

УДК 616-092

## Активность лейкоцитарной эластазы и альфа-1 протеиназного ингибитора у больных с atopическим дерматитом

Тарасова М.В.<sup>1</sup>, Овсянников М.В.<sup>2</sup>, Волкова Е.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

**Резюме.** Показано повышение активности лейкоцитарной эластазы у пациентов с atopическим дерматитом, которое коррелировало со степенью тяжести данного заболевания. Однако это не всегда сопровождалось адекватным повышением активности  $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора. Есть основания полагать, что сниженная активность  $\alpha 1$ -ПИ является неблагоприятным прогностическим признаком течения АД, способствующим дальнейшему прогрессированию деструктивного процесса.

**Ключевые слова:** atopический дерматит; лейкоцитарная эластаза;  $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор.

**Для цитирования:** Тарасова М.В., Овсянников М.В., Волкова Е.Н. Активность лейкоцитарной эластазы и альфа-1 протеиназного ингибитора у больных с atopическим дерматитом. *Патогенез*. 2018; 16(4): 153-156

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2018.04.153-156

**Для корреспонденции:** Тарасова Маргарита Валерьевна, e-mail: biopharm@list.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 13.08.2018

## Activities of leukocyte elastase and alpha-1 proteinase inhibitor in patients with atopical dermatitis

Tarasova M.V.<sup>1</sup>, Ovsyannikov M.V.<sup>2</sup>, Volkova E.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology,  
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>2</sup> Rostov State Medical University,  
Nahichevanskij pereulok 29, Rostov-on-Don 344022, Russian Federation

**Summary.** Leukocyte elastase activity has been shown to be increased in patients with atopical dermatitis and to correlate with the disease severity. However, this increase is not always accompanied by an adequately increased activity of the  $\alpha 1$ -proteinase inhibitor ( $\alpha 1$ -PI). Evidence suggest that the decreased  $\alpha 1$ -PI activity is an unfavorable prognostic sign of changes in BP that contribute to further progression of the destructive process.

**Key words:** atopical dermatitis; leukocyte elastase;  $\alpha 1$ -proteinase inhibitor.

**For citation:** Tarasova M.V., Ovsyannikov M.V., Volkova E.N. [Activities of leukocyte elastase and alpha-1 proteinase inhibitor in patients with atopical dermatitis]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(4): 153-156 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2018.04.153-156

**For correspondence:** Tarasova Margarita Valerievna, e-mail: biopharm@list.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 13.08.2018

### Введение

Атопический дерматит (АД) – хроническое воспалительное поражение кожи, протекающее с периодами обострений и ремиссий. Особая роль при развитии воспалительных реакций принадлежит нейтрофилам, которые обладают большим количеством антибиотических белков (протеолитические ферменты, цитотоксические соединения), содержащихся в клеточных гранулах, выброс которых во внеклеточное пространство (дегрануляция) осуществляется при воздействии различных экзогенных и эндогенных стимулов [1]. Одним из секре-

тируемых нейтрофилами протеолитических ферментов является лейкоцитарная эластаза (ЛЭ), фермент из группы сериновых протеаз, обладающий широкой субстратной специфичностью [2].

Являясь звеном воспалительных реакций, носящих санационный характер, в ряде случаев ЛЭ может проявлять значительный деструктивный потенциал [3]. Попадая во внеклеточное пространство, она расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран и соединительной ткани, белки плазмы крови, иммуноглобулины и т.д., а

Контингент испытуемых.

Группа испытуемых	n	половой состав		Индекс SCORAD
		женщины	мужчины	
1 – легкая степень тяжести АД	27	10	17	21,4 ± 2,1
2 – среднетяжелая степень АД	31	17	14	40,4 ± 3,7
3 – тяжелая степень АД	14	6	8	64,3 ± 7,2
4 – контрольная группа	23	10	13	–

Таблица 2

Сравнительная активность ЛЭ сыворотки крови при различной степени тяжести АД в стадиях обострения и ремиссии.

Группа испытуемых	n	Активность ЛЭ, нмоль/мл × мин	
		обострение	ремиссия
1 – легкая степень тяжести АД	27	234 ± 9 *	202 ± 10
2 – среднетяжелая степень АД	31	259 ± 13	224 ± 9
3 – тяжелая степень АД	14	299 ± 19	263 ± 12
4 – контрольная группа	23	191 ± 8	

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с другими группами тяжести в период обострения (по  $t$ -критерию Стьюдента)

также обладает активностью по отношению к человеческому кератину. ЛЭ определяется на поверхности кожи при хронически протекающих дерматозах (АД, псориазе). При этом её активность коррелирует с активностью воспалительного процесса. Иммуногистохимическое исследование показало повышение количества эластазы в коже при обострении АД [4].

Важной представляется роль ЛЭ как регулятора воспаления, причем в разных ситуациях она может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный агент. Известна литическая активность ЛЭ в отношении многих цитокинов воспаления (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) [1], рецепторов липополисахаридов (ЛПС) CD14, фосфатидилсериновых рецепторов макрофагов, ответственных за удаление погибших в зоне воспаления клеток путем запуска фагоцитарных механизмов. Противоположным описанным выше противовоспалительным эффектом ЛЭ является ее способность усиливать воспалительные реакции. Описано индуцирующее влияние ЛЭ на продукцию ИЛ-6, ИЛ-8, колониестимулирующего фактора. Взаимодействуя с  $\alpha$ 1-протеиназным ингибитором ( $\alpha$ 1-ПИ), ЛЭ фрагментирует  $\alpha$ 1-ПИ на хемоаттрактанты, увеличивающие приток нейтрофилов к месту реакции [5]. Сериновые протеазы, прежде всего ЛЭ, вносят свой вклад и в деградацию сурфактантного протеин-А-кофактора местной противовоспалительной и антимикробной защиты [6].

Выделение эластазы из нейтрофилов в экстрацеллюлярное пространство происходит под влиянием различных субстанций: цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-8), ЛПС, фрагментов бактериальной стенки [6]. Инактивация ЛЭ осуществляется преимущественно  $\alpha$ 1-ПИ и частично  $\alpha$ 2-макроглобулином, а также менее изученными секреторным лейкоцитарным протеазным ингибитором, элафином и эглином С, относящимися к семейству серпинов [7].

Наиболее изученные ингибиторы эластазы: ингибитор секреторных лейкоцитарных эластаз (SLPI/МПИ), антилейкопротеаза (SKALP), бикунин, лимфо-эпителиальный ингибитор (ЛЕКТИ). Как правило, они обладают ингибиторной активностью не только к эластазе, но и к протеиназе 3, трипсину, катепсину G и т.п. Снижение содержания ингибиторов ЛЭ при АД и псориазе клинически доказано [8].

Цель данного исследования состояла в изучении активности ЛЭ и  $\alpha$ 1-ПИ в сыворотке пациентов с АД при различной степени тяжести заболевания.

### Материалы и методы исследования

Изучали содержание ЛЭ у 72 больных АД в возрасте 25-55 лет с различной длительностью заболевания, и наличием 2 рецидивов заболевания в год. В контрольную группу вошли 23 практически здоровых человека того же возраста. В исследование не были включены пациенты с какой-либо другой соматической патологией, включая онкологические, инфекционные и аутоиммунные заболевания.

С учетом величины индекса SCORAD (iSc) обследованных распределили по группам: 1 – с легкой степенью тяжести АД (iSc < 40 баллов), 2 – со среднетяжелой фор-

мой АД (iSc от 40 до 60 баллов), 3 – с тяжелой формой АД (iSc > 60) (табл. 1).

Определение активности ЛЭ и  $\alpha$ 1-ПИ проводили с помощью наборов реагентов «ЭЛАСТАЗА» и «АЛЬФА-1-ПИ» (ООО «Биофарм-тест»).

Согласно инструкции фирмы-производителя, нормальная сывороточная активность ЛЭ составляет 105-200 нмоль/мл × мин, диапазон от 201 до 250 нмоль/мл × мин соответствует слабому повышению, диапазон от 251 до 300 нмоль/мл × мин свидетельствует об умеренном повышении, а более высокие показатели свидетельствуют о выраженном повышении её активности. Нормальная величина показателя активности  $\alpha$ 1-ПИ является диапазон 28-32 ИЕ/мл. Более высокие значения свидетельствуют о повышенной концентрации ингибитора, что является признаком текущего воспалительного и / или деструктивного процесса. Повышение активности  $\alpha$ 1-ПИ направлено на ликвидацию этих процессов и свидетельствует о сохранности антипротеолитического потенциала сыворотки крови.

Это согласуется с данными литературы по изучению активности ЛЭ [1, 2]. Так, на выборке 114 пациентов в возрасте от 18-45 лет показано, что при АД эластазная активность в 2,4 раза выше, чем в норме. Лечение в течение 2-4 недель при помощи препарата Ditec (Boehringer Ingelheim), содержащего ингибитор эластазы, приводило к улучшению состояния пациентов. В течение первой недели наблюдалось значительное снижение эластазной активности (в 1,4 раза). При этом не наблюдалось снижения активности  $\alpha$ 1-ПИ и трипсина. Из представленных данных следует вывод о лидирующей роли ЛЭ среди аналогичных протеиназ при АД.

В нашей работе у больных АД была также изучена активность антидеструктивной системы – антипротеиназная

Таблица 3

**Сравнительная антитриптическая активность сыворотки крови при различной степени тяжести АД в стадиях обострения и ремиссии.**

Группа испытуемых	n	Активность $\alpha$ 1-ПИ, нмоль/мл × мин	
		Обострение	Ремиссия
1 – легкая степень тяжести АД	27	39 ± 5	31 ± 4
2 – среднетяжелая степень АД	31	43 ± 7	34 ± 4
3 – тяжелая степень АД	14	50 ± 13	38 ± 6
4 – контрольная группа	23	26 ± 3	

активность сыворотки крови – содержание  $\alpha$ 1-ПИ (табл. 3).

Наблюдаемое, в целом, повышение активности  $\alpha$ 1-ПИ с увеличением тяжести процесса можно рассматривать как компенсаторное – в ответ на дегрануляцию нейтрофилов и повышение сывороточной активности ЛЭ.

В то же время, у отдельной категории больных, особенно при тяжелой степени тяжести АД, активность  $\alpha$ 1-ПИ была ниже нормы, что можно расценивать как истощение компенсаторного антипротеолитического потенциала. Так, у 4 (28,6%) пациентов с тяжелой степенью тяжести АД активность  $\alpha$ 1-ПИ была в пределах нормы.

Возможно, развивающееся в ткани хроническое воспаление, сопровождающееся выработкой протеолитических ферментов, вызывает деструкцию эластина. Фрагменты эластина могут поддерживать воспаление, действуя как мощные хемотаксические агенты для макрофагов и нейтрофилов. Запускается порочный круг воспаления, и действие ЛЭ распространяется на значительно большие участки.

Наши данные позволяют предположить, что,  $\alpha$ 1-ПИ играет важную регуляторную роль в противовоспалительном ответе. Он является острофазным белком, содержание которого увеличивается при неспецифической реакции воспаления, лежащей в основе многих заболеваний, в том числе и АД. Однако при хронических воспалительных состояниях нередко развивается вторичный дефицит  $\alpha$ 1-ПИ, что сопровождается неконтролируемой активацией протеолитических ферментов.

### Заключение

Определение активности ЛЭ и ее ингибитора в сыворотке крови является важным показателем оценки интенсивности деструктивных процессов и воспалительной реакции при АД. Активность ЛЭ и  $\alpha$ 1-ПИ сыворотки крови отражают интенсивность деструктивных процессов и состояние антипротеолитического (компенсаторного) потенциала. Параллельное с ЛЭ увеличение активности  $\alpha$ 1-ПИ направлено на ограничение деструктивных реакций и характеризует сохранность антипротеолитического потенциала. Есть основания полагать, что сниженная активность  $\alpha$ 1-ПИ является неблагоприятным прогностическим признаком течения АД, способствующим дальнейшему прогрессированию деструктивного процесса.

### Список литературы

- Dallergi F., Ottonello L. Tissue injury in neutrophilic inflammation. *Inflamm. Res.* 1997; 46(10): 382-391. DOI: 10.1007/s000110050208
- Wiedow O., Wiese F., Streit V., Kalm C., Christophers E. Lesional elastase activity in psoriasis, contact dermatitis, and atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 1992; 99(3): 306-309.
- Акмаев Э.Г., Александров А.С., Алчинова И.Б., Бочаров Е.В., Карганов М.Ю., Крыжановский Г.Н., Кучеряну В.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г., Носкин Л.А., Панфилов Д.Н., Пшеникова М.Г., Сарманаев С.Х., Сепиашвили Р.И., Сюч Н.И., Фисун А.Я., Чувин Б.Т. Санология / Под ред.: А.А. Кубатиева, В.Б. Симоненко. М.: Наука, 2014. 285 с.
- Kiehl P., Falkenberg K., Vogelbruch M., Kapp A. Tissue eosinophilia in acute and chronic atopic dermatitis: a morphometric approach using quantitative image analysis of immunostaining. *Br. J. Dermatol.* 2001; 145(5): 720-729.
- Актуальные проблемы нейрориммунопатологии / Под ред.: Г.Н. Крыжановского, С.В. Магаевой, С.Г. Морозова. М.: Генус Медиа; 2012. 424 с.
- Aldonyte R., Hutchinson T.E., Jin B., Brantly M., Block E., Patel J., Zhang J. Endothelial alpha-1-antitrypsin attenuates cigarette smoke induced apoptosis in vitro. *COPD.* 2008; 5(3): 153-162. DOI: 10.1080/15412550802092936
- Brown A., Farmer K., MacDonald L., Kalsheker N., Pritchard D., Haslett C., Lamb J., Sallenave J.M. Downgrades defences of the lung by inactivating elastase inhibitors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29(3 Pt 1): 381-389. DOI: 10.1165/rcmb.2003-0060OC
- Mägert H.J., Drögemüller K., Raghunath M. Serine proteinase inhibitors in the skin: role in homeostasis and disease. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2005; 6(3): 241-254.

### References

- Dallergi F., Ottonello L. Tissue injury in neutrophilic inflammation. *Inflamm. Res.* 1997; 46(10): 382-391. DOI: 10.1007/s000110050208
- Wiedow O., Wiese F., Streit V., Kalm C., Christophers E. Lesional elastase activity in psoriasis, contact dermatitis, and atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 1992; 99(3): 306-309.
- Akmaev E.G., Aleksandrov A.S., Alchinova I.B., Bocharov E.V., Karganov M.Yu., Kryzhanovskij G.N., Kucheryanu V.G., Magaeva S.V., Morozov S.G., Noskin L.A., Panfilov D.N., Pshennikova M.G., Sarmanaev S.H., Sepiashvili R.I., Syuch N.I., Fisun A.YA., CHuvin B.T. [Sanologiya] / Ed. A.A. Kubatiev, V.D. Simonenko. M.: Nauka, 2014, 285 p. (in Russian)
- Kiehl P., Falkenberg K., Vogelbruch M., Kapp A. Tissue eosinophilia in acute and chronic atopic dermatitis: a morphometric approach using quantitative image analysis of immunostaining. *Br. J. Dermatol.* 2001; 145(5): 720-729.
- [Actual problems of neuroimmunopathology] / Edited by G.N. Kryzhanovsky, S.V. Magaeva, S.G. Morozov. M.: Genius Media; 2012. 424 p. (in Russian)
- Aldonyte R., Hutchinson T.E., Jin B., Brantly M., Block E., Patel J., Zhang J. Endothelial alpha-1-antitrypsin attenuates cigarette smoke induced apoptosis in vitro. *COPD.* 2008; 5(3): 153-162. DOI: 10.1080/15412550802092936
- Brown A., Farmer K., MacDonald L., Kalsheker N., Pritchard D., Haslett C., Lamb J., Sallenave J.M. Downgrades defences of the lung by inactivating elastase inhibitors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29(3 Pt 1): 381-389. DOI: 10.1165/rcmb.2003-0060OC
- Mägert H.J., Drögemüller K., Raghunath M. Serine proteinase inhibitors in the skin: role in homeostasis and disease. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2005; 6(3): 241-254.

---

**Сведения об авторах:**

*Тарасова Маргарита Валерьевна – научный сотрудник лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»*

*Овсянников Марк Вадимович – доктор медицинских наук, врач-психотерапевт, доцент кафедры психиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

*Волкова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»*