

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКАЯ ДЕГРАДАЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В.А. Бурковская, О.Е. Акбашева, А.В. Сморгон

ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, г.Томск
E-mail: stv1990@mail.ru

PROTEOLYTIC DEGRADATION OF CONJUNCTIVE TISSUE IN INTESTINE ISSUES

V.A. Burkovskaya, O.E. Akbasheva, A.V. Smorgon

Siberian State Medical University, Tomsk

Цель заключалась в изучении содержания гидроксипролина, активности коллагеназо-, эластазоподобных протеиназ, α_2 -макроглобулина в слизистой кишки и в плазме крови больных с заболеваниями кишечника. Было обследовано 60 пациентов с язвенным колитом, 42 пациента с болезнью Крона и 18 больных с синдромом раздраженного кишечника. Показано, что повышение содержания гидроксипролина, активности эластазоподобных и коллагеназоподобных протеиназ в плазме крови больных с синдромом раздраженной кишки сопровождается увеличением активности α_2 -макроглобулина. При деструктивных заболеваниях деградация соединительной ткани сопровождается снижением активности α_2 -макроглобулина. Дефицит α_2 -макроглобулина проявляется как в плазме крови, так и в слизистой кишечника. Методом логистической регрессии рассчитано, что повышенная активность α_2 -макроглобулина снижает в 3,95 раз риск развития болезни Крона. От степени тяжести заболевания зависит содержание гидроксипролина в слизистой кишки, которое возрастает по мере прогрессирования заболевания. Изменения наиболее выражены при болезни Крона по сравнению с язвенным колитом.

Ключевые слова: гидроксипролин, коллагеназо-, эластазоподобные протеиназы, α_2 -макроглобулин, болезнь Крона, язвенный колит, синдром раздраженного кишечника.

The aim consisted in studying hydroxyproline content, activity of collagenase-like, elastase-like proteinase, α_2 -macroglobulin in intestinal mucous and in blood plasma of patients with intestines issues. 60 patients with ulcer colitis, 42 patients with Crohn's disease and 18 patients with irritable bowel syndrome have been examined. It is shown that the hydroxyproline content increase, the activity of elastase-like and collagenase-like proteinase in blood plasma of patients with irritable bowel syndrome is accompanied by increase in activity of α_2 -macroglobulin. In destructive diseases degradation of a conjunction tissue is accompanied by the fall in activity of α_2 -macroglobulin. Deficiency of α_2 -macroglobulin becomes apparent both in blood plasma, and in intestinal mucous. Using method of logistic regression it is calculated that the hyperactivity of α_2 -macroglobulin reduces the risk of development of Crohn's disease 3,95 times. The hydroxyproline content in intestinal mucous depends on disease severity level which increases in process of disease progressing. Changes are most expressed in Crohn's disease in comparison with ulcer colitis.

Key words: hydroxyproline, collagenase-, elastase-like proteinase, α_2 -macroglobulin, Crohn's disease, ulcer colitis, irritable bowel syndrome.

Введение

До настоящего времени в гастроэнтерологии существует деление заболеваний на функциональные и воспалительные. Это в первую очередь относится к патологии кишечника, при которой выделен широкий спектр заболеваний функционального характера, в который входит и синдром раздраженного кишечника [1]. Многие исследователи оспаривают существование "чистой" функциональной патологии, подчеркивая наличие определенного морфологического субстрата. К воспалительно-деструктивным заболеваниям кишечника в первую очередь относят язвенный колит и болезнь Крона, имеющие во многом сходные клиническую картину и морфологические проявления. В отличие от язвенного колита, при котором воспаление ограничивается слизистой подслизистыми слоями, при болезни Крона язвенный процесс затрагивает все слои кишечника, осложняясь пенетрацией и образованием свищей [2, 3]. Этиология данных заболеваний полностью не установлена. Указывают на роль

инфекции, аллергии, иммунологических нарушений, генетических, психогенных факторов. Развитию воспаления способствует особая чувствительность эпителия слизистой оболочки, который быстро разрушается при расстройствах местной циркуляции и появлении аноксии [3]. Остается неясным патогенез язвенного колита и болезни Крона, механизм активации протеолитических ферментов, повреждающих фибриллярные белки соединительной ткани.

Повышение активности коллагеназо- и эластазоподобных протеиназ, гидролизующих коллагеновые и эластиновые волокна, способствует изъязвлению стенки кишечника [2, 4]. Показателем деградации коллагена является увеличение содержания гидроксипролина [5, 6]. Активность эластазо- и коллагеназоподобных протеиназ контролируется специфическими белками – ингибиторами протеолитических ферментов [7, 8]. Генетический или приобретенный дефицит ингибиторов протеиназ, таких как α_1 -протеиназного ингибитора и α_2 -макрогло-

булина (α_2 -МГ), может способствовать неконтролируемой активации протеолиза и повреждению соединительной ткани [9, 10].

Цель данного исследования заключалась в изучении содержания гидроксипролина, активности коллагеназо-, эластазоподобных протеиназ, α_2 -макроглобулина – универсального ингибитора протеиназ в слизистой кишки и в плазме крови больных язвенным колитом, болезнью Крона и с синдромом раздраженного кишечника – функционального заболевания, не сопровождающегося изъязвлением желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы

Проведено нерандомизированное поперечное исследование. Обязательным условием включения в обследование являлось информированное согласие участников. Было обследовано 120 человек в возрасте 20–60 лет с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Среди обследованных было 60 пациентов с язвенным колитом (31 женщина и 29 мужчин), 42 пациента с болезнью Крона (23 мужчины и 19 женщин) и 18 больных с синдромом раздраженного кишечника, отобранных согласно Римским критериям II–III. В группе больных с синдромом раздраженного кишечника преобладали женщины в возрасте 20–30 лет. Верификация диагноза проводилась с помощью колонофиброскопии с результатами биопсии слизистой оболочки и комплекса общеклинических методов исследования для оценки тяжести основного процесса. Для исключения инфекционной бактериальной патологии кишечника были проведены микробиологические и серологические методы диагностики на основные группы патогенных кишечных микроорганизмов. Контрольная группа включала 30 практически здоровых лиц и была сопоставима по характеристикам с группой обследованных.

Согласно классификации Trulove и Witts по степени тяжести язвенного колита [2, 3] были выделены подгруппы больных с легкой (24 человека), средней (26) и 10 пациентов с тяжелой степенью течения заболевания. При морфологическом исследовании слизистой толстой кишки больных язвенным колитом при легкой степени обнаружена хроническая воспалительная инфильтрация, в основном лимфоплазмоцитарная, с примесью эозинофилов и иногда нейтрофилов. При средней степени тяжести дополнительно выявлены эрозивно-язвенные изменения в сочетании с крипт-абсцессами. Тяжелая степень характеризовалась воспалительной инфильтрацией с множественными крипт-абсцессами и формированием большого количества язвенных дефектов, наличием фиброзных изменений.

Подразделение больных с болезнью Крона на степени тяжести проводилось согласно принятой оценки активности у пациентов с болезнью Крона по индексу Беста [2, 3]. Среди пациентов с болезнью Крона было 17 человек с легкой степенью тяжести, 12 человек – со средней и 13 человек – с тяжелой степенью. Для болезни Крона характерна полиморфная эндоскопическая картина, иногда сочетающая разные степени воспалительного процесса. При морфологическом исследовании пациентов с болезнью Крона выявлена воспалительная инфильтрация

в слизистой толстой и/или дистального отдела подвздошной кишки, с формированием на начальном этапе афтозных язв, а позднее глубоких щелевидных, разрастание грануляционной ткани, гиперплазия лимфоидных фолликулов, фиброзные изменения и редко крипт-абсцессы. При морфологическом исследовании биоптатов слизистой кишечника, полученных при эндоскопическом осмотре, гранулемы не были обнаружены ни в одном случае, что, вероятно, связано с глубиной поражения при болезни Крона, частым их расположением в подслизистом слое и техническими трудностями взятия биопсии из этих слоев. У больных с синдромом раздраженного кишечника в слизистой кишечника выявлялись поверхностные отек и инфильтрация слизистой оболочки низкой степени плотности, представленная преимущественно мононуклеарными клетками с незначительным содержанием лейкоцитов.

Протеолитическую деградацию фибриллярных белков соединительной ткани оценивали по активности эластазо-, коллагеназоподобных протеиназ, их ингибитора – α_2 -макроглобулина и содержанию гидроксипролина. Активность эластазоподобных и коллагеназоподобных протеиназ определяли, используя в качестве субстрата, соответственно, N-бутил-оксикарбонил-L-аланин-пара-нитрофениловый эфир (БАНЭ, ICN, Biomedicals Inc, USA) и коллаген I типа (Sigma, Germany) [11, 12]. Активность α_2 -макроглобулина определяли унифицированным методом по торможению гидролиза N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ, ICN, Biomedicals Inc, USA) [13]. Содержание гидроксипролина оценивали по цветной реакции с диметилбензальдегидом [14].

Биохимические показатели определяли в плазме крови больных и в биоптатах кишечника. Биоптат слизистой оболочки кишечника получали с помощью колонофиброскопии, гомогенизировали в 10мМ фосфатном буфере (pH=7,2), содержащем 150мМ NaCl. Гомогенат подвергали однократному “замораживанию-оттаиванию”, центрифугировали 15 мин при 1500 об/мин, супернатант использовали для определения биохимических показателей.

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка [15]. Большинство изучаемых показателей не подчинялись нормальному закону распределения. При проведении сравнений независимых выборок в случае нормального распределения применяли t-критерий Стьюдента. В случае отклонения от нормального закона распределения был использован критерий Краскала-Уоллиса. Для определения взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициенты корреляции Спирмена. При анализе связи между несколькими независимыми и зависимой переменной была применена мультиномиальная логистическая регрессия. Результаты исследования представлены в виде медианы, нижней и верхней квартилей (Me, Q₁, Q₃), среднего ± стандартное отклонение (M ± SD).

Результаты и обсуждение

Результаты определения содержания гидроксипроли-

на, активности протеиназ и α_2 -макроглобулина в плазме крови при заболеваниях кишечника представлены в таблице 1. В плазме крови больных с заболеваниями кишечника наблюдалось увеличение содержание гидроксипролина, свидетельствующее о повышенной деградации соединительной ткани [5, 6, 14]. При синдроме раздраженного кишечника содержание гидроксипролина в плазме крови больных возросло в 1,5 раз, при язвенном колите в 3,3 раз, а при болезни Крона в 4 раза относительно контроля ($Q_1=0,6$; $Q_3=0,7$).

Повышение содержания гидроксипролина в плазме крови сопровождалось активацией эластазоподобных протеиназ: в 2,1 раза при синдроме раздраженного кишечника, в 2,1 раза – при язвенном колите и в 2,9 раза – при болезни Крона, по сравнению с практически здоровыми лицами ($Q_1=90,3$; $Q_3=109,6$). Увеличение активности эластазоподобных может свидетельствовать о наличии воспалительного процесса в организме, т.к. источником эластазы могут быть нейтрофилы, инфильтрирующие слизистую кишечника на фоне усиленной моторики и гиперемии слизистой [4, 16]. Нейтрофильная эластаза обеспечивает развитие воспалительной реакции, снижает синтез PGI_2 эндотелия, в связи с чем, уменьшаются защитные функции слизистой кишечника, образуются эрозии и язвы [17]. Кроме того, эластаза гидролизует белки соединительной ткани, а также участвует в активации металлопротеиназ (коллагеназ), что приводит к деградации внеклеточного матрикса [18, 19, 20]. Активность коллагеназоподобных протеиназ плазмы крови по сравнению с контролем ($Q_1=7,1$; $Q_3=7,5$) возрастала при синдроме раздраженного кишечника ($p=0,05$), язвенном колите ($p=0,002$) и болезни Крона ($p=0,004$). Между патологиями статистически значимых отличий по активности коллагеназоподобных протеиназ не выявлено.

Полученные данные позволяют предполагать, что повышенная деградация соединительной ткани происходит не только при деструктивных заболеваниях, но и при синдроме раздраженного кишечника, который, как известно, не сопровождается визуальным повреждением кишки. Следует отметить, что в целом изменение показателей были минимальны при синдроме раздраженного кишечника и максимальны при болезни Крона.

Несмотря на то, что изменения активности протеиназ при изучаемых заболеваниях носили сходный характер, со стороны ингибиторной активности плазмы крови выявлены особенности. Активность α_2 -макроглобулина увеличивалась при синдроме раздраженного кишечника (в 1,2 раза) и снижалась при деструктивных заболеваниях (на 39% при язвенном колите и на 54% при болез-

ни Крона, против нормы $3,9$ ИЕ/мл, $Q_1=3,7$; $Q_3=4,2$).

Увеличение ингибиторной активности плазмы крови при синдроме раздраженного кишечника обеспечивает связывание избыточного количества протеиназ и носит, очевидно, защитный характер, ограничивая повреждение соединительной ткани [7, 10]. При язвенном колите и болезни Крона активация протеиназ в течение длительного времени заболевания (более года у $2/3$ исследуемых) при достаточно выраженных пролонгированных обострениях с постоянными рецидивами у большинства пациентов приводит, вероятно, к истощению α_2 -МГ, что может вызывать неконтролируемую активацию протеолиза и деструкцию тканей [21, 22]. Стаж заболевания при язвенном колите до 1 года выявлен у 28,3%, 2–5 лет – у 38,3%, 6–10 лет – у 15% больных, более 10 лет – у 18,4% обследованных; при болезни Крона соответственно у 21,4, 42,8, 14,3 и 21,5% больных. При анализе полученных результатов методом логистической регрессии рассчитано, что повышенная активность α_2 -МГ снижает риск развития болезни Крона в 3,85 раза (95% ДИ 0,1020,664).

Обращает внимание факт, что содержание гидроксипролина в плазме крови возрастает в ряду “синдром раздраженного кишечника – язвенный колит – болезнь Крона”, предполагая повышение деградации соединительной ткани. Однако в слизистой кишечника не выявлено статистически значимых отличий содержания гидроксипролина при язвенном колите и болезни Крона по сравнению с синдромом раздраженного кишечника, хотя прослеживаются минимальные его значения именно при последнем (табл. 2). Вероятно источником гидроксипролина, определяемого в плазме крови, является не только поврежденный кишечник, но и соединительная ткань иной локализации, деградация которой возрастает в результате системного влияния заболевания на организм больного.

При выполнении работы предполагалось, что в слизистой кишки активность протеиназ будет возрастать при воспалительно-язвенных заболеваниях и, особенно при

Таблица 1

Содержание гидроксипролина, активность протеиназ и α_2 -макроглобулина в плазме крови при заболеваниях кишечника (Me ; Q_1 ; Q_3)

Показатели	Синдром раздраженного кишечника, n=26	Язвенный колит, n=60	Болезнь Крона, n=42	p
Гидроксипролин (мкг/мл)	0,9* (0,7;1,2)	2,02* (1,5;2,4)	2,4* (2,2;2,89)	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
Эластаза (нмоль/мин·мл)	202,5* (171;227)	194,5* (163;7;300)	278,5* (176,5;404)	p1-2=0,684 p1-3=0,036 p2-3=0,47
Коллагеназа (мкмоль/час·л)	8,6 (7,0;9,8)	7,9 (7,2;9,5)	8,75 (6,9;10)	p1-2=0,55 p1-3=0,62 p2-3=0,15
α_2 -Макроглобулин (ИЕ/мл)	4,8* (4,6;5,6)	2,4* (1,9;2,9)	1,8* (1,3;2,3)	p1-2<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001

* – статистически высоко значимые отличия по сравнению с практически здоровыми лицами, $p<0,001$.

Таблица 2

Содержание гидроксипролина, активность протеиназ и α_2 -макроглобулина в слизистой кишки при заболеваниях кишечника (Me; Q₁; Q₃)

Показатели	Болезнь Крона, n=47	Язвенный колит, n=102	Синдром раздраженного кишечника, n=7	p
Гидроксипролин (мкг/мл)	107 (91;121)	95 (73;117)	87 (82,5;90)	p1-2=0,09 p1-3=0,07 p2-3=0,42
Эластаза (нмоль/мин·мг)	416 (281;637)	402 (292;546)	159 (154;160)	p1-2=0,47 p1-3=0,06 p2-3<0,001
Коллагеназа (мкмоль/час·мг)	31 (20,7;44)	30 (19;35,4)	20 (19;20,8)	p1-2=0,15 p1-3=0,027 p2-3=0,033
α_2 -Макроглобулин (мИЕ/мг)	0,1 (0,5;0,2)	0,19 (0,1;0,3)	0,24 (0,23;0,27)	p1-2=0,002 p1-3<0,001 p2-3=0,05

Примечание: биоптат брали из 2 визуально измененных участков кишки.

Таблица 3

Содержание гидроксипролина, активность протеиназ и α_2 -макроглобулина в неповрежденной слизистой и зоне изъязвления кишечника (M $\pm$ SD; Me, Q₁; Q₃)

Показатели	n	Визуально неизменная зона	n	Зона изъязвления	p
Гидроксипролин (мкг/мг)	12	86 $\pm$ 21,2	17	130 $\pm$ 36	0,001
Эластаза (нмоль/мин·мг)	10	349,9 $\pm$ 180,5	10	515,2 $\pm$ 227,9	0,075
Коллагеназа (мкмоль/час·мг)	10	30,6 (22,1;36,2)	10	34,8 (31,4;44,6)	<0,024
α_2 -Макроглобулин (мИЕ/мг)	10	0,19 (0,1;0,3)	10	0,1 (0,06;0,1)	<0,001

болезни Крона. Действительно при язвенном колите и болезни Крона активность коллагеназоподобных протеиназ была статистически значимо выше по сравнению с синдромом раздраженного кишечника ($p<0,05$). Активность эластазоподобных протеиназ статистически значимо возрастала при язвенном колите по сравнению с синдромом раздраженного кишечника, при аналогичном диапазоне цифр и при болезни Крона (табл. 2).

Следует отметить, что как в плазме крови, так и в слизистой кишки при воспалительно-язвенных заболеваниях выявлено снижение активности α_2 -макроглобулина. Кроме контроля протеолиза α_2 -МГ выполняет функции сигнальной молекулы, запуская множество путей внутриклеточной сигнальной трансдукции. Связываясь с сигнальными рецепторами MGSР (alpha2Macroglobulin signalling receptor), α_2 -МГ опосредует фосфорилирование митогенактивируемого протеина (MAP) и транскрипционного фактора CREB [23], увеличивает содержание цАМФ, инозитолтрифосфата (PI3), кальция, активирует белки Ras и PI3-киназа-зависимые пути пролиферации клеток [24, 25, 26]. α_2 -МГ участвует в регуляции апоптоза посредством ингибирования каспаз [27], обладает антибактериальным, противовирусным действием [28]. Снижение его активности является, очевидно, неблагоприятной реакцией организма при развитии патологического процесса.

Методом корреляционного анализа выявлена связь между активностью эластазоподобных протеиназ слизистой кишки и активностью коллагеназоподобных протеиназ ($r_{xy}=0,57$) плазмы крови, предполагающая однонаправленность изменений протеолиза тканей и плазмы крови. Следует также отметить, что при язвенном колите активность коллагеназоподобных протеиназ находится под контролем ингибитора α_2 -МГ ($r=-0,63$), в то время как при болезни Крона подобная взаимосвязь не получена.

При анализе полученных результатов в зависимости от степени тяжести заболеваний кишечника выявлено статистически значимое увеличение содержания гидроксипролина в слизистой кишечника по мере прогрессирования болезни. Так при болезни Крона содержание гидроксипролина в визуально измененной зоне кишки при тяжелой степени тяжести было в 1,4 раза выше по сравнению средней (нормальный закон распределения, $t=5,3$, $p=0,001$) и легкой степенью ($t=5,3$, $p=0,001$) заболевания. При язвенном колите тяжелой степени тяжести содержание гидроксипролина было в 1,7 раза выше по сравнению с легким течением болезни ($H=25,6$, $p=0,001$). Остальные показатели существенно не зависели от степени тяжести заболевания. Отсутствие взаимосвязи показателей протеолиза в биоптате от степени тяжести заболевания, несмотря на значительные изменения исследуемых параметров, вероятно, связано с варьированием глубины поражения слизистой кишечника у разных больных в пределах получаемого гистологического материала, подчас, при болезни Крона, в пределах одного биоптата.

При сравнении показателей протеолитической дегградации коллагена биопсийного материала из визуально поврежденного и визуально неизменного участков кишки установлено, что в зоне повреждения увеличивается содержание гидроксипролина на фоне повышения активности коллагеназоподобных протеиназ и снижения активности α_2 -МГ (табл. 3). Полученные результаты позволяют предположить, что повреждение соединительной ткани при заболеваниях кишечника связано в первую очередь со снижением ингибиторной функции контроля протеолиза, в частности с дефицитом α_2 -МГ.

Заключение

Таким образом, протеолитическая дегградация соеди-

нительной ткани наблюдается как при синдроме раздраженного кишечника, не сопровождающегося визуальными органическими повреждениями кишки, так и при воспалительно-деструктивных заболеваниях кишечника. Однако при синдроме раздраженного кишечника активация деградации сопровождается увеличением ингибиторной активности, в то время как при деструктивных заболеваниях выявляется дефицит α_2 -макроглобулина в плазме крови и слизистой оболочке кишки. Соотношение показателей активности протеиназ и ингибиторов указывает на сдерживание протеолитической активности при соответствующем нарастании ингибирующих влияний при функциональной патологии, что приводит в итоге лишь к слабому поверхностному воспалению слизистой кишки. Превалирование же протеолитической агрессии над ее защитными ограничениями позволяет развиваться тяжелым воспалительным процессам в слизистой кишечника с исходом в некроз при язвенном колите и при болезни Крона. Дефицит α_2 -макроглобулина может быть основанием для включения в комплексное лечение больных поливалентных ингибиторов протеиназ.

Литература

- Златкина А.Р. Синдром раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – №1. – С. 13–17.
- Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника: неспецифический язвенный колит и болезнь Крона (Клиника, диагностика и лечение). – М.: 2004. – 200 с.
- Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 2001. – 527 с.
- Исламова Е.А. Оценка эффективности терапии синдрома раздраженного кишечника и неспецифического язвенного колита по маркерам метаболизма соединительной ткани и серотонинсекретирующих клеток толстой кишки : автореф. дис. ... канд. мед. наук Саратов. – 2004. – 22 с.
- Особенности метаболизма коллагена при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А.М. Корепанов, А.Е. Шкляев, П.Н. Шараев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – №5. – С. 14–16.
- Шараев П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови // Лабораторное дело. 1981. – №5. – С. 283–285.
- Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике // Врачебное дело. – 1994. – №1. – С. 8–13.
- Универсальный регулятор α_2 -макроглобулин / Н.А. Зорин, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина, В.Г. Левченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №11. – С. 18–21.
- Population-based case-control study of alpha 1-antitrypsin and SLC11A1 in Crohn's disease and ulcerative colitis / R. Kotlowski, C.N. Bernstein, M.S. Silverberg et al. // Inflamm. Bowel. Dis. – 2008. – V.14, №8. – P. 1112–1117.
- Загрова Т.А. Активность ингибиторов протеиназ плазмы крови при язвенной болезни в зависимости от морфотипа конституции больных / Т.А. Загрова, О.Е. Акбаева, С.Ю. Ермаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – №4. – С. 30–35.
- Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Пасхина Т.С. Измерение активности трипсино- и эластазоподобных протеиназ полиморфноядерных лейкоцитов и уровня их кислотостойких ингибиторов в бронхиальном секрете человека, М.: МГУ, 1984. – 14 с.
- Шараев П.Н. Определение коллагенолитической активности плазмы крови / П.Н. Шараев, В.Н. Пишков, Н.Г. Заворыгина // Лабораторное дело. – 1987. – №1. – С. 60–62.
- Нартикова, В.Ф., Пасхина Т.С. 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.
- Кузнецова К.П., Прошина Л. Я., Приваленко М. Н. Модификация содержания оксипролина в сыворотке крови // Лабораторное дело. – 1998. – №8. – С. 8–10.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. – Пер с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
- Akutsu H., Iwama H. Concentrative relationship between polymorphonuclear elastase and urinary trypsin inhibitor in amniotic fluid // Arch. Gynecol. Obstet. – 2000. – Vol.263, №4. – P. 156–159.
- Activated neutrophils impair gastric cytoprotection role of neutrophil elastase / N. Harada, K. Okajima, W. Liu et. al. // Dig. Dis. Sci. – 2000. – V. 45, №6. – P. 1210–1216.
- 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). – P. 323–332.
- Chua F., Laurent G.J. Neutrophil elastase: mediator of extracellular matrix destruction and accumulation // Proceedings of the ATS. – 2006. – №3. – P. 424–427.
- Alpha-1-antitrypsin aerosolized 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. – №63. – P. 621–626.
- Характер изменений показателей активности протеиназ и их ингибиторов при гастроэнтерологической патологии у детей / О.Б. Довгун, Л.Т. Тёблосева, Н.К. Шумейко и др. // Вопросы медицинской химии. – 1998. – Т.44, №3. – С. 283–287.
- Non-invasive techniques for assessing postoperative recurrence in Crohn's disease / L. Biancone, S. Onali, E. Calabrese et al. // Dig. Liver Dis. – 2008. – Suppl. 2. – P. S265–S270.
- Apolipoprotein E receptors mediate neurite outgrowth through activation of p44/42 mitogen-activated protein kinase in primary neuron / Z. Qiu, B.T. Hyman, G.W. Rebeck // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol.279, №33. – P. 34948–34956.
- Receptor-recognized alpha 2-macroglobulin-methylamine elevates intracellular calcium, inositol phosphates and cyclic AMP in murine peritoneal macrophages / U.K. Misra, C.T. Chu, D.S. Rubenstein et al. // Biochem J. – 1993. – V.290 (Pt.3). – P. 885–891.
- Misra U.K., Akabani G., Pizzo S.V. The Role of cAMP-dependent Signaling in Receptor-recognized Forms of alpha 2-Macroglobulin-induced Cellular Proliferation // J. Biol. Chem. – 2002. – V. 277(39). – P. 36509–36520.
- Misra U.K., Pizzo S.V. Regulation of Cytosolic Phospholipase A2 Activity in Macrophages Stimulated with Receptor-recognized Forms of alpha 2-Macroglobulin. Role in mitogenesis and cell proliferation // J. Biol. Chem. – 2002. – V. 277(6). – P. 4069–4078.
- Ikari Y., Mulvihill E., Schwartz S.M. Proteinase Inhibitor, 1-Antichymotrypsin, and 2-Macroglobulin Are the Antiapoptotic Factors of Vascular Smooth Muscle Cells // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, №15. – P. 11798–11803.
- Zorin NA., Zorina V.N. Role of proteins of the macroglobulin family in the mechanisms of infection // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. – 2004. – V. 3. – P. 105–112.

Поступила 04.02.2010