УДК 616.36-002.2:616.15-018.23-008.831:577.15

АКТИВНОСТЬ ЭЛАСТАЗО-, КОЛЛАГЕНАЗОПОДОБНЫХ ПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ МЕТАБОЛИЗМЕ КОЛЛАГЕНА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ И ТОКСИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Екатерина Витальевна БЕЛОБОРОДОВА, Эльвира Ивановна БЕЛОБОРОДОВА, Ольга Евгеньевна АКБАШЕВА, Владимир Юрьевич СЕРЕБРОВ, Георгий Эдинович ЧЕРНОГОРЮК, Максим Игоревич РАЧКОВСКИЙ, Игорь Леонидович ПУРЛИК, Валентина Леонидовна ОСТАНКО, Дина Владимировна ЧВЫРИНА

ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Определяли активность эластазо-, коллагеназоподобных протеиназ, α_1-протеиназного ингибитора (α_1-ПИ), α_2-макроглобулина (α_2-МГ), содержание гидроксипролина и фибронектина в плазме крови пациентов с хроническими заболеваниями печени вирусной и токсической этиологии. Обследовано 359 больных с хроническими заболеваниями печени (118 – с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ), 113 – с ХВГ в сочетании с алкогольной болезнью печени (АБП), 109 – с АБП и 19 – с хроническими заболеваниями печени на фоне опийной наркомании). Установлено, что процессы фиброзирования в печени при хронических заболеваниях органа сопровождаются значительным снижением активности коллагеназоподобных протеиназ и α_2-макроглобулина плазмы крови и ткани печени. Выявленные изменения проявляются уже на ранних стадиях фиброза. Прогрессирование фиброза печени при хронических гепатитах происходит на фоне высокой активности нейтрофильной эластазы, α_1-протеиназного ингибитора и низкой концентрации фибронектина и пептид-связанного гидроксипролина. Определение содержания фибронектина и пептид-связанного гидроксипролина в плазме крови может быть использовано в клинической практике в качестве дополнительных диагностических критериев оценки тяжести патологического процесса в печени. Выявленные изменения были идентичными при хронических заболеваниях печени вирусной и токсической этиологии.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, алкогольное поражение печени, наркомания, эластазо-, коллагеназоподобные протеиназы, α_1-протеиназный ингибитор, α_2-макроглобулин, гидроксипролин, фибронектин.

Основой развития заболеваний печени является, как правило, хроническое воспаление, связанное с активацией протеиназ, секретируемых при дегрануляции нейтрофилов и макрофагов в зоне воспаления [1, 2]. Нейтрофильная эластаза (К.Ф. 3.4.21.37) гидролизует белки соединительной ткани, а также участвует в активации матриксных металлопротеиназ (ММП), что приводит к деградации внеклеточного матрикса (ВКМ) [3, 4].

Повышенная деградация белков соединительной ткани рассматривается как важная составляющая часть прогрессирования фиброзного процесса [5]. Известно, что ММП и эластаза участвуют в активации росттрансформирующего фактора β (TGF-β) и стимулируют синтез белков ВКМ [5, 6]. Увеличение активности ММП-1, -2, -3, -9 связано с ингибированием апоптоза звездчатых клеток, их трансдифференцировкой в миофибробласты, накоплением компонентов ВКМ и развитием цирроза [7, 8]. С другой стороны, ММП инактивируют ингибитор эластазы – α_1-протеиназный ингибитор, способствуя поддержанию высокого уровня воспаления [9].

Белобородова Е.В. *– д.м.н., проф. кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, e-mail: belobekaterina@yandex.ru*
Белобородова Э.И. *– д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, e-mail: belobekaterina@yandex.ru*
Акбашева О.Е. *– к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии, e-mail: akbashoe@yandex.ru*
Серебров В.Ю. *– д.м.н., проф., зав. кафедрой биохимии и молекулярной биологии, e-mail: serebrov@ssmu.ru*
Черногорюк Г.Э. *– д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, e-mail: cherogoryuk@yandex.ru*
Рачковский М.И. *– к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, e-mail: rachkovskii@rambler.ru*
Пурлик И.Л. *– к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, e-mail: igor0812@rambler.ru*
Останко В.Л. *– аспирант кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, e-mail: valala@yandex.ru*
Чвырина Д.В. *– ординатор кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, e-mail: Smolin@ispms.tsc.ru*

Фиброз является типовой реакцией при хроническом поражении печени, вызванной множеством причин, включая персистирующие вирусные инфекции, алкоголь, наркотики [1, 2, 10]. Трудности диагностики и лечения фиброза связаны с его длительным бессимптомным течением и разной скоростью прогрессирования [1, 2]. Оценка состояния протеолиза может иметь существенное значение для понимания механизмов фиброза и разработки новых направлений в лечении хронических заболеваний печени.

Цель исследования – изучение связи активности эластазо-, коллагеназоподобных протеиназ и их ингибиторов плазмы крови с метаболизмом коллагена в печени и выявление сывороточных маркеров тяжести фиброза.

Материал и методы

Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Обязательным условием включения в обследование было информированное согласие участников. Обследовано 359 больных, из них 118 пациентов с ХВГ (группа 2), 113 – с ХВГ в сочетании с АБП (группа 3), 109 – с АБП (группа 4) и 19 – с опийной наркоманией (группа 5). При положительных результатах полимеразной цепной реакции (гепатит В, С) вирусное поражение печени расценивалось как ведущий этиологический фактор на фоне воздействия токсических агентов – алкоголя, опиатов. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров (группа 1).

Активность α_1-ПИ и α_2-МГ определяли унифицированным спектрофотометрическим методом по торможению гидролиза N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (ICN, «Biomedicals Inc.», США) [11]. Активность эластазоподобных протеиназ определяли энзиматическим методом по гидролизу синтетического субстрата N-бутил-оксикарбонил-L-аланин-пара-нитрофениловый эфира (БАНЭ) (ICN, «Biomedicals Inc.», США) [12]. Активность коллагеназоподобных протеиназ определяли используя в качестве субстрата коллаген I типа («Sigma», Германия) и выражали в мкмоль образующегося гидроксипролина [13]. Содержание гидроксипролина определяли по цветной реакции с диметилбензальдегидом [14]. Исследовали свободный, пептид- и белковосвязанный гидроксипролин, фракции получали используя разные условия выделения и гидролиза белков плазмы крови [14, 15]. Свободный (СО) и пептид-связанный гидроксипролин (ПСО) использовали как показатель деградации коллагена, а белковосвязанный (БСО) – как показатель усиленного синтеза, образования молодого, незрелого коллагена. Для определения уровня плазменного фибронектина применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа. У подавляющего большинства пациентов было проведено морфологическое исследование биоптатов печени с целью определения индекса гистологической активности (ИГА) гепатита и стадии фиброза.

Для оценки результатов исследования использовали статистический пакет «SAS 8.0» («SAS Inc.», США). Проверку на нормальность распределения данных проводили с помощью критерия Шапиро – Вилка. Для сравнений независимых выборок при количестве групп равном 2 в случае нормального распределения и равных дисперсий в группах применяли t-критерий Стьюдента для независимых наблюдений, при неравенстве дисперсий – критерий Аспера – Уолча. При отклонении распределения от нормального использовали критерий Манна – Уитни. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me, Q_1–Q_3).

Результаты и обсуждение

В результате исследования (**табл.**) биохимических показателей метаболизма коллагена и эластина при хронических заболеваниях печени было установлено, что в плазме крови пациентов всех изучаемых групп наблюдается значительное снижение (почти в 2 раза) активности коллагеназоподобных протеиназ, участвующих в деградации коллагена I типа – ММП1 (КФ 3.4.24.7) и ММП8 (КФ 3.4.24.34). Низкая активность коллагеназоподобных протеиназ может быть связана с увеличением содержания их тканевых ингибиторов (ТИМП) [6, 16]. Между исследуемыми группами, то есть в зависимости от этиологии гепатита, были установлены достоверные отличия в показателях. Они заключались в более высокой активности коллагеназоподобных протеиназ плазмы крови у пациентов с алкогольным генезом заболевания по сравнению с больными с вирусной этиологией поражения ($p_{2-4} = 0{,}043$), что, по-видимому, обусловлено острым воздействием этанола на печень.

Активность эластазоподобных протеиназ в плазме крови была повышена (в 1,5 раза) у пациентов всех изучаемых групп за исключением лиц с опийной наркоманией (группа 5). Как известно, в плазме крови присутствуют панкреатическая (КФ 3.4.21.11) и нейтрофильная (КФ 3.4.21.37) эластаза. Учитывая, что у обследованных пациентов был исключен острый панкреатит, очевидно, что увеличение активности эластазоподобных протеиназ происходило за счет фракции нейтрофильной эластазы. Повышение активности нейтрофильной эластазы может отражать не только степень воспалительного процесса в ткани печени, но и интенсивность фиброзирования. Известно, что увеличение активности эластазы может способствовать активации протеиназо-активируемых рецепторов (PARs), запускающих синтез транскрипционных факторов репарации соединительной ткани через реципрокные взаимодействия между TGF-β и сигнальные пути EGFR/MEK/ERK [5, 15, 17].

Со стороны ингибиторов протеиназ по результатам исследования обнаружены реципрокные изменения: установлено уменьшение активности

Таблица

Активность протеиназ, их ингибиторов, содержание фибронектина и фракций гидроксипролина при заболеваниях печени различного генеза

Показатель	Здоровые доноры		ХВГ		ХВГ + АБП		АБП		ХВГ + опийная наркомания		P
	1		2		3		4		5		
	n	Me (Q_1–Q_2)	n	Me (Q_1–Q_2)	n	Me (Q_1–Q_2)	n	Me (Q_1–Q_2)	n	Me (Q_1–Q_2)	
Активность коллагеназоподобных протеиназ, мкмоль/(л × ч)	30	7,3 (7,0–7,5)	83	3,7* (2,4–5,3)	70	4,11* (2,5–5,7)	57	4,4* (3,2–6,8)	13	4,7* (3,9–6,3)	$p_{2-4} = 0,043$
Активность эластазоподобных протеиназ, нмоль БАНЭ/(мин × мл)	30	93,8 (90–109)	118	136,5* (90–273)	112	136,5* (68–272)	109	136,5* (68–182)	19	136,5** (68–273)	
Активность α_2-макроглобулина, МЕ/мл	30	3,9 (3,7–4,2)	118	2,05* (1,4–4,1)	113	2,2* (1,4–3,6)	109	2,2* (1,4–4,3)	19	3,3 (2,0–4,9)	
Активность α_1-протеиназного ингибитора, МЕ/мл	30	27,3 (20,7–27,3)	118	34,1** (20,4–51,6)	113	34,1*** (13,6–40,9)	109	34,1** (20,5–47,8)	19	27,3 (6,8–34,1)	
Содержание фибронектина, мкг/мл	10	297,5 (286–318)	25	170,0* (150–201)	35	175,0* (123:202)	15	157,0* (54–202)	5	193,5* (171:232)	$p_{4-5} = 0,011$
Содержание свободного гидроксипролина, мкг/мл	30	0,6 (0,6–0,7)	40	1,5* (1,0–1,9)	40	1,6* (1,1–1,8)	22	1,4* (1,2–1,8)	6	1,3* (0,9–1,5)	
Содержание пептид-связанного гидроксипролина, мкг/мл	30	0,5 (0,3–0,6)	34	0,8* (0,5–1,4)	35	1,0* (0,8–1,4)	19	0,7* (0,6–1,5)	5	1,0* (1,0–1,1)	$p_{2-3} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,001$ $p_{4-5} = 0,027$
Содержание белковосвязанного гидроксипролина, мкг/мл	30	6,65	40	10,51*	40	9,35*	22	10,09*	6	8,74	

Примечание: результаты представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q_1–Q_3); отличие от соответствующего показателя в группе 1 достоверно: * – при $p < 0,001$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,05$; достоверность различий между группами больных хроническими заболеваниями печени представлены в последнем столбце.

α_2-МГ и увеличение активности «острофазного белка» – α_1-ПИ – без достоверных отличий между обследуемыми группами (**табл.**). Снижение активности α_2-МГ может быть обусловлено активацией протеолиза, связыванием протеиназ и выведением комплекса из кровеносного русла [18]. Следует отметить, что у больных с опийной наркоманией не наблюдалось повышения активности α_1-ПИ, нейтрофильной эластазы и уменьшения активности α_2-МГ, что свидетельствует об относительно латентном варианте течения заболевания печени у наркоманов.

Результаты исследования содержания фибронектина в сыворотке крови обследуемых пациентов позволили установить, что у больных с хроническими заболеваниями печени независимо от генеза поражения отмечается значительное снижение концентрации данного гликопротеина в сравнении с контрольными значениями. Уменьшение содержания фибронектина может быть связано с нарушением его синтеза, печеночного клиренса и/или протеолитической деградацией ММП [4].

Анализ содержания в плазме крови продуктов метаболизма коллагена позволил установить, что при хронических заболеваниях печени в сравнении с группой контроля независимо от фактора поражения наблюдается статистически значимое повышение содержания всех фракций гидроксипролина: СО (более чем в 2 раза), ПСО (в 2 раза) и БСО (в 1,5 раза). Одновременное увеличение концентрации БСО и СО свидетельствует о наличии в печени, в условиях хронического поражения органа, параллельно текущих процессов в виде усиленной деградации коллагена и активного фиброгенеза [19]. С учетом этиологии заболевания необходимо отметить, что только в единственной группе пациентов, при сопутствующей опийной наркомании, не происходило повышения содержания БСО – показателя, свидетельствующего об активном коллагенообразовании в печени. Данный факт требует дальнейшего анализа.

Для выяснения связи биохимических показателей, определяемых в плазме крови, с происходящими в ткани печени процессами фиброгенеза полученные результаты были исследованы в зависимости от ИГА процесса и стадии фиброза. Было установлено, что активность анализируемых протеиназ и их ингибиторов достоверно не различаются при слабой, умеренной и высокой гистологической активности гепатита. Зарегистрирована низкая активность коллагеназоподобных протеиназ, α_2-МГ и повышенная активность эластазоподобных протеиназ и α_1-ПИ при всех показателях активности воспаления. При этом отмечено, что с ростом активности процесса в печени в сыворотке крови достоверно изменяются два анализируемых показателя – концентрация фибронектина и содержание ПСО. Концентрация фибронектина статистически значимо снижалась с ростом ИГА, достоверно отличаясь при всех показателях активности, с выраженным снижением при высокой активности воспаления (более чем в 2 раза). Содержание ПСО, будучи повышенным в сравнении с контролем, достоверно нарастало при высокой активности процесса в сравнении со слабой и умеренной, что свидетельствует об активизации обмена коллагена – его распада и синтеза в условиях интенсивного течения заболевания печени [19].

Анализ изучаемых показателей в зависимости от стадии фиброза в печени позволил установить, что нет достоверных различий в активности коллагеназоподобных протеиназ, α_2-МГ и α_1-ПИ в зависимости от степени коллагенообразования. Полученные значения, в сравнении с группой контроля, оказались достоверно более низкими при всех стадиях фиброза. Это свидетельствует о том, что уже на начальных стадиях хронизации процесса в печени наблюдается уменьшение активности основных ферментов деградации коллагена на фоне дефицита α_2-МГ, лимитирующего фиброгенез, что, очевидно, обусловливает дальнейшее прогрессирование роста соединительной ткани. Активность α_1-ПИ, напротив, была повышенной на всех стадиях фиброза, что подчеркивает значение данного белка как «острофазного» показателя. Кроме того, известно, что продукты протеолитической деградации α_1-ПИ обладают свойством хемоаттрактантов и активаторов регенераторных процессов [20].

Содержание БСО, несмотря на ожидаемое повышение с ростом фиброза, достоверно не изменялось и было более высоким на всех стадиях хронизации, чем в контроле. При этом ряд показателей имели зависимость от стадии фиброза печени: активность нейтрофильной эластазы, содержание фибронектина и фракций гидроксипролина – СО и ПСО. Активность нейтрофильной эластазы в плазме крови с нарастанием процессов коллагенообразования достоверно снижалась, отличаясь более низкими показателями при тяжелом фиброзе (III, IV стадии), оставаясь при этом повышенной относительно контроля. Содержание фибронектина в сыворотке крови также достоверно уменьшалось с ростом фиброза в печени, достигая минимальных значений на III, IV стадиях. Однонаправлено изменялось и содержание ПСО в плазме крови. Его показатели оказались более низкими у пациентов с тяжелым фиброзом печени (IV стадия), чем у больных со слабым и умеренным фиброзом, что свидетельствует об уменьшении интенсивности обмена коллагена при развитии цирроза. При этом содержание СО было выше при циррозе печени, чем на начальной стадии хронизации процесса. Это свидетельствует о продолжающемся активном распаде коллагена и при цирротическом перерождении печени. Вместе с тем высокая концентрация БСО и низкое содержание ПСО при тяжелом фиброзе означает, что

на данной стадии хронизации превалируют процессы активного коллагенообразования.

Результаты наших исследований позволили установить, что при длительности ХВГ свыше 10 лет отмечаются достоверно более низкие показатели содержания в плазме крови фибронектина и ПСО по сравнению с течением ХВГ до 5 лет. Эти данные согласуются с полученными нами клинико-морфологическими результатами, где установлено, что при изолированном течении ХВГ свыше 10 лет достоверно чаще у пациентов диагностируется тяжелый фиброз печени.

Заключение

Установлено, что процессы фиброзирования в печени при хронических заболеваниях органа сопровождаются значительным снижением активности коллагеназоподобных протеиназ, гидролизующих коллаген, и низкой активностью α_2-МГ, ингибитора лимитирующего коллагенообразование. Выявленные изменения проявляются уже на ранних стадиях фиброза, что свидетельствует о быстром наступлении дисбаланса в механизмах регуляции синтеза соединительной ткани, что фактически способствует интенсификации фиброгенеза. Прогрессирование фиброза печени при хронических гепатитах происходит на фоне высокой активности нейтрофильной эластазы и α_1-ПИ, независимо от стадии хронизации процесса. По мере прогрессирования фиброза в печени снижается содержание фибронектина и пептид-связанного гидроксипролина в плазме крови. Выявленные взаимоотношения активности эластазо-, коллагеназоподобных протеиназ и их ингибиторов плазмы крови с концентрацией продуктов метаболизма коллагена оказались идентичными для хронических заболеваний печени вирусной и токсической этиологии. Определение содержания фибронектина и пептид-связанного гидроксипролина в плазме крови при хронических заболеваниях печени вирусного и токсического генеза может быть использовано в клинической практике в качестве дополнительного диагностического критерия оценки тяжести патологического процесса в печени.

Список литературы

1. *Пинцани М.* Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2002. 12. (5). 4–9.

Pincani M. Evolution of liver fibrosis: from hepatitis to cirrhosis // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 2002. 12. (5). 4–9.

2. *Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т.* Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2005. (2). 13–20.

Pavlov Ch.S., Shulpekova Y.O., Zolotarevskiy V.B., Ivashkin V.T. The modern beliefs about pathogenesis, diagnostics and treatment liver fibrosis // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 2005. (2). 13–20.

3. *Geraghty P., Rogan M.P., Greene C.M. et al.* Alpha-1-antitrypsin aerosolized augmentation abrogates neutrophil elastase-induced expression of cathepsin B and matrix metalloprotease 2 *in vivo* and *in vitro* // Thorax. 2008. 63. 621–626.

4. *Bonnefoy A., Legrand C.* Proteolysis of subendothelial adhesive glycoproteins (fibronectin, thrombospondin, and von Willebrand factor) by plasmin, leukocyte cathepsin G, and elastase // Thromb. Res. 2000. 98. (4). 323–332.

5. *Chua F., Laurent G.J.* Neutrophil elastase: Mediator of extracellular matrix destruction and accumulation // Proc. ATS. 2006. 3. 424–427.

6. *Iimuro Y., Brenner D.A.* Matrix metalloproteinase gene delivery for liver fibrosis // Pharm. Res. 2008. 25. (2). 249–258.

7. *Okamoto K., Mimura K., Murawaki Y., Yuasa I.* Association of functional gene polymorphisms of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3 and MMP-9 with the progression of chronic liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. 2005. 20. (7). 1102–1108.

8. *Zhu Y.K., Wang B.E., Shen F.J. et al.* Dynamic evolution of MMP-2 gene expression and its enzymatic activities in experimental liver fibrosis // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2005. 13. (7). 509–512.

9. *Liu Z., Zhou X., Shapiro S.D. et al.* The serpin alpha-1-proteinase inhibitor is a critical substrate for gelatinase B/MMP-9 *in vivo* // Cell. 2000. 102. 647–655.

10. *Маянский Д.Н., Зубахин А.А.* Клеточно-молекулярные механизмы формирования цирроза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1998. (6). 6–13.

Mayanskiy D.N., Zubakhin A.A. Celluar-molecular mechanisms of the shaping the liver cirrhosis // Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 1998. (6). 6–13.

11. *Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С.* Унифицированный метод определения активности α_1-антитрипсина и α_2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // Вопр. мед. хим. 1979. 25. (4). 494–499.

Nartikova V.F., Pashina T.S. The unified method of the determination of activity α_1-antitrypsin and α_2-macroglobuline in the blood serum (plasma) human // Vopr. med. khim. 1979. 25. (4). 494–499.

12. *Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Пасхина Т.С.* Измерение активности трипсино- и эластазоподобных протеиназ полиморфноядерных лейкоцитов и уровня их кислотостабильных ингибиторов в бронхиальном секрете человека. М.: Изд-во МГУ, 1984. 14 с.

Ogloblina O.G., Platonova L.V., Paskhina T.S. Measurement of trypsin- and elastase like protheinase activities of polymorphonuclear leukocyte and their acid stable inhibitor level in human bronchial secret. M.: Izd-vo MGU, 1984. 14 p.

13. *Шараев П.Н., Пишков В.Н., Заворыгина Н.Г.* Определение коллагенолитической активности плазмы крови // Лаб. дело. 1987. (1). 60–62.

Sharaev P.N., Pishkov V.N., Zavorygina N.G. Determination of collagenolytic activity of the blood plasma // Lab. delo. 1987. (1). 60–62.

14. *Шараев П.Н.* Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови // Лаб. дело. 1981. (5). 283–285.

Sharaev P.N. Method of the determination of free and bound hydroxyproline in the blood serum // Lab. delo. 1981. (5). 283–285.

15. *Кузнецова К.П., Прошина Л.Я., Привалено М.Н.* Модификация содержания оксипролина в сыворотке крови // Лаб. дело. 1998. (8). 8–10.

Kuznetzova K.P., Proshina L.J., Privalenko M.N. The modification of hydroxyprolin content in the blood serum // Lab. delo. 1998. (8). 8–10.

16. *Короленко Т.А., Филатова Т.Г., Савченко Н.Г. и др.* Нарушения концентрации тканевого ингибитора металлопротеаз первого типа в сыворотке крови и в печени мышей с CCl_4-гепатитом // Бюл. экспер. биол. и мед. 2007. (3). 280–283.

Korolenko T.A., Filatova T.G., Savchenko N.G. et al. Changes in the concentration of tissue inhibitor of type 1 metalloproteinases in blood serum and liver of mice with CCl_4-induced hepatitis // Bul. exp. biol. i med. 2007. (3). 280–283.

17. *DiCamillo S.J., Yang S., Panchenko M.V. et al.* Neutrophil elastase-initiated EGFR/MEK/ERK signaling counteracts stabilizing effect of autocrine TGF-beta on tropoelastin mRNA in lung fibroblasts // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 2006. 291. L232–L243.

18. *Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г.* Универсальный регулятор – α_2-макроглобулин // Клин. лаб. диагностика. 2004. (11). 18–21.

Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M., Levchenko V.G. The universal regulator – α_2- macroglobulin // Clin. lab. diagnostika. 2004. (11). 18–21.

19. *Бычкова В.И., Смирнова Б.И., Лесничук Л.В.* Биохимические показатели соединительной ткани в диагностике начальной стадии цирроза печени // Клин. лаб. диагностика. 2003. (1). 10–14.

Bychkova V.I., Smirnova B.I., Lesnichuk L.V. Biochemical parameters of a connecting tissue in diagnostics of the initial stage of the liver cirrhosis // Clin. lab. diagnostics. 2003. (1). 10–14.

20. *Yu Q., Stamenkovic I.* Transforming growth factor-beta facilitates breast carcinoma metastasis by promoting tumor cell survival // Clin. Exp. Metastasis. 2004. 21. 235–242.

ACTIVITY OF ELASTASE-, COLLAGENASE-SIMILAR PROTHEINASE AND THEIR INHIBITORS IN BLOOD PLASMA AT COLLAGEN METABOLISM IN CONDITIONS OF CHRONIC COURSE OF LIVER DISEASES OF VIRAL AND TOXIC ETIOLOGY

Ekaterina Vitalievna BELOBORODOVA, Elvira Ivanovna BELOBORODOVA, Olga Evgenievna AKBASHEVA, Vladimir Yurievich SEREBROV, Georgy Edinovich CHERNOGORYUK, Maksim Igorevich RACHKOVSKII, Igor Leonidovich PURLIC, Valentina Leonidovna OSTANKO, Dina Vladimirovna CHVYRINA

Siberian State Medical University of Roszdrav
634050, Tomsk, Moskovskii tr., 2

The activity of elastase-, collagenase protheinase, α_1-proteinase inhibitor, α_2-macroglobuline, contents of hydroxyprolin and fibronectin in blood plasma of the patients with chronic liver diseases of viral and toxic etiology has been defined. 359 patients with chronic liver diseases (118 – with chronic viral hepatitis (HVH), 113 – with HVH in combination with alcoholic liver problem (ABP), 109 – with ABP and 19 – with chronic liver diseases on opiate habit background have been examined. It has been established, that processes of fibrosis in liver in case of chronic disease of the organ are accompanied by significant decrease in activity of collagenase-similar proteinases and alpha2-macroglobuline of blood plasma and liver tissue. The revealed changes are evident already at early stages of fibrosis. The progression of liver fibrosis at chronic hepatitis occurs on background of the high activity of neutrophilic elastase, alpha1-proteinase inhibitor and low concentration of fibronectin and peptide-bound hydroxyprolin. Determination of fibronectin and peptide-bound hydroxyprolin concentrations in blood plasma can be used in clinical practice as an additional diagnostic criteria for estimation of severity of liver pathological process. The revealed changes were identical at liver chronic diseases of both viral and toxic ethiology.

Key words: chronic viral hepatitis, alcoholic liver disease, drug addiction, elastase-, collagenase-similar proteinases, α_1-proteinase inhibitor, α_2-macroglobuline, hydroxyproline, fibronectin.

Beloborodova E.V. *– doctor of medical sciences, professor of therapy department of faculty for professional development and post-graduate training of specialists, e-mail: belobekaterina@yandex.ru*
Beloborodova E.I. *– doctor of medical sciences, professor, head of therapy department of faculty for professional development and post-graduate training of specialists, e-mail: belobekaterina@yandex.ru*
Akbasheva O.E. *– candidate of medical science, assistant professor of the department of biochemistry and molecular biology, e-mail: akbashoe@yandex.ru*
Serebrov V.Y. *– doctor of medical sciences, professor, head of department of biochemistry and molecular biology, e-mail: serebrov@ssmu.ru*
Chernogoryuk G.E. *– doctor of medical sciences, professor, head of department of hospital therapy with course of physical rehabilitation and sport medicine, e-mail: cherogoryuk@yandex.ru*
Rachkovskii M.I. *– candidate of medical sciences, assistant professor of department of hospital therapy with course of physical rehabilitation and sport medicine, e-mail: rachkovskii@rambler.ru*
Purlik I.L. *– candidate of medical sciences, assistant professor of department of anatomical pathology, e-mail: igor0812@rambler.ru*
Ostanko V.L. *– post-graduate student of therapy department of faculty for professional development and post-graduate training of specialists, e-mail: valala@yandex.ru*
Chvyrina D.V. *– attending physician of therapy department of faculty for professional development and post-graduate training of specialists, e-mail: Smolin@ispms.tsc.ru*