

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.36-002.2-022.6-006.327

МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА В ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИРУСНОЙ И ТОКСИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Е.В. Белобородова, Э.И. Белобородова, О.Е. Акбашева,
В.Ю. Серебров, Г.Э. Черногорюк, М.И. Рачковский, И.А. Пурлик,
В.А. Останко, Д.В. Чвырина
Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Основой развития заболеваний печени является, как правило, хроническое воспаление, связанное с активацией протеиназ, секретируемых при дегрануляции нейтрофилов и макрофагов в зоне воспаления [12, 14, 18]. 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) [21, 23].

Повышенная деградация белков соединительной ткани рассматривается как важная составляющая часть прогрессирования фиброзного процесса [24]. Известно, что ММП и эластаза участвуют в активации TGF- β и стимулируют синтез белков ВКМ [24, 27]. Увеличение активности ММП-2, 7, 3, 9 связано с ингибированием апоптоза звездчатых клеток, их трансдифференцировкой в миофибробласты, накоплением компонентов ВКМ и развитием цирроза [19, 22, 25, 28]. С другой стороны ММП инактивируют ингибитор эластазы – α_1 -протеиназный ингибитор, способствуя поддержанию высокого уровня воспаления [36].

Фиброз является типовой реакцией при хроническом поражении печени, вызванной множеством причин, включая персистирующие вирусные инфекции, алкоголь, наркотики [3, 8, 12, 13]. Трудности диагностики и лечения фиброза связаны с его длительным бессимптомным течением и разной скоростью прогрессирования [33]. Оценка состояния протеолиза может иметь существенное значение для понимания механиз-

мов 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 хроническим вирусным гепатитом (ХВГ), 113 с ХВГ в сочетании с алкогольной болезнью печени (АБП), 109 человек – с АБП и 19 – с опиоидной наркоманией. При положительных результатах ПЦР (гепатит В, С) вирусное поражение печени расценивалось как ведущий этиологический фактор на фоне воздействия токсических агентов – алкоголя, опиатов (группы 3, 5). Контрольную группу составили 30 здоровых доноров.

Активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) определяли унифицированным спектрофотометрическим методом по торможению гидролиза N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (ICN, Biomedicals Inc, USA) [9]. Активность эластазоподобных протеиназ определяли энзиматическим методом по гидролизу синтетического субстрата – N-бутил-оксикарбонил-L-аланин-пара-нитрофениловый эфира (БАНЭ) (ICN, Biomedicals Inc, USA) [11]. Активность коллагеназоподобных протеиназ определяли, используя в качестве субстрата коллаген I типа (Sigma, Germany) и выражали в мкмоль образующегося гидроксипролина [17]. Содержание гидроксипролина определяли по цветной реакции с диметилбензальдегидом [16]. Исследовали свободный, пептид- и белковосвязанный гидроксипролин, фракции получали ис-

Активность протеиназ, их ингибиторов, содержание фибронектина и фракций гидроксипролина при заболеваниях печени различного генеза (Me; Q₁; Q₃)

Таблица

Показатели	Здоровые доно- ры		ХВГ		ХВГ+Алкоголь		АБП		Наркомания		Р парн.
	1		2		3		4		5		
	n	Me	n	Me	n	Me	n	Me	n	Me	
Коллагеназоподобные протеиназы, мкмоль/л·ч	30	7,3	83	3,7	70	4,11	57	4,4	13	4,7	p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001, p ₁₋₅ =0,001 p ₂₋₄ =0,043
		7:7,5		2,4:5,3		2,5:5,7		3,2:6,8		3,86:6,3	
Эластазоподобные протеиназы, нмоль БАНЭ/мин·мл	30	93,85	118	136,5	112	136,5	109	136,5	19	136,5	p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ =0,004
		90:109,6		90,2:273		68:271,6		68,3:182		68,3:273	
α ₂ -макроглобулин, ИЕ/мл	30	3,9	118	2,05	113	2,2	109	2,18	19	3,28	p1-2<0,001, p1-3 3<0,001 p1-4<0,001
		3,7:4,2		1,4:4,1		1,37:3,6		1,37:4,3		2,04:4,9	
α ₁ -протеиназный ингибитор, ИЕ/мл	30	27,3	118	34,1	113	34,1	109	34,1	19	27,3	p ₁₋₂ =0,002, p ₁₋₃ =0,043 p ₁₋₄ =0,003
		20,7:27,3		20,4:51,6		13,6:40,9		20,5:47,8		6,8:34,1	
Фибронектин, мкг/мл	10	297,47	25	170,0	35	175,0	15	157,0	5	193,5	p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001, p ₁₋₅ <0,001 p ₄₋₅ =0,011
		286:318,3		150:201		123:202		54:202		171:231,5	
Свободный гидроксипролин, (мкг/мл)	30	0,6	40	1,52	40	1,6	22	1,44	6	1,28	p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ <0,001
		0,6:0,7		1,2:1,89		1,05:1,82		1,2:1,8		0,9:1,5	
Пептид-связанный гидроксипролин, мкг/мл	30	0,48	34	0,8	35	1,0	19	0,7	5	1,04	p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001, p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₃ =0,02, p ₃₋₄ =0,001 p ₄₋₅ =0,027
		0,3:0,6		0,52:1,4		0,8:1,4		0,56:1,5		1:1,1	
Белковосвязанный гидроксипролин, мкг/мл	30	6,65	40	10,51	40	9,35	22	10,09	6	8,74	p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001

Примечание: результаты представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля (Q₁; Q₃); Р парн. – достоверность отличий при парном сравнении групп; ХВГ – хронический вирусный гепатит, АБП – алкогольная болезнь печени.

пользуя разные условия выделения и гидролиза белков плазмы крови [7,16]. Свободный (СО) и пептид-связанный гидроксипролин (ПСО) использовали как показатели деградации коллагена, а белковосвязанный (БСО) – усиленного синтеза, образования молодого, незрелого коллагена. Для определения уровня плазменного фибронектина использовался 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 (Desmet V.J. et al. (1994).

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 равно 2 в случае нормального распределения и равных дисперсий в группах применяли *t*-критерий Стьюдента для независимых наблюдений или критерий Аспера-Уолча при неравенстве дисперсий. При отклонении распределения от нормального применяли критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me , Q_1 – Q_3).

Результаты исследования и обсуждение.

В результате исследования (табл.) биохимических показателей метаболизма коллагена и эластина при хронических заболеваниях печени (ХЗП) 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 их тканевых ингибиторов ТИМП [2, 10, 12]. 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 вирусной этиологией поражения ($p_{2-4}=0,043$), что, по-видимому, обусловлено острым воздействием этанола на печень.

Активность эластазоподобных протеиназ в плазме крови, напротив, была повышенной (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 эластазоподобных протеиназ происходило за счет фракции нейтрофильной эластазы. Увеличение активности нейтрофильной эластазы может отражать не только степень воспалительного процесса в ткани печени, но и интенсивность фиброзо-

образования. 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 EGFR/MEK/ERK сигнальные пути [31, 34]. Генетический дефицит нейтрофильной эластазы и/или PARs сопровождается резистентностью к развитию фиброза [20, 26, 29].

Со стороны ингибиторов протеиназ по результатам исследования обнаружены реципрокные изменения: установлено снижение активности 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 протеиназы и выведением комплекса из кровеносного русла [5, 15]. Немаловажным является возможное нарушение сигнальной трансдукции и синтеза транскрипционных факторов STAT5b при связывании α_2 -МГ с рецепторами клеточной поверхности [30, 32] в условиях дефицита ингибитора, что наблюдается при выраженном фиброзе печени. Следует отметить, что у больных с опийной наркоманией не наблюдалось повышения активности α_1 -ПИ, нейтрофильной эластазы, а также не было отмечено снижения 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 ХЗП независимо от генеза поражения отмечается значительное снижение концентрации данного гликопротеина в сравнении с контрольными значениями. Снижение содержания фибронектина может быть связано с нарушением его синтеза, печеночного клиренса и/или протеолитической деградацией ММП [23].

Анализ содержания в плазме крови продуктов метаболизма коллагена позволил установить, что при ХЗП в сравнении с группой контроля независимо от фактора поражения наблюдается статистически значимое повышение всех фракций гидроксипролина: СО (более чем в 2 раза), ПСО (в 2 раза) и БСО (в 1,5 раза). Одновременное увеличение БСО и СО свидетельствует о наличии в печени в условиях хронического поражения, параллельно текущих процессов в виде усиленной деградации коллагена и активного фиброзообразования [1, 4, 6]. 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 процессами фиброгенеза в ткани печени полученные результаты были исследованы в зависимости от ИГА и стадии фиброза. Было установлено, что

активность анализируемых протеиназ и их ингибиторов достоверно не различается 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 степени 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 заболевания печени с высокой активностью [1, 4].

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 снижение активности основных ферментов деградации коллагена на фоне дефицита α_2 -МГ, лимитирующего фиброобразование, что, очевидно, обуславливает дальнейшее прогрессирование роста соединительной ткани. Активность α_1 -ПИ, напротив, была повышенной при 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 [35].

Содержание БСО, несмотря на ожидаемое повышение с ростом фиброза, достоверно не изменялось и было высоким при всех стадиях хронизации в сравнении с контролем. При этом ряд показателей имел 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) и оставаясь при этом повышенной относительно контроля. Содержание фибронектина в сыворотке крови также достоверно снижалось с ростом фиброза в печени, достигая минимальных значений при III, IV стадии. Однонаправлено изменялось и содержание ПСО в плазме крови. Его показатели оказались более низкими у пациентов с тяжелым фиброзом печени (IV стадия), в сравнении

со слабым и умеренным, что свидетельствует о снижении интенсивности обмена коллагена при развитии цирроза. При этом содержание СО было более высоким при циррозе печени по сравнению с начальной стадией хронизации процесса. Это свидетельствует о продолжающемся активном распаде коллагена и при цирротическом перерождении печени. Вместе с тем высокое содержание БСО и низкое содержание ПСО при тяжелом фиброзе означает, что на данной стадии хронизации преобладают 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 клинко-морфологическими результатами, где установлено, что при изолированном течении ХВГ свыше 10 лет достоверно чаще у пациентов диагностируется тяжелый фиброз печени.

Заключение. Установлено, что процессы фиброобразования в печени при её хронических заболеваниях 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 как свидетельство быстрого наступления дисбаланса в механизмах регуляции синтеза соединительной ткани, что фактически способствует интенсификации фиброобразования. 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 эластазы-, коллагеназоподобных протеиназ и их ингибиторов плазмы крови с продуктами 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.

Литература

1. Бычкова, В.И. Биохимические показатели соединительной ткани в диагностике начальной стадии цирроза печени / В.И. Бычкова, Б.И. Смирнова, Л.В. Лесничук // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – №1. – С. 10-14.

2. Валенкевич, Л.Н. Нецирротический фиброз печени / Л.Н. Валенкевич, О.И. Яхонтова // Российский Гастроэнтерологический журнал. – 2000. – №4. – С. 21-23.
3. Гарбузенко, Д.В. Механизмы регуляции регенерации печени / Д.В. Гарбузенко, Г.К. Попов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2001. – №1. – С. 21-25.
4. Диагностическое значение анализа показателей обмена коллагена / П.Н. Шараев, Н.Т. Стрелков, Ж.В. Афсари [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – №6. – С. 48-49.
5. Дубровин, С.М. α_2 -макроглобулин: Современное состояние вопроса / С.М. Дубровин, А.В. Муромцев, Л.И. Новикова // Клин. лаб. диагностика. – 2000. – №6. – С. 3-6.
6. Золотарева, Н.А. Особенности метаболизма наследственных соединительнотканых дисплазий / Н.А. Золотарева // Укр. ревм. журн. – 2003. – №3 (13). – С. 53-54.
7. Кузнецова, К.П. Модификация содержания оксипролина в сыворотке крови / К.П. Кузнецова, Л.Я. Прошина, М.Н. Приваленко // Лабораторное дело. – 1998. – №8. – С. 8-10.
8. Маянский, Д.Н. Клеточно-молекулярные механизмы формирования цирроза печени / Д.Н. Маянский, А.А. Зубахин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – №6. – С. 6-13.
9. Нартикова, В.Ф. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека / В.Ф. Нартикова, Т.С.Пасхина // Вопросы медицинской химии. – 1979. – Т. 25, №4. – С. 494-499.
10. Нарушения концентрации тканевого ингибитора металлопротеаз первого типа в сыворотке крови и в печени мышей с СС14 – гепатитом / Т.А. Короленько, Т.Г. Филатова, Н.Г. Савченко, Ю.В. Юзько [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – №3 (143). – С. 280-283.
11. Оглоблина, О.Г. Измерение активности трипсина- и эластазоподобных протеиназ полиморфноядерных лейкоцитов и уровня их кислотостабильных ингибиторов в бронхиальном секрете человека / О.Г. Оглоблина, Л.В. Платонова, Т.С. Пасхина. – М.: МГУ, 1984. – 14 с.
12. Пинцани, М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, №5. – С. 4-9.
13. Покровский, В.И. Медико-экологические аспекты устойчивого развития России / В.И. Покровский // Терапевтический архив. – 2003. – №9. – С. 60-63.
14. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч.С. Павлов, Ю.О. Шульпекова, В.Б. Золотаревский, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – №2. – С. 13-20.
15. Универсальный регулятор - α_2 -макроглобулин / Н.А. Зорин, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина, В.Г. Левченко // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – №11. – С. 18-21.
16. Шараев, П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П.Н. Шараев // Лабораторное дело. – 1981. – №5. – С. 283-285.
17. Шараев, П.Н. Определение коллагенолитической активности плазмы крови / П.Н. Шараев, В.Н. Пишков, Н.Г. Заворыгина // Лабораторное дело. – 1987. – №1. – С. 60-62.
18. Эволюция представлений о фиброзе и циррозе печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – №1. – 2005. – С. 2-7.
19. Юзько, Ю.В. Изменения различных классов протеаз и ингибиторов протеаз как возможных сывороточных маркеров фиброза у больных хроническим вирусным гепатитом С (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Юзько. – Новосибирск, 2007. – 24 с.
20. Absence of proteinase-activated receptor-1 signaling affords protection from bleomycin-induced lung inflammation and fibrosis / D.C. Howell, R.H. Johns, J.A. Lasky [et al.] // Am. J. Pathol. – 2005. – Vol. 166. – P. 1353-1365.
21. Alpha-1-antitrypsin aerosolised augmentation abrogates neutrophil elastase-induced expression of cathepsin B and matrix metalloproteinase 2 in vivo and in vitro / P. Geraghty, M.P. Rogan, C.M. Greene [et al.] // Thorax. – 2008. – Vol. 63. – P. 621-626.
22. Association of functional gene polymorphisms of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3 and MMP-9 with the progression of chronic liver disease. / K. Okamoto, K. Mimura, Y. Murawaki, I. Yuasa // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20(7). – P. 1102-1108.
23. Bonnefoy, A. Proteolysis of subendothelial adhesive glycoproteins (fibronectin, thrombospondin, and von Willebrand factor) by plasmin, leukocyte cathepsin G, and elastase / A. Bonnefoy, C. Legrand // Thromb. Res. – 2000. – Vol. 98 (4). – P. 323-332.
24. Chua, F. Neutrophil Elastase: Mediator of Extracellular Matrix Destruction and Accumulation / F. Chua, G.J. Laurent // Proceedings of the ATS. – 2006. – Vol. 3. – P. 424-427.
25. Dynamic evolution of MMP-2 gene expression and its enzymatic activities in experimental liver fibrosis / Y.K. Zhu, B.E. Wang, F.J. Shen, J.D. Jia [et al.] // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2005. – Vol. 13(7). – P. 509-512.
26. Evidence that neutrophil elastase-deficient mice are resistant to bleomycin-induced fibrosis / S.E. Dunsmore, J. Roes, F. Chua, A.W. Segal [et al.] // Chest, 2001. – Vol. 120. – P. 35-36.
27. Iimuro, Y. Matrix metalloproteinase gene delivery for liver fibrosis / Y. Iimuro, D.A. Brenner //

- Pharm. Res. – 2008. – Vol. 25(2). – P. 249-258.
28. Inhibition of hepatic fibrogenesis by matrix metalloproteinase-9 mutants in mice / M. Roderfeld, R. Weiskirchen, S. Wagner [et al.] // FASEB J. – 2006. – Vol. 20. – P. 444-454.
 29. Mice Lacking Neutrophil Elastase Are Resistant to Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis / F. Chua, S.E. Dunsmore, P.H. Clingen [et al.] // Am. J. Pathol. – 2007. – Vol. 170. – P. 65-74.
 30. Molecular dissection of the human α_2 -macroglobulin subunit reveals domains with antagonistic activities in cell signaling / E. Mantuano, G. Mukandala, X. Li, W.M. Campana [et al.] // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283(29). – P. 19904-19911.
 31. Neutrophil elastase-initiated EGFR/MEK/ERK signaling counteracts stabilizing effect of autocrine TGF- β on tropoelastin mRNA in lung fibroblasts / S.J. DiCamillo, S. Yang, M.V. Panchenko [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. 232-243.
 32. Nuclear localization and binding affinity of STAT5b for the α_2 -macroglobulin gene promoter during rat liver development and the acute-phase response / M. Mihailovich, S. Dinix, D. Bogojevic [et al.] // Acta Biochim. Pol. – 2007. – Vol. 54(2). – P. 331-340.
 33. Poynard, T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedosa, P. Opolon // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 825-832.
 34. Proteinase-activated receptor-1 mediates elastase-mediated apoptosis of human lung epithelial cells / T. Suzuki, T.J. Moraes, E. Vachon, H.H. Ginzberg [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2005. – Vol. 33. – P. 231-247.
 35. Stamenkovic, Y.Q. Transforming growth factor-beta facilitates breast carcinoma metastasis by promoting tumor cell survival / Y.Q. Stamenkovic // Clin. Exp. Metastasis. – 2004. – Vol. 21. – P. 235-242.
 36. The serpin α_1 -proteinase inhibitor is a critical substrate for gelatinase B/MMP-9 in vivo / Z. Liu, X. Zhou, S.D. Shapiro, J.M. Shiple [et al.] // Cell. – 2000. – Vol. 102. – P. 647-655.

МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА В ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИРУСНОЙ И ТОКСИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Е.В. БЕЛОБОРОДОВА, Э.И. БЕЛОБОРОДОВА,
О.Е. АКБАШЕВА, В.Ю. СЕРЕБРОВ,
Г.Э. ЧЕРНОГОРЮК, М.И. РАЧКОВСКИЙ,
И.А. ПУРЛИК, В.А. ОСТАНКО, Д.В. ЧВЫРИНА

Определяли активность эластазо-, коллагеназоподобных протеиназ, α_1 -протеиназного ингибитора, α_2 -макроглобулина, содержание гидроксипролина и фибронектина в плазме крови пациентов с хроническими заболеваниями печени вирусной и токсической этиологии. Обследовано 359 больных с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Из них – 118 больных с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ), 113 пациентов с ХВГ в сочетании с алкогольной болезнью печени (АБП), 109 пациентов с АБП и 19 с ХЗП на фоне опиоидной наркомании. Установлено, что процессы фиброобразования в печени при хронических заболеваниях сопровождаются значительным снижением активности коллагеназоподобных протеиназ, гидролизующих коллаген, и низкой активностью α_2 -макроглобулина, ингибитора лимитирующего коллагенообразование. Выявленные изменения проявляются уже на ранних стадиях фиброза, что свидетельствует о быстром наступлении дисбаланса в механизмах регуляции синтеза соединительной ткани, способствующего интенсификации фиброобразования.

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

MECHANISMS OF FIBROSIS PROGRESSING IN THE LIVER AT CHRONIC CURRENT OF DISEASES OF VIRAL AND TOXIC ETIOLOGY

BELOBORODOVA E.V., BELOBORODOVA E.I.,
AKBASHEVA O.E., SEREBROV V.Yu.,
CHERNOGORYUK G.E., RACHKOVSKY M.I.,
PURLIK I.L., OSTANKO V.L., CHVYRINA D.V.

The activity of elastase-, collagenase-like proteinase, α_1 -proteinase inhibitor, α_2 -macroglobulin, the content of hydroxyproline and fibronectin in blood plasma of patients with chronic liver diseases of viral and toxic etiology were defined. 359 patients with chronic liver diseases are surveyed. From them – 118 patients with chronic viral hepatitis, 113 patients with chronic viral hepatitis in combination with alcoholic illness of liver, 109 patients with alcoholic illness of liver and 19 with alcoholic illness of liver on a background of opium narcotism. It is established, that processes of fibrosogenesis in liver at chronic diseases are accompanied by significant decrease in collagenase-like proteinase activity, hydrolyzing collagen, and low activity of α_2 -macroglobulin, of inhibitor limiting collagenogenesis. The revealed changes are shown already at early stages of fibrosis that testifies to fast approach of disbalance in mechanisms of regulation of the connective tissues synthesis promoting fibrosogenesis intensification.

Key words: chronic viral hepatitis, alcoholic defeat of a liver, narcotism, elastase-, collagenase-like proteinase, α_1 - proteinase inhibitor, α_2 - macroglobulin, hydroxyproline, fibronectin