

Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

A.V.Averyanov, A.E.Polivanova

Neutrophil elastase and respiratory disease

Начало активного изучения α_1 -антитрипсина (ААТ) и его физиологической цели — нейтрофильной эластазы (НЭ) относится к 1963 г., когда шведские исследователи *C.B.Laurell* и *S.Eriksson* [1] описали раннее и быстрое развитие эмфиземы у лиц с тяжелым дефицитом ААТ. Уже в 1965 г. *Gross et al.* [2] продемонстрировали, что инстиляция папаина (фермент с эластолитической активностью) в легкие приводит у животных к развитию эмфизематозных изменений. Позднее *R.Mercer* и *J.D.Crapo* [3] провели эксперименты по искусственному индуцированию эмфиземы путем эндотрахеального введения эластазы. Эти работы легли в основу эластазно-антиэластазной теории происхождения эмфиземы, позднее трансформировавшейся в протеазно-антипротеазную гипотезу. Однако многочисленные факты, накопившиеся за 40-летнюю историю изучения ААТ и НЭ, свидетельствуют, что нарушение баланса в системе этих жизненно важных белков могут играть заметную роль и при других (кроме эмфиземы) патологических процессах в легких.

НЭ относится к группе сериновых протеаз, включающей в себя также катепсин G и протеиназу 3. Все они являются продуктом нейтрофилов и содержат в своем активном центре аминокислоту серин, что дало название их семейству.

НЭ концентрируется в азурофильных цитоплазматических гранулах полиморфно-ядерных лейкоцитов. Синтез НЭ происходит на стадии роста гранулоцита, а в кровотоке поступают клетки с уже готовыми ферментами. Наибольшее количество НЭ содержится в нейтрофилах (1–2 пикограмма), которым протеаза обязана своим именем; каждый из них содержит около 400 гранул, наполненных эластазой. Незначительные концентрации определяются в моноцитах и Т-лимфоцитах. Таким образом, общее количество НЭ, готовой к реализации своего потенци-

ала в клетках циркулирующей крови весьма велико, что определяет значительную роль НЭ в тяжелых воспалительных реакциях, таких как сепсис и острый респираторный дистресс-синдром.

Ген, ответственный за синтез НЭ, расположен в периферийном локусе 19 хромосомы вместе с другими генами сериновых протеаз — азурицидина и протеиназы 3 [4]. Мутации в гене НЭ приводят к развитию редкого заболевания — циклической нейтропении.

НЭ участвует в естественной деградации матричных белков — эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов. Кроме того, НЭ расщепляет многие растворимые протеины — иммуноглобулины, факторы коагуляции, компоненты комплемента и многие протеазные ингибиторы, в том числе ААТ.

Весьма важным представляется значение НЭ как регулятора воспаления, причем в разных ситуациях она может выступать как провоспалительный, так и противовоспалительный агент (табл. 1). Известна литическая активность НЭ в отношении многих растворимых протеинов, часть из которых является цитокинами воспаления: IL-1 β , 2, 6; фактор некроза опухоли- α [5]. Описана способность НЭ *in vitro* блокировать 1 и 3 рецепторы комплемента, что снижает миграцию Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, подавляет их адгезивные свойства [6]. НЭ расщепляет рецепторы липополисахаридов (ЛПС) CD-14, что приводит к уменьшению экспрессии IL-8 и ФНО- α в ответ на ЛПС-стимуляцию [7]. 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 механиз-

Таблица 1
Роль НЭ при воспалении

Усиление активности воспаления	Подавление воспаления
усиление продукции IL-6, IL-8, колониестимулирующего фактора	литическая активность в отношении IL-1 β , 2, 6; фактора некроза опухоли- α
фрагментация ААТ на хемоаттрактанты нейтрофилов	блокирование 1 и 3 рецепторов комплемента
участие в деградации сурфактантного протеина-A	расщепление рецепторов ЛПС CD-14 и фосфатидилсериновых рецепторов макрофагов (торможение фагоцитоза)
расщепление эластина на хемоаттрактанты макрофагов и нейтрофилов	блокировка рецептора молекулы межклеточной адгезии 1 — CR3 (препятствие адгезии нейтрофилов)

мов. В частности, такие эффекты наблюдаются у больных муковисцидозом и бронхоэктазами [8]. Таким образом, НЭ может выступать фактором торможения фагоцитоза. Еще одним описанным противовоспалительным свойством НЭ является ее способность связывать рецептор CR3, лигандами которого являются фибриноген и молекула межклеточной адгезии — 1 [9]. Выступая в качестве их конкурента, НЭ препятствует адгезии нейтрофилов к поверхности эндотелия и миграции в ткани.

Описанным выше противовоспалительным эффектам НЭ противопоставляется ее способность усиливать воспалительные реакции. *M. Bedard et al.* [10] описали индуцирующее влияние НЭ на продукцию IL-6, IL-8, колониестимулирующего фактора. Взаимодействуя с ААТ, НЭ фрагментирует последний на хемоаттрактанты нейтрофилов, увеличивая приток последних к месту реакции [11]. Сериновые протеазы, прежде всего НЭ, вносят свой вклад и в деградацию сурфактантного протеина-А — кофактора местной противовоспалительной и антимикробной защиты [12].

К сожалению, большинство исследований по определению роли НЭ проведено в условиях *in vitro*, что переводит их ценность в разряд относительной.

НЭ выступает как активный компонент иммунитета, участвуя в расщеплении белковых компонентов бактериальной стенки. Синдром *Chediak–Higashi*, при котором наблюдается врожденный дефицит сериновых протеаз, проявляется инфекционными поражениями различной локализации [13]. Известно, что НЭ принимает участие в защите против грамотрицательных микроорганизмов и не влияет на иммунный ответ против грамположительных бактерий [14]. Кроме того, НЭ разрушает эндотоксины энтеробактерий, уменьшая их патологический эффект [15].

Известна стимулирующая активность НЭ на продукцию бронхиального секрета и способность подавлять цилиарную активность эпителия [9].

Выделение эластазы из нейтрофилов в экстрацеллюлярное пространство происходит под влиянием различных субстанций: цитокинов (ФНО- α , IL-8), липополисахаридов, фрагментов бактериальной стенки. Инактивация НЭ осуществляется преимущественно α_1 -антитрипсином и частично α_2 -макроглобулином, а также менее изученными секреторным лейкоцитарным протеазным ингибитором, элафином и эглином С, относящимися к семейству серпинов (*om SERine Protease INhibitor*) (табл. 2).

Несмотря на значительные антипротеазные резервы (кроме случаев дефицита ААТ), имеющиеся в любом организме, существуют механизмы, помогающие нейтрофилам реализовать свой деструктивный потенциал.

Во-первых, нейтрофилы способны создавать вокруг себя так называемое рабочее защищенное пространство, недоступное для ингибиторов [16].

Во-вторых, нейтрофилы выделяют оксиданты, окисляющие активный центр ААТ, делая его функционально неактивным [17].

В-третьих, связавшись с эластином экстрацеллюлярной матрикса, НЭ становится неуязвимой для серпинов [18].

Избыточная продукция НЭ либо невозможность ее адекватного ингибирования наблюдается при целом ряде заболеваний легких, из которых наиболее значимыми являются эмфизема и муковисцидоз. Активно изучается дисбаланс в системе протеолиз-антипротеолиз при бронхиальной астме и остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС).

Гипотеза о возможной роли нейтрофильной эластазы не только как фактора развития эмфиземы, но и как интерстициального фиброза была высказана коллективом итальянских ученых. Они сравнивали 2 группы мышей, одна из которых подвергалась воздействию табачного дыма, а представителям другой интратрахеально вводился раствор блеомицина. В обеих группах по окончании исследования в легких определялись эмфизематозные изменения и участки пневмофиброза. Однако деструкция альвеол во всех случаях предшествовала развитию фиброза. Кроме того, иммуногистохимическое исследование легочной ткани выявило прямую сильную корреляцию между уровнем внутриальвеолярной НЭ и трансформирующими факторами роста (ТФР) α и β , являющимися цитокинами фиброзного процесса. Введение мышам искусственного ингибитора НЭ приводило к значительному замедлению развития эмфиземы и фиброза, нормализации активности как НЭ, так и ТФР- α и β [19]. Данная работа перекликается с результатами более раннего исследования, доказывающего стимулирующее влияние НЭ на продукцию ТФР- β_1 [20]. Таким образом, НЭ, вероятно, может выступать в качестве индуктора не только эмфиземы, но и пневмосклероза. Если эти результаты экстраполировать на человека, становится более понятной взаимосвязь обоих патологических процессов, нередко одновременно наблюдающихся у больных

Таблица 2
Природные ингибиторы НЭ (по Н. Ohbayashi)

Ингибитор	Мол. вес (кДа)	Источник	Мишень
α_1 -антитрипсин	52 000	гепатоциты, макрофаги, моноциты	НЭ, катепсин G
СЛПИ	11 700	эпителий дых. путей, альвеолоциты 2-го типа	НЭ, катепсин G, трипсин, химотрипсин
элафин	7 017	эпителий дых. путей человека	НЭ, протеиназа 3
эглин С	8 100	пиявки	НЭ, катепсин G
α_2 -макроглобулин	725 000	гепатоциты, фибробласты легких	все протеазы

муковисцидозом, бронхоэктазами и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Важным для понимания роли НЭ представляется ее действие в отношении эпителия и эндотелия. Ряд работ показали устойчивость эпителиальных клеток к цитотоксическому действию НЭ [21]. Иная картина наблюдалась в экспериментах с эндотелием. Эндотелиальные клетки мелких сосудов подвергались лизису как после дегрануляции нейтрофилов под воздействием ЛПС-стимуляции, так и при изолированном контакте с НЭ. Этот эффект нивелировался в присутствии достаточного количества ААТ [22]. НЭ также может ухудшать межэндотелиальные связи, расщепляя поверхностные протеины [23]. Эндотелиальная травма в результате действия НЭ может объяснять редукцию капиллярного русла как патогенетический механизм легочной эмфиземы и увеличение сосудистой проницаемости при ОРДС.

Наиболее изучена роль НЭ в развитии эмфиземы как результата расщепления эластина экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) легочной паренхимы. Помимо больных с тяжелым дефицитом ААТ, у которых избыток НЭ патогенетически очевиден, доказано, что у большинства курильщиков с нормальным уровнем ААТ теряется его антипротеазная активность. В основе инактивации ААТ лежит окисление метионина (положение 351 и 358) в активном центре молекулы ингибитора в результате хронического воздействия табачного дыма, содержащего оксиданты, а также избыточного образования пероксида водорода у больных ХОБЛ [24].

Помимо упоминавшихся ранее работ по экспериментальному развитию эмфиземы путем введения животным в дыхательные пути различных эластаз участие НЭ в патогенезе этого процесса подтверждается иммуногистохимическими исследованиями, обнаружившими НЭ в эластических волокнах у больных эмфиземой [25].

Длительное курение приводит к миграции нейтрофилов и макрофагов в дыхательные пути, в том числе в межальвеолярные перегородки, причем количество клеток коррелирует со степенью выраженности эмфиземы [26]. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа у курильщиков обнаруживаются значительно большие концентрации НЭ, чем у некурящих [27]. В целом число воспалительных клеток у больных с тяжелой эмфиземой в 10 раз больше, чем в здоровых легких. Причем такая картина наблюдается даже у больных, прекративших курение [28]. Предполагается, что в данном случае роль хемоаттрактантов нейтрофилов и макрофагов берут на себя продукты дегградации эластина и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса [29]. Таким образом, формируется один из порочных кругов патогенеза эмфиземы даже в отсутствие такого триггера, как табачный дым.

В дегградацию альвеолярных стенок при эмфиземе помимо НЭ вовлечены и другие группы протеаз, прежде всего матриксные металлопротеиназы (ММП),

являющиеся продуктом нейтрофилов (ММП-8, ММП-9) и макрофагов (ММП-1, 2, 3, 7, 9, 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 НЭ [30]. В свою очередь ММП подавляют активность ААТ, предоставляя НЭ большую свободу [31]. Таким образом, помимо прямого эластолитического эффекта, НЭ опосредованно влияет и на деструкцию других компонентов ЭЦМ — коллагена и желатина металлопротеиназами.

Муковисцидоз относится к группе заболеваний, при которых НЭ играет заметную роль в происходящих патологических процессах. Считают, что формирование бронхоэктазов и кист является следствием высокой протолитической активности, обнаруживающейся у всех больных муковисцидозом в мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа [32]. Однако не вполне понятным остается факт отсутствия значительных эмфизематозных изменений у таких больных, хотя локальные зоны альвеолярной деструкции могут иметь место.

Любое нейтрофильное воспаление приводит к увеличению локального, а в случаях выраженного процесса — и системного уровня НЭ. Однако далеко не всегда рост концентрации НЭ сопровождается ростом эластолитической активности. Дело в том, что современные иммунологические методы определения уровня НЭ основаны на выявлении антигенов протеазы в том или ином биологическом субстрате. Эти антигены выявляются и в том случае, если активный центр НЭ заблокирован, например α_1 -антитрипсином. Пока комплекс НЭ-ААТ не будет утилизирован, иммуноферментный анализ продолжает определять как связанную, так и свободную НЭ. Например, при ОРДС определяются высокие уровни НЭ в жидкости БАЛ, однако ее активность не отличается от таковой у здоровых людей [33]. Таким образом, при планировании научных исследований целесообразно предусматривать оба метода диагностики: иммунологический — для определения концентрации протеазы и биохимический — для оценки ее активности.

Если при эмфиземе миграция и дегрануляция нейтрофилов являются ответом на хроническое воздействие табачного дыма, при муковисцидозе и бронхоэктазах — реакцией на инфекцию, то при бронхиальной астме (БА) роль нейтрофильного воспаления и сопутствующей ему высокой эластазной активности находится в той стадии изучения, когда вопросов пока больше, чем ответов.

Известно, что БА и атопия ассоциированы с дефицитом ААТ. В 2003 г. в США были подведены итоги пятилетнего проспективного исследования, в котором участвовали 37 клинических центров и 1 052 больных с тяжелым дефицитом ААТ. На основании детального обследования диагноз БА был установ-

лен у 21 % больных, а бронхиальная гиперреактивность выявлена у 49 % пациентов, что в 3–4 раза выше, чем в популяции в целом [34]. Однако рост уровня и активности НЭ наблюдается не только у больных БА, дефицитных по ААТ, но и у пациентов без этого генетического дефекта. Причем степень активности НЭ находится в обратной зависимости от показателей бронхиальной проходимости — ОФВ₁ [35]. Другими словами, чем тяжелее течение БА, тем больше НЭ в мокроте.

Причины возрастания эластазной активности у больных БА без дефицита ААТ и распространенности БА у пациентов с дефицитом ААТ не вполне понятны. Предполагается, что в случае недостаточности ААТ избыток НЭ увеличивает бронхиальную гиперреактивность путем индукции выброса лейкотриена В₄ макрофагами [36].

В последние годы активно изучается роль нейтрофильного воспаления при тяжелой астме [37]. Именно этим процессом во многом определяется рефрактерность к лечению кортикостероидами. Повидимому, нейтрофильный элемент воспаления обуславливает увеличение эластазной активности у больных БА. Возможно, что эффектом избытка НЭ определяются некоторые элементы ремоделирования при тяжелой БА, в частности гиперплазия слизистых желез. Кроме того, наблюдаемые при тяжелом течении БА снижение эластичности легочной ткани и фрагментация эластических волокон [38], могут быть объяснены дисбалансом в системе протеолиз-антипротеолиз в сторону усиления активности НЭ.

Учитывая многообразную роль НЭ в развитии различных патологических процессов, в течение последних 30 лет предпринимаются попытки создания лекарственных препаратов, ингибирующих активность НЭ. Известные в настоящее время ингибиторы НЭ делятся на 2 группы: эндогенные (природные), к которым относятся ААТ, α_2 -макроглобулин и другие (табл. 2) и синтетические (экзогенные).

С 1987 г. больным, страдающим тяжелым дефицитом ААТ, проводится заместительная терапия его лиофилизированными плазменными экстрактами. Проведенный метаанализ [39] подтвердил эффективность внутривенной терапии человеческим ААТ у таких пациентов. Однако высокая стоимость лечения (50–60 тыс. долл. США в год) значительно ограничивает доступность данного вида терапии.

Другим эндогенным ингибитором НЭ, продемонстрировавшим клиническую эффективность у больных муковисцидозом при ингаляционном введении, является секреторный лейкоцитарный протеазный ингибитор (СЛПИ) [40]. В норме СЛПИ располагается на поверхности эпителия дыхательных путей и обеспечивает основную антипротеазную защиту трахеобронхиального дерева. К сожалению, СЛПИ в гораздо большей степени, чем ААТ, подвержен окислению, что обуславливает кратковременность его действия. Это свойство ограничивает возможность создания лекарственных форм СЛПИ.

Большие надежды возлагаются на синтетические ингибиторы НЭ, которые могли бы стать патогенетическими препаратами для лечения больных ХОБЛ, муковисцидозом и другими болезнями с избыточной протеолитической активностью. В экспериментах на животных ряд ингибиторов (ONO-5046, MR-889, ONO-6818 и др.) показали высокий профилактический эффект как при остром альвеолярном повреждении, так и при искусственно индуцированных хронических воспалительных процессах [41].

Несмотря на то, что НЭ является одним из ключевых белков в патогенезе различных заболеваний легких, ее эффекты взаимосвязаны с множеством других факторов воспаления и иммунитета и нередко в разных ситуациях носят разнонаправленное действие. Дальнейшее изучение роли НЭ и ее ингибиторов, вероятно, сможет ответить на нерешенные вопросы и помочь в создании новых групп лекарственных препаратов.

Литература

1. *Laurell C. B., Eriksson S.* The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1963; 15: 132–140.
2. *Gross P., Babjak M., Tolker E. et al.* Enzymatically produced pulmonary emphysema: A preliminary report. *J. Occup. Med.* 1964; 6: 481–484.
3. *Mercer R., Crapo J. D.* Structural changes in elastic fibers after pancreatic elastase administration in hamsters. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72: 1473–1479.
4. *Zimmer M., Medcalf R.L., Fink T.M. et al.* Three human elastase-like genes coordinately expressed in the myelomonocyte lineage are organized as a single genetic locus on 19pter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; 89: 8215–8219.
5. *Owen C.A., Campbell M.A., Boukedes S.S., Campbell E.J.* Cytokines regulate membrane-bound leukocyte elastase on neutrophils: a novel mechanism for effector activity. *Am. J. Physiol.* 1997; 272: L385–L393.
6. *Sadallah S., Hess C., Miot S. et al.* Elastase and metalloproteinase activities regulate soluble complement receptor 1 release. *Eur. J. Immunol.* 1999; 29: 3754–3761.
7. *Le-Barillec K., Si-Tahar M., Balloy V., Chignard M.* Proteolysis of monocyte CD14 by human leukocyte elastase inhibits lipopolysaccharide-mediated cell activation. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 1039–1046.
8. *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; 109: 661–670.
9. *Champagne B., Tremblay P., Cantin A., St. Pierre Y.* Proteolytic cleavage of ICAM-1 by human neutrophil elastase. *J. Immunol.* 1998; 161: 6398–6405.
10. *Bedard M., McCullure C.D., Schiller N.L. et al.* Release of interleukin-8, interleukin-6, and colony-stimulating factors by upper airway epithelial cells: implications for cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1993; 9: 455–462.
11. *Banda M.J., Rice A.G., Griffin G.L., Senior R.M.* Alpha1-proteinase inhibitor is a neutrophil chemoattractant after proteolytic inactivation by macrophage elastase. *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 4481–4484.

12. *Rubio F., Cooley J., Accurso F.J., Remold-O'Donnell E.* Linkage of neutrophil serine proteases and decreased surfactant protein-A (SP-A) levels in inflammatory lung disease. *Thorax* 2004; 59: 318–323.
13. *Vassalli J.D., Granelli-Piperno A., Griscelli C., Reich E.* Specific protease deficiency in polymorphonuclear leukocyte of Chediak-Higashi syndrome and beige mice. *J. Exp. Med.* 1979; 147: 1285–1290.
14. *Belaouaj A.A., McCarthy R., Baumann M. et al.* Mice lacking neutrophil elastase reveal impaired host defense against gram negative bacterial sepsis. *Nat. Med.* 1998; 4: 615–618.
15. *Weinrauch Y., Drujan D., Shapiro S.D. et al.* Neutrophil elastase targets virulence factors of enterobacteria. *Nature* 2002; 417: 91–94.
16. *Rice W.G., Weiss S.J.* Regulation of proteolysis at the neutrophil-substrate interface by secretory leukoprotease inhibitor. *Science* 1990; 249: 178–181.
17. *Boudier C., Bieth J.G.* Oxidized mucus proteinase inhibitor: a fairly potent neutrophil elastase inhibitor. *Biochem. J.* 1994; 303: 61–68.
18. *Morrison H.M., Welgus H.G., Stockley R.A. et al.* Inhibition of human leukocyte elastase bound to elastin: relative ineffectiveness and two mechanisms of inhibitory activity. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1990; 2: 263–269.
19. *Lucatelly M., Bartalesi B. et al.* Is neutrophil elastase the missing link between emphysema and fibrosis? Evidence from two mouse models. *Resp. Res.* 2005; 6: 83.
20. *Taipale J., Lohi J., Saharinen J. et al.* Human mast cell chymase and leukocyte elastase release latent transforming growth factor-beta 1 from the extracellular matrix of cultured human epithelial and endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1995; 270:4689–4696.
21. *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; 5: 125–132.
22. *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; 77: 1233–1243.
23. *Harlan J.M., Killen P.D., Harker L.A. et al.* Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro. *J. Clin. Invest.* 1981; 68: 1394–1403.
24. *Taggart C., Cervantes-Laurean D., Kim G.* Oxidation of either methionine 351 or methionine 358 in α 1-antitrypsin causes loss of anti-neutrophil elastase activity. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (35): 27258–27265.
25. *Damiano V.V., Tsang A., Kucich U. et al.* Immunolocalization of elastase in human emphysematous lungs. *J. Clin. Invest.* 1986; 78(2): 482–493.
26. *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; 152:1666–1672.
27. *Fera T., Abboud R.T., Richter A. et al.* Acute effect of smoking on elastaselike esterase activity and immunologic neutrophil elastase levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 568–573.
28. *Retamales I., Elliott W.M., Meshi B. et al.* Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 469–473; comments 2001; 164: 339; correspondence 2001; 165: 730–731.
29. *Senior R.M., Griffin G.L., Mecham R.P.* Chemotactic activity of elastin-derived peptides. *J. Clin. Invest.* 1980; 66: 859–862.
30. *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; 118 (pt 10): 2325–2340.
31. *Shapiro S.D., Senior R.M.* Matrix metalloproteinases. Matrix degradation and more. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 20: 1100–1102.
32. *Birrer P.* Proteases and antiproteases in cystic fibrosis: pathogenetic considerations and therapeutic strategies. *Respiration* 1995; 62 (suppl. 1): 25–28.
33. *Idell S., Kucich U., Fein A. et al.* Neutrophil elastase-releasing factors in bronchoalveolar lavage from patients with adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (5): 1098–1105.
34. *Eden E., Hammel J., Rouhani F.N. et al.* Asthma features in severe α 1-antitrypsin deficiency: experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Reg. Chest.* 2003; 123 (3): 765–771.
35. *Vignola A.M., Bonanno A., Mirabella A. et al.* Increased levels of elastase and α 1-antitrypsin in sputum of asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (2): 505–1145.
36. *Hubbard R.C., Fells A., Gadek J. et al.* Neutrophil accumulation in the lung in α 1-antitrypsin deficiency: spontaneous release of Leukotriene B4 by alveolar macrophages. *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 891–897.
37. *Jatakanon A., Uasuf C., Mazziak W. et al.* Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5 pt 1): 1532–1539.
38. *Mauad T., Silva L.F., Santos M.A. et al.* Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 857–862.
39. *Chapman K.R., Stockley R.A., Dawkins C. et al.* Augmentation therapy for α 1-antitrypsin deficiency: a meta-analysis of randomized and non-randomized clinical studies. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (49): 288.
40. *McElvaney N.G., Doujaiji B., Moan M.J.* Pharmacokinetics of recombinant secretory leukoprotease inhibitor aerosolized to normals and individuals with cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148 (4 pt 1): 1056–1060.
41. *Fujimoto K., Kubo K., Shinozaki S. et al.* Neutrophil elastase inhibitor reduces asthmatic responses in allergic sheep. *Respir. Physiol.* 1995; 100 (1): 91–100.
42. *Ariel A., Hershkovich R., Altbam-Weiss I. et al.* Cell surface-expressed moesin-like receptor regulates T cell interactions with tissue components and binds an adhesion-modulating IL-2 peptide generated by elastase. *J. Immunol.* 2001; 166 (5): 3052–3060.
43. *Bank U., Kupper B., Reinhold D., Hoffman T., Ansoerge S.* Evidence for crucial role of neutrophil-derived serine proteases in the inactivation of interleukin-6 at sites of inflammation. *FEBS Lett* 1999; 461: 235–240.
44. *Breuer R., Christensen TG, Lucey EC. et al.* An ultrastructural morphometric analysis of elastase-treated hamster bronchi shows discharge followed by progressive accumulation of secretory granules. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1987; 136: 698–703
45. *Voynow J.A., Young L.R., Wang Y. et al.* Neutrophil elastase increases MUC5AC mRNA and protein expression in respi-

- ratory epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: L835–L843.
46. *Renesto P., Balloy V., Kamimura T. et al.* Inhibition by recombinant SLPI and half-SLPI of elastase and cathepsin G activities: Consequence for neutrophil-platelet cooperation. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 108: 1100–1106.
47. *Kohri K., Ueki I.F., Nadel J.A.* Neutrophil elastase induces mucin production by ligand-dependent epidermal growth factor receptor activation. *J. Immunol.* 2001; 167: 5948–5954.
48. *Fischer B.M., Voynov J.A.* Neutrophil elastase increases MUC5AC gene expression in airway epithelium via a pathway involving reactive oxygen species. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2002; 26: 447–452.
49. *Hiemstra P.S., van Wetering S., Stolk J.* Neutrophil serine proteinases and defensins in chronic obstructive pulmonary disease: effects on pulmonary epithelium. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (5): 1200–1208.
50. *Liou T.G., Campbell E.J.* Quantum proteolysis resulting from release of single granules by neutrophils: a novel, non-oxidative mechanism of extracellular proteolytic activity. *J. Immunol.* 1996; 157: 2624–2631.
51. *Polivanova A., Zykov K., Averyanov A. et al.* Neutrophil elastase in severe COPD and asthma exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (suppl. 50): 36s–e319.

Поступила 07.07.06

© Аверьянов А.В., Поливанова А.Э.

УДК 616.24-06:616.155.34-008.831