

УДК 616-018.2-007.17

АУТОИММУННЫЙ ГЕНЕЗ ДИСБАЛАНСА СИСТЕМЫ ПРОТЕОЛИЗА ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

© Ю.Р. Агапова, А.В. Гулин, Е.В. Малышева

Ключевые слова: антитела к эластазе; респираторные заболевания; дисплазия соединительной ткани.

Изучены и представлены современные данные о ферменте эластазе (Э), относящейся к группе протеиназ. Повышение активности Э в условиях недостатка ингибиторов приводит к вторичной дисплазии соединительной ткани (рассмотрено на примере легочных заболеваний с исходом в пневмофиброз и легочную эмфизему). Предложен аутоиммунный механизм нарушения обмена соединительнотканых волокон.

Соединительная ткань широко представлена в организме человека. *Эластин* – белковый компонент соединительной ткани, который составляет основу эластических волокон, представляющих значительную часть массы сухого вещества многих органов: это связочный аппарат, хрящевая ткань, синовиальная оболочка, крупные кровеносные сосуды и, конечно, легочная ткань.

Обмен соединительнотканых структур находится в динамическом равновесии. Так, известно, что эластин, нуждающийся в обновлении, и в норме подвергается деградации под воздействием эластазы. Изменения непосредственно в самой системе «эластин–эластаза» могут быть обусловлены как чрезмерной активностью протеолитического фермента (и тогда будет наблюдаться повышенная деструкция необходимого организму эластина), так и снижением его активности (с патологическим старением эластина, перестающего осуществлять свои функции).

Термин «*дисплазия соединительной ткани*» (ДСТ) появился в 80-х гг. XX в. и за неполные 30 лет подтвердил свое право на существование. ДСТ – системный прогрессивный процесс, в основе которого лежат генетически детерминированные дефекты волокнистых структур и основного вещества межклеточного матрикса соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем и определяющие особенности ассоциированной патологии [1]. Традиционно особое внимание уделяется кардиологическим проявлениям ДСТ как наиболее ярким, легко диагностируемым и, несомненно, имеющим наибольшее прогностическое значение [2]. Несколько иная ситуация складывается в отношении пульмонологических аспектов ДСТ. С одной стороны, воздействие на дыхательную систему при ДСТ не вызывает сомнения, что подтверждается результатами научных исследований, число которых возрастает с каждым годом. Особо были выделены заболевания, ассоциированные с ДСТ, т. е. приобретенные, течение которых на фоне диспластического процесса приобретало определенные особенности, хотя этиопатогенетические факторы этих заболеваний не имели прямого отношения к дефектам фибриллогенеза [3]. Неоднократно демонстрировалось,

что клиническая картина заболеваний органов дыхания, протекающих у лиц с ДСТ, имеет определенные особенности, затрудняющие своевременную диагностику и требующие коррекции лечения. Такие данные получены в отношении внебольничной пневмонии [4], бронхиальной астмы [5–6], туберкулеза легких [7], хронического обструктивного бронхита [8]. Концепция ДСТ остается живой и динамично развивающейся. Вопросы этиопатогенеза, классификации, патоморфологии и лечения респираторных проявлений ДСТ требуют изучения и уточнения, что открывает широкие перспективы для дальнейшего научного поиска.

Наибольшее количество исследований в данной области посвящено нарушению обмена соединительной ткани при *хронической обструктивной болезни легких* (ХОБЛ). Современная теория диагностики и лечения ХОБЛ базируется на утверждении, что данное заболевание является неуклонно прогрессирующим и сопровождается частично обратимой бронхиальной обструкцией [9–10]. В патогенезе ХОБЛ выделяют три ведущих составляющих: хроническое воспаление, дисбаланс в системе протеолиз–антипротеолиз и оксидативный стресс. В качестве главных клеток воспаления выступают нейтрофилы, макрофаги и CD8+–лимфоциты, повышенное количество которых находят в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже и при гистологическом исследовании легочной ткани у больных ХОБЛ [11–12]. Повреждение клеточных мембран, ферментативных систем снижает активность сурфактанта, нарушает мукоцилиарный клиренс, извращает функцию фибробластов, что ведет к развитию фиброза, эмфиземе легких и как следствие необратимых органических изменений провоцирует неуклонное снижение бронхиальной проходимости [13].

Основу теории «протеазно-антипротеазного дисбаланса» заложили в 1963 г. шведские исследователи С.В. Laurell и S. Eriksson, описавшие раннее и быстрое развитие эмфиземы у лиц с тяжелым дефицитом α_1 -антитрипсина (ААТ) [14]. Вскоре было показано, что инстиляция папаина (фермента с эластолитической активностью) в легкие приводит у животных к развитию эмфизематозных изменений [15]. Позднее были проведены эксперименты по искусственному индуци-

рованию эмфиземы путем эндотрахеального введения панкреатической эластазы [16]. Эти работы стали экспериментальным подтверждением «эластазно-анти-эластазной» теории происхождения эмфиземы, позднее трансформировавшейся в «протеазно-антипротеазную» гипотезу.

Эластаза представляет собой сериновую протеазу со степенью гомологии 54 % по отношению к PR3. Фермент встречается в основном в полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитах, макрофагах и эндотелиальных клетках. Считается, что активность эластазы регулируется системой протеиназных ингибиторов, присутствующих в различных тканях организма. Наибольшее значение имеют α_1 -протеиназный ингибитор (α_1 -антитрипсин, α_1 ПИ) и α_2 -макроглобулин (α_2 МГ). Снижение уровня ингибиторов ведет к неконтролируемой активации эластазы и, следовательно, способствует воспалительной реакции [17–21]. Фрагменты эластина могут и самостоятельно поддерживать воспаление, действуя как мощные хемотаксические агенты для макрофагов и нейтрофилов. Запускается порочный круг воспаления, и действие эластазы распространяется на значительные участки ткани. Все вышеперечисленное приводит к усугублению локального дефицита анти-протеиназ [10, 20–21]. В работе Т.С. Овчинниковой [22] показано достоверное ($p < 0,05$) увеличение в мокроте больных ХОБЛ активности эластазы в 10 раз, снижение активности α_1 ПИ и α_2 МГ соответственно в 3 и 1,5 раза. Было выявлено, что снижение активности α_1 ПИ, α_2 МГ и увеличение активности эластазы зависит от тяжести процесса и наиболее выражено при четвертой степени заболевания. В плазме крови больных ХОБЛ легкой, средней и тяжелой степени активность эластазоподобных протеиназ, α_2 МГ, повышалась в 1,9, 1,2 и 1,4 раза соответственно.

При курении также увеличивается активность и ингибиторов и самих протеиназ. Повышение активности α_1 ПИ может защищать от апоптоза клетки бронхов в ответ на воздействие табачного дыма [23].

Чрезмерное высвобождение эластазы, однако, может превысить ингибирующие возможности α_1 ПИ. Концентрация комплекса эластаза/ α_1 ПИ коррелирует с уровнем фермента и может использоваться как инструмент измерения активности гранулоцитов при воспалительной реакции.

Снижение активности α_1 ПИ на фоне стимуляции окислительных процессов может быть связано с повреждением метионина в активном центре ингибитора под влиянием активных форм кислорода [24–25]. В целом, низкая активность α_1 ПИ рассматривается как неблагоприятный фактор течения ХОБЛ, поддерживающий хроническую воспалительную реакцию и необратимую обструкцию воздухоносных путей [26].

В деградиацию альвеолярных стенок при эмфиземе помимо *нейтрофильной эластазы* (НЭ) вовлечены и другие группы протеаз, прежде всего матриксные металлопротеиназы (ММП), являющиеся продуктом нейтрофилов (ММП-8, ММП-9) и макрофагов (ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-9, ММП-12). Однако в отличие от сериновых протеаз ММП выделяются в межклеточное пространство в неактивной форме. Для реализации своего литического потенциала данные протеазы должны быть активированы, и индуктором их активности выступает эластаза [27]. В свою очередь,

ММП подавляют активность α_1 ААТ, предоставляя эластазе большую свободу [21]. Таким образом, помимо прямого эластолитического эффекта, эластаза опосредованно влияет и на деструкцию других компонентов ЭЦМ – коллагена и желатина – металлопротеиназами. Важным для понимания роли НЭ представляется ее действие в отношении эпителия и эндотелия. Рядом работ показана устойчивость эпителиальных клеток дыхательных путей к цитотоксическому действию эластазы [28–29]. Иная картина наблюдалась в экспериментах с эндотелием. Эндотелиальные клетки мелких сосудов подвергались лизису как после дегрануляции нейтрофилов под воздействием стимуляции ЛПС, так и при изолированном контакте с эластазой. Этот эффект нивелировался в присутствии достаточного количества ААТ [30]. Эластаза также может ухудшать межэндотелиальные связи, расщепляя поверхностные протеины [31]. Эндотелиальная травма в результате действия НЭ может объяснять редукцию капиллярного русла как патогенетический механизм легочной эмфиземы [32]. НЭ расщепляет рецепторы липополисахаридов (ЛПС) CD-14, что приводит к уменьшению экспрессии IL-8 и TNF α в ответ на стимуляцию ЛПС [33]. Как известно, ЛПС являются главными компонентами бактериальной стенки. Таким образом, НЭ снижает воспалительный ответ на внедрение микроорганизмов. Похожее действие НЭ описано в отношении фосфатидилсериновых рецепторов макрофагов, ответственных за удаление погибших в зоне воспаления клеток путем запуска фагоцитарных механизмов. В частности, такие эффекты наблюдаются у больных *муковисцидозом* и *бронхоэктазами* [34].

Типовая реакция развития дефицита α_1 ПИ при хронических заболеваниях легких проявляется также и при *атопической бронхиальной астме*, в патогенезе которой существенное значение имеет воспалительная реакция. У больных бронхиальной астмой снижается активность α_1 ПИ в плазме крови на фоне повышения активности эластазоподобных протеиназ. Активность α_2 МГ существенно не изменяется. Активность *кислотностабильных ингибиторов* (КСИ) в плазме крови возрастает в 1,4 и 1,6 раз, соответственно, при легкой и средней степени тяжести заболевания. По-видимому, при заболеваниях бронхо-легочной системы увеличение активности КСИ является одним из механизмов саногенеза, направленных на ограничение повреждающего действия протеолитических ферментов секретлируемых эффекторными клетками воспаления.

В каждом экссудате, также как и в плазме крови больных бронхиальной астмой снижается активность α_1 ПИ и увеличивается активность КСИ. Активность α_2 МГ существенно не изменяется. Воздействие аллергена в зоне «кожного окна» приводит к выраженной местной активации протеолиза, проявляющейся увеличением активности калликреина в 3,9 раз при легкой степени и в 16 раз при средней степени тяжести заболевания. В ответ на аллерген в каждом экссудате возрастает активность α_2 МГ. Это может быть связано с синтезом α_2 МГ иммунокомпетентными клетками, мигрирующими в зону воздействия аллергена. Вероятно, в условиях активации протеолиза при аллергических реакциях α_2 МГ является основным ингибитором, способным осуществлять контроль протеолитической активности.

В целом, при хроническом воспалении в бронхолегочной системе проявляются два варианта реагирования ингибиторов протеиназ плазмы крови и тканей: адаптивный и дефицитный. Адаптивный вариант связан с увеличением активности α_2 МГ плазмы крови и КСИ биологических жидкостей. Дефицит ингибиторов выражается снижением активности α_1 ПИ плазмы крови, мокроты и кожного экссудата, активности α_2 МГ индуцированной мокроты больных и сопровождается более выраженной активацией протеолиза биологических жидкостей. При наличии аллергического компонента существенное значение в регуляции протеолиза имеет возрастание активности α_2 МГ кожного экссудата [26].

Доказано, что улучшение функции легких при лечении *муковисцедоза* как антибиотиками, так и нимесулидом может сопровождаться существенным повышением активности нейтрофильной эластазы в мокроте, однако такое повышение имеет, как правило, транзиторный характер. Предполагается, что интенсивная противовоспалительная и/или антибактериальная терапия подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, служащих факторами выживания для нейтрофильных лейкоцитов [35–36].

Таким образом, ингибиторы протеиназ обладают защитным действием при активации протеиназ в условиях адаптации здорового человека к локальной гипоксии, курению, экологическим факторам риска развития заболеваний. Низкая активность ингибиторов протеиназ может быть показателем нарушений метаболизма, приводящих к развитию заболеваний.

Но, несмотря на значительные антипротеазные резервы (кроме случаев дефицита ААТ), имеющиеся в любом организме, существуют механизмы, все же помогающие нейтрофилам реализовать свой деструктивный потенциал. Во-первых, нейтрофилы способны создавать вокруг себя т. н. «рабочее защищенное пространство», недоступное для ингибиторов. Во-вторых, нейтрофилы выделяют оксиданты, окисляющие активный центр ААТ, делая его функционально неактивным. В-третьих, связавшись с эластином экстрацеллюлярного матрикса, НЭ становится неуязвимой для серпинов [32].

Отсюда следует, что для сохранения гомеостаза организму недостаточно защищаться от гиперактивности протеолитических ферментов лишь при помощи составляющих системы белков-антипротеаз. Однако о значении дефицита ААТ, других антипротеаз в патогенезе хронических бронхолегочных заболеваний в литературных источниках приведены противоречивые данные. Например, возможность хронизации воспалительного процесса отмечается рядом авторов [37–38]; в то же время у детей с различными видами хронических заболеваний легких не выявлены гомо- или гетерозиготные формы дефицита ААТ [39]. По мере изучения структуры и функции протеиназ, а также их ингибиторов выяснилось, что при трактовке патогенеза бронхолегочной патологии нельзя ориентироваться только на прямые количественные показатели гомо- или гетерозиготных форм дефицита ААТ. При *нормальных* уровнях этого ингибитора, тем не менее, возможна гиперпродукция эластазы с деструктивным повреждением легочной ткани [40].

Малоизученным является *иной механизм* ингибирования протеиназ при бронхолегочной патологии. Так, *аутоАТ к эластазе* ассоциированы в доступной научной литературе в основном с ревматоидным артритом (РА) [41] и васкулитами, хотя исключить этот механизм защиты и при заболеваниях легких с элементами дисбаланса иммунитета и срыва компенсаторных возможностей систем «быстрого реагирования» на настоящий момент невозможно. Так, в работе В.П. Авраменко [42] показано, что в крови женщин, больных ХОБЛ, повышается уровень интерлейкина-4 при всех стадиях заболевания, что свидетельствует о наличии аутоиммунного механизма формирования заболевания. А казанский исследователь Р.А. Курбанов описал наличие *аутоантител* (аутоАТ) к нативной ДНК при атопической бронхиальной астме у детей [43].

Широко известно, что в качестве аутоАТ могут выступать белки, нуклеиновые кислоты, фосфолипиды, полисахара, в т. ч. и сами иммуноглобулины (Ig). Как правило, АИЗ начинаются в молодом возрасте, что связано с действием половых гормонов на тимус, Т- и В-клетки и систему макрофагов. У 70-летних лиц аутоАТ обнаруживаются примерно в 60 % случаев без соответствующих клинических проявлений.

Механизм АИ разрушения клеток и тканей неотличим от того, который действует в условиях нормы при адаптивном иммунитете, и включает как специфические Ig различных классов, так и субпопуляции Т-клеток, способные реагировать на собственные АТ. Для развития АИЗ необходимо наличие двух факторов: генетической предрасположенности и неблагоприятных условий окружающей среды. В первом случае при бронхолегочной патологии может выступать передающаяся по наследству склонность к аллергиям либо дефицит антитрипсина и другие предрасположенности. Во втором случае, безусловно, лидируют курение, промышленные загрязнители, бытовые аллергены, прогрессирующее загрязнение окружающей среды.

В настоящее время в связи с высокой частотой бактериально-вирусных инфекций их роль в развитии аутоагрессии является ведущей. Инфекции могут вызывать развитие АИЗ через 2 механизма: молекулярную мимикрию и избыточную активацию аутореактивных лимфоцитов. Вторая частая причина развития АИ реакции может быть связана с деструкцией или некрозом тканей или изменением их АТ-структуры таким образом, что измененная ткань становится иммуногенной для организма хозяина. Третья причина АИ реакций – нарушение целостности гисто-гематических барьеров, в норме отделяющих забарьерные органы и ткани от крови и, соответственно, от иммунной агрессии лимфоцитов. Четвертая возможная причина АИ реакций – гипериммунное состояние (патологически усиленный иммунитет) или иммунологический дисбаланс с нарушением «селекторной», подавляющей аутоиммунитет функции тимуса или со снижением активности супрессорных клеток.

Обнаружение в сыворотке крови различных аутоАТ имеет порой решающее диагностическое значение для подтверждения того или иного заболевания, тесно связано с активностью болезни и может определять прогноз. Применяемые лабораторные тесты являются важным инструментом при выборе метода лечения и для мониторинга эффективности проводимой терапии.

Резюмируя вышесказанное, отметим, что, безусловно, актуальным в настоящий момент является исследование нарушений обмена эластической ткани при бронхолегочной патологии. Современный стратегический подход к лечению ХОБЛ, к сожалению, не позволяет достичь адекватной обратимости бронхиальной обструкции у больных со стойким органическим поражением и не носит, в полном смысле, сдерживающий характер, поскольку не перекрывает основные патогенетические звенья эволюции заболевания – не прекращает прогрессирование фиброза и эмфиземы. Кроме того, нет четких объяснений, почему при бронхиальной астме обструкция, несмотря на тяжелое течение, остается обратимой, а при хроническом обструктивном бронхите таковая неуклонно и необратимо нарастает. В чем разница антипротеазной защиты при данных заболеваниях? Имеются ли какие-либо особенности повреждения ткани при других инфекционных и неинфекционных процессах в легких? Еще много вопросов требует ответов, поэтому в нашей лаборатории начаты работы по изучению новых механизмов влияния на активность эластазы, каковыми могут оказаться антитела к эластазе и/или другим протеазам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск: ОГМА, 1994.
2. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце: анализ. обзор. СПб.: Ольга, 2007.
3. Нечаева Г.И., Веришнина М.В., Говорова С.Е. Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция? // Пульмонология. 2010. № 3. С. 5-11.
4. Друк И.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: особенности течения заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2004.
5. Веришнина М.В. Особенности внебольничной пневмонии у больных с признаками дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2004.
6. Зеленская В.В. Особенности бронхиальной астмы у детей с дисплазиями соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1998.
7. Васнева С.А. Особенности инфильтративного туберкулеза легких у больных с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2005.
8. Нестеренко З.В. Врожденная дисплазия соединительной ткани и обструктивные бронхиты у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
9. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2003 г.) / под ред. А.Г. Чучалина, пер. с англ. М.: Атмосфера, 2003. 96 с.
10. Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких: терминологические и клинические аспекты // Русский медицинский журнал. 2003. № 12. С. 487-494.
11. Борукаева И.Х. Особенности иммунологической реактивности при хроническом обструктивном бронхите // Врач-аспирант. 2006. № 6 (15). С. 512-515.
12. Finkelstein R., Fraser R.S., Ghezzi H. [et al.] Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995. V. 152. P. 1666-1672.
13. Кароли Н.А., Ребров А.П. Системное воспаление у больных ХОБЛ // Материалы 16 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. СПб., 2006. Т. 38. Вып. 809. С. 222.
14. Laurell C.B., Eriksson S. The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1963. V. 15. P. 132-140.
15. Gross P., Babjak M., Tolker E. [et al.] Enzymatically produced pulmonary emphysema: a preliminary report // J. Occup. Med. 1964. V. 6. P. 481-484.
16. Mercer R., Crapo J.D. Structural changes in elastic fibers after pancreatic elastase administration in hamsters // J. Appl. Physiol. 1992. V. 72. P. 1473-1479.
17. Букреева Е.Б., Акбашева О.Е., Суханова Г.А. [и др.] Активность эластазы и ее ингибиторов при разной этиологии обострения у больных хроническим обструктивным бронхитом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Приложение. 2002. № 1. С. 55-58.
18. Букреева Е.Б. Этиология инфекционного процесса и особенности воспаления при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2004. 50 с.
19. Букреева Е.Б. Экзогенные и эндогенные факторы формирования хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень сибирской медицины. 2003. Т. 2. № 1. С. 75-77.
20. Shapiro S.D. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease // Biochem. Soc. Trans. 2004. V. 30. № 2. P. 98-102.
21. Shapiro S.D., Senior R.M. Matrix metalloproteinases. Matrix degradation and more // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999. V. 20. P. 1100-1102.
22. Овчинникова Т.С. Активность эластазы и ее ингибиторов в индуцированной мокроте при ХОБЛ // Материалы Международной 65 научной конференции им. Н.И. Пирогова (г. Томск, 2006 г.) / под ред. В.В. Новицкого; Л.М. Огородовой. Томск, 2006.
23. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. 2008. № 2. С. 23.
24. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике // Врачебное дело. 1994. № 1. С. 8-13.
25. Richardson D.E., Regino C.A., Yao H. [et al.] Methionine oxidation by peroxymonocarbonate, a reactive oxygen species formed from CO₂/bicarbonate and hydrogen peroxide // Free Radic. Biol. Med. 2003. V. 35. № 12. P. 538-550.
26. Акбашева О.Е. Ингибиторы протеиназ в регуляции плазменного и внутриклеточного протеолиза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2011.
27. Saunders W.B., Bayless K.J., Davis G.E. MMP-1 activation by serine proteases and MMP-10 induces human capillary tubular network collapse and regression in 3D collagen matrices // J. Cell Sci. 2005. V. 118. № 10. P. 2325-2340.
28. Chung Y., Kercsmar C.M., Davis P.B. Ferret tracheal epithelial cells grown in vitro are resistant to lethal injury by activated neutrophils // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1991. V. 5. P. 125-132.
29. Kercsmar C.M., Davis P.B. Resistance of human tracheal epithelial cells to killing by neutrophils, neutrophil elastase, and Pseudomonas elastase // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1993. V. 8. P. 56-62.
30. Smedly L.A., Tonnesen M.G., Sandhaus R.A. [et al.] Neutrophil-mediated injury to endothelial cells-enhancement by endotoxin and essential role of neutrophil elastase // J. Clin. Invest. 1986. V. 77. P. 1233-1243.
31. Harlan J.M., Killen P.D., Harker L.A. [et al.] Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro // J. Clin. Invest. 1981. V. 68. P. 1394-1403.
32. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6. № 4. С. 3-8.
33. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Дефицит α₁-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких // Пульмонология. 2007. № 3. С. 103-109.
34. Vandivier R.W., Fadok V.A., Hoffmann P.R. [et al.] Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apoptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis // J. Clin. Invest. 2002. V. 109. P. 661-670.
35. Певницкий Л.А., Пухальский А.Л., Капранов П.И. [и др.] Иммунологический мониторинг больных муковисцидозом. Значение различных лабораторных показателей // Вестник РАМН. 2000. № 5. С. 40-46.
36. Пухальский А.Л., Шабалова Л.А., Шмарина Г.В., Капранов Н.И., Кокаровцева С.Н. Использование нимесулида в лечении больных муковисцидозом // Пульмонология. 2001. Т. 11. № 3. С. 46-50.
37. Рейнольд А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких // Патология легких / под ред. М.А. Гриппи. М.: Бино, 1997. С. 101.
38. Rebmann H. α₁-Antitrypsinmiedrigung bei Astma broncyiale // Ped. Prax. 1987. V. 35. P. 460.
39. Казанов С.Ю., Розина Н.Н., Голикова Т.М., Мизерницкая О.Н., Чистяков Г.М. Хронические заболевания легких у детей и критерии их диагностики. М.: Медицина, 1979. 136 с.
40. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Значение деструктивных изменений в интерстициальной ткани легких и дисбаланса в системе «Протеиназы-ингибиторы протеиназ» в патогенезе затяжных и рецидивирующих бронхитов у детей раннего возраста // РМЖ. 2009. Т. 17. № 15. С. 952-954.

41. Ненашева Н.В., Емельянова О.И., Трубенко Ю.А., Зборовский А.Б. Образование аутоантител к эластину и эластазе у больных ревматоидным артритом // Актуальные проблемы современной ревматологии: сборник научных работ / под ред. А.Б. Зборовского. Волгоград: ООО «Парицкая полиграфическая компания», 2010. Вып. 27. С. 73-74.
42. Авраменко Л.П., Куимова Ж.В., Болотнова Т.В. Показатели цитокинного профиля у женщин хронической обструктивной болезнью легких // Медицинская наука и образование Урала. 2009. Т. 10. № 2. С. 7-9.
43. Курбанов Р.А., Абрамова З.И., Цибулькина В.Н., Зайнетдинова Г.М. Аутоантитела к нативной ДНК при atopической бронхиальной астме у детей // Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88. № 3. С. 224-228.

Поступила в редакцию 19 апреля 2012 г.

Agapova Yu.R., Gulin A.V., Malysheva E.V. AUTOIMMUNE GENESIS OF IMBALANS OF PROTEOLYSIS SYSTEM IN BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY

Recent data on the enzyme elastase (E), relating to a group of proteinases is studied and presented. Increased activity of E in a lack of inhibitors leads to a secondary connective tissue dysplasia (is discussed on the example of lung disease with the outcome in fibrosis and pulmonary emphysema). We propose a mechanism of autoimmune disorders of connective tissue fibers of exchange.

Key words: antibodies to elastase; respiratory diseases; connective tissue dysplasia.