

ЗНАЧЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ ПРОТЕОЛИЗА В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ*УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Беларусь*

Протеолитические ферменты и их эндогенные ингибиторы оказывают разнонаправленное влияние на развитие иммунно-воспалительного процесса. Они синтезируются многими иммунокомпетентными клетками и экспрессируются на их мембранах, влияют на пролиферацию клеток, секрецию иммуноглобулинов, цитокинов, на фагоцитоз, уровень адгезивных молекул, образование иммунных комплексов.

Ключевые слова: *протеиназы, ингибиторы протеолиза, воспаление*

Плазма крови содержит несколько комплексных протеолитических систем, участвующих в защитных реакциях организма: система комплемента, свертывания крови, фибринолиза, калликреин-кининовая и ренин-ангиотензиновая системы. В каждой из них насчитывается большое количество протеиназ и их ингибиторов, которые в той или иной мере участвуют в воспалительных реакциях, в формировании противобактериального и противоопухолевого иммунитета. Эти системы связаны между собой теснейшим образом, так как имеют общие механизмы активации и контроля, для них характерна каскадность и необратимость действия [1]. Поэтому даже небольшие нарушения в одной из них, могут привести к серьезным нарушениям в остальных, и – непредсказуемым последствиям для организма в целом.

Роль протеолитических ферментов в основных этапах воспалительных реакций

Вместе с микробными факторами система протеолиза является важным фактором в патогенезе токсемии при воспалительных заболеваниях. По мнению многих авторов, у данных больных происходит активация системы эндогенного протеолиза с одновременным снижением антипротеолитического потенциала.

Основное значение в развитии протеиназно-ингибиторного дисбаланса имеют гранулоциты и макрофаги, они первыми мигрируют в очаг воспаления, принимают

участие в формировании гистиоцитарно-гематического барьера. Активация этих клеток в зоне воспаления сопровождается дестабилизацией их мембран, что приводит к выбросу пула активных лизосомальных ферментов.

Выход лизосомальных ферментов из клеток индуцирует избирательный протеолиз, который в норме и патологии приводит к активации плазменных проферментов систем свертывания и фибринолиза, калликреин-кининовой системы и системы комплемента. В результате накапливаются биологически активные пептиды: кинины, анафилотоксины, а также происходит потребление факторов гемокоагуляции, фибринолиза и калликреин-кининового каскада [1].

Кроме того, лизосомальные ферменты осуществляют неспецифический протеолиз, который приводит к деградации или инактивации белков плазмы крови, в том числе ингибиторов протеиназ, а также белков клеточных мембран и соединительной ткани.

Биологическое значение местной активации протеолитических систем состоит в дальнейшем разрушении и реутилизации поврежденных, выполнивших свою роль белковых структур. При благоприятном течении заболевания этот процесс является компенсаторно-приспособительной реакцией, которая создает гистиоцитарно-гематический барьер между зоной альтернативного повреждения и внутренней сре-

дой организма, а также резерв пластического и энергетического материала. Если же демаркации инфекционно-воспалительного очага не происходит и процесс воспаления затрагивает обширную область, создаются благоприятные условия для лавинообразного поступления во внутреннюю среду организма вместе с микробными и некробиотическими токсинами громадного количества активированных протеиназ.

Такой прорыв лизосомальных и микробных протеиназ в кровеносное русло выполняет роль пускового момента, приводящего к “протеиназному взрыву” на организменном уровне. Выход в кровь лизосомальных ферментов сопровождается активацией внеклеточных систем протеолиза. Активация этих систем обеспечивает защиту от кровопотери и последствий тромбообразования (система гемостаза и фибринолиза), защиту от инфекций (система комплемента), обеспечение функционального равновесия сосудистого тонуса и реологических свойств крови (калликреин-кининовая система).

Неконтролируемая активация плазминовой и тромбиновой систем приводит к расстройствам гемостаза и образованию большого количества биологически активных продуктов распада фибрина. Следствием повышенной активности калликреин-кининовой системы является повышение сосудистой проницаемости, нарушение микроциркуляции и в целом гемодинамики. Такое же значение имеют освобождающиеся протеиназы тучных эндотелиальных и эпителиальных клеток, фибробласты.

Протеолитические ферменты принимают участие во всех стадиях воспалительного процесса: альтерации, экссудации, пролиферации.

В стадии альтерации в результате действия стимулирующего агента (эндо-, экзотоксины, комплексы антиген-антитело и т.д.) наряду с другими факторами наблюдается освобождение протеиназ из клеток. Показано, что секретировать могут не только те ферменты, которые содержатся в се-

креторных гранулах, но и протеиназы лизосом. В качестве флогена могут быть микробные протеиназы, как первичный повреждающий фактор, а также вторичные факторы, вследствие высокой каталитической активности протеолитических ферментов – продукты деградации белков. В результате синхронного действия вышедших в экстрацеллюлярное пространство протеолитических ферментов происходит следующее:

- нарабатывается большое количество различных токсических пептидов, в результате действия которых и появляются все классические признаки воспаления;

- происходит деградация и/или инактивация различных белков – соединительной ткани, мембран клеток, плазмы крови;

- прямо или опосредовано активируются системы специфических протеиназ-свертывания крови, фибринолиза, калликреин-кининовой, ренин-ангиотензиновой, системы комплемента [14, 24].

В стадии экссудации полиморфоядерные лейкоциты, моноциты и лимфоциты задерживаются и прикрепляются к стенке сосуда через измененные цитокинами поверхностные молекулы. Существуют определенные группы адгезивных молекул и их мишеней (интегрины, селектины и т.д.). Неконтролируемое повышение экспрессии адгезивных молекул характерно для многих заболеваний, таких как злокачественные опухоли, гнойно-септический шок, аутоиммунные заболевания и т.д. [10]. При распространении гнойно-воспалительного процесса, росте и метастазировании злокачественной опухоли наблюдается экспрессия адгезивных молекул одного или нескольких классов, их уровень коррелирует с активностью заболевания. Протеолитические ферменты блокируют адгезивные молекулы, индуцирующие воспаление. Исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo*, показали, что бромелаин, папаин, фицин, трипсин и химотрипсин снижают активность различных адгезивных рецепторов [20].

При развитии воспалительной реакции активируются как соматические клетки,

так и “профессиональные” фагоциты (полиморфоядерные лейкоциты, макрофаги). Показано, что протеолитические ферменты как плазменного, так и клеточного происхождения – трипсин, плазмин, тромбин, лизосомальные ферменты, способны стимулировать функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Автор считает, что это связано со стимулирующим влиянием протеиназ на синтез ДНК и циклических нуклеотидов [3].

Процесс фагоцитоза практически одинаков у всех клеток. Основные различия состоят в используемых лизосомальных ферментах. Что касается протеолитических ферментов, то полиморфоядерные лейкоциты очень богаты катепсинами всех классов. Кроме того, в них обнаруживается высокая активность коллагеназы, эластазы, активатора плазминогена, причем последний располагается в секреторных гранулах. У макрофагов примерно такой же набор протеиназ, но в секреторных гранулах, кроме активатора плазминогена, находятся эластаза и коллагеназа. Тучные клетки, кроме того, содержат химазу и триптазу. Цитотоксические лимфоциты и Т-хелперы содержат специфическую протеиназу – гранзим. Между различными протеолитическими ферментами и иммунокомпетентными клетками существует теснейшая взаимосвязь, взаимоактивация. Повышение концентрации циркулирующих и фиксированных в тканях иммунных комплексов ведет к усилению протеолитических процессов. Пока остается неясным, как это происходит: вследствие деградации цитокинов, иммунных комплексов или путем протеолитической модификации самих рецепторов [21].

В лейкоцитах столь же широк набор эндогенных ингибиторов протеиназ. макроглобулины (МГ) и патологические иммунные комплексы, которые могут накапливаться при уменьшении протеолитической активности, снижают активность макрофагов и нейтрофилов. Поскольку одним из основных действующих компонентов вышеназванных клеток

являются протеолитические ферменты, в дальнейшем обсуждении иммунных процессов мы имеем в виду, прежде всего, участие в этих процессах протеиназ [28, 29].

Катепсины очень важны в переработке антигена для взаимодействия с молекулами системы гистосовместимости класса II. Поступающие или образующиеся антигены (их гаптенная детерминанта) распознаются В-лимфоцитами. Несущая детерминанта антигена взаимодействует с Т-лимфоцитами и необходима для полной активации В-клетки. Антиген стимулирует синтез антител, который соединяется с этим антигеном, образуется иммунный комплекс. При избытке антигена или антител образуются преимущественно растворимые комплексы. Крупные преципитаты формируются при почти одинаковых количествах антигенов и антител. Обычно они удаляются фагоцитарными клетками. В некоторых случаях комплексы циркулируют в крови и вызывают воспалительное поражение органов. В присутствии активной формы компонента С3 системы комплемента образуются только растворимые комплексы, кроме того, С3 способен растворять крупные комплексы [2].

Клеточный иммунитет проявляется в двух направлениях: генерация цитотоксических Т-лимфоцитов и стимуляция Т-лимфоцитами макрофагов. Частицы продуктов распада, образовавшиеся в результате воспалительного процесса, поступают в кровотоки или ткани и быстро удаляются фагоцитарными клетками крови или тканей (большой частью в результате действия протеиназ). После полного созревания цитотоксические Т-клетки способны лизировать любую клетку, на поверхности которой распознают сочетание антигена и молекулы гистосовместимости класса. В процессе лизиса участвуют протеолитические ферменты, которых называют “перфорины”, они подобны литическому комплексу конечных компонентов системы комплемента. Кроме того, под влиянием клеток-киллеров запускаются механизмы апоптоза в клетке-мишени (с участием

протеиназ-каспаз), что ведет к ее гибели. Повреждение ткани может быть вызвано также специфическими цитотоксическими молекулами типа фактора некроза опухоли. Острая фаза воспаления заканчивается полным удалением антигенов, чужеродных частиц и клеток [8].

Растворимые иммунные комплексы могут подавлять фагоцитарную и цитолитическую активность макрофагов и естественных киллеров. Эти нарушения фагоцитарной активности частично уменьшаются при введении протеолитических ферментов. Повышение цитотоксического и противоопухолевого эффекта макрофагов и естественных киллеров под действием протеиназ происходит вследствие увеличения количества Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов [14].

Но возможны и нежелательные проявления иммунных реакций. Деструктивные возможности лимфоцитов ограничены. Зато макрофаги с большим набором протеиназ и других гидролитических ферментов, которые необходимы для удаления погибших клеток, в том числе гранулоцитов, могут повреждать здоровые клетки, включая другие макрофаги. Эти процессы могут проходить без специфического иммунного ответа, но они усиливаются активированными Т-лимфоцитами. Т-лимфоциты, секретируя цитокины, привлекают моноциты и стимулируют их вместе с макрофагами. Плотно сгруппировавшиеся макрофаги образуют гранулему – признак хронического воспаления. Гранулема содержит, кроме макрофагов, эпителиоидные, гигантские клетки, эозинофилы. Фиброз вокруг гранулемы представляет собой попытку репарации. Формируется хронический воспалительный процесс [10, 14].

Возникновение и поддержание хронического воспалительного процесса тесно связано с патогенными иммунными комплексами и степенью иммуносупрессии. Эти комплексы активируют систему комплемента, в результате индуцируются цитотоксические реакции. Как следствие этого под действием протеиназ нарабатыва-

ется еще большее количество продуктов деградации белков и биологически активных веществ, которые являются субстратом для увеличения концентрации патогенных иммунных комплексов. Таким образом, формируется порочный круг, обеспечивающий условия для постоянного поддержания иммуно-воспалительного процесса [14].

Установлено, что повышение протеолитической активности сыворотки крови путем введения протеиназ ведет к стимуляции фагоцитоза и усилению клиренса иммунных комплексов и их фрагментации. Протеолитические ферменты увеличивают также функциональные возможности Fc-рецепторов макрофагов и нейтрофилов, что способствует повышению фагоцитарной активности этих клеток. Папаин и трипсин даже в очень низких концентрациях изменяют CH_2 -домен иммуноглобулинов, вследствие чего комплементарные белки могут связываться с C1_q -компонентом комплемента только на короткое время, и активации комплементарного каскада не происходит. Одновременно индуцируется отщепление от CH_2 -доменов иммунореактивных пептидов, например, туфтсина, что также увеличивает функциональные возможности клеток [25, 26].

Все полезные функции антител зависят от их способности взаимодействовать с соответствующим антигеном, чтобы образовать иммунные комплексы. Фагоцитоз этих комплексов, происходящий в норме, усиливается, если в состав их входит комплемент. В зависимости от места формирования таких медленно фагоцитируемых комплексов, они могут вызвать серьезные воспалительные процессы в тканях или стенках мелких кровеносных сосудов. Основными “блокаторами” иммунных комплексов являются цитокины и антипротеиназы. Их роль определяется регуляцией уровня формирования комплексов и взаимодействием их с системой комплемента [10, 12, 13,].

С другой стороны, активированный иммунными комплексами комплемент участвует не только в элиминации антигена,

но и в повреждении ткани. Его компоненты С3а и С5а действуют на тучные клетки, а С3b и литический комплекс С5-С9 способствуют (через аутоантитела) разрушению собственных клеток организма. Опосредованный комплементом хемотаксис гранулоцитов приводит к их быстрому накоплению в очаге, где они не только фагоцитируют лизосомальные комплексы, но их лизосомальные ферменты способны вызывать деструкцию ткани [2, 23].

Полноценность иммунного ответа основана на взаимодействии множества клеток и молекул, и любые их дефекты снижают эффективность иммунитета, при этом повышается чувствительность к инфекциям, опухолям. Ряд иммунодефицитов связан с дефектом фагоцитоза или протеолитических ферментов [14]. Например, нейтрофилы больных хроническими воспалительными заболеваниями содержат большие гранулы, но не формируют фаголизосомы [10]. В других случаях нарушается хемотаксис («ленивые лейкоциты»). Очень плохое прогностическое значение имеют приобретенные дефекты системы комплемента. Это важно учитывать, например, у больных с заболеваниями печени (гепатит, цирроз), у которых уменьшен синтез компонентов С3, С6, С9. Дефект С3 – самый серьезный и обычно приводит к летальному исходу [25].

Отсутствие или снижение иммунитета может быть связано с так называемой толерантностью. В этом случае иммунная система воспринимает чужеродные вещества как свои и не отвечает на них. Даже если есть антиген, для стимуляции Т-лимфоцита необходимы стимулирующие факторы, например, цитокины (ИЛ-1), в противном случае Т-лимфоцит может стать «неотвечаемым».

В присутствии блокирующих факторов Т-клеточные рецепторы утрачивают стимулирующую способность даже при наличии специфических антигенов в растворенном виде. В случае т.н. «антигенного самоубийства», когда происходит конъюгирование антигена с токсическими препаратами или радиоизотопами, происходит направ-

ленное разрушение Т- и В-лимфоцитов, иногда без последствий для окружающих клеток. Последнее необходимо учитывать при лечении злокачественных опухолей. В какой-то мере опухолевую клетку можно сравнить с микроорганизмами. Но, в отличие от последних, опухоль имеет дополнительные защитные механизмы, такие, как слабая антигенность, множественные перекрестные реакции с антигенами хозяина, выделение растворимых антигенов, антигенная изменчивость [4].

Отдельно следует остановиться на небольших белковых молекулах, активно участвующих в иммунных, воспалительных реакциях, в стимуляции роста или регрессии опухоли и многих других физиологических и патологических процессах. Это – цитокины. Данные о влиянии компонентов протеолитической системы на цитокины в настоящее время довольно многочисленны и достаточно разноречивы. ФНО- α продуцируется, в основном, макрофагами. Он оказывает противоопухолевое и антивирусное действие, активно участвует в процессах воспаления, регенерации. Его цитотоксический эффект может реализоваться двумя способами: через мембранный мономер при межклеточных контактах, либо он связывается с α_2 -макроглобулином и транспортируется к эффекторным клеткам. Естественно, любые конформационные нарушения МГ могут приводить к дисбалансу функции этого цитокина. С другой стороны, протеиназы способны расщеплять или инактивировать ФНО- α , а также блокировать его продукцию [18, 19]. Кроме того, они могут подавлять экспрессию цитокиновых рецепторов и осуществлять их шединг [18, 19].

Вместе с тем, приводятся данные о том, что папаин способен усиливать продукцию ФНО, по-видимому, опосредовано за счет снижения уровня его полимеризованной формы или уменьшения количества его рецепторов [14, 18]. При шединге рецепторы отщепляются от мембран и связываются с ФНО прежде, чем он достигнет опухолевых клеток, что снижает его противоопухоле-

вый эффект. Другие исследователи приводят данные, что отщепленные под действием протеиназ комплексы «ФНО-рецептор» связываются со специфическими антителами, и этим усиливается противоопухолевый эффект. Кроме ФНО, протеолитические ферменты могут регулировать взаимодействие других цитокинов с рецепторами, они вызывают дозозависимое увеличение продукции ИЛ-1 и ИЛ-6 [14].

Необходимо отметить, что кроме внутренних защитных реакций, кожа и слизистые оболочки защищены кислой средой, ферментами, в том числе протеиназами и их ингибиторами, слизью и другими антимикробными агентами, а также антителами класса IgA]. Протеолитические ферменты поверхностных оболочек способны лизировать ряд патогенных микроорганизмов, а их эндогенные ингибиторы связывают протеиназы микробного происхождения [9].

Регуляция интенсивности протеолитических процессов осуществляется с помощью эндогенных ингибиторов протеиназ. Интенсивное специфическое потребление ингибиторов активированными протеиназами, а также неспецифическое их разрушение вследствие биodeградации и окисления может привести к снижению антипротеолитического потенциала.

Ингибиторы протеиназ плазмы крови в развитии воспаления

Ингибиторы протеолитических ферментов плазмы крови разделяют на две основные группы: серпины и макроглобулины. Основным местом синтеза ингибиторов протеиназ плазмы крови раньше считали печень. Исследования в этом направлении в настоящее время ведутся очень интенсивно. Обнаружено, что местом биосинтеза ингибиторов протеиназ плазмы крови могут быть гепатоциты, нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, фибробласты, гистиоциты, эндотелий сосудов и слизистых оболочек, многие опухолевые клетки. Кроме плазмы крови, они были обнаружены практически во всех биологических жидкостях организма: ликворе, лим-

фе, амниотической, синовиальной жидкости, эякуляте и т.д. Что касается высокомолекулярных ингибиторов, то, скорее всего, гепатоциты обеспечивают постоянство их пула в плазме крови, а другие клетки – во внесосудистых пространствах [5, 7, 22, 23].

К серпинам относятся α_2 -антиплазмин, α_1 -антипротеиназный ингибитор, антитромбин III, α_1 -антихимитрипсин, СI-ингибитор. Серпины являются ингибиторами сериновых протеиназ.

СI-ингибитор – это основной ингибитор активированной формы первого компонента комплемента. Его основная функция: предотвращение неконтролируемой активации комплемента. Следовательно, этот серпин сам по себе относится к факторам иммунитета. Кроме того, он является слабо выраженным реактантом острой фазы. Он подавляет активность двух протеолитических ферментов первого компонента комплемента – C1r и C1s. Комплекс протеиназы с СI-ингибитором также угнетается ингибитором, хотя в меньшей степени, чем в свободном виде. Эти данные свидетельствуют о возможности торможения их активности в иммунных агрегатах (в физиологических условиях). Показано, что третий константный домен Н-цепи IgG защищает первый компонент комплемента от атак СI-ингибитора. Этот ингибитор является сильным конкурентом для МГ при связывании плазменного калликреина. Но другие протеолитические ферменты (химотрипсин, эластаза, папаин) путем ограниченного протеолиза могут модифицировать его молекулу. У больных с ангионевротическим отеком, у которых нарушена активация системы комплемента, содержание СI-ингибитора в плазме крови резко снижено. Поиск активаторов синтеза этого белка показал, что таковыми являются ИЛ-6 и гамма-интерферон [1, 23].

Многие исследователи изучали влияние антитромбина III на процесс активации комплемента. Антитромбин III в присутствии гепарина может ингибировать активность C1s-эстеразы. Он может также вызывать лизис клетки, воздействуя на терми-

нальные компоненты комплемента (C5b-комплекс мембранной атаки). S-протеин, который ингибирует этот комплекс в плазме крови, обладает сродством к комплексу антитромбин-тромбин, но не к нативному ингибитору. Обнаружено также, что при взаимодействии антитромбина III с рядом ферментов системы комплемента (C1, C2 и другие), замедляются реакции классического и альтернативного пути активации комплемента, гепарин усиливает этот эффект. Кроме того, антитромбин III значительно быстрее других серпинов связывает гранзим А, при этом происходит гидролиз петли молекулы АТ. В присутствии гепарина эта реакция становится практически мгновенной [16].

Совершенно в другом направлении изучалась роль α_1 -антихимитрипсина в воспалительных реакциях: в основном исследовалось его влияние на индуцированную ФГА пролиферацию Т-лимфоцитов. Если нативный α_1 -антихимитрипсин не оказывал никакого воздействия, то десилизованная форма ингибитора делала его выраженным супрессором мононуклеаров [27]. При воспалении, распаде опухоли образуются дериваты этого ингибитора, которые также могут подавлять иммунный ответ. Нативный α_1 -антихимитрипсин в физиологических концентрациях подавляет индуцированную ИЛ-2 пролиферацию Т-лимфоцитов, этот эффект был обратно пропорционален дозе ИЛ-2. По мнению автора, благодаря этому свойству α_1 -антихимитрипсин может препятствовать запуску иммунных реакций при незначительных нарушениях гомеостаза. Показано также, что α_1 -антихимотрипсин подавляет антителозависящую цитотоксичность киллеров, действуя в этом случае как антипротеиназа. α_1 -антихимитрипсин является регулятором гуморального звена иммунитета, так как при введении его иммунизированным мышам увеличивается число антителобразующих клеток [11].

α_1 -антихимитрипсин и α -протеазный ингибитор (АПИ) ингибируют синтез и высвобождение медиатора воспаления и

эндотоксического шока – фактора активирующего тромбоциты. АПИ является также сильным ингибитором секреции фактора некроза опухоли. Поскольку уровень матричной РНК ФНО при этом не изменяется, следовательно, АПИ контролирует только его секрецию. АПИ, наряду с другими реактантами острой фазы, оказывал иммуносупрессивное действие на биосинтез иммуноглобулинов. Нативный АПИ, а также его гены несколько усиливали индуцированную ИЛ-2 пролиферацию Т-лимфоцитов и фагоцитарную активность клеток [1].

Основными макроглобулинами, обладающими протеиназ-ингибиторной способностью являются α_2 -макроглобулин, ассоциированный с беременностью α_2 -гликопротеид и ассоциированный с беременностью протеин А.

В отличие от серпинов α_2 -макроглобулин обладает широкой специфичностью. Он способен связывать протеиназы сериновой, цистеиновой групп, карбокси- и металлопротеиназы [7]. Кроме того, МГ может связывать другие ферменты (аспартатаминотрансфераза, карбоксипептидаза А), модифицируя их активность, и белки неферментной природы [5, 22]. МГ активно участвует в защитных реакциях организма. Нативный МГ способен связываться со стрептококками групп А и G. Стрептококки группы С связываются только с комплексами МГ-протеиназа. Связываясь с микроорганизмами МГ, тем самым способствует поглощению их макрофагами. С другой стороны, конъюгация микробов с ингибитором протеиназ делает их менее уязвимыми для протеиназ системы комплемента [9].

МГ относится также к иммунорегуляторным белкам, поскольку те же моноциты и макрофаги продуцируют и ингибиторы, и протеолитические ферменты. Это имеет значение в поддержании определенной интенсивности протеолитических процессов в микроокружении иммунокомпетентных клеток, от которого, например, зависит скорость миграции макрофагов в ткани. Обнаружено, что комплекс МГ-трипсин резко подавляет

ет пролиферацию в смешанных культурах лимфоцитов, в то время как другие ингибиторы были малоактивны [13]. Комплекс МГ-трипсин дозозависимо ингибирует антиген-индуцированную пролиферацию Т-клеток и митоген-индуцированную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Однако при внутривенном введении кроликам аллогенных мононуклеаров из лимфоузлов в сыворотке появляются комплексы МГ-сериновых протеиназ, которые ведут себя как В-клеточные активаторы. При этом индуцируется появление низкомолекулярного ингибитора, который блокирует эту активность [15].

Кроме протеолитических ферментов, МГ способен образовывать комплексы с биологически активными пептидами: фактором роста фибробластов, тромбоцитарным фактором роста, фактором роста нервов, эпидермальным фактором роста, трансформирующими факторами роста β -1 и β -1, туморнекротизирующим фактором- α 13

Библиографический список

1. Веремеенко, К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. – Киев: Здоров'я, 1988. – 199 с.
2. Галевская, Л.В. Система комплемента в норме и при патологии. В кн.: Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии / Л.В. Галевская – С.-Пб., 1998. – Т. 1. – С. 41-48.
3. Йегер, Л. Клиническая иммунология и аллергология / Л. Йегер – М.: Мир, 1990. – Т. 1-3.
4. Ломакин, М.С. Иммунобиологический надзор / М.С. Ломакин – М.: Медицина, 1990. – 255 с.
5. Borth, W. Binding of IL-1 β to alpha-macroglobulins / W. Borth // Biol.Chem. Hoppe Seyler. – 1991. – Vol. 372. – P. 133.
6. Borth, W. Inactivation of human interleukin-2 by α_2 -macroglobulin-trypsin complexes / W. Borth, M. Teodorescu // Immunology. – 1986. – Vol. 57. – P. 367-371.
7. Brown, P.D. Clinical studies with matrix metalloproteinase inhibitors / P.D. Brown // APMIS. – 1999. – Vol. 107. – P. 174-80.
8. Chatwal, G.S. Novel complex formed between a nonproteolytic cell wall protein of group A streptococci and α_2 -macroglobulin / G.S. Chatwal, G. Albohn, H. Blobel // J.Bacter. – 2000. – Vol. 169, № 8. – P. 3691-3695.
9. Delafuente, J. C. Immune aberrations in chronically ill ages subjects / J.C. Delafuente, J.R. Meuleman // J. Clin. Exp. Gerontol. – 1992. – Vol. 14, № 3-4. – P. 251-267.
10. Gravagna, P. Modulation of the immune response by plasma protease inhibitor III. Alpha $_1$ -antichymotrypsin inhibits human natural killing and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity / P. Gravagna, E. Gianazza, P. Arnaud // J. Reticuloendothelial. Soc. – 2002. – Vol. 32. – P. 125.
11. Secretory leukocyte protease inhibitor: a macrophage product induced by and antagonistic to bacterial lipopolysaccharide / F.J. Jin [et al.] // Cell. – 1997. – Vol. 88. – P. 417-426.
12. Immunosuppression by alpha $_2$ -macroglobulin: The role of the macrophage / W.J. Hubbard [et al.] // The Pharmacology and Toxicology of Proteins. – Alan R. Liss – 2000. – P. 221-233.
13. Keller, R. Immunologie und Immunopathologie. / Keller R. – Stuttgart, Germany: Thieme Verlag – 4 th ed. – 1994. – 282 p.
14. Mannhalter, J.W., Modulation of antigen-induced T cell proliferation by α_2 -macroglobulin-trypsin complex / J.W. Mannhalter, W. Borth, M.M. Eibl // J.Immunol. – 1986. – Vol. 136. – P. 2792-2800.
15. Masson, D. Inhibition of lymphocyte protease granzyme A by antithrombin III / D. Masson, J. Tschopp // Molec.Immunol. – 1988. – Vol. 25, № 12. – P. 1283-1289.
16. Nortier, J. Enzymatic degradation of tumor necrosis factor by activated human neutrophils: Role of elastase / J. Nortier, E. Vandabeele, E. Noel // Life Sciences. – 1991. – Vol. 49, № 25. – P. 1879-1886.
17. Proteolytic control of growth factor availability / D.B. Rifkin [et al.] // APMIS. – 1999. – Vol. 107. – P. 80-85.
18. Seiki, M. Membrane – type matrix metalloproteinases / M. Seiki, S. Motoharu // APMIS. – 1999. – Vol. 107. – P. 137-143.

19. Stancikova, M. Activation of collagenase from polymorphonuclear leukocytes by cathepsin G / M. Stancikova, K. Trnavsky // Collection of Czechoslovak Chemical Communications. – 1978. – Vol. 44. – P. 3177-3182.
20. Travis, J. Human plasma proteinase inhibitor / J. Travis, G.S. Salvesen // Ann.Rev. Biochem. – 1983. – Vol. 52. – P. 655-709.
21. Travis, J. The functional role of acute phase plasma proteinase inhibitors / J. Travis, B.-H. Shien, J. Potempa // Tokai J. Exp.Clin. Med. – 2001. – Vol. 13, № 6. – P. 313-320.
22. Proteases-protease inhibitor balance in peritonitis with different causes / A.S. Trevanil [et al.] // Surgery. – 1989. – Vol. 3. – P. 555-562.
23. Trevanil, A.S. Effect of proteolytic enzymes on neutrophil FcRII activity / A.S. Trevanil, G.A. Andonequi, M.A. Isturis // Immunology. – 1994. – № 82. – P. 632-637.
24. Van de Winkel, J.C.I. Proteolysis induced increased binding affinity of the monocyte type II for human IgG / J.C.I. Van de Winkel, R. Van Ommer, T.W.J. Huizinga // J. Immunol. – 1989. – № 143. – P. 571.
25. Binding of modified alpha₁-antichymotrypsin to mitogen-stimulated human lymphocyte membrane: a model for immune suppression / G.K. Wollenberg [et al.] // Tokai J. Exp. Clin. Med. – 2004. – Vol. 13, № 6. – P. 345-353.
26. Wollenberg, G.K. Binding of tumor necrosis factor alpha to activated forms of human plasma alpha₂-macroglobulin / G.K. Wollenberg, J. La Marre, S. Rosendati // Amer. J. Pathol. – 1991. – Vol. 138, № 2. – P. 265-272.
27. Secretory leukocyte protease inhibitor suppresses the production of monocyte prostaglandin H synthase-2, prostaglandin E (2) and matrix metalloproteinases / Y.H. Zhang [et al.] // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99. – P. 894-900.

Kirpichonok L.N.

SIGNIFICANCE OF PROTEOLYTIC SYSTEM COMPONENTS IN REGULATION INFLAMMATORY REACTION

Proteolytic enzymes and their endogenous inhibitors have a versatile influence on the development of the process of inflammation. They are synthesized by various immunocompetent cells and express on their membranes, influencing proliferation of immune cells, the secretion of immunoglobulin, cytokines, phagocytosis, adhesive molecules, immune complexes formation. Proteolysis system participates in all stages of immuno-inflammatory reactions.

Key words: *proteolytic enzyme, inhibitors proteinases, inflammation*

Поступила 15.09.10