

## ИЗМЕНЕНИЕ ПРОТЕАЗНО-АНТИПРОТЕАЗНОГО БАЛАНСА В ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРОКСИИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Котович И.Л., Рутковская Ж.А., Таганович А.Д.

*Белорусский государственный медицинский университет,  
Минск, Беларусь*

Респираторные нарушения являются одним из распространенных осложнений недоношенности и основной причиной высокой перинатальной смертности в этой группе пациентов. В дальнейшем у таких детей часто развивается хроническая патология легких – бронхолегочная дисплазия (БЛД), - которая характеризуется формированием стойких структурных изменений в легких, уменьшением количества и увеличением размера альвеол, дисрегуляцией васкуляризации легких. Состояние системы «протеазы/антипротеазы» на разных стадиях развития БЛД и возможность предотвращения формирования нарушений в легких у недоношенных новорожденных изучены недостаточно.

**Цель настоящей работы** – изучить характер изменения показателей системы «протеазы/антипротеазы» в легких и плазме новорожденных животных в условиях экспериментального моделирования БЛД, а также оценить возможность коррекции метаболических и структурных нарушений в легких с использованием антиоксидантов.

**Материалы и методы.** Моделирование изменений в легких, характерных для БЛД, проводили в условиях длительной гипероксии (концентрация кислорода не менее 70%, длительность инкубации - 1, 3, 7 и 14 суток) с использованием новорожденных морских свинок (n=6-10 в каждой группе). Для коррекции изменений в легких применяли ингаляционное введение (1 раз в два дня) водного раствора N-ацетилцистеина (250 мг/кг), липосомных форм N-ацетилцистеина (250 мг/кг), альфа-токоферола (12,5 мг/кг) и ретиноидов (ретинол 6 мг/кг + ретиноевая кислота 0,6 мг/кг). В качестве основного липидного компонента липосом использовали дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ, 45-50 мг/кг). Выбор препаратов обусловлен наличием в литературе данных о регулирующем влиянии редокс-статуса на систему протеаз и их ингибиторов. Эффективность коррекции нарушений оценивали на 14 сутки. В легких и плазме экспериментальных животных определяли содержание нейтрофильной эластазы, матриксных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) (ELISA), активность альфа1-антитрипсина (спектрофотометрический ме-

тод). Показатели независимых групп сравнивали с помощью U-теста Манна Уитни, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Уровень матричных металлопротеиназ в легких новорожденных морских свинок повышался уже на 3-и сутки гипероксии до 166% и 244% от контроля для ММП-2 и ММП-9 соответственно, и оставался повышенным при увеличении длительности воздействия гипероксии. На 7-е сутки гипероксии в легких было выявлено увеличение содержания нейтрофильной эластазы (202% от контроля), которое сохранялось и спустя 14-е суток воздействия. Следует отметить, что повышение уровня протеаз в плазме крови обнаруживалось позднее: на 7-е сутки для ММП и на 14-е сутки для нейтрофильной эластазы.

Активность протеаз в легких регулируется системой ингибиторов, важнейшим представителем которых является альфа1-антитрипсин. Мы обнаружили, что активность альфа1-антитрипсина в гомогенатах легких новорожденных морских свинок была достоверно повышена во все изучаемые сроки воздействия гипероксии до 154 - 225% по сравнению с контролем. Несмотря на это, соотношение эластаза/антитрипсин спустя 14 суток гипероксии в 1,8 раза превышало аналогичный показатель в контрольной группе, в легких при этом нами обнаружено уменьшение содержания коллагена, в среднем, на 34%.

При всех изученных способах коррекции увеличение активности альфа1-антитрипсина в легких животных было еще более выраженным, чем при изолированном действии гипероксии. Содержание матричных металлопротеаз в легких под влиянием антиоксидантов достоверно не изменялось, а нейтрофильной эластазы – снижалось до уровня контрольных значений (исключение составила группа, получавшая альфа-токоферол), при этом содержание коллагена в легких соответствовало группе контроля.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии сдвига равновесия в системе протеазы/антипротеазы в легких животных, подвергнутых гипероксии, в сторону активации протеолитических процессов, что может вносить вклад в повреждение легких с развитием диспластических изменений. Ингаляционное введение на фоне гипероксии водной и липосомной форм N-ацетилцистеина, а также липосом, содержащих альфа-токоферол и ретиноиды, способствует коррекции дисбаланса в системе протеазы/антипротеазы в легких за счет уменьшения соотношения «нейтрофильная эластаза/альфа1-антитрипсин».