

РОЛЬ КАТЕПСИНА G В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕГУЛЯЦИИ

Белоглазов В.А., Яцков И.А.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Резюме. В данном обзоре представлены данные из литературных источников, которые дают представление о роли сериновых протеаз, в частности катепсина G (CG), в патогенезе развития и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Большинство исследований показывают, что дисбаланс в системах протеаз-антипротеаз при ХОБЛ является одним из основных факторов прогрессирования заболевания и ухудшения дальнейшего прогноза для пациента. CG действует сразу на несколько основных звеньев патогенеза данного заболевания: стимулирует воспаление в слизистой оболочке бронхов, приводит к ремоделированию эластического каркаса легких, к деградации белка переноса фосфолипидов (PLTP). Исследования 2018 года Gudmann N.S. и соавт. по изучению уровня фрагментов эластина, которые образуются под действием CG (EL-CG) и значительно повышены при ХОБЛ, доказывают влияние CG на деструкцию эластического каркаса легких. В недавнем исследовании Rønnow S.R. и соавт. фрагменты EL-CG, отражающие ремоделирование эластина CG, рекомендуется использовать в качестве прогностического биомаркера смертности от всех причин при ХОБЛ. В работах Vrehm A. и соавт. было изучено влияние CG на PLTP. Как известно, противовоспалительный эффект PLTP осуществляется посредством воздействия на макрофаги, через АТФ-связывающий кассетный транспортер (ABCA1), блокируя энхансер легкой цепи ядерного фактора (NF-κB) и снижая секрецию данными клетками провоспалительных медиаторов, включая TNFα. Ингибирование CG в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (BALF) у больных ХОБЛ закономерно нарушает его способность расщеплять рекомбинантный PLTP (rPLTP). При этом наибольшая активность CG была зарегистрирована в BALF у курильщиков и у больных с ХОБЛ. Выявлены отрицательные корреляционные связи между активностью CG и уровнем PLTP. Учитывая вышеизложенное, закономерным является повышенный интерес к разработке ингибиторов сериновых протеаз, в том числе CG. Активность CG во внеклеточном пространстве регулируется эндогенными ингибиторами, включая ингибитор α1-протеиназы, α1-антихимотрипсин и секреторный ингибитор протеазы лейкоцитов. Мощным ингибитором CG является ингибитор трипсина-1 подсолнечника (SFTI-1), активность которого значимо возрастает при замене остатка P1 из Arg5 в Phe5. По мнению большинства исследователей, на основе SFTI-1 в перспективе могут быть разработаны мощные и селективные ингибиторы CG, что требует дальнейших углубленных научных изысканий.

Ключевые слова: катепсин G, ХОБЛ, протеазы, антипротеазы, PLTP, ингибиторы

Адрес для переписки:

Яцков Игорь Анатольевич
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени
В.И. Вернадского»
295491, Россия, Республика Крым, г. Симферополь,
пгт Аэрофлотский, ул. Мальченко, 7, кв. 28.
Тел.: 8 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru

Address for correspondence:

Yatskov Igor A.
S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimean
Federal University
295491, Russian Federation, Republic of Crimea, Simferopol,
Aeroflotsky smt, Malchenko str., 7, apt 28.
Phone: 7 (978) 709-40-15.
E-mail: egermd@yandex.ru

Образец цитирования:

В.А. Белоглазов, И.А. Яцков «Роль катепсина G в патогенезе хронической обструктивной болезни легких: возможные пути регуляции» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 3. С. 443-448.
doi: 10.15789/1563-0625-ROC-1769
© Белоглазов В.А., Яцков И.А., 2020

For citation:

V.A. Beloglazov, I.A. Yatskov "Role of cathepsin G in pathogenesis of chronic obstructive lung disease: possible ways of regulation", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 3, pp. 443-448.
doi: 10.15789/1563-0625-ROC-1769
DOI: 10.15789/1563-0625-ROC-1769

ROLE OF CATHEPSIN G IN PATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE: POSSIBLE WAYS OF REGULATION

Beloglazov V.A., Yatskov I.A.

S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Abstract. This review article presents the literature data supporting an idea on the role of serine proteases, and, especially, cathepsin G (CG), in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Most studies show that the imbalance in protease-antiprotease systems in COPD is one of the main factors in the disease progression and deterioration of patient's prognosis. CG seems to act simultaneously in several main pathogenetic aspects of the disease: it stimulates inflammation in the bronchial mucous membranes, leads to remodeling of elastic framework of the lungs, causes degradation of the phospholipid transfer protein (PLTP). A study by Gudmann et al. (2018) reported on quantitative assays of elastin fragments, which are formed under the action of CG (EL-CG) and significantly increased in COPD, thus proving the effects of CG on destruction of elastic framework in lungs. In a recent study, Rønnow S.R. et al. have recommended the assays of EL-CG fragments, reflecting elastin CG remodeling, for use as a prognostic biomarker for overall mortality in COPD. The effect of CG on PLTP was studied in the works of Brehm A. et al. It is known that the anti-inflammatory effect of PLTP is mediated by macrophages, via the ATP-binding cassette transporter (ABCA1), blocking the nuclear factor light chain enhancer (NF- κ B) and reducing secretion of pro-inflammatory mediators by these cells, including (TNF α). The CG inhibition in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of the patients with COPD consistently disrupts its ability to cleave recombinant PLTP (rPLTP). At the same time, the highest CG activity was registered in BALF from smokers and in patients with COPD. Negative correlations between CG activity and PLTP level were detected. With respect to above, one may expect an increased interest for developing the inhibitors of serine proteases, including CG. E.g., the sunflower trypsin-1 inhibitor (SFTI-1) is a potent CG inhibitor, showing a significant increase of its activity when the P1 residue is replaced from Arg5 to Phe5. According to most researchers, powerful and selective CG inhibitors may be developed in future on the basis of SFTI-1, thus requiring further in-depth research.

Keywords: cathepsin G, COPD, proteases, antiproteases, phospholipid transfer proteins, inhibitors

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной и нерешенной медико-социальной проблемой, в силу широкой распространенности, практически повсеместным ростом заболеваемости, приводящих к инвалидизации и смертности населения. По прогнозам экспертов GOLD к 2020 году ХОБЛ станет третьей по значимости причиной смерти в мире [26]. По данным глобального исследования GOLD, распространенность ХОБЛ II стадии и выше среди лиц старше 40 лет составила $10,1 \pm 4,8\%$; в том числе для мужчин – $11,8 \pm 7,9\%$ и для женщин – $8,5 \pm 5,8\%$ [22]. В исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD), и включавшем 7164 человека (средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц общей популяции составила $15,3\%$ [8].

Роль сериновых протеаз в патогенезе ХОБЛ

При хронической обструктивной болезни легких усиливается воспалительный ответ дыхательных путей, а также паренхимы легких на вредные ингалируемые частицы или газы. Хроническое воспаление вызывает структурное повреждение,

сужение дыхательных путей и разрушение паренхимы легких. Обструкция воздушного потока при ХОБЛ является персистирующей и обычно прогрессирует. Помимо воспаления, в патогенез ХОБЛ вовлечены дисбаланс между протеазами и антипротеазами, оксидантами и антиоксидантами [11].

Данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований доказывают, что дисбаланс протеаз и антипротеаз играет решающую роль в структурном повреждении эластического каркаса легких при ХОБЛ [1, 9, 11, 14, 15, 28]. Избыточное накопление и активация нейтрофилов нарушает баланс протеазы-антипротеазы и запускает процесс разрушения легких при ХОБЛ [1, 14, 15]. Данный механизм является ведущим в формировании эмфиземы при ХОБЛ, которая определяется разрушением альвеолярной стенки и необратимым расширением воздушных пространств, дистальных по отношению к терминальным бронхиолам и без признаков фиброза [27].

Нейтрофилы и тучные клетки синтезируют и депонируют в гранулах сериновые протеазы, такие как катепсин G (CG) и протеиназа 3 (PR3),

высвобождая их во внеклеточное пространство в процессе воспалительного ответа. Сериновые протеазы (или сериновые эндопептидазы) принадлежат к семейству протеолитических ферментов S1 (трипсин/химотрипсин). Семейство S1 включает нейтрофильную эластазу (NE), PR3, CG. Исследования показывают, что данные ферменты синтезируются как проферменты в эндоплазматическом ретикулуме и в дальнейшем активируются катепсином С путем расщепления сигнального пептида и удаления дипептида [6]. Сериновые протеазы обладают способностью к деградации внеклеточного матрикса, включая эластичные волокна [5, 30]. Эластичные волокна состоят из внутреннего ядра и сшитых эластиновых мономеров тропоэластина, встроенных в фибриллиновые микрофибриллы [4, 42]. Они создают тонкую и сильно разветвленную сеть по всему дыхательному дереву для поддержки расширения и отдачи альвеол во время дыхания. Эластические волокна характеризуются высокой стабильностью и низкой скоростью обновления в здоровых тканях взрослого человека, период полураспада которых оценивается в 40 лет [3, 39]. Только несколько протеаз, таких как сериновые протеазы, а также матриксные металлопротеиназы способны расщеплять эластичные волокна. При нормальном воспалительном ответе баланс ингибиторов протеаз/протеазы поддерживается посредством секреции эндогенных ингибиторов протеаз, например гепарансульфата [20], тканевых ингибиторов металлопротеиназ или α 1-антитрипсина [2, 35]. В патологических состояниях этот баланс нарушается, что может привести к потере эластичных волокон, и является основной патологической особенностью ХОБЛ и эмфиземы [13, 34]. Кроме этого, доказано, что сериновые протеазы действуют как мощные стимуляторы выработки слизистого секрета и способствуют усилению обструктивных нарушений при ХОБЛ [31].

Деградация эластина под действием CG

Влияние CG на патогенез ХОБЛ, и в частности на деградацию эластического каркаса легких, было изучено при исследовании фрагментов эластина, образованных под действием CG (EL-CG) у пациентов с обструктивными заболеваниями легких [18]. Уровни EL-CG были существенно повышены у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами. При этом EL-CG оценивались в образцах сыворотки от когорты из 68 пациентов с клинически стабильной ХОБЛ. Из них 27 пациентов обследованы повторно в процессе контрольного визита через четыре недели. Средний возраст пациентов составил 70,1 лет, средний уровень объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) в % от прогнозируемого значения (ОФВ1%) – 40%. Повторное обследование выявило стабильность выявленных изменений. Так, уровень EL-CG был повышен у пациентов

с ХОБЛ по сравнению с величиной этого показателя в норме (p 0,0012 и p < 0,0001). Не было никаких статистических различий между уровнями EL-CG, измеренными во время 1-го и 2-го посещения [16]. Также в недавнем исследовании Rønnow S.R. и соавт. изучались фрагменты деградации эластина под действием пяти различных протеаз, таких как PR3, CG, NE, MMP7 и MMP9/12. Авторы продемонстрировали перспективность изучения фрагментов EL-CG в качестве прогностического биомаркера смертности от всех причин при ХОБЛ и увеличение ремоделирования эластина под действием CG [33].

Влияние CG на белок переноса фосфолипидов (PLTP)

Дополнительным механизмом воздействия CG на развитие и прогрессирование ХОБЛ является расщепление PLTP, который регулирует транспорт фосфолипидов в эпителии и секретуруется в альвеолярное пространство. Помимо своей роли в метаболизме липопротеинов, PLTP может оказывать сильное противовоспалительное действие на макрофаги, действуя через АТФ-связывающий кассетный транспортер (ABCA1), чтобы индуцировать преобразователь сигнала и активатор передачи транскрипции 3 (STAT3) [29]. Сходным образом PLTP действовал через ABCA1, чтобы блокировать энхансер легкой цепи ядерного фактора активации В-клеток (NF- κ B) и экспрессию цитокинов в макрофагах, стимулированных фактором некроза опухоли α (TNF α) [41]. Макрофаги и передача сигналов TNF играют ключевую роль в деструктивных изменениях, возникающих при хронической обструктивной болезни легких [17]. Таким образом, эти данные указывают на то, что PLTP, который высоко экспрессируется в ткани легких, может играть супрессивную роль в воспалительных реакциях легких [19]. Как показали исследования Maryanoff В.Е. и соавт., подавление экспрессии PLTP в легких у мышей и в клетках малых дыхательных путей (SAE) человека усиливает воспалительные реакции под воздействием сигаретного дыма. И наоборот, введение белка PLTP, ингибирование CG и химазы блокировали индуцированное табачным дымом воспаление на экспериментальных моделях бронхиальной астмы [25].

Ингибирование катепсина G доказало то, что данный фермент является первичной сериновой протеазой, расщепляющей PLTP [7].

Химическое ингибирование CG в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (BALF) при ХОБЛ привело к его неспособности расщеплять рекомбинантный PLTP (rPLTP). Установлено, что CG активно взаимодействует с rPLTP и мягко взаимодействует с контрольным белком альбумином. Повышенная активность CG наблюдалась в BALF у курильщиков и субъектов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами; однако



Рисунок 1. Катепсин G в патогенезе ХОБЛ

Figure 1. Cathepsin G in the pathogenesis of COPD

активность данного фермента была самой высокой в когорте больных ХОБЛ. Активность PLTP отрицательно коррелировала с активностью CG в исследуемой популяции, подтверждая предварительные исследования *in vitro*. Кроме того, интраназальная доставка активного CG у мышей индуцировала инфильтрацию иммунных клеток в дыхательные пути и расщепление PLTP, демонстрируя способность данного фермента как расщеплять PLTP, так и индуцировать клеточно-опосредованное воспаление.

Методы воздействия на CG

Изучение возможностей коррекции дисбаланса протеаз-антипротеаз при ХОБЛ в настоящее время привлекает значительный интерес исследователей и клиницистов. Активность CG во внеклеточном пространстве регулируется эндогенными ингибиторами, включая ингибитор $\alpha 1$ -протеиназы, $\alpha 1$ -антихимотрипсин и секреторный ингибитор протеазы лейкоцитов.

Эти ингибиторы могут быть инактивированы сериновыми протеазами в высоких концентрациях или окислением [37]. На сегодняшний день большинство исследований было сосредоточено на разработке сильнодействующих и селективных ингибиторов NE [40]. Однако ни один из ингибиторов NE не был одобрен для клинического применения, за исключением sivelstat, одобренного в Японии и Корее [24, 40]. Примечательно, что $\alpha 1$ -протеиназа проявляет активность против всех нейтрофильных сериновых протеаз, но клинические испытания хронических воспалительных заболеваний до сих пор были сосредоточены только на NE.

Поскольку ингибиторы NE привели к незначительному эффекту при клинических испытаниях, в настоящее время растет интерес к разработке ингибиторов для других сериновых протеаз, в частности CG [21]. В настоящее время разработан двойной ингибитор CG ($K_i = 38$ нМ) и химазы тучных клеток ($K = 2,3$ нМ) и было по-

казано, что он уменьшает воспалительную реакцию в экспериментальных условиях [10]. Однако данному ингибитору не хватает селективности, и, следовательно, трудно оценить, может ли снижение воспаления быть связано с ингибированием CG, химазы или обеих протеаз. Хотя существует несколько сильных эндогенных ингибиторов CG, они могут быть инактивированы нейтрофилами с помощью нескольких механизмов и, следовательно, не являются идеальными кандидатами в лекарства. Соответственно, до настоящего времени не сообщалось ни о каких действительно сильных и селективных ингибиторах CG, подходящих для терапевтического воздействия.

Ингибитор трипсина-1 подсолнечника (SFTI-1), циклический пептид из 14 аминокислот, разделенный пополам дисульфидной связью, является наименее известным членом семейства ингибиторов сериновой протеазы Bowman-Birk и мощным ингибитором трипсина ($K = 0,0017$ нМ) [12, 32, 36, 38]. SFTI-1 является превосходным каркасом для разработки сильнодействующих и селективных ингибиторов специфических сериновых протеаз или многоцелевых ингибиторов для семейства близкородственных протеаз [12, 36, 38]. Сообщалось, что SFTI-1 является ингибитором CG ($K_i = 570$ нМ), а замена остатка P1 в SFTI-1 из Arg5 в Phe5 приводит к получению ингибитора CG с улучшенным ингибированием ($K_i = 370$ нМ), хотя и с ограниченной селективностью по сравнению с другими сериновыми протеазами [23]. Это свидетельствует о том, что SFTI-1 подходит для разработки мощных и селективных ингибиторов CG и требует углубленных экспериментальных и клинических исследований.

Заключение

Результаты имеющихся на данный момент многочисленных исследований показывают, что сериновая протеаза – CG – играет одну из важнейших ролей в патогенезе ХОБЛ. Воздействуя сразу на несколько звеньев, таких как стимуляция воспаления в слизистой дыхательных путей, разрушение белка переноса фосфолипидов, а также разрушение эластического каркаса легких, CG способствует дальнейшему прогрессированию заболевания и его симптомов, а возможно, также влияет на фенотипическое проявление заболевания (рис. 1).

В данный момент идут исследования по разработке эффективных ингибиторов данной сериновой протеазы, поэтому дальнейшее изучение CG в контексте ХОБЛ и его фенотипических проявлений, частоты обострений и ответа на проводимую терапию является перспективным направлением и может впоследствии повлиять на имеющиеся стандарты ведения больных с ХОБЛ.

Список литературы / References

1. Abboud R.T., Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2008, Vol. 12, no. 4, pp. 361-367.
2. Arpino V., Brock M., Gill S.E. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biology*, 2015, Vol. 44-46, pp. 247-254.
3. Arribas S.M., Hinek A., González M.C. Elastic fibres and vascular structure in hypertension. *Pharmacol. Ther.*, 2006, Vol. 111, no. 3, pp. 771-791.
4. Baldwin A.K., Simpson A., Steer R., Cain S.A., Kielty C.M. Elastic fibres in health and disease. *Expert Rev. Mol. Med.*, 2013, Vol. 15, e8. doi: 10.1017/erm.2013.9.
5. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.*, 2004, Vol. 56, no. 4, pp. 515-548.
6. Belaouaj A., McCarthy R., Baumann M., Gao Z., Ley T.J., Abraham S.N., Shapiro S.D. Mice lacking neutrophil elastase reveal impaired host defense against gram-negative bacterial sepsis. *Nat. Med.*, 1998, Vol. 4, no. 5, pp. 615-618.
7. Brehm A., Geraghty P., Campos M., Garcia-Arcos I., Dabo A.J., Gaffney A., Eden E., Jiang X., d'Armiento J., Foronjy R. Cathepsin G degradation of phospholipid transfer protein (PLTP) augments pulmonary inflammation. *FASEB J.*, 2014, Vol. 28, no. 5, pp. 2318-2331.
8. Chuchalin A., Khaltaev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A., Bousquet J., Pereira M., Demko I. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2014, Vol. 9, pp. 963-974.
9. Churg A., Wright J.L. Proteases and emphysema. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2005, Vol. 11, no. 2, pp. 153-159.
10. de Garavilla L., Greco M. N., Sukumar N., Chen Z., Pineda A.O., Mathews F.S., di Cera E., Giardino E.C., Wells G.I., Haertlein B.J., Kauffman J.A., Corcoran T.W., Derian C.K., Eckardt A.J., Damiano B.P., Andrade-Gordon P., Maryanoff B.E. A novel, potent dual inhibitor of the leukocyte proteases cathepsin G and chymase. *J. Biol. Chem.*, 2005, Vol. 280, no. 18, pp. 18001-18007.
11. Demedts I.K., Demoor T., Bracke K.R., Joos G.F., Brusselle G.G. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. *Respir. Res.*, 2006, Vol. 7, no. 1, 53. doi: 10.1186/1465-9921-7-53.
12. de Veer S.J., Wang C.K., Harris J.M., Craik D.J., Swedberg J.E. Improving the selectivity of engineered protease inhibitors: optimizing the P2 Prime residue using a versatile cyclic peptide library. *J. Med. Chem.*, 2015, Vol. 58, no. 20, pp. 8257-8268.
13. Dillon T.J., Walsh R.L., Scicchitano R., Eckert B., Cleary E.G., McLennan G. Plasma elastin-derived peptide levels in normal adults, children, and emphysematous subjects: physiologic and computed tomographic scan correlates. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, Vol. 146, no. 5, Pt 1, pp. 1143-1148.
14. Gadek J.E., Pacht E.R. The protease-antiprotease balance within the human lung: Implications for the pathogenesis of emphysema. *Lung*, 1990, Vol. 168, no. 1, pp. 552-564.
15. Gogebakan B., Bayraktar R., Ulasli M., Oztuzcu S., Tasdemir D., Bayram H. The role of bronchial epithelial cell apoptosis in the pathogenesis of COPD. *Mol. Biol. Rep.*, 2014, Vol. 41, no. 8, pp. 5321-5327.
16. Gudmann N.S., Manon-Jensen T., Sand J.M.B., Diefenbach C., Sun S., Danielsen A., Karsdal M.A., Leeming D.J. Lung tissue destruction by proteinase 3 and cathepsin G mediated elastin degradation is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2018, Vol. 503, no. 3, pp. 1284-1290.
17. Hautamaki R.D., Kobayashi D.K., Senior R.M., Shapiro S.D. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science*, Vol. 277, no. 5334, pp. 2002-2004.
18. Heinz A., Jung M.C., Jahreis G., Rusciani A., Duca L., Debelle L., Weiss A.S., Neubert R.H., Schmelzer C.E. The action of neutrophil serine proteases on elastin and its precursor. *Biochimie*, 2012, Vol. 94, no. 1, pp. 192-202.
19. Jiang X., d'Armiento J., Mallampalli R.K., Mar J., Yan S., Lin M. Expression of plasma phospholipid transfer protein mRNA in normal and emphysematous lungs and regulation by hypoxia. *J. Biol. Chem.*, 1998, Vol. 273, no. 25, pp. 15714-15718.
20. Kielty C.M., Woolley D.E., Whittaker S.P., Shuttleworth C. Catabolism of intact fibrillin microfibrils by neutrophil elastase, chymotrypsin and trypsin. *FEBS Lett.*, 1994, Vol. 351, no. 1, pp. 85-89.
21. Kosikowska P., Lesner A. Inhibitors of cathepsin G: a patent review (2005 to present). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2013, Vol. 23, no. 12, pp. 1611-1624.
22. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gudmundsson G., Welte T., Nizankowska-Mogilnicka E., Studnicka M., Bateman E., Anto J.M., Burney P., Mannino D.M., Buist S.A. COPD in never smokers. *Chest*, 2011, Vol. 139, no. 4, pp. 752-763.
23. Łęgowska A., Dębowski D., Lesner A., Wysocka M., Rolka K. Introduction of non-natural amino acid residues into the substrate-specific P1 position of trypsin inhibitor SFTI-1 yields potent chymotrypsin and cathepsin G inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, Vol. 17, no. 9, pp. 3302-3307.
24. Lucas S.D., Costa E., Guedes R.C., Moreira R. Targeting COPD: advances on low-molecular-weight inhibitors of human neutrophil elastase. *Med. Res. Rev.*, 2011, Vol. 33, no. 1, pp. 73-101.
25. Maryanoff B.E., de Garavilla L., Greco M.N., Haertlein B.J., Wells G.I., Andrade-Gordon P., Abraham W.M. Dual inhibition of cathepsin G and chymase is effective in animal models of pulmonary inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, Vol. 181, no. 3, pp. 247-253.

26. Mathers C.D., Loncar D.M. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.*, 2006, Vol. 3, no. 11, e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
27. Murray C.J.L., Lopez A.D. The global burden of disease. Cambridge: MA, 1996. 906 p.
28. Muzio M., Stockwell B.R., Stennicke H.R., Salvesen G.S., Dixit V.M. An induced proximity model for caspase-8 activation. *J. Biol. Chem.*, 1998, Vol. 273, no. 5, pp. 2926-2930.
29. Oram J.F., Wolfbauer G., Tang C., Davidson W.S., Albers J.J. An amphipathic helical region of the N-terminal barrel of phospholipid transfer protein is critical for ABCA1-dependent cholesterol efflux. *J. Biol. Chem.*, 2008, Vol. 283, no. 17, pp. 11541-11549.
30. Owen C.A. Roles for proteinases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2008, Vol. 3, no. 2, pp. 253-268.
31. Qiu Y., Zhu J., Bandi V., Atmar R.L., Hattotuwa K., Guntupalli K.K., Jeffery P.K. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, Vol. 168, no. 8, pp. 968-975.
32. Quimbar P., Malik U., Sommerhoff C.P., Kaas Q., Chan L.Y., Huang Y., Grundhuber M., Dunse K., Craik D.J., Anderson M.A., Daly N.L. High-affinity cyclic peptide matriptase inhibitors. *J. Biol. Chem.*, 2013, Vol. 288, no. 19, pp. 13885-13896.
33. Rønnow S.R., Langholm L.L., Sand J.M.B., Thorlacius-Ussing J., Leeming D.J., Manon-Jensen T., Tal-Singer R., Miller B.E., Karsdal M.A., Vestbo J. Specific elastin degradation products are associated with poor outcome in the ECLIPSE COPD cohort. *Sci. Rep.*, 2019, Vol. 9, no. 1, 4064. doi: 10.1038/s41598-019-40785-2.
34. Schriver E.E., Davidson J.M., Sutcliffe M.C., Swindell B.B., Bernard G.R. Comparison of elastin peptide concentrations in body fluids from healthy volunteers, smokers, and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, Vol. 145, no. 4, pp. 762-766.
35. Stoller J.K., Aboussouan L.S. A review of α 1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, Vol. 185, no. 3, pp. 246-259.
36. Swedberg J.E., de Veer S.J., Sit K.C., Reboul C.F., Buckle A.M., Harris J.M. Mastering the canonical loop of serine protease inhibitors: enhancing potency by optimising the internal hydrogen bond network. *PLoS ONE*, 2011, Vol. 6, no. 4, e19302. doi:10.1371/journal.pone.0019302.
37. Swedberg J.E., Li C.Y., de Veer S.J., Wang C.K., Craik D.J. Design of Potent and selective cathepsin G inhibitors based on the sunflower trypsin inhibitor-1 scaffold. *J. Med. Chem.*, 2017, Vol. 60, no. 2, pp. 658-667.
38. Swedberg J.E., Nigon L.V., Reid J.C., de Veer S.J., Walpole C.M., Stephens C.R., Walsh T.P., Takayama T.K., Hooper J.D., Clements J.A., Buckle A.M., Harris J.M. Substrate-guided design of a potent and selective kallikrein-related peptidase inhibitor for kallikrein 4. *Chem. Biol.*, 2009, Vol. 16, no. 6, pp. 633-643.
39. Swee M.H., Parks W.C., Pierce R.A. Developmental regulation of elastin production. *J. Biol. Chem.*, 1995, Vol. 270, no. 25, pp. 14899-14906.
40. von Nussbaum F., Li V. M. Neutrophil elastase inhibitors for the treatment of (cardio) pulmonary diseases: Into clinical testing with pre-adaptive pharmacophores. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, Vol. 25, no. 20, pp. 4370-4381.
41. Vuletic S., Dong W., Wolfbauer G., Tang C., Albers J. PLTP regulates STAT3 and NF κ B in differentiated THP1 cells and human monocyte-derived macrophages. *Biochim. Biophys. Acta*, 2011, Vol. 1813, no. 10, pp. 1917-1924.
42. Wise S.G., Yeo G.C., Hiob M.A., Rnjak-Kovacina J., Kaplan D.L., Ng M.K., Weiss A.S. Tropoelastin: a versatile, bioactive assembly module. *Acta Biomater.*, 2014, Vol. 10, no. 4, pp. 1532-1541.

Авторы:

Белоглазов В.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Яцков И.А. — ассистент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия

Authors:

Beloglazov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Yatskov I.A., Assistant Professor, Department of Internal Medicine No. 2, S. Georgievsky Medical Academy, V. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation

Поступила 25.05.2019

Отправлена на доработку 13.09.2019

Принята к печати 11.03.2020

Received 25.05.2019

Revision received 13.09.2019

Accepted 11.03.2020