличением активности эластазы, приводит к разрушению эластина и образованию эластин-производных пептидов (ЭПП). Анти-

генные свойства эластина и циркулирующих антител к эластину были доказаны Штейн и соавт. в 1965 году и подтверждены несколькими другими иммунологическими исследованиями [19-21]. Эти пептиды (например гескапептид Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly) активно участвуют в прогрессировании атеросклероза, ускоряя окисление ЛПНП и кальцификацию сосудистой стенки [22], посредством воздействия на так называемые эластокиновые рецепторы (рис. 1), которые расположены на поверхности многих клеток сосудистой стенки [23].

Процесс разрушения эластических волокон обусловлен изменением фенотипа макрофагов с последующим превращением их в пенистые клетки через воздействие на эластокиновые рецепторы. Возможно также воздействие микроорганизмов (через CD 40 рецепторы) или активация эластокиновых рецепторов

после действия окисленных ЛПНП и ЛПВП. Это может приводить к дисбалансу между активностью протеолитических ферментов и их ингибиторов. Факторы роста, образуемые эндотелием в процессе разрушения эластических волокон, индуцируют сосудистые гладкомышечные клетки продуцировать ингибиторы металлопротеиназы (ММП), однако их количества недостаточно для предотвращения дисбаланса между ММП и их ингибиторами в атеросклеротической бляшке, и, в результате, всё равно происходит разрушение эластина, образование ЭПП и прогрессирование воспаления в сосудистой стенке (рис. 2).

Дисбаланс между избыточной активностью эластазы и концентрацией ингибиторов НЭ часто обусловлен наличием модифицированных факторов риска атеросклероза и ИБС: ожирением, артериальной гипертензией, са-

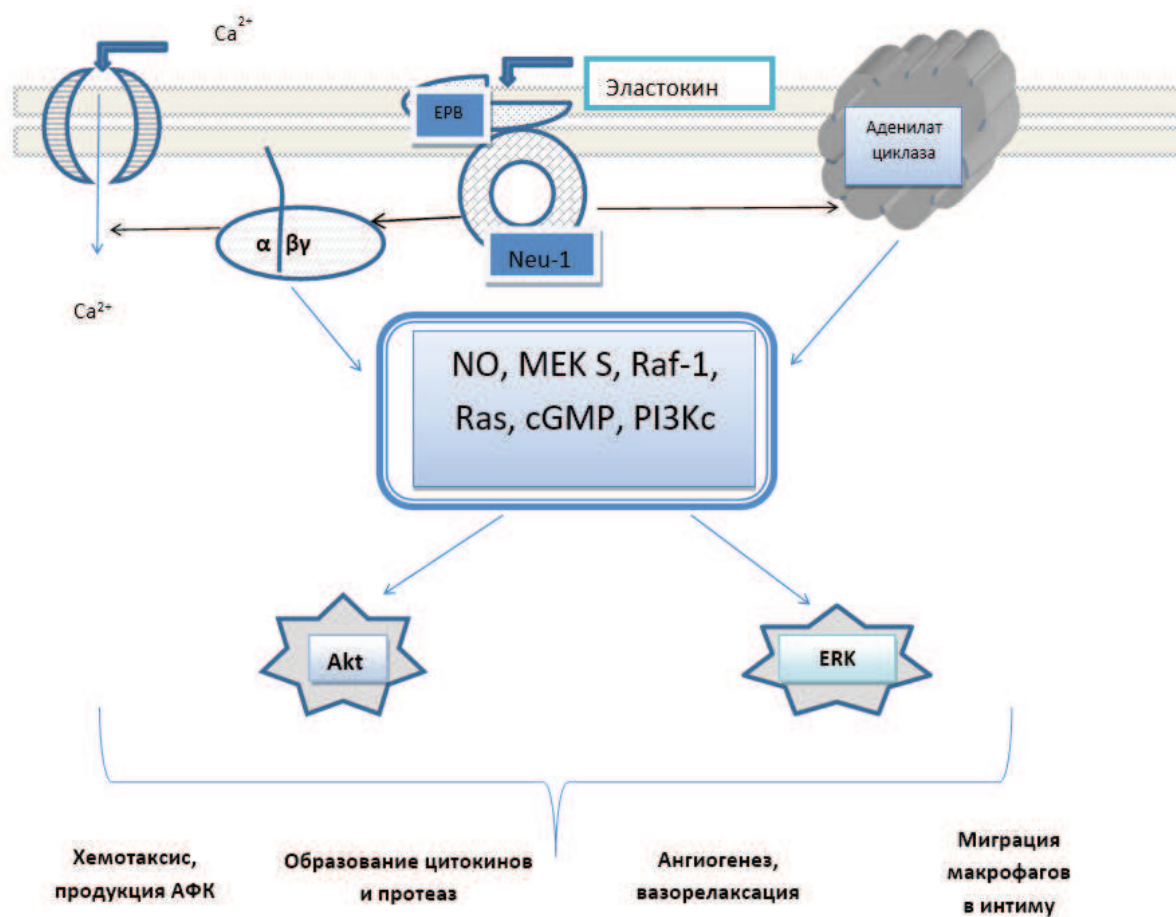


Рисунок 1 – Внутриклеточные сигнальные пути, запускаемые взаимодействием эластин-производного пептида с эластокиновым рецепторным комплексом: ЕРВ – эластокин-связывающий белок; ERK1/2 – экстарцеллюлярная сигнал – регулирующая киназа 1/2; MEK1/2 – митогенактивированная киназа; NO – оксид азота; PI3Kс – фосфоинозитол-киназа; Akt – альфа серин/треонин протеин киназа; Neu 1 – мембранно-связанная нейраминидаза.

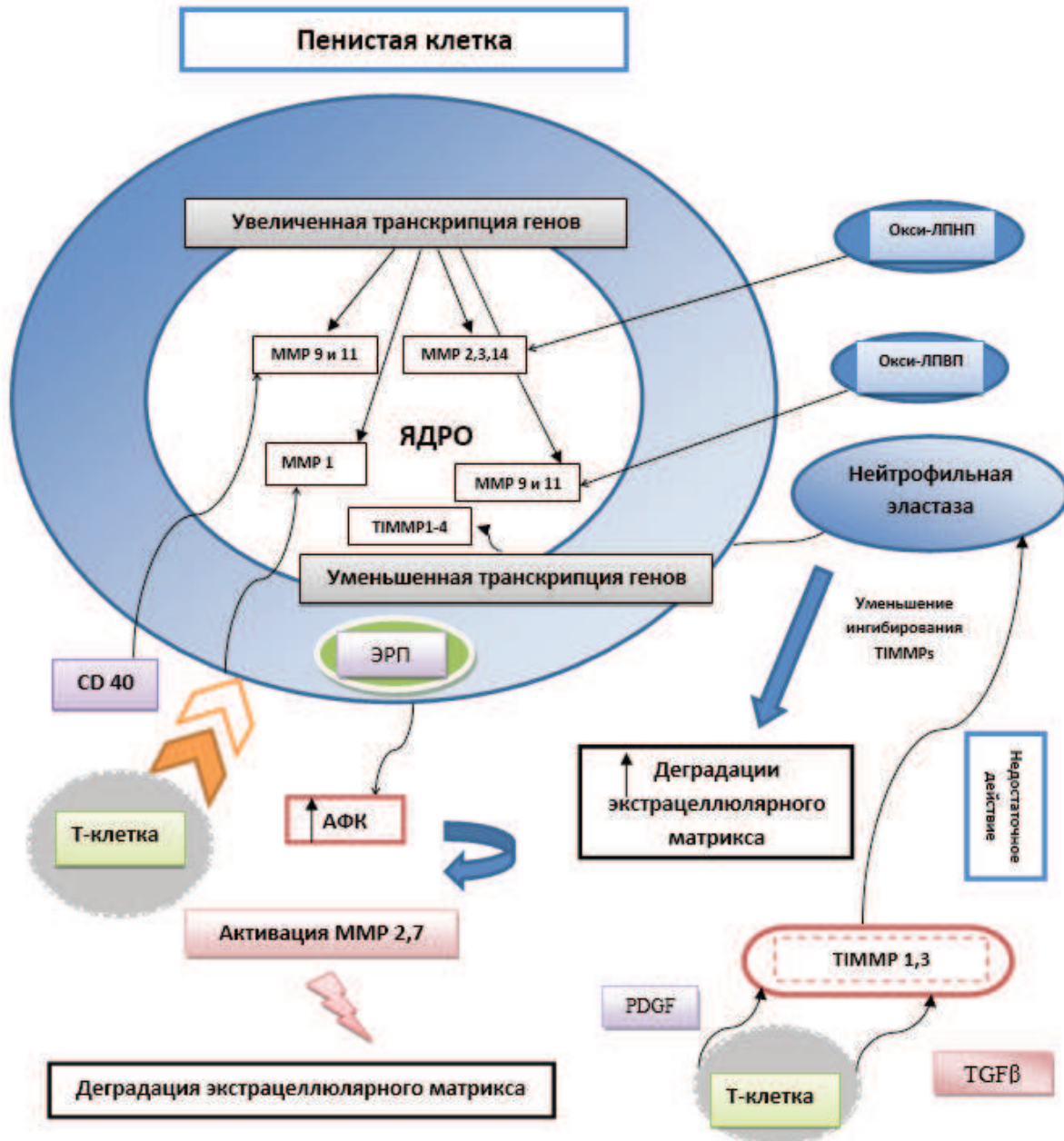


Рисунок 2 – Схематическое изображение превращения макрофага в пенистую клетку под влиянием различных факторов: MMP – металлопротеиназа, TIMMP – ингибитор металлопротеиназы, PDGF –тромбоцитарный фактор роста; TGFβ – трансформирующий фактор роста.

харным диабетом 2 типа, хронической гипоксией и др. [4, 5, 17, 21, 24-27].

Так, в экспериментальных моделях артериальной гипертензии у животных показано, что увеличение механических нагрузок на кровеносные сосуды при остром повышении артериального давления способствует увеличению синтеза эластина и коллагена в артериях, с последующим значительным увеличением синтеза эластазы [29].

G. Nicoloff и P. Christova с соавт. [24] обнаружили значительное повышение содержания ЭПП при ожирении у детей с АГ и с семейной отягощенностью по артериальной гипертензии, причем этот уровень был достоверно выше, чем у детей с нормальной массой тела и семейно-обусловленной АГ, а также у детей с ожирением, не страдающих АГ без семейной истории АГ, и здоровых, с нормальной массой, детей. Исследователи пришли к

выводу, что уровень ЭПП может быть использован в качестве раннего маркера развития артериальной гипертензии у детей с ожирением и семейной предрасположенностью к артериальной гипертензии.

А. Piwowar и соавт. [4] выявили значительно более высокий уровень плазменной эластазы у тучных, страдающих диабетом пациентов, чем в контрольной группе. Сходные результаты были получены в других исследованиях [6, 17, 29-31].

Mervat M. El-Eshrawy и соавт. [6] установили, что концентрация сывороточной нейтрофильной эластазы была достоверно выше у женщин с предгипертензией и центральным ожирением, чем у контрольных пациенток. В группе женщин с предгипертензией и центральным ожирением наблюдалась выраженная положительная корреляция между уровнем эластазы нейтрофилов и индексом массы тела, окружностью талии, систолическим и диастолическим артериальным давлением, уровнем общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, а также С-реактивного белка. В противоположность этому, Е. Адейеми и соавт. [25] обнаружили, что уровень эластазы в плазме крови у лиц, страдающих центральным ожирением, достоверно не отличался от таковых у здоровых людей.

Доказано, что сердечно-сосудистые осложнения на фоне центрального ожирения связаны с повышенной локальной деградацией эластина [5]. Получены данные о высокой активности эластазы у пациентов с коронарным стенозом и инфарктом миокарда (в первые 2 недели после инфаркта миокарда) по сравнению с контрольной группой. Особенно высокий уровень эластазы отмечался у пациентов с кардиомиопатией семейного генеза. При проведении многофакторного дисперсионного анализа выявлено, что возраст и уровень эластазы имеют самостоятельное значение как прогностический параметр протекания ИБС [5].

Протеолитические ферменты активно участвуют в ремоделировании сосудистой стенки, способствуя увеличению её жёсткости и повышению АД [17]. Увеличение активности нейтрофильной эластазы играет важную роль в повреждении сосудов микроциркуляторного русла. Так, S. Sivaprasad и соавт. выявили

повышенную концентрацию ЭПП в сыворотке крови при развитии возрастной макулярной дегенерации ($23,9 \pm 1,75$ нг/мл) и ранней макулопатии ($36,2 \pm 4,52$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой ($15,4 \pm 2,71$ нг/мл). По их мнению, определение концентрации этих пептидов с помощью ИФА или с помощью моноклональных антител может служить маркером ранних изменений в центральной части сетчатки [26]. Особенно это актуально для лиц, страдающих сахарным диабетом и АГ, т.к. при сочетании этих форм патологий процессы моделирования в сосудистой стенке значительно ускорятся из-за нарушения структуры белка эластина и коллагена IV типа в сосудах [27]. При сахарном диабете обнаруживаются не только антитела против эластина, но и различные виды других аутоантител: против инсулина, глутаминовой кислоты, декарбоксилазы глутамин, аутоантитела к тирозин-фосфатазе и к коллагену IV типа. Эти антитела связывают соответствующие антигены с образованием циркулирующих иммунных комплексов, которые оседают в сосудах малого калибра, с последующим повреждением сосудистой стенки и развитием васкулита [27].

G. Nicolof и соавт. [5] исследовали уровень антител к ЭПП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией с продолжительностью заболевания не менее 9 лет. Количество антител к ЭПП имело прямые корреляционные связи ($p < 0,05$) с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), продолжительностью диабета, уровнем систолического артериального давления, а также уровнем общего холестерина и триглицеридов.

P. Tzvetanov и соавт. [21] исследовали уровень антител к эластину при стенозе коронарных артерий и выяснили, что он значительно повышается при коронарном стенозе с наличием его клинических признаков. Также они пришли к выводу, что концентрация данных антител может быть новым иммунологическим маркером для определения возможности дестабилизации покрышки атеросклеротических бляшек.

Однако в современных условиях особо актуальна ранняя диагностика атеросклероза и других заболеваний, связанных с разрушением эластина ещё на доклинической стадии. Ситуация осложняется тем, что активность

эластазы возрастает при физиологическом старении [17], что делает затруднительным диагностику доклинических стадий атеросклеротического повреждения артерий на основании анализа только эластазной активности, т.к. процесс атерогенеза сам по себе неизбежно связан со старением. Однако при наличии у пожилых людей других форм патологии активность нейтрофильной эластазы возрастает в большей степени. Она прямо коррелирует с ИМТ, концентрацией холестерина, систолическим и диастолическим артериальным давлением, уровнем СРБ [17, 32].

В настоящее время также предпринимаются попытки обнаружить связи между повышенной активностью НЭ и развитием других соматических заболеваний. J. Kakuta и соавт. [33] выявили незначительную отрицательную корреляцию между повышением уровня сывороточной эластазы нейтрофилов и легочными функциональными пробами у тучных женщин с предгипертензией. L. Vizeto и соавт. [30] обнаружили отрицательные корреляции между повышением уровня эластазы нейтрофилов и уменьшением показателей ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), ОФВ1 (объем форсированного вдоха за 1 секунду) и ОФВ1/ФЖЕЛ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Складывается впечатление, что повышенная активность сывороточной эластазы у женщин с центральным ожирением может отражать уровень протекающей у них системной воспалительной реакции и может считаться важным фактором развития предгипертензии и возможного ухудшения функции легких.

Хотя большинство экспертов считает в качестве одного из важных механизмов развития атеросклероза повышение активности НЭ, существует точка зрения о значимости снижения активности этого фермента в механизмах атерогенеза. Mahmoud Zureik и соавт. [31] предположили, что именно низкая эластазная активность и высокая концентрация ингибиторов эластазы способствует развитию атеросклеротических бляшек. Отношение шансов (ОД) развития атеросклероза при высокой эластазной активности составляет не более 1,0, а отношение шансов развития атеросклероза при низкой активности вообще не поднимается выше 0,67. Это означает, что высокая активность фермента эластазы оказывает защитное

влияние на сосудистую стенку. С другой стороны, даже при низкой концентрации ингибиторов эластазы, отношение шансов ускорения развития атеросклероза было выше 1,0, а при высокой концентрации - достигало цифр 3,5 и выше, что, несомненно, говорит об ускорении деградации сосудистой стенки (все полученные данные были статистически значимы).

Такая точка зрения послужила основанием для разработки нового метода замедления прогрессирования атеросклероза с помощью назначения пациенту препарата, содержащую эластазу-1, выделенную из поджелудочной железы свиней [34]. Результаты экспериментальных исследований, выполненных на животных показали, что происходит уменьшение толщины комплекса интимы-медиа. Аортальная скорость пульсовой волны у пациентов с атеросклерозом была снижена после перорального введения эластазы в течение 3 месяцев, что свидетельствует об уменьшении жесткости стенок артериальных сосудов. Однако неизвестно, будет ли данная эластаза при внутривенном введении модифицировать активность нейтрофильной эластазы сыворотки крови [34]. Кроме того, при развитии острого или обострении хронического панкреатита панкреатическая эластаза может повреждать сосудистую стенку [35].

Заключение

Таким образом, мы полагаем, что уровень эластазной активности, о котором косвенно свидетельствует количество ЭПП и антител к ним, может стать в перспективе стандартным клинико-лабораторным показателем, используемым наравне с рутинными лабораторными (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и др.) и клиническими (АД, ИМТ, возраст и др.) исследованиями в комплексной оценке тяжести состояния пациента на доклиническом этапе.

Литература

1. Bairoch, A. The ENZYME database in 2000 / A. Bairoch // *Nucleic. Acids. Res.* – 2000 Jan. – Vol. 28, N 1. – P. 304–305.
2. Аверьянов, А. В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни лёгких / А. В. Аверьянов // *Цитокины и воспаление.* – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 3–8.
3. Relation of serum elastase activity to

- ultrasonographically assessed carotid artery wall lesions and cardiovascular risk factors / L. Bizbiz [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1996 Feb. – Vol. 120, N 1/2. – P. 47–55.
4. Piwowar, A. Concentration of leukocyte elastase in plasma and polymorphonuclear neutrophil Extracts in type 2 diabetes / A. Piwowar, M. Knapik-Kordecka, M. Warwas // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2000 Dec. – Vol. 38, N 12. – P. 1257–1261.
 5. Nicoloff, G. Serum levels of elastin and collagen-derived peptides in children with high risk of atherosclerosis / G. Nicoloff, M. Petkova-Botzova, S. Baydanoff // *Int. J. Obes.* – 1995. – Vol. 19, suppl. 2. – P. 120.
 6. Elevated serum neutrophil elastase is related to prehypertension and airflow limitation in obese women / M. M. El-Eshmawy [et al.] // *BMC Womens Health*. – 2011 Jan. – Vol. 11, N 1. – P. 1.
 7. Khokha, R. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity / R. Khokha, A. Murthy, A. Weiss // *Nat. Rev. Immunol.* – 201 Sep. – Vol. 13, N 9. – P. 649–665.
 8. Косинец, А. Н. Инфекция в хирургии : руководство / А. Н. Косинец, Ю. В. Стручков. – Витебск : ВГМУ, 2004. – 512 с.
 9. Gettins, P. G. Serpin structure, mechanism, and function / P. G. Gettins // *Chem. Rev.* – 2002 Dec. – Vol. 102, N 12. – P. 4751–4804.
 10. Elastase type activity of human serum. Its variation in chronic obstructive lung diseases and atherosclerosis / W. Hornebeck [et al.] // *Clin. Physiol. Biochem.* – 1983. – Vol. 1, N 6. – P. 285–292.
 11. Sallenave, J. M. Purification and characterization of elastase-specific inhibitor / J. M. Sallenave, A. P. Ryle // *Biol. Chem. Hoppe. Seyler.* – 1991 Jan. – Vol. 372, N 1. – P. 13–21.
 12. Ying, Q. L. Kinetics of the inhibition of human leukocyte elastase by elafin, a 6-kilodalton elastase specific inhibitor from human skin / Q. L. Ying, S. R. Simon. // *Biochemistry*. – 1993 Feb. – Vol. 32, N 7. – P. 1866–1874.
 13. Elafin: an elastase-specific inhibitor of human skin. Purification, characterization, and complete amino acid sequence / O. Wiedow [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1990 Sep. – Vol. 265, N 25. – P. 1475–1479.
 14. Wiedow, O. Elafin is a potent inhibitor of proteinase-3 / O. Wiedow, J. Luademann, B. Utecht // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1991 Jan. – Vol. 174, N 1. – P. 6–10.
 15. Gardiner, P. J. Neutrophil elastase inhibitors / P. J. Gardiner // *Eur. Respir. Rev.* – 2002. – Vol. 12. – P. 373–374.
 16. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis / T. Z. Khan [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995 Apr. – Vol. 151, N 4. – P. 1075–1082.
 17. Paczek, L. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process / L. Paczek, W. Michalska, I. Bartłomiejczyk // *Age. Ageing*. – 2008 May. – Vol. 37, N 3. – P. 318–323.
 18. Vine, N. Metalloproteinases in degenerative aortic disease / N. Vine, J. T. Powell // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 1991 Aug. – Vol. 81, N 2. – P. 233–239.
 19. Owen, C. A. The cell biology of leukocyte mediated proteolysis / C. A. Owen, E. J. Campbell // *J. Leukoc. Biol.* – 1999 Feb. – Vol. 65, N 2. – P. 137–150.
 20. Baydanoff, S. Age-related changes in antielastin antibodies in serum from normal and atherosclerotic subjects / S. Baydanoff, G. Nicoloff, C. Alexiev // *Atherosclerosis*. – 1987 Feb. – Vol. 63, N 2/3. – P. 267–271.
 21. Wrenn, D. S. Immunology of elastin / D. S. Wrenn, R. P. Mecham // *Methods. Enzymol.* – 1987. – Vol. 144. – P. 246–259.
 22. Abnormal levels of serum anti-elastin antibodies in patients with symptomatic carotid stenosis / P. Tzvetanov [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2014 Jan. – Vol. 116. – P. 9–12.
 23. Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly, a repeating peptide in elastin, is chemotactic for fibroblasts and monocytes / R. M. Senior [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 1984 Sep. – Vol. 99, N 3. – P. 870–874.
 24. Elastin fragmentation and atherosclerosis progression: the elastokine concept / P. Maurice [et al.] // *Trends. Cardiovasc. Med.* – 2013 Aug. – Vol. 23, N 6. – P. 211–221.
 25. Nicoloff, G. Elastin degradation products among obese children with family history of arterial hypertension / G. Nicoloff, P. Christova // *Diabetologia Croatica*. – 2003. – Vol. 32, N 1. – P. 25–28.
 26. Adeyemi, E. A comparison of plasma polymorphonuclear leucocyte elastase levels in obese and lean individuals / E. Adeyemi, S. Benedict, A. Abdulle // *J. Int. Med. Res.* – 1998. – Vol. 26. – P. 252–256.
 27. Sivaprasad, S. Serum elastin-derived peptides in age-related macular degeneration / S. Sivaprasad, N. V. Chong, T. A. Bailey // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005 Sep. – Vol. 46, N 9. – P. 3046–3051.
 28. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 and a half years in the Rotterdam study / R. van Leeuwen [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 2003 Apr. – Vol. 121, N 4. – P. 519–526.
 29. Keeley, F. W. Response of aortic elastin synthesis and accumulation to developing hypertension and the inhibitory effect of colchicine on this response / F. W. Keeley, A. Alatawi // *Lab. Invest.* – 1991 Apr. – Vol. 64, N 4. – P. 499–507.
 30. Factors of carotid arterial enlargement in a popular aged 59 to 71 years / C. Bonithon-Kopp [et al.] // *Stroke*. – 1996 Apr. – Vol. 27, N 4. – P. 654–660.
 31. Interrelationship between serum and sputum inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease / L. Bizeto [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2008 Mar. – Vol. 41, N 3. – P. 193–198.
 32. Serum elastase activity, serum elastase inhibitors, and occurrence of carotid atherosclerotic plaques: the Etude sur le Vieillissement Artériel (EVA) study / M. Zureik [et al.] // *Circulation*. – 2002 Jun. – Vol. 105, N 22. – P. 2638–2645.
 33. Kakuta, Y. C-reactive protein products generated by neutrophil elastase promote neutrophil apoptosis / Y. Kakuta, K. Aoshiba, A. Nagai // *Arch. Med. Res.* – 2006 May. – Vol. 37, N 4. – P. 456–460.
 34. Ooyama, T. Elastase in the prevention of arterial aging and the treatment of atherosclerosis / T. Ooyama, H.

Sakamoto // Ciba. Found. Symp. – 1995. – Vol. 192. – P. 307–317.

35. Tuzhilin, D. A. Cardiovascular lesions in pancreatitis /

D. A. Tuzhilin, D. A. Dreiling // Am. J. Gastroenterol. – 1975 May. – Vol. 63, N 5. – P. 381–388.

Поступила 17.02.2016 г.

Принята в печать 15.04.2016 г.

References

- Bairoch A. The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res.* 2000 Jan;28(1):304-5.
- Averyanov AV. Rol' neutrofil'noi elastazy v patogeneze khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh [Role of neutrophilic elastase in a pathogenesis of a chronic obstructive pulmonary disease]. *Tsitokiny i Vospalenie.* 2007;6(4):3-8.
- Bizbiz L, Bonithon-Kopp C, Ducimetière P, Berr C, Alperovitch A, Robert L. Relation of serum elastase activity to ultrasonographically assessed carotid artery wall lesions and cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 1996 Feb;120(1-2):47-55.
- Piwovar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Concentration of leukocyte elastase in plasma and polymorphonuclear neutrophil Extracts in type 2 diabetes. *Clin Chem Lab Med.* 2000 Dec;38(12):1257-61.
- Nicoloff G, Petkova-Botzova M, Baydanoff S. Serum levels of elastin and collagen-derived peptides in children with high risk of atherosclerosis. *Int J Obes.* 1995;19(Suppl 2):120.
- El-Eshmawy MM, El-Adawy EH, Mousa AA, Zeidan AE, El-Baiomy AA, Abdel-Samie ER et al. Elevated serum neutrophil elastase is related to prehypertension and airflow limitation in obese women. *BMC Womens Health.* 2011 Jan;11:1.
- Khokha R, Murthy A, Weiss A. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013 Sep;13(9):649-65
- Kosinets AN, Struchkov YuV. *Infektsiia v khirurgii [Infection in surgery]: rukovodstvo.* Vitebsk, RB: VGMU; 2004. 512 p.
- Gettins PG. Serpin structure, mechanism, and function. *Chem Rev.* 2002 Dec;102(12):4751-804.
- Hornebeck W, Potazman JP, De Cremoux H, Bellon G, Robert L. Elastase type activity of human serum. Its variation in chronic obstructive lung diseases and atherosclerosis. *Clin Physiol Biochem.* 1983;1(6):285-92.
- Sallenave JM, Ryle AP. Purification and characterization of elastase-specific inhibitor. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1991 Jan;372(1):13-21.
- Ying QL, Simon SR. Kinetics of the inhibition of human leukocyte elastase by elafin, a 6-kilodalton elastase specific inhibitor from human skin. *Biochemistry.* 1993 Feb;32(7):1866-74.
- Wiedow O, Schröder JM, Gregory H, Young JA, Christophers E. Elafin: an elastase-specific inhibitor of human skin. Purification, characterization, and complete amino acid sequence. *J Biol Chem.* 1990 Sep;265(25):14791-5.
- Wiedow O, Lüademann J, Utecht B. Elafin is a potent inhibitor of proteinase-3. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991 Jan 15;174(1):6-10.
- Gardiner PJ. Neutrophil elastase inhibitors. *Eur Respir Rev.* 2002;12:373-4.
- Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Apr;151(4):1075-82.
- Paczek L, Michalska W, Bartłomiejczyk I. Trypsin, elastase, plasmin and MMP-9 activity in the serum during the human ageing process. *Age Ageing.* 2008 May;37(3):318-23.
- Vine N, Powell JT. Metalloproteinases in degenerative aortic disease. *Clin Sci (Lond).* 1991 Aug;81(2):233-9.
- Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte mediated proteolysis. *J Leukoc Biol.* 1999 Feb;65(2):137-50.
- Baydanoff S, Nicoloff G, Alexiev C. Age-related changes in antielastin antibodies in serum from normal and atherosclerotic subjects. *Atherosclerosis.* 1987 Feb;63(2-3):267-71.
- Wrenn DS, Mecham RP. Immunology of elastin. *Methods Enzymol.* 1987;144:246-59.
- Tzvetanov P, Hegde V, Al-Hashel JY, Atanasova M, Sohal AP, Rousseff RT. Abnormal levels of serum anti-elastin antibodies in patients with symptomatic carotid stenosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Jan;116:9-12.
- Senior RM, Griffin GL, Mecham RP, Wrenn DS, Prasad KU, Urry DW. Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly, a repeating peptide in elastin, is chemotactic for fibroblasts and monocytes. *J Cell Biol.* 1984 Sep;99(3):870-4.
- Maurice P, Blaise S, Gayral S, Debelle L, Laffargue M, Hornebeck W et al. Elastin fragmentation and atherosclerosis progression: the elastokine concept. *Trends Cardiovasc Med.* 2013 Aug;23(6):211-21.
- Nicoloff G, Christova P. Elastin degradation products among obese children with family history of arterial hypertension. *Diabetologia Croatica.* 2003;32(1):25-8.
- Adeyemi E, Benedict S, Abdulle A. A comparison of plasma polymorphonuclear leucocyte elastase levels in obese and lean individuals. *J Int Med Res.* 1998;26:252-6.
- Sivaprasad S, Chong NV, Bailey TA. Serum Elastin-Derived Peptides in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Sep;46(9):3046-51.
- van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 and a half years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol.* 2003 Apr;121(4):519-26.
- Keeley FW, Alatawi A. Response of aortic elastin synthesis and accumulation to developing hypertension and the inhibitory effect of colchicine on this response. *Lab Invest.* 1991 Apr;64(4):499-507.
- Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Magne C, Ducimetière P. Factors of carotid arterial enlargement in a popular aged 59 to 71 years. *Stroke.* 1996

- Apr;27(4):654-60.
31. Bizeto L, Mazzolini AB, Ribeiro M, Stelmach R, Cukier A, Nunes MPT. Interrelationship between serum and sputum inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res.* 2008 Mar;41(3):193-8.
 32. Zureik M, Robert L, Courbon D, Touboul PJ, Bizbiz L, Ducimetière P. Serum elastase activity, serum elastase inhibitors, and occurrence of carotid atherosclerotic plaques: the Etude sur le Vieillissement Artériel (EVA) study. *Circulation.* 2002 Jun;105(2):2638-45.
 33. Kakuta Y, Aoshiba K, Nagai A. C-reactive protein products generated by neutrophil elastase promote neutrophil apoptosis. *Arch Med Res.* 2006 May;37(4):456-60.
 34. Ooyama T, Sakamoto H. Elastase in the prevention of arterial aging and the treatment of atherosclerosis. *Ciba Found Symp.* 1995;192:307-17.
 35. Tuzhilin DA, Dreiling DA. Cardiovascular lesions in pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1975 May;63(5):381-8.

Received 17.02.2016

Accept 15.04.2016

Сведения об авторах:

Щупакова А.Н. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, декан факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Окулич В.К. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Прудников Александр Русланович – магистрант кафедры патологической физиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», деканат факультета повышения квалификации и переподготовки кадров. Тел.раб: +375 (212) 26-10-81 – Щупакова Алина Николаевна.