

## УРОВНИ СЫВОРОТОЧНОЙ НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ЭЛАСТАЗЫ У ДЕТЕЙ С ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

*Шляхова Н.В. Рак Л.И.*

*ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Харьков, Украина  
nv\_shlyakhova@ukr.net*

*В работе представлены результаты исследования уровней нейтрофильной эластазы (НЭ) у детей 13–18 лет. Показано, что концентрация НЭ зависит от пола. Нарушение функции эндотелия не сопровождается достоверным изменением уровней НЭ, однако наличие корреляционных связей НЭ с морфофункциональными показателями сердца свидетельствует о возможном участии НЭ в патогенезе диастолической дисфункции и требует дальнейшего изучения.*

*Ключевые слова: нейтрофильная эластаза, эндотелиальная дисфункция, дети*

## SERUM NEUTROPHIL ELASTASE LEVELS IN CHILDREN WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

*Shliakhova N.V., Rak L.I.*

*Institute of Child and Adolescent Health Protection of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine  
nv\_shlyakhova@ukr.net, larisarakdoct@ukr.net*

*The paper presents the results of a study of the neutrophil elastase (NE) levels in children aged 13–18 years old. It has been shown that the concentration of neutrophilic elastase depends on gender. Dysfunction of the endothelium is not accompanied by a significant change in NE levels, however, the presence of correlations between NE and morphofunctional parameters of the heart indicates a possible involvement of NE in the pathogenesis of diastolic dysfunction and requires further study.*

*Key words: neutrophil elastase, endothelial dysfunction, children*

Нейтрофильная эластаза (НЭ) является ключевой эффекторной молекулой врожденного иммунного ответа и обладает мощным антимикробным действием [1]. Биологическая роль НЭ активно до конца не изучена. Полагают, что НЭ усиливает секрецию цитокинов и является модулятором воспаления [2].

На сегодняшний день наиболее изучено воздействие НЭ на соединительную ткань. Известно, что НЭ способна переваривать практически все типы белков матрикса, включая эластин, что приводит к снижению эластичности артерий, легких, связок и кожи [3].

Повышение уровней и/или активности НЭ было продемонстрировано при различных патологических состояниях, включая кистозный фиброз, острый респираторный дистресс-синдром, бронхоэктазы, хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, гипертонию [4]. Такие

изменения, вероятно, обуславливались возможным дисбалансом системы протеаза/антипротеаза, который может быть связан как с увеличением образования эластазы после притока нейтрофилов, так и со снижением уровней или активности циркулирующих ингибиторов этого фермента или увеличением неапоптотической гибели нейтрофилов [5]. Кроме того, С.М. Yasmin et al. показали, что активность сывороточной НЭ также была связана с жесткостью аорты и систолическим давлением у молодых и практически здоровых людей, что позволяет говорить о возможном участии эластазы в процессе нарушения эндотелиальной функции и развития артериальной гипертензии [6].

Немногочисленные исследования, посвящённые изучению НЭ у детей и подростков, касаются аспектов острых воспалительных заболеваний и болезней органов дыхания [7, 8].

**Цель:** изучить уровни нейтрофильной эластазы в зависимости от наличия эндотелиальной дисфункции у детей.

**Материалы и методы исследования.** Уровни НЭ были изучены в сыворотке крови 60 детей 13–18 лет (36 мальчиков и 24 девочки), проходивших обследование в ГУ «ИОЗДП НАМН». Дети не имели острых и хронических заболеваний, но у них отмечались признаки системной дисплазии соединительной ткани. Всем детям проведены антропометрические (с определением индекса массы тела (ИМТ)), общеклинические обследования и Доплер-ЭхоГ. Эндотелиальную функцию плечевой артерии оценивали с помощью пробы с реактивной гиперемией. О наличии дисфункции эндотелия свидетельствовал прирост диаметра артерии после окклюзии менее чем на 10% [9]. В основную группу вошли подростки с дисфункцией сосудистого эндотелия, во вторую (группа сравнения) – их сверстники с удовлетворительной эндотелий-зависимой вазодилатацией. Общая характеристика детей представлена в таблице.

Таблица – Характеристика групп детей в зависимости от состояния эндотелиальной функции.

Показатель	Группа сравнения n=32	Основная группа n=28
Возраст, годы	14,08±0,58	13,88±0,54
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,74±1,19	20,20±0,86
Мальчики, %	64,29	56,25
Систолическое АД, мм.рт.ст	110,23±5,18	109,21±4,75
ЧСС, уд/мин	73,08±4,64	79,43±6,05
Диастолическое АД, мм.рт.ст	63,92±2,91	61,5±2,22
Прирост диаметра артерии, мм	17,80±1,97	6,78±0,51

Уровни нейтрофильной эластазы в сыворотке крови определяли иммуноферментным анализом с использованием наборов Elabscience ELISA (США) в соответствии с протоколом производителя.

Статистический анализ проводился с помощью пакета SPSS 17.0. сравнение образцов проводили с использованием одномерного дисперсионного

анализа, в качестве ковариат использовали ИМТ и возраст. Данные представлены как среднее значение  $\pm$  ошибка среднего.

**Результаты исследования.** Проведённые исследования показали, что в целом по группам содержание НЭ в сыворотке крови у детей не зависело от наличия эндотелиальной дисфункции ( $19,83 \pm 2,7$  нг/мл в основной группе и  $21,33 \pm 3,1$  нг/мл в группе сравнения,  $p=0,72$ ). Однако, в группе сравнения уровни НЭ у мальчиков были ниже, чем у девочек ( $14,33 \pm 2,97$  нг/мл против  $29,51 \pm 3,42$  нг/мл,  $p=0,47$ ). У детей основной группы достоверных различий в зависимости от пола не отмечалось ( $19,30 \pm 3,31$  нг/мл у мальчиков и  $19,57 \pm 3,31$  у девочек,  $p=0,95$ ).

Проведенный корреляционный анализ показал, что уровни НЭ прямо связаны со скоростью кровотока в артерии в систолу ( $r=0,42$ ,  $p=0,03$ ) и обратно пропорциональны показателю соотношения скоростей трансмитрального кровотока ( $r=-0,49$ ,  $p=0,04$ ).

Не было установлено достоверных связей НЭ с возрастом, массой тела, показателями артериального давления, что, возможно, обусловлено тем, что дети с ожирением и артериальной гипертензией не были включены в наше исследование. Однако, отдельные данные литературы свидетельствуют о наличии такой связи у взрослых, страдающих ожирением [4]. Проведение дальнейших исследований позволит дать ответы на эти вопросы.

**Выводы.** Полученные данные показывают, что уровни нейтрофильной эластазы, вероятно, зависят от пола, что необходимо учитывать при их оценке. В отличие от взрослых, нарушение функции эндотелия не сопровождается достоверным изменением уровней НЭ. Однако установленная корреляционная связь НЭ с морфофункциональными показателями сердца, позволяет предположить ее возможное участие в патогенезе диастолической дисфункции. Полученные данные требуют дальнейшего изучения и анализа.

### Список литературы.

1. Tkalcevic, J. Impaired immunity and enhanced resistance to endotoxin in the absence of neutrophil elastase and cathepsin / J. Tkalcevic, M. Novelli, M. Phylactides, J.P. Iredale, A.W. Segal, J. Roes. – *G. Immunity*. – 2000. – № 12(2). – P. 201-210. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80173-9. PMID: 10714686.
2. Lee, W.L. Leukocyte elastase. physiological functions and role in acute lung injury / W.L Lee, G.P. Downey. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – № 164. – P. 896–904.
3. Siedle, B. Sesquiterpene lactones as inhibitors of human neutrophil elastase / B. Siedle, S. Cisielski, R. Murillo, B. Löser, V. Castro, C.A. Klaas, O. Hucke, A. Labahn, M.F. Melzig, I. Merfort. – *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – № 10. – P. 2855–2861. doi: 10.1016/S0968-0896(02)00149-9.
4. El-Eshrawy, M.M. Elevated serum neutrophil elastase is related to prehypertension and airflow limitation in obese women / E.H. El-Adawy, A.A. Mousa, A.E. Zeidan, A.A. El-Baiomy, E.R. Abdel-Samie, O.M. Saleh. – *BMC Womens Health*. – 2011. № 19. P. 2855-2861. doi: 10.1186/1472-6874-11-1. PMID: 21247478; PMCID: PMC3031240.

5. Gardiner, P.J. Neutrophil elastase inhibitors / P.J. Gardiner. – *Eur. Respir. Rev.* – 2002. – № 12. – P. 373-374.
6. Yasmin McEniery CM, Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2 and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness C.M. Yasmin McEniery, S. Wallace, Z. Dakham, P. Pulsalkar, K. Maki-Petaja, M.J. Ashby, J.R. Cockcroft, I.B. Wilkinson. – *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – № 25. – P. 372-378. doi: 10.1161/01.ATV.0000151373.33830.41.
7. van Woensel, J.B. Elastase and granzymes during meningococcal disease in children: correlation to disease severity / J.B. van Woensel, M.H. Biezeveld, C.E. Hack, A.P. Bos, T.W. Kuijpers. – *Intensive Care Med.* – 2005. – № 31(9). – P. 1239-1247. doi: 10.1007/s00134-005-2720-3. Epub 2005 Jul 12. PMID: 16010574.
8. Grunwell, J.R. Neutrophil Dysfunction in the Airways of Children with Acute Respiratory Failure Due to Lower Respiratory Tract Viral and Bacterial Coinfections \ J.R. Grunwell, V.D. Giacalone, S. Stephenson, C. Margaroli, B.S. Dobosh, M.R. Brown, A.M. Fitzpatrick, R. Tirouvanziam. – *Sci Rep.* – 2019. – № 9(1). P. 2874. doi: 10.1038/s41598-019-39726-w. PMID: 30814584; PMCID: PMC6393569.
9. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer. K.E. Sorensen, V.M. Gooch, D.J. Spiegelhalter, O.I. Miller, I.D. Sullivan, J.K. Lloyd, J.E. Deanfield. – *Lancet.* – 1992. – № 8828(340). – P. 1111-1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-f. PMID: 1359209.