

- ми та заходи з її зниження/ Д.О.Яременко, О.Г.Шевченко// Ортопед. Травматол.-2003.-№4.-С.79-85.
35. Яременко Д.О. Дорожно- транспортный травматизм и причины смертности на догоспитальном этапе/ Д.А.Яременко, Е.Г.Шевченко// Травма.- 2006.-Т.7, №2.-С.157-161.
36. Mc Mahon C.C. Yates D.W., Campbell F.M. et al.// J.Traum.-1999. - Vol.47,N5.-P.891-895.
37. World Report on Road Traffic injury Prevention /Eds.M.Peden et al.- Geneva: WNO. 2004.

Резюме

**ВАЖКА ТРАНСПОРТНА ТРАВМА
ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ І
НЕВІДКЛАДНА ДОПОМОГА
ПОТЕРПІЛИМ**

*Гоженко А.І., Зарицька Л.П., Горша В.І.,
Квітка Н.І.*

Розглянуто питання транспортного травматизму при найбільш важких за ступенем вираженості клінічних проявів ушкоджень опорно-рухового апарату. Висловлена необхідність в екстремальних умовах своєчасно діагностувати і оцінювати характерні пошкодження при синд-

ромі тривалого роздавлювання для надання адекватної невідкладної медичної допомоги постраждалим.

Ключові слова: важка травма опорно-рухового апарату, діагностика, невідкладні заходи

Summary

**HEAVY TRAFFIC INJURIES
MUSCULOSKELETAL AND URGENT HELP
VICTIMS**

*Gozhenko A.I., Zaritskaya L.P.,
Gorsha V.I., Kvitka N.I.*

The problems of traffic injuries in the most severe on the severity of clinical manifestations of damage to the musculoskeletal system. Expressed the need for extreme conditions to diagnose and evaluate the characteristic lesions in the syndrome of prolonged crushing for the provision of adequate emergency medical care to victims.

Keywords: severe injury of the musculoskeletal system, diagnostics, emergency measures

*Впервые поступила в редакцию 22.01.2013 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 613. 22:517. 156:576. 858/8.0947

**РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНАЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И
СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ЧАСТЬ 1)**

Дивоча В.А., Дерибон Е.Л.

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса

В работе представлено обзор литературы и собственные исследования касательно изменений ферментно-ингибиторной системы организма при различных заболеваниях.

Ключевые слова: ингибиторы, протеиназа.

В последние годы значительное внимание уделяется проблемам взаимоотношения вирусов (в том числе гриппа) и организма хозяина. Одним из таких направлений является роль протеиназно-ингибиторных систем.

Система протеиназ и их ингибиторов представлена в организме большой группой белков. Ингибиторы протеолитических ферментов выполняют роль регуляторов постоянного уровня соответствующих ферментов в организме, находясь

с ними в постоянном динамическом равновесии. Нарушение этого равновесия имеет значение для развития патологических процессов.

Кровь человека содержит, по крайней мере, шесть ингибиторов: α -2-антиплазмин, α -2-макроглобулин, α -1-антитрипсин, антитромбин-III, CI – инактиватор, интер- α -антитрипсин.

Так, снижение активности антиплазмина зафиксировано у 6 (16,7 %) из 36 пациентов больных раком толстой кишки или желудка в возрасте от 50 до 76 лет [1].

Уровень α -2-антиплазмина в плазме крови значительно снижается при патологических состояниях печени, в особенности при циррозе печени [2].

При дефиците α -2-антиплазмина и антиактиватора плазминогена-1 тромбы в местах травм или операций растворяются преждевременно, и кровотечение рецидивирует [3].

Однако при некоторых других патологиях уровень α -2-антиплазмина в плазме крови может не изменяться. Так было установлено, что при развитии усиленного внутрисосудистого свертывания крови, уровни плазминогена и α -2-антиплазмина у больных со злокачественными новообразованиями и доноров не различались, что указывает на сохранение у больных защитной фибринолитической активности плазмы [4].

Альфа-2-макроглобулин (основной компонент фракции) участвует в развитии инфекционных и воспалительных реакций.

Установлена прогностическая значимость определения уровня α -2-макроглобулина при вирусных и дегенеративных заболеваниях печени [5]. Так, при клинических исследованиях 14 пациентов с острой фазой гепатита В было установлено, что начало болезни сопровождалось снижением уровня α -2-макроглобулина и что пациенты с достаточно высоким уровнем этого ингибитора имели лучший прогноз течения болезни [6].

Однако другие исследователи показали, что высокий уровень α -2-макроглобулина наблюдается на 2-4 недели заболевания у трети пациентов с острым вирусом гепатита В [7].

При рените, повышение уровня α -2-макроглобулина в плазме крови и в экссудате носовых пазух наблюдалось только у 15 % заболевших [8].

У 103 пациентов с деструктивным туберкулезом легких было установлено наличие нескольких форм α -2-макроглобулина в сыворотке крови, уровень которых изменялся во время лечения [9]. Так, при умеренном развитии процесса снижение уровня F-формы ингибитора опережало уменьшение активности суммарного α -2-макроглобулина. Снижение инфекционного фона в период антитуберкулезной терапии характеризовалось наличием низкого уровня суммарного α -2-макроглобулина. На основании результатов исследований, авторы предложили использовать определение уровня S-формы α -2-макроглобулина в качестве прогностического маркера рецидива заболевания.

Было показано, что по сравнению с показателями уровня α -2-макроглобулина сыворотки крови и плазмы здоровых людей, уровень этого ингибитора повышается при некоторых неврологических заболеваниях [10], но не изменяется (независимо от продолжительности болезни) при рассеянном склерозе [11].

В эксперименте на крысах было показано, что повреждение capsaicin-чувствительных нервов сопровождается увеличением уровня α -2-макроглобулина спустя 3 дня после инъекции [12].

Используя ряд хирургических процедур, включая кастрацию и гепатозктомия, было показано, что повышение уровня α -2-макроглобулина в печени в ответ на воспаление регулируется, по крайней мере, частично, яичком через тестостерон. Так, частичная гепатозктомия вызвала десятикратное увеличение уровня mRNA и синтез α -2-макроглобулина в печени, а кастрация вызвала умерен-

ное повышение уровня α_2 -макроглобулина. Было показано, что недостаточный синтез α_2 -макроглобулина печенью после кастрации можно коррегировать предварительными инъекциями тестостерона за 6 дней до операции [13].

Гипотеза о том, что дефицит α_2 -макроглобулина может способствовать протеолитическому разрушению артериальной ткани и тем самым α_2 -макроглобулин способен опосредованно участвовать в развитие заболеваний сосудистой системы не нашла своего подтверждения в исследованиях на 80 пациентах с артериальными аневризмами, т.к. уровень этого ингибитора недостоверно отличался от показателей доноров [14].

Исследование уровня α_2 -макроглобулина в сыворотке крови 170 мужчин, длительно болеющих псориазом показало значительное увеличение этого показателя в острой фазе заболевания и снижение уровня до показателей доноров при длительном лечении, что позволило авторам предложить α_2 -макроглобулин в качестве маркера лечения [15].

У 50 пациентов установлен высокий уровень α_2 -макроглобулина в плазме крови [16], в плевральных и брюшинных экссудатах и в асцитных жидкостях доброкачественных и злокачественных новообразований [17].

Некоторые авторы предлагают использовать исследование уровня α_2 -макроглобулина в качестве маркера дифференциальной диагностики заболеваний почек у детей. Было установлено, что гломерулонефрит с идиопатическим нефротическим синдромом, в отличие от простого гломерулонефрита характеризуется значительным повышением уровня α_2 -макроглобулина в моче, в то время как у здоровых детей этот ингибитор в моче отсутствует [18].

α_2 -макроглобулин был также предложен в качестве диагностического критерия ревматоидного артрита, а мониторинг концентраций α_2 -макроглобулина с IgG у больных с ревматоидным артритом

может служить прогностическим критерием болезни [19].

Третий ингибитор крови человека – это α_1 -антитрипсин. Уровень α_1 -антитрипсина сыворотки крови при аутоиммунном гепатите – хроническом некротически-воспалительном заболевании печени неизвестной этиологии, характеризующемся перипортальным или более обширным воспалительным процессом в печени, остается в пределах нормальных значений [7].

Также уровень α_1 -антитрипсина сыворотки крови остается в пределах нормальных значений при хроническом вирусном гепатите - хроническом заболевании печени, вызванном вирусами гепатитов В, С и D, которое развивается через 6 месяцев после перенесенного острого вирусного гепатита [7].

В пределах нормы находится уровень α_1 -антитрипсина сыворотки крови пациентов с рассеянным склерозом [11] и у взрослых, больных ринитом [8].

Повышение активности α_1 -антитрипсина сыворотки крови наблюдается в 90 % случаев при туберкулезе легких и при саркоидозе органов дыхания [20], однако при силикозе легких и в сыворотке крови электросварщиков содержание α_1 -антитрипсина остается в пределах нормы [21].

Существуют некоторые заболевания, например некоторые виды патологии печени [22], эмфизема легких [23-25], хронический воспалительный артрит, которые обусловлены наследственным дефицитом α_1 -антитрипсина или его генными мутациями [26-28]. Наследственным дефицитом α_1 -антитрипсина обусловлено также распространение хронического обструктивного воспаления легких [29, 30].

Например, при эмфиземе курильщиков наблюдается снижение активности α_1 -антитрипсина сыворотки крови. У курильщиков наблюдается увеличение количества протеолитических ферментов параллельно со снижением активности

антиэластазы, доступной для защиты легких, нарушается соотношение эластазы и α_1 -антитрипсина, что приводит к повреждению легких. У курильщиков и лиц с наследственным дефицитом ингибитора α_1 -антитрипсина ослабляется легочная тяга из-за потери эластичности легких. Это вызывает коллапс альвеол, что приводит к их перераздуванию и разрыву. Эмфизема курильщиков – результат диспропорциональных биохимических процессов между эластазой и α_1 -антитрипсином. У здоровых лиц достаточно α_1 -антитрипсина для защиты эластина, и потому его патологическое разрушение не происходит [31].

Дефицит α_1 -антитрипсина, который наблюдается при циррозе печени, развившемся после гепатита С обусловлен гомозиготным состоянием аллеля ZZ [32], а патологическое изменение гепатоцитов (без некроза) – гомозиготным состоянием аллеля MM [33].

У лиц, страдающих бронхиальной астмой с астматическим синдромом также наблюдается пониженное содержание α_1 -антитрипсина [34].

В эксперименте на крысах, подвергавшимся ингаляции уксуснокислым свинцом было показано, что под воздействием этого вещества происходит разрушение ткани легких, которое сопровождается снижением уровня α_1 -антитрипсина и повышением активности трипсиноподобных ферментов [35].

Повышение активности α_1 -антитрипсина в сыворотке крови наблюдается как правило при хронических воспалительных процессах, таких как ревматоидный артрит. Развитие этого заболевания сопровождается фенотипическими изменениями, обусловленными преобладанием M3 аллеля этого ингибитора [36].

Четвертым ингибитором крови человека является антитромбин III. В большинстве случаев при патологических состояниях организма наблюдается снижение уровня антитромбина III. Так, у онкологических больных, по сравнению со

здоровыми, выявлено снижение уровня антитромбина III (в 1,4 раза) [37]. Следовательно, в ответ на усиленное внутрисосудистое свертывание крови у онкологических больных происходит расходование естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеиназ [4]. Было также выявлено снижение уровня антитромбина III (в 1,3 раза на 3-6 сутки после операции) в послеоперационном периоде у больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии [38]. В то же время у больных, получавших низкомолекулярные гепарины (клексан и фраксипарин), содержание антитромбина III практически не отличалось от исходных показателей, что свидетельствует о сохранении естественных ингибиторов тромбина и защите организма от тромбообразования [4, 39, 40].

Было показано, что основной ингибирующей активностью по отношению к плазмину в эуглобулиновом преципитате обладает C1-антиактиватор. C1-антиактиватор содержит 43,7 % углеводов, причем сиаловая кислота составляет 14-15 % [41]. Он ингибирует активность урокиназы, способен ингибировать сосудистый (тканевый) активатор плазминогена, но не тормозит активность стрептокиназы. Фибринолитическая активность эуглобулиновой фракции плазмы частично зависит от колебаний содержания C1-антиактиватора в крови.

Известен еще один агент, обладающий антифибринолитическим действием – это богатый гистидином гликопротеин. Он вмешивается в связывание плазминогена с фибрином. Вероятно, это функциональный аналог антифибринолитических аминокислот, таких, как ϵ -аминокапроновая, трансэкзамиловая и другие.

В ингибиторах активации плазминогена (антиактиваторы) выделяют антиактиваторы трех иммунологических типов.

1-й тип: PAI-1 – эндотелиальный. Синтезируется эндотелиальными клетками и гепатоцитами в культуре, различны-

ми линиями гепатомы, меланомными клетками и другими, накапливается в агранулах тромбоцитов и в плазме. Эндотелиальный PAI-1 ингибирует активность тканевого активатора и урокиназы со скоростью $106-10 \text{ M}\cdot\text{s}^{-1}$ путем образования с ними неактивного и нераспадающегося комплекса. Клетки синтезируют активный PAI-1, выделяя его в плазму, в которой он *in vitro* инактивируется с полупериодом 2-4 ч при 37°C . Концентрация активного PAI-1 в плазме крови составляет 0-1,3 нМ. При содержании PAI-1 в плазме 1 нМ и скорости взаимодействия с активаторами $107 \text{ M}\cdot\text{s}^{-1}$ время их полуинактивации достигает 100 с. Между тем полуинактивация тканевого активатора α_2 -антиплазмином протекает за 90-180 мин.

2-й тип: PAI-2 — выделен из плаценты и культур макрофагов различного происхождения. Он присутствует в крови беременных. Такая концентрация достаточна для инактивации урокиназы и тканевого активатора с полупериодом в 0,5 с.

3-й тип: протеаза NEXIN из культуральной среды фибробластов. Это специальный ингибитор трипсиноподобных сериновых протеаз. Взаимодействует с тромбином, трипсином, одноцепочечным и двухцепочечным тканевым активатором, плазмином, образуя с ними комплекс в соотношении 1:1. Молекула содержит гепаринсвязывающий участок с высокой аффинностью. Эта протеиназа снижает чувствительность клеток к митогенному действию тромбина, ограничивает активацию одноцепочечной урокиназы экзогенными протеазами и ингибирует двухцепочечную урокиназу. На фибробластах есть специфические рецепторы для эндоцитоза и лизосомальной деградации этого комплекса. Протеаза N не определяется в плазме. Она имеет одинаковые характеристики реакций с тромбином, трипсином, тканевым активатором и урокиназой, поэтому ее нельзя считать чистым антиактиватором.

В настоящее время функции инак-

тиваторов протеиназ организма человека и животных изучены недостаточно. Однако известно, что в нормальной плазме PAI-2 и протеазы N не обнаруживаются. Около 60 % антиактиваторной активности приходится на PAI-1, остальные 40 % - на малоизученный фактор, обозначаемый как PA, связанный с белком. В культуре PAI-1 инактивируется при участии тромбина и протеина C, которые связывают PAI-1 в комплекс (протеин C, таким образом, обладает антитромбиновым и профибринолитическим действием). Печень отвечает за удаление активного PAI из циркуляции. Считается, что PAI является белком острой фазы. Его активность возрастает после больших операций, тяжелых травм, инфаркта миокарда. После введения в организм кортикостероидов, эндотоксина (бакт-LPS), H-1 активность PAI нарастает.

Было показано, что активность PAI (определяют иммунологическим методом) в течение беременности постепенно нарастает и в третьем триместре концентрация PAI-2 повышается до 100 мкг/мл, особенно при действии отягощающих беременность факторов, а после родов возвращается к норме.

У больных инфарктом миокарда отмечено повышение активности PAI и снижение содержания и активности тканевого активатора. Часто активность PAI повышается у больных венозными тромбозами. Повышение PAI у таких больных в предоперационном периоде коррелирует с угрозой послеоперационного тромбоза.

Повышение активности PAI коррелирует с гиперлипипропротеидемией и триглицеридемией. PAI повышается у некоторых тяжелых больных с различными нарушениями, но не с хронической почечной недостаточностью, при которой у больных активность PAI остается в норме. Повышение активности PAI — неспецифический показатель остроты процесса, но не конкретной болезни и прогностическое значение этот признак имеет лишь для больных венозными тромбоза-

ми.

В нормальной крови присутствуют, по крайней мере, 2 пула PAI-активности: один — плазменный, который способен к быстрому обновлению и имеет широкие пределы колебаний концентрации (от 0 до 1,3 нМ); другой - тромбоцитарный, который локализован в а-гранулах. В процессе свертывания крови, в результате освобождения PAI из тромбоцитов, сгусток предохраняется от преждевременного лизиса. Вследствие нестабильности PAI при 37 °С и его инактивации протеином С и тромбином, PAI постепенно исчезает из сгустка. При последующем проникновении активаторов плазминогена в сгусток последний лизируется.

В последние годы установлено, что протеиназно-ингибиторные системы организма играют важную роль во взаимоотношениях вирусов и организма человека. Вирусы являются внутриклеточными инфекционными агентами. Весь репликативный цикл вируса осуществляется с использованием метаболических и генетических ресурсов клеток. Поэтому патогенез вирусных инфекций, в первую очередь, следует рассматривать на молекулярном и клеточном уровнях (В.И. Покровский, О.И. Киселев, 2002).

Система протеиназ и ингибиторов представлена в организме большой группой белков. Известно, что ингибиторы протеолитических ферментов выполняют роль постоянного регулятора уровня соответствующих ферментов в организме, находятся с последними в постоянном динамическом равновесии. Нарушение равновесия между ферментами и ингибиторами имеет значение для развития патологических процессов [42].

Проведенные нами исследования показывали, что в легких и сыворотке крови незараженных животных и куриных эмбрионах уровень протеиназной и ингибирующей протеиназу активности находятся в равновесии, которое нарушается при заражении вирусом гриппа А [43].

В инфекционном процессе можно выделить несколько периодов, которые характеризуются разной степенью размножения вируса гриппа, и разным уровнем протеиназной и ингибирующей протеиназу активности [44].

Наиболее глубокие изменения происходят в первые часы после заражения вирусом гриппа. Через 6 часов после заражения снижается содержание протеиназы как в легких, так и в сыворотке зараженных животных и возрастает ингибирующая активность [45]. Аналогичное явление было отмечено и для вирусов Ньюкаслской болезни и болезни Ауески [46, 47].

Таким образом, можно предположить, что в первые минуты после заражения наблюдаемые изменения ферментно-ингибиторного баланса в организме животных, по-видимому, связаны с тем, что вирусы гриппа содержат и ферменты, и их ингибиторы. В дальнейшем уменьшение протеолитической активности связано с соответствующим накоплением ингибитора протеиназы в зараженном организме. По-видимому, зараженные вирусом гриппа клетки индуцируют появление ингибитора, как в легочной ткани, так и в сыворотке крови. Таким образом, ингибиторы легочной ткани являются как бы первой линией обороны органа при действии различных штаммов вируса гриппа [48, 49].

О неоднородности ингибиторов сериновых протеиназ, индуцируемых вирусами гриппа, утверждают и другие авторы. Так, ингибитор аллантаисной жидкости отличался [50] от ингибиторов трипсина 17-дневной амниотической жидкости [51] и овомукоида в белке куриного эмбриона [52]. Ингибитор протеиназы аллантаисной жидкости имел свойства, сходные со свойствами ингибиторов субтилизина, которые описаны для овоингибиторов [53] и овомакроглобулина куриных эмбрионов, семян черных бобов [54] и фильтрата культуры *Streptomyces Subtilisin* [55].

Ингибиторы протеиназы в цикле репродукции аденовирусов [56], вируса везикулярного стоматита [57] и вируса герпеса простого типа 2 [58] являются вирусоспецифическими ингибиторами, блокирующими критические этапы метаболизма инфицированных клеток.

Наши исследования позволяют предположить, что вирусиндуцированные ингибиторы, обнаруженные в первые часы после заражения, блокируют активность протеиназы клеток-хозяев, в результате чего белки вируса гриппа защищены от протеолитического гидролиза. При нарушении протеиназно-ингибиторного баланса, протеиназа начинает расщеплять гемагглютинин и происходит возрастание титра вируса гриппа. Поэтому, целесообразно через 6 часов после заражения вирусом гриппа дополнительно вводить ингибитор для блокировки протеиназной активности [59].

Данные, полученные на модели ряда вирусов, свидетельствуют о том, что механизм протеолитической активации имеет общебиологическое универсальное значение [60-64]. У вирусов гриппа и парамиксовирусов протеолитическая активация связана с расщеплением гликопротеидов, обуславливающих проникновение вируса в клетку. Ингибиторы блокируют процесс расщепления вирусных белков путем подавления активности клеточных энзимов. В присутствии ингибиторов клеточных протеиназ после одного цикла репродукции исходного вируса с расщепленными белками образуется вирусное потомство с нерасщепленными, функционально не активными вирусными белками. Дочерние вирионы не способны инициировать инфекционный процесс в связи с блоком ранних стадий цикла репродукции – адсорбции и проникновения вируса [65, 66].

Выводы

1. Ингибиторы протеолитических ферментов выполняют роль регуляторов постоянного уровня соответствующих

ферментов в организме, находясь с ними в постоянном динамическом равновесии.

2. Нарушение ферментно-ингибиторной системы ведет к развитию заболеваний, таких как: рак желудочно-кишечного тракта, цирроз печени, туберкулез, новообразования, гломерулонефрит, грипп, бронхиальная астма, инфаркт миокарда.
3. Ингибиторы блокируют процесс расщепления вирусных белков гриппа путем подавления клеточных протеиназ.
4. Разработан и запатентован метод получения противовирусного препарата против гриппа – ингибитора трипсиноподобных протеиназ [67].

Литература

1. Воробьев П.А., Шилова А.Н., Ходоренко С.А. [и др.] Клинико-экономический анализ профилактического применения нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов при хирургическом лечении онкологических больных. Сообщение 1. Критерии эффективности // Совр. Онкология. 2002. Т. 4, № 2. С. 99-109.
2. Aoki N. Yamanaka T. The alpha2-plasmin inhibitor levels in liver diseases // Clin Chim Acta. 1978. V. 1, N. 84. P. 99-105.
3. Lampl L., Helm M., Specht A. [et al.] Blood coagulation parameters as prognostic factors in multiple traumas: can clinical values be an early diagnostic aid? // Zentralbl Chir. 1994. V. 119, N 10. P. 683-689.
5. Сомонова О.В. Диагностика нарушений гемостаза и принципы их коррекции при тромботических осложнениях в онкологии: Автореф. Дис. док. мед. наук: 14.00.14., 14.00.46. Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН Москва, 2008 - 50 с.
6. Pedrazzini A., Wuhrmann F. Prognostic importance of albumins and alpha-2-M globulins in viral and degenerative liver

- diseases // *Epatologia*. 1969. V. 15, N 6. P. 389-392.
7. Van Gool J. Profiles of acute-phase reactants and clinical significance of alpha 2-macroglobulin in acute hepatitis B // *Inflammation*. 1983. V. 7, N 3. P. 277-289.
 8. Meliconi R., Parracino O., Facchini A. [et al.] Serum protease inhibitors in acute viral hepatitis // *Ric Clin Lab*. 1987. V. 17, N 1. P. 53-59.
 9. Hamaguchi Y., Ohi M., Ukai K. [et al.] Proteolytic activity and serum protease inhibitors in nasal secretions from adult patients with common colds // *Rhinology*. 1986. V. 24, N 2. P. 125-132.
 10. Esmedliaeva D.S., Titarenko O.T., Skvortsova L.A. [et al.] The activity of alpha2-macroglobulin and its forms in patients with destructive pulmonary tuberculosis // *Probl Tuberk Bolezn Legk*. - 2004. - N. 11. - P. 40-43.
 11. Rundle A.T., Atkin J. Serum alpha2-macroglobulin levels in tuberosc sclerosis // *J Ment Defic Res*. - 1976. - V. 20, N 4. - P. 231-236.
 12. Bollengie F., Mahler A., Clinet G. Measles antibodies, anti-pro-teinase and plasminogen distribution in serum and plasma from patients affected with multiple sclerosis and patients affected with non-neurological diseases // *J Clin Chem Clin Biochem*. - 1984. - V. 22, N 10. - P. 653-659.
 13. Tolochko Z.S. Spiridonov V.K. Alternative changes of activity of alpha2-macroglobulin and alpha1-antitrypsin in rat blood following damage in capsaicin-sensitive nerves // *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. - 2006. - V. 92, N 9. - P. 1078-1084.
 14. Lui W. Y., Cheng Y. H., Mruk D. D. [et al.] Alpha2-macroglobulin expression in the liver in response to inflammation is mediated by the testis // *J Endocrinol*. - 2005. - V. 185, N 3. - P. 497-505.
 15. Konrad C., Langer C., Myller G. A. [et al.] Protease inhibitors in spontaneous cervical artery dissections // *Stroke*. - 2005. - V. 36, N. 1. - P. 9-13.
 16. G. Chodorowska, D. Wojnowska, M. Juszkiewicz-Borowiec C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. - 2004. - V. 18, N. 2. - P. 180-183.
 17. Alexandrakis M.G, Moschandra J., Kyriakou D.S. [et al.] Use of a variety of biological parameters in distinguishing cirrhotic from malignant ascites // *Int J Biol Markers*. - 2001. - V. 16, N 1. - P. 45-49.
 18. Alexandrakis M. G., Kyriakou D.S., Bouros D. [et al.] Interleukin-6 and its relationships to acute phase proteins in serous effusion differentiation // *Oncol Rep*. - 2001. - V. 8, N 2. - P. 415-420.
 19. Lubec G., Weissenbacher G., Balzar E. Alpha-2-macroglobulin in children with glomerular diseases // *Wien Klin Wochenschr*. - 1977. - V. 89, N 2. - P. 49-53.
 20. Зорина В.Н., Трофименко Н.А., Архипова С.В. [и др.] Альфа-2-макроглобулин, его комплексы с IgG и некоторые факторы гуморального иммунитета при ревматоидном артрите // *Научно-практич. ревматол*. - 2006. № 1. - С. 22-27.
 21. Попов Е.В. Клиническое сопоставление проявлений системного воспаления у больных малыми формами туберкулеза и саркоидозом органов дыхания: автореф. Дис. канд. мед. наук. ГУ ЦНИИ туберкулеза РАМН. - М, 2008. - 21 с.
 22. Gola A., Gaiazka Z., Tychowski K. Alpha 1-antitrypsin level and the state of the respiratory tract in arc welders // *Med Pr*. - 1980. - V. 31, N 1. - P. 41-44.
 23. J. B. Otte, de B. Hemptine, D. Moulin [et al.] Liver transplantation in children // *Chir Pediatr*. - 1985. - V. 26, N 5. - P. 261-273.
 24. Fagerhol M.K. The incidence of alpha-

- antitrypsin variants in chronic obstructive pulmonary disease / In: Mittman Ch. (ed.) // Pulmonary emphysema and proteolysis. - Acad. Press. London. - 1972. - N 4. - P. 51-54.
25. Glauser M.P. Alpha 1 antitrypsin deficiency. Physiopathological consequences // Schweiz Med Wochenschr. - 1975. - V. 105, N 31. - P. 970-972.
 26. Evald T., Dirksen A., Keittelmann S. [et al.] Pulmonary function and survival of patients with alpha 1-antitrypsin deficiency, residents of Copenhagen // Ugeskr Laeger. - 1990. - V. 152, N 13. - P. 909-912.
 27. Ulmer W.T., Schmidt E.W., Schwabl U. [et al.] Pulmonary emphysema. Clinical aspects and open questions // Fortschr Med. - 1989. - V. 107, N 9. - P. 201-204.
 28. Hadchouel M. Paucity of interlobular bile ducts // Semin Diagn Pathol. - 1992. - V. 9, N 1. - P. 24-30.
 29. Loche F., Tremeau-Martinage C., Laplanche G. [et al.] Panniculitis revealing qualitative alpha 1 antitrypsin deficiency (MS variant) // Eur. J. Dermatol. - 1999. - V. 9, N 7. - P. 565-567.
 30. Figueroa Casas J.C., Abbate E., Martelli N.A. [et al.] Chronic obstructive pulmonary disease // Medicina (B Aires). - 1994. - V. 54, N 6. - P. 671-696.
 31. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // Rev Prat. - 2004. - V. 54, N 13. - P. 1408-1413.
 32. Дзюблик А.Я., Мухин А.А., Бялик Е.И. Хроническое обструктивное заболевание легких современная концепция патогенеза, подходы к терапии // Клинич. иммунология. Аллергология. Инфектология. - 2007. - №1 (6). - С. 27-35.
 33. Michiels R., Cabanne F., Nivelon J.L [et al.] Neonatal hepatitis with alpha-1-antitrypsin deficit. Apropos of a personal case // Ann Anat Pathol (Paris). - 1975. - V. 20, N 2. - P. 159-176.
 34. Hug G., Chuck G., Bowles B. Alpha 1-antitrypsin phenotype: transient cathodal shift in serum of infant girl with urinary cytomegalovirus and fatty liver // Pediatr Res. - 1982. - V. 16, N 3. - P. 192-198.
 35. Palma-Carlos A.G., Trindade J.G., Palma-Carlos M.L. Bronchial reactivity in asthma. Immunopharmacological data // Minerva Med. - 1977. - V. 68, N 15. - P. 991-1000.
 1. 35. Likholat E.A., Anan'eva T.V. Antoniuk [et al.] Proteolytic system in lungs upon inhalation exposure to low doses of lead salts // Ukr. Biokhim. Zh. - 2000. - V. 72, N 6. - P. 84-87.
 36. Eulry F., Kremer P., Faudon R. [et al.] Alpha-1-antitrypsin deficiency in chronic inflammatory rheumatism and mechanical arthropathies. Preliminary results // Rev Rhum Mal Osteoartic. - 1992. - V. 59, N 2. - P. 125-129.
 37. Мамаев А.Н., Цывкина Л.П., Ходоренко С.А. [и др.] Значение определения антитромбина III при обследовании больных с онкологическими заболеваниями // Совр. методы лечения онкологических больных: достижения и неудачи: мат-лы Российской научно-практич. конф. под ред. профессора А.Ф. Лазарева, 4-5 июля 2006 г. - Барнаул, 2006. - С. 213-214.
 38. Баркаган З.С., Мамаев А.Н., Момот А.П. [и др.] Содержание антитромбина III в процессе хирургического лечения больных онкологическими заболеваниями ЖКТ // Проблемы патологии системы гемостаза: сб. науч. работ. - Барнаул, 2007. - С. 16-23.
 39. Мамаев А.Н., Елыкомов В.А., Цывкина Л.П. [и др.] Эффективность антикоагулянтной системы протеина С у больных онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Проблемы патологии системы гемостаза: сб. науч. работ.- Барнаул,

2007. - С. 145-148.
40. Шилова А.Н., Ходоренко С.А., Баркаган З.С. [и др.] Пролонгированная антитромбическая практика у больных, оперированных по поводу рака желудочно-кишечного тракта // Проблемы патологии системы гемостаза: сб. науч. работ. - Барнаул, 2007. - С. 277-279.
 41. Сыновец А.С., Левицкий А.П. Ингибиторы протеолитических ферментов в медицине. - К.: Здоров'я, 1985. - 71 с.
 42. Сравнительное изучение различных методов определения овальбумина в препаратах очищенного вируса гриппа / М. А. Бичурина, В. М. Горюнова, Н. И. Чубарова [и др.] // Вопросы вирусологии. - 1981. - № 2. - С. 228-234.
 43. Дивоча В.А. Изменение протеазной активности в легких мышей, зараженных вирусом гриппа А / В.А. Дивоча, И.Г. Григорьева, А.Г. Букринская // Вопросы вирусологии. - 1999. - № 5. - С. 370-377.
 44. Діво́ча В.О. Клітинні компоненти, асоційовані з вірусом грипу // Одеський медичний журнал. - 1998. - № 2 (46). - С. 8-10.
 45. Діво́ча В.О. Вірус грипу і ферменти клітини // Експериментальна і клінічна медицина. - 1999. - № 2. - С. 100-105.
 46. Логинов А. С. Ингибиторы протеолитических ферментов поджелудочной железы / А. С. Логинов, Н. Ш. Амиров, О. Д. Черноярова // Вестник АМН СССР. - 1989. - № 1. - С. 53-61.
 47. Курченко Г.А. Протеиназы клеток куриного эмбриона и их роль в репродукции вирусов: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. биол. наук / Г. А. Курченко. - Покров, 1974. - 21 с.
 48. Дивоча В.А. Изменение протеазной активности в лёгких мышей, заражённых вирусом гриппа А / В. А. Дивоча, И. Г. Григорьева, А. Г. Букринская // Вопросы вирусологии. - 1990. - № 5. - С. 370-377.
 49. Діво́ча В. О. Роль протеолітичної системи клітини-господаря на ранніх стадіях розвитку вірусної інфекції / В. О. Діво́ча, В. Н. Міхальчук, М. Т. Мікелашвілі // Медична хімія. - 2001. - Т. 3. - С. 78-80.
 50. Bainter K. Fate of egg white trypsin inhibitor and start of proteolysis in developing chick embryo and nervy hatched chick / K. Bainter, G. Feher // Dev. Biol. - 1973. - V. 36. - P. 272-278.
 51. Lineweaver H. Identification of the trypsin inhibitor of egg white ovomucoid / H. Lineweaver, C. W. Murray // J. Biolog. Chem. - 1947. - V. 171. - P. 565-581.
 52. Matsushima K. An undescribed trypsin inhibitory in egg white / K. Matsushima // J. Science. - 1958. - V. 127. - P. 1178-1179.
 53. Kitamoto T. Hen egg white ovomacroglobulin has a protease inhibitory ability / T. Kitamoto, M. Nakashima, A. Ikai // J. Biochem. - 1982. - V. 92. - P. 1679-1682.
 54. Sciedl D. S. Practical characterization of a subtilisin inhibitor from black bean seeds / D. S. Sciedl, H. Abren, W. Joffe // Int. J. Peptide protein. Res. - 1982. - V. 19. - P. 153-157.
 55. Amino acid sequence of an alkaline protease inhibitor (Streptomyces subtilisin inhibitor) from Streptomyces S - 3253 / T. Ikenaka, S. Odani, M. Sakai, J. Nabeshima [et al.] // J. Biochem. - 1974. - V. 76. - P. 1191-1209.
 56. Levine A. Mechanisms by which fiber antigen inhibits multiplication of type 5 adenovirus / A. Levine, H. Ginsberg // J. Virol. - 1967. - № 1. - P. 747-757.
 57. Baxt B. Mechanisms of VSV-induced cytopathic effects / B. Baxt, R. Bablanian // Virology. - 1976. - V. 72. - P. 382-392.

58. Hill T. Herpes simplex virus type 1 and 2 induce shutoff of host protein synthesis by different mechanisms in Friend erythroleukemia cells / T. Hill, R. R. Sinden, J. Sadler // *J. Virol.* - 1983. - V. 45. - P. 241-250.
59. Дівоча В.О. Дія інгібітора трипсиноподібних протеаз на грипозну інфекцію в експерименті / В. О. Дівоча, М. Т. Мікелашвілі, В. Н. Михальчук // *Інфекційні хвороби.* - 2001. - № 2. - С. 35-39.
60. Sharp J. L. The current of a1-antitrypsin, a protease inhibitor in gastrointestinal disease / J. L. Sharp // *Gastroenterology.* - 1976. - V. 70, № 4. - P. 611-621.
61. Nagai Y. Activation of precursors to both glycoproteins of Newcastle disease virus by proteolytic cleavage / Y. Nagai, H.-D. Klenk // *Virology.* - 1977. - V. 77. - P. 125-134.
62. Ромоданов А. П. Исследование протеолитических ферментов и их ингибиторов в крови и ликворе у больных с черепно-мозговой травмой / А. П. Ромоданов, К. Н. Веремеенко, В. А. Мельниченко // *Вопросы нейрохирургии.* - 1972. - № 6. - С. 18-21.
63. Характеристика протеолитического нарезания нуклеокапсидного белка NP вирусом гриппа в зараженных клетках / О. П. Жирнов, Т. Е. Конакова, W. Garten, H.-D. Klenk // *Вопр. вирусологии.* - 1999. - № 6. - С. 275-279.
64. Studies on the adaptation of influenza viruses to MDCK cells / R. Rott, M. Orlich, H.-D. Klenk, M. L. Wang [et al.] // *EMBO J.* - 1984. - V. 3. - P. 3329-3332.
65. Cao Tin M. A protamine - line domain in basic adenovirus core protein / Cao Tin M., Sung Michael T. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* - 1988. - V. 108, № 3. - P. 1061-1066.
66. Scheid A. Activation of cell fusion and infectivity by proteolytic cleavage of a Sendai virus glycoprotein / A. Scheid, P. W. Choppin // In "Proteolysis and Biological Control" (E. Reich, R. D. Ritkin and E. Shaw, eds.). Cold Spring Harbor. - 1975. - № 4. - P. 645-659.
67. Патент 23548 А Україна, МПК⁶ А 61 К 35/00. Спосіб одержання інгібітору трипсиноподібних протеаз / Дівоча В.А.; заявник та патентодержатель Дівоча В. А. - № 97052520 ; заявл. 30.05.97; опубл. 02.06.98, Бюл. № 4.

Резюме

РОЛЬ ІНГІБІТОРІВ ПРОТЕЇНАЗ В ПАТОГЕНЕЗІ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ

Дівоча В.П.

У роботі представлено літературний огляд та власні дослідження по зміні ферментно-інгібіторної системи організму при різних захворюваннях.

Ключові слова: інгібітори, протеїнази.

Summary

THE ROLE OF PROTEINASES INHIBITORS IN PATHOGENESIS OF HUMAN DISEASES

Divocha V.A., Deribon E.L.

In the work presented the Author demonstrates the review of literature and own researches concerning the changes of enzyme-inhibitory system of a body under different diseases.

Key words: inhibitor, proteinase.

Впервые поступила в редакцию 05.02.2013 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования