

*Котович И.Л., Рутковская Ж.А., Редько Л.В., Волкова Н.В., Таганович А.Д.*

## **ВЛИЯНИЕ ГИПЕРОКСИИ НА АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ЭЛАСТАЗЫ, МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И АЛЬФА1-ПРОТЕИНАЗНОГО ИНГИБИТОРА В ЛЕГКИХ НОВОРОЖДЕННЫХ МОРСКИХ СВИНОК**

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск,  
Беларусь*

Уровень современной науки, техники и медицины позволяет в настоящее время выхаживать недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. В связи с этим появился новый спектр неонатальной патологии, развивающейся вследствие длительной интенсивной терапии с применением искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и высокой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является одной из наиболее часто развивающихся патологий у таких детей.

Морфологические стадии формирования БЛД были описаны У. Норсвеем в 1967 году [1]. Характерен выраженный интерстициальный и альвеолярный отек легких с «гиалиновыми мембранами», ателектазы и некроз эндотелия бронхиол, в дальнейшем ателектазы становятся более распространенными и чередуются с участками эмфиземы, развивается метаплазия и гиперплазия эпителия бронхов и бронхиол, на завершающей стадии формируется массивный фиброз легких. По мнению исследователей, ведущей причиной развивающихся нарушений является высокая концентрация кислорода [2-4]. Несмотря на понимание того, что морфологические изменения развиваются на основе определенных молекулярно-клеточных нарушений, до настоящего времени биохимические механизмы, лежащие в основе этой патологии, не установлены. Это не позволяет предложить эффективные методы защиты от развития необратимых структурно-функциональных изменений в легочной ткани.

Важную роль в сохранении целостности легких играет внеклеточный матрикс. Внеклеточный матрикс – динамичная структура, в нем постоянно происходят процессы образования и распада компонентов, что играет важную роль в развитии легких (ветвлении бронхиального дерева и формировании альвеол и межальвеолярных перегородок), а также в развитии патологии и восстановлении легочной ткани после повреждения.

Метаболизм компонентов внеклеточного матрикса регулируется системой «протеиназы-антипротеиназы». В развитии острых и хронических воспалительных процессов в легких основную роль играют нейтрофильная эластаза и матриксные металлопротеиназы [5-7]. Нейтрофильная эластаза относится к классу сериновых протеиназ. Секрецию эластазы осуществляют нейтрофилы после адгезии к эндотелиальным или эпителиальным клеткам, а также к

элементам внеклеточного матрикса. Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) включает более 20 представителей. Основными источниками ММП являются, главным образом, клетки стромы (фибробласты, эндотелиальные клетки), а также макрофаги и нейтрофилы.

В предотвращении повреждающего действия протеиназ в легких основное значение имеют альфа1-протеиназный ингибитор (альфа1-антитрипсин) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ [8, 9]. Неконтролируемое действие эластазы при врожденной патологии, связанной с недостаточностью А1-ПИ, приводит к раннему развитию и тяжелому течению эмфиземы [10].

Известно, что дисбаланс в системе «протеиназы-антипротеиназы» причастен к нарушению архитектуры легочной ткани при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких [5, 11]. Однако влияние гипероксии на данную систему, как и вклад ее в патогенез БЛД изучены недостаточно. Мы посчитали целесообразным восполнить такой недостаток имеющейся информации. Цель данной работы – изучить влияние экспериментальной гипероксии на активность нейтрофильной эластазы, матриксных металлопротеиназ и альфа1-протеиназного ингибитора в легких и плазме крови новорожденных животных.

### **Материалы и методы**

Эксперимент проводили на новорожденных морских свинках с соблюдением этических норм и правил проведения работ с лабораторными животными. В течение суток после рождения животных опытной группы помещали в плексигласовую камеру, в которой в течение всего времени инкубации поддерживали концентрацию кислорода не менее 70% (температура 20-25°C, относительная влажность 50–80%). Концентрацию кислорода в камере контролировали с помощью анализатора кислорода ПГК-06-100Р (ЗАО «Инсовт», РФ). Длительность инкубации в условиях гипероксии составляла 1, 3, 7 и 14 суток. Контрольные животные в течение такого же периода времени дышали обычным воздухом. В каждой экспериментальной группе находилось 4-5 животных; приводимые данные – результат двух независимых экспериментов для каждого из изучаемых сроков воздействия.

По окончании инкубации животных обеих групп наркотизировали (тиопентал натрия 15 мг/кг интраперитонеально) и проводили промывание легких через эндотрахеальный зонд трижды по 8 мл раствором 0,9% NaCl. Полученную бронхоальвеолярную лаважную жидкость (БАЛЖ) центрифугировали 10 мин при 200 g, 4°C (рефрижераторная центрифуга РС-6, Кыргызстан) для осаждения клеток. В качестве материала для исследования использовали бесклеточный супернатант БАЛЖ, гомогенаты легких и плазму крови. Для получения плазмы кровь собирали в пробирку с антикоагулянтом (0,5% раствор этилендиаминтетраацетата) и центрифугировали при 1500 g в течение 15 минут (ОПн-3, Кыргызстан) для осаждения эритроцитов. Легкие после удаления крупных бронхов взвешивали на аналитических весах (AS 220/C/2, Radwag, Польша), тщательно измельчали ножницами, после чего растирали в стеклянном гомогенизато-

ре на льду, добавляя физиологический раствор (2,0 мл на г ткани), до образования однородного гомогената [12].

Определяли следующие показатели: содержание общего белка в БАЛЖ, содержание нейтрофильной эластазы и активность А1-ПИ в гомогенатах легких и плазме крови, суммарную активность матриксных металлопротеиназ, содержание растворимых белков и коллагена в гомогенатах легких.

Общий белок в супернатантах БАЛЖ и гомогенатах легких определяли по методу Lowry [13].

Содержание нейтрофильной эластазы определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора реагентов фирмы USCN Life Science Inc. (Китай). Измерение оптической плотности проб и стандартов проводили при 450 нм на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 3200, США. Минимальное определяемое содержание нейтрофильной эластазы (чувствительность набора) составляло  $29,9 \text{ нг} \cdot \text{л}^{-1}$ . Содержание эластазы в гомогенатах выражали в  $\text{пг} \cdot \text{мг} \text{ белка}^{-1}$ ; в плазме – в  $\text{нг} \cdot \text{л}^{-1}$ .

Для определения суммарной активности матриксных металлопротеиназ (ММП) использовали полуколичественный метод многолуночной зимографии [14]. Образцы гомогенатов легких (100 мкл) вносили в ячейки 24-луночного планшета и помещали в термостат ( $37^\circ\text{C}$ ) на 30 мин для активации ферментов. Для приготовления геля использовали 15 мг желатина, 3,75 мл трис-НСl буфера ( $1,5 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ , рН 8,8), 3,75 мл раствора акриламида-бисакриламида (30:0,3), 7,125 мл бидистиллированной воды, 150 мкл 10% раствора персульфата аммония и 15 мкл ТЕ-МЕД. Полученную смесь вносили в лунки и оставляли для полимеризации. Затем гели переносили в 6-луночные планшеты, содержащие трис-НСl буфер ( $0,05 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ , рН 7,5) и  $\text{CaCl}_2$  ( $5 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ), и инкубировали 24 часа при  $37^\circ\text{C}$ . После удаления буфера гели окрашивали Кумасси бриллиантовым голубым R-250 в течение 1 часа и отмывали смесью метанол:вода:уксусная кислота (40:50:10, v:v:v). Интенсивность окраски проб измеряли при 550 нм (Infinity M200, Tecan, Австрия). Об активности ММП (преимущественно, желатиназ) в легких судили по расщеплению субстрата и ослаблению окраски в сравнении с холостой пробой. Суммарную активность ММП выражали в усл.ед. мг белка<sup>-1</sup>.

Активность А1-ПИ определяли спектрофотометрическим методом, предложенным В.Ф.Нартиковой и Т.С. Пасхиной [15]. Метод основан на торможении аргинин-эстеразной активности трипсина с использованием N- $\alpha$ -бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ) в качестве субстрата. Инкубационную смесь, содержащую трис-НСl буфер ( $0,05 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ , рН 8,0), трипсин (10 мкг) и исследуемый материал, инкубировали 5 мин при  $25^\circ\text{C}$ . Добавляли субстрат (1мл раствора БАЭЭ,  $1,5 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ ) и измеряли прирост оптической плотности при 253 нм (Spectord, ФРГ) в течение 5 мин. Активность А1-ПИ выражали в ингибиторных единицах (ИЕл плазмы<sup>-1</sup> или мИЕ мг белка<sup>-1</sup>).

Для определения содержания коллагена в гомогенатах легких использовали метод экстракции его кислыми растворителями после предварительного удаления примесей растворимых неколлагеновых белков [16]. Экстракцию неколлагеновых белков проводили раствором  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  ( $0,02 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ ), экстракцию коллагена – уксусной кислотой ( $0,5 \text{ моль}\cdot\text{л}^{-1}$ ), содержащей ЭДТА ( $5 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ ), при встряхивании. В дальнейшем нерастворимые в уксусной кислоте фракции осаждали центрифугированием ( $1500 \text{ г}$ ,  $20 \text{ мин}$ , ОПн-3, Кыргызстан). О содержании коллагена в легких судили по количеству общего белка в супернатанте кислого экстракта, полученного в результате 24 часового экстрагирования. Увеличение длительности выделения до 2 и 3 суток требовало увеличения количества растворителя, при этом концентрация белка в экстракте практически не отличалась от таковой, полученной за 1 сутки. В связи с этим длительность экстракции было решено ограничить 24 ч. Содержание коллагена в гомогенатах выражали в  $\text{мкг}\cdot\text{ткани}^{-1}\cdot\text{сутки}^{-1}$ .

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0. Для сравнительного анализа данных опытных и контрольных групп на первом этапе определяли нормальность распределения цифровых показателей с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Дальнейший статистический анализ проводили с использованием непараметрического U-теста Манна-Уитни для независимых выборок. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов, охватывающих 50% наблюдений.

## **Результаты**

При исследовании содержания нейтрофильной эластазы в легких опытных животных, подвергавшихся воздействию гипероксии в течение 1 и 3 суток, статистически достоверных изменений по сравнению с соответствующими контрольными группами выявлено не было (табл. 1). Отмечалась лишь небольшая тенденция к росту данного показателя в опытной группе «3 суток». При увеличении продолжительности воздействия высоких концентраций кислорода содержание эластазы в легких достоверно увеличивалось, и превышало контрольные значения в 2,0 и 3,7 раза на 7 и 14 суток, соответственно ( $p < 0,05$ ). В плазме крови достоверный рост уровня эластазы был зарегистрирован лишь в опытной группе, подвергавшейся воздействию гипероксии в течение 14 суток (табл. 1).

Изменения активности ММП в гомогенатах легких опытных животных, подвергавшихся воздействию гипероксии в течение 1, 3 и 7 суток, выявлено не было (рис.1). В опытной группе «14 суток» суммарная активность ММП в легких превышала контроль в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Активность А1-ПИИ в легких была существенно повышена по сравнению с контролем при относительно малых сроках воздействия гипероксии: через 1 сутки в 3,1 раза, через 3 суток в 8,3 раза ( $p < 0,05$ , рис.2). При длительных сроках инкубации (7 и 14 суток) существенных изме-

нений активности А1-ПИ в легких опытных животных по сравнению с контрольными обнаружено не было. В плазме крови опытных животных, подвергавшихся воздействию гипероксии в течение 1 суток, выявлено снижение активности А1-ПИ, в среднем, в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). При увеличении длительности воздействия гипероксии активность А1-ПИ в плазме опытных животных возрастала до уровня контрольных значений, а в группе «14 суток» была повышена, в среднем, в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Концентрация общего белка в БАЛЖ опытных животных была увеличена на 3 и 14 сутки воздействия гипероксии в 2,0 и 1,8 раза по сравнению с контролем, соответственно ( $p < 0,05$ , рис. 3). Изменения содержания растворимых белков в гомогенатах легких животных, подвергавшихся воздействию гипероксии, на всех изучаемых сроках выявлено не было (табл. 3). Было проведено также исследование содержания коллагена в гомогенатах после предварительного удаления примесей полярных неколлагеновых белков. Полученные данные показали, что содержание коллагена в легких опытных животных на 14-е сутки воздействия гипероксии было значительно меньше, чем в контроле (в среднем, в 1,8 раза,  $p < 0,05$ , табл. 2).

### **Обсуждение**

Ранее нами было установлено, что воздействие гипероксии приводит к прогрессирующему нарастанию относительного содержания нейтрофилов в легких [17]. Полученные при проведении данного исследования результаты показали, что содержание нейтрофильной эластазы в легких существенно не отличалось от контроля при непродолжительном воздействии гипероксии, и значительно повысилось, когда высокая концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе использовалась в течение 7 и 14 суток. В опытной группе «14 суток» содержание нейтрофильной эластазы увеличивалось также в плазме крови. По данным литературы, содержание эластазы в крови повышается при ряде патологий, таких как артрит, ишемия миокарда, панкреатит, эмфизема легких, циклическая нейтропения, респираторный дистресс синдром взрослых [11, 18]. Очевидно, что в большинстве случаев нейтрофильная эластаза попадает в кровоток из поврежденных тканей. Ранее нами было показано, что в используемых экспериментальных условиях в легких нарастает интенсивность свободно-радикального окисления [17, 19]. Из литературы также известно о том, что для гипероксии характерна усиленная продукция активных форм кислорода [20], а состояние оксидативного стресса является признанным фактором риска повреждения белковых и липидных структур клеток [21]. Логично предположить, что повреждение мембран, вызванное продуктами пероксидации, обуславливает повышение уровня нейтрофильной эластазы в легких и крови, и способствует дальнейшему развитию воспалительно-деструктивных изменений в легких.

Повреждающий эффект эластазы, как известно, сдерживается, главным образом, А1-ПИ [5]. Активность А1-ПИ в легких действительно была достоверно повышена по сравнению с контролем при непродолжительном воздействии гипероксии (1 и 3 суток). Однако в этот же пе-

риод отмечалось достоверное уменьшение активности А1-ПИ в плазме крови новорожденных животных, которое сменялось на увеличение через 14 суток воздействия гипероксии. Можно предположить, что на смену первоначальному перераспределению ингибитора эластазы из крови в пользу легких дальнейшее воздействие гипероксии приводит к усилению синтеза этого белка. Такая перестройка была бы логичной, чтобы обеспечить сдерживание от повреждающего действия протеаз. Тем более, что уровень нейтрофильной эластазы в легких, подвергавшихся гипероксии, через 7 и особенно 14 суток был резко возросшим. Увеличение концентрации антипротеиназ (в частности, секреторного ингибитора лейкоцитарных протеиназ) было ранее обнаружено другими исследователями в трахеальной лаважной жидкости новорожденных недоношенных детей, находившихся на ИВЛ в течение первого месяца жизни [22].

Обращает на себя внимание еще одно обстоятельство – существенное падение активности А1-ПИ в легких при длительном воздействии высоких концентраций кислорода по сравнению с краткосрочным воздействием. Из литературы известно, что окисление метионина в активном центре А1-ПИ (с образованием метионин сульфоксида) приводит к его полной инактивации [23], а ранее нами было показано, что окислительная модификация белков в легких усиливается в условиях гипероксии [19]. Инактивация А1-ПИ может происходить и за счет его протеолитического расщепления вследствие усиленной продукции сериновых и металлопротеиназ. Тем более, что в зонах деструкции и воспаления субстратами этих ферментов являются не только структурные и адгезивные белки, но также рецепторы, цитокины и белки плазмы крови [5].

Полученные данные свидетельствуют также о возрастании суммарной активности ММП в легких под воздействием длительной (14 суток) гипероксии. Причем, использованный метод позволяет определить именно функционально активные формы ферментов [14]. Поэтому можно утверждать, что длительная гипероксия в условиях предпринятого эксперимента приводит к усилению протеолитических процессов в легких с участием ММП, следствием чего может быть значительное уменьшение на 14-е сутки воздействия гипероксии содержания коллагена в легких опытных животных. Обнаруженный дефицит коллагена в этот период гипероксии согласуется с описанной в литературе морфологической картиной, типичной для второй и третьей стадии БЛД, в частности, с наличием эмфизематозных изменений в легких [1, 24].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях длительной гипероксии (7 и 14 суток) в легких происходит сдвиг равновесия в системе «протеазы-антипротеазы» в сторону повышения протеолитической активности. Данные изменения могут быть причастны к развитию деструктивных и эмфизематозных изменений в легких новорожденных под воздействием длительной ИВЛ с повышенным содержанием кислорода. Поскольку активность протеиназ в тканях в значительной степени контролируется присутствием ингибиторов, представляется перспективным исследование эффективности мероприятий, направленных

ных на повышение активности антипротеаз (в частности, предотвращение окислительной модификации А1-ПИ, либо использование устойчивых к оксидативному повреждению ингибиторов), для предупреждения повреждения легких в условиях длительной гипероксии.

#### Литература

1. Northway J.W.H., Rosan R.C., Porter D.Y. // *New Engl. J. Med.* – 1967. – Vol. 276. – P. 357-368.
2. Tang F.G., Yue S.J., Luo Z.Q. [et al] // *Pediatric Pulmonol.* – 2005. – Vol.40. – P.437-444.
3. Warner B.B., Stuart L.A., Papes R.A., Wispe J.R. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 1998. – Vol.275. – P. L110-L117.
4. Rehan V., Torday J. // *Cell. Biochem. Biophys.* – 2003. – Vol.38. - № 3. – 239-250.
5. Lee W.L., Downey G.P. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol.164. – P. 896-904.
6. Greenlee K.J., Werb Z., Kheradmand F. // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87. – P. 69-98.
7. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Т.В. Бершова и др. // *Пульмонология.* – 2009. - №4. – С. 80-83.
8. Жигальцова О.А. // *Медицинская панорама.* – 2009. – №6(102). – С. 82 – 84.
9. Gipson T.S., Bless N.M., Shanley T.P. [et al] // *J. Immunol.* – 1999. – Vol.162. – P. 3653-3666.
10. Petrache I., Fijalkowska I., Zhen L. [et al] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol.173. – P. 1222-1228.
11. Аверьянов А.В. // *Цитокины и воспаление.* – 2007. – №4. – С. 3 – 8.
12. Sasaki Y.F., Tsuda S., Izumiyama F., Nishidate E. // *Mutation Research.* – 1997. – Vol.388. – P. 33-44.
13. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L. et al. // *J.Biol.Chem.* 1951. Vol.2. P.265-275.
14. Ambili M., Sudhakaran P.R. // *Indian J. Biochem. Biophys.* – 1998. – Vol.35. – P. 317-320.
15. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. // *Вопросы мед. химии.* – 1979. – Т.25, №4. – С.494-499.
16. Кухарева Л.В., Шамолина И.И., Полевая Е.В. // *Цитология.* – 2010. – Т.52, №7. – С.597-602.
17. Котович И.Л., Рутковская Ж.А., Таганович А.Д. // *Весті НАН Беларусі. Сер.мед.наук* – 2012. - № 2. – С. 70-77.

18. Donnelly S.C., MacGregor I., Zamani A. [et al] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 151. – P. 1428-1433.
19. Котович И.Л., Рутковская Ж.А., Стовба А.А. и др. // Сб. науч. трудов «Здоровье и окружающая среда», Минск: ГУ РНМБ, 2011. - вып.17. – С.89-95.
20. Min J.H., Codiphilly C.N., Nasim S. [et al]// Respir. Research. – 2012. – Vol. 13. – P. 58-66.
21. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. С-Пб, «Медицинская пресса», 2006.
22. Watterberg K.L., Carmichael D.F., Gerdes G.S. [et al] // J. Pediatr. – 1994. – Vol.125, №2. – P. 264-269.
23. Swaim M.W., Pizzo S.V. // J. Leukocyte Biol. – 1988. – Vol.43. – P. 365-379.
24. Шишко Г.А. Устинович Ю.А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: учебно-методическое пособие для врачей. Мн., 2006.

**Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»**

Адрес для корреспонденции:

220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
кафедра биологической химии

Тел. раб. (017) 272 67 88

Тел. моб. (029) 962 63 13 (Ирина Леонидовна)

Котович И.Л., Рутковская Ж.А., Редько Л.В., Волкова Н.В., Таганович А.Д. **Изменение компонентов протеиназно-антипротеиназной системы в легких в условиях длительной гипероксии** // Весці НАН Беларусі. Сер.мед.наук. 2012. № . С.

Целью настоящего исследования было изучить влияние экспериментальной гипероксии на активность нейтрофильной эластазы, матриксных металлопротеиназ и альфа1-протеиназного ингибитора в легких и плазме крови новорожденных животных. Выявлено, что в условиях длительной гипероксии (7 и 14 суток) происходит сдвиг равновесия в системе «протеиназы-антипротеиназы» в сторону повышения протеолитической активности в легких новорожденных морских свинок. Данные изменения могут быть причастны к развитию деструктивных и эмфизематозных изменений в легких новорожденных под воздействием длительной искусственной вентиляции с повышенным содержанием кислорода.

Табл. 2. Ил. 3. Библиогр. – 27 назв.

*И. Л. КОТОВИЧ, Ж. А. РУТКОВСКАЯ, Л.В. РЕДЬКО, Н.В. ВОЛКОВА, А.Д. ТАГАНОВИЧ*

## **ИЗМЕНЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ ПРОТЕИНАЗНО-АНТИПРОТЕИНАЗНОЙ СИСТЕМЫ В ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРОКСИИ**

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск,  
Беларусь*

### **Резюме**

Целью настоящего исследования было изучить влияние экспериментальной гипероксии на активность нейтрофильной эластазы, матриксных металлопротеиназ и альфа1-протеиназного ингибитора в легких и плазме крови новорожденных животных. Выявлено, что в условиях длительной гипероксии (7 и 14 суток) происходит сдвиг равновесия в системе «протеиназы-антипротеиназы» в сторону повышения протеолитической активности в легких новорожденных морских свинок. Данные изменения могут быть причастны к развитию деструктивных и эмфизематозных изменений в легких новорожденных под воздействием длительной искусственной вентиляции с повышенным содержанием кислорода.

*I. L. KOTOVICH, ZH. A. RUTKOVSKAYA, L.V. REDKO, N.V. VOLKOVA, A. D. TAGANOVICH*  
**CHANGES OF PROTEINASE-ANTIPROTEINASE SYSTEM COMPONENTS UNDER PRO-  
LONGED HYPEROXIA**

*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

**Summary**

The aim of the present experimental research was to study the influence of prolonged hyperoxia on the activity of alpha1-proteinase inhibitor, neutrophil elastase and matrix metalloproteinases in lungs. The shift of the proteinase-antiproteinase system balance to the enhancement of proteolytic activity in lungs of newborn guinea pigs have been found to take place under prolonged hyperoxia (7 and 14 days). These changes may contribute to the destructive and emphysematous changes in lungs of neonates exposed to prolonged ventilation with high oxygen supplementation.

Таблица 1. Содержание нейтрофильной эластазы в легких и плазме крови новорожденных морских свинок в условиях гипероксии

Группа		Гомогенат легких, пг/мг белка <sup>-1</sup>	Плазма, нг/л <sup>-1</sup>
1 сутки	Контроль	18,6 (15,8; 22,9)	0 (0; 92,6)
	Опыт	19,2 (13,1; 25,33)	0 (0; 246,6)
3 суток	Контроль	16,6 (15,8; 24,8)	152,9 (0; 237,9)
	Опыт	19,1 (12,4; 31,2)	345,1 (45,3; 446,6)
7 суток	Контроль	26,5 (23,6; 28,1)	0 (0; 0)
	Опыт	53,6 (47,9; 84,6)*	0 (0; 357,3)
14 суток	Контроль	14,4 (11,1; 19,1)	0 (0; 0)
	Опыт	53,5 (37,5; 103,1)*	150,3 (72,1; 215,3)*

Примечание - \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Таблица 2. Содержание растворимых белков и коллагена в гомогенатах легких новорожденных морских свинок в условиях гипероксии

Группа		Растворимые белки в гомогенате, мг/г ткани <sup>-1</sup>	Коллаген в гомогенате, мкг/г ткани <sup>-1</sup> .сутки <sup>-1</sup>
1 сутки	Контроль	17,1 (16,8; 19,9)	415,3 (382,2; 435,2)
	Опыт	15,1 (13,1; 17,7)	423,7 (369,5; 476,4)
3 суток	Контроль	24,4 (19,1; 25,4)	450,5 (416,6; 460,2)
	Опыт	24,3 (21,4; 27,7)	433,1 (410,5; 502,5)
7 суток	Контроль	18,4 (16,2; 20,6)	419,7 (359,8; 460,0)
	Опыт	16,5 (10,5; 17,5)	423,2 (359,2; 487,3)
14 суток	Контроль	20,2 (18,4; 21,7)	529,6 (491,7; 564,6)
	Опыт	18,1 (14,0; 20,8)	294,2 (227,6; 457,1)*

Примечание – \* -  $p < 0,001$  по сравнению с контролем