

СЕКРЕТОРНАЯ ФОСФОЛИПАЗА А2: БИОМАРКЕР ВОСПАЛЕНИЯ АУТОИММУННЫХ, БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Уразов С.П.¹, Чернов А.Н.², Черкас А.В.³, Бойков А.В.³, Глотов О.С.⁴, Апалько С.В.¹, Сушенцева Н.Н.¹, Полковникова И.А.¹, Смирнов В.В.¹, Щербак С.Г.^{1,5}

¹ СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ Центр компетенций Национальной технологической инициативы по направлению «Новые производственные технологии» ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Секреторные фосфолипазы А2 (sPLA2) представляют собой большое суперсемейство ферментов с молекулярной массой 14-19 кДа, включающее 15 групп и более 30 изоформ, принадлежащих к четырем типам: секреторный (sPLA2), цитозольный (cPLA2), кальций-независимый (iPLA2) и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (LP-PLA2, PAF-AH). У млекопитающих обнаружены одиннадцать секреторных sPLA2 (IВ, IА, IС, IД, IЕ, IФ, IГ, V, X, XIIА и XIIВ), выполняющие разнонаправленные функции и участвующие в патогенезе широкого спектра заболеваний. С одной стороны, sPLA2, гидролизуя фосфолипиды мембран, способствуют элиминации поврежденных, апоптотических клеток и оказывают сильное бактерицидное, вируцидное действие, в том числе против антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. В этом плане использование sPLA2 может представлять новую стратегию терапии бактериальных и вирусных инфекций. С другой стороны, в результате действия sPLA2 на ее субстраты образуются биологически активные молекулы (арахидоновая, лизофосфатидная кислоты, лизофосфолипиды, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, тромбоксаны), которые оказывают сильное воспалительное, детергирующее, коагулирующее действие и повышают проницаемость сосудов. Такая провоспалительная роль sPLA2 обуславливает повышение ее уровней и активности при сердечно-сосудистых, дыхательных, аутоиммунных, метаболических, онкологических, бактериальных и вирусных заболеваниях. В обзоре приводится классификация изоформ sPLA2, рассматриваются их субстраты, регулирующие факторы, биологическое

Адрес для переписки:

Уразов Станислав Петрович
СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района»
197706, Россия, Санкт-Петербург,
г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9.
Тел.: 8 (906) 276-64-53
E-mail: urasta@list.ru

Address for correspondence:

Urazov Stanislav P.
Municipal City Hospital No. 40 of the Kurort Region
197706, Russian Federation, St. Petersburg, Sestroretsk,
Borisov str., 9.
Phone: 7 (906) 276-64-53
E-mail: urasta@list.ru

Образец цитирования:

С.П. Уразов, А.Н. Чернов, А.В. Черкас, А.В. Бойков, О.С. Глотов, С.В. Апалько, Н.Н. Сушенцева, И.А. Полковникова, В.В. Смирнов, С.Г. Щербак «Секреторная фосфолипаза А2: биомаркер воспаления аутоиммунных, бактериальных и вирусных заболеваний» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 4. С. 705-728. doi: 10.15789/1563-0625-SPA-2460
© Уразов С.П. и соавт., 2022

For citation:

S.P. Urazov, A.N. Chernov, A.V. Cherkas, A.V. Boikov, O.S. Glotov, S.V. Apalko, N.N. Sushentseva, I.A. Polkovnikova, V.V. Smirnov, S.G. Shcherbak "Secretory phospholipase A2: a biomarker of inflammation in autoimmune, bacterial and viral diseases", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 4, pp. 705-728. doi: 10.15789/1563-0625-SPA-2460
DOI: 10.15789/1563-0625-SPA-2460

значение и механизмы сильного бактерицидного, вируцидного действия, а также провоспалительной активности при сердечно-сосудистых, дыхательных, аутоиммунных, метаболических, бактериальных и вирусных заболеваниях. Отдельно излагаются механизмы селективного действия sPLA2 в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Обсуждаются диагностическая, прогностическая значимость, корреляции повышенных уровней и активности sPLA2 с клиническими симптомами, тяжестью и исходом пациентов с ишемической болезнью сердца (CAD), острым инфарктом миокарда (AMI), атеросклерозом, острым воспалительным повреждением легких (ALI), респираторным дистресс-синдромом (ARDS), хронической обструктивной болезнью легких (COPD), ревматоидным артритом, бронхиальной астмой, бактериальными инфекциями, сепсисом и вирусными (COVID-19) инфекциями. Рассматривается возможность использования sPLA2 в качестве биомаркера тяжести и исхода пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, бактериальными инфекциями, сепсисом и вирусными, в том числе COVID-19, инфекциями.

Ключевые слова: секреторная фосфолипаза A2, изоформы фосфолипазы A2, механизмы действия, диагностическое значение фосфолипазы A2, прогностическое значение фосфолипазы A2, корреляции, воспаление, сердечно-сосудистые заболевания, бактериальные заболевания, вирусные заболевания, аутоиммунные заболевания

SECRETORY PHOSPHOLIPASE A2: A BIOMARKER OF INFLAMMATION IN AUTOIMMUNE, BACTERIAL AND VIRAL DISEASES

Urazov S.P.^a, Chernov A.N.^b, Cherkas A.V.^c, Boikov A.V.^c, Glotov O.S.^d, Apalko S.V.^a, Sushentseva N.N.^a, Polkovnikova I.A.^a, Smirnov V.V.^a, Shcherbak S.G.^{a, e}

^a Municipal City Hospital No. 40 of the Kurort Region, Sestroretsk, St. Petersburg, Russian Federation

^b Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^c Industrial Systems of Data Flow Treatment, St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

^d Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation

^e St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Secretory phospholipases A2 (sPLA2) represent a large superfamily of enzymes with a molecular weight of 14-19 kDa, including 15 groups and more than 30 isoforms belonging to four types: secretory (sPLA2), cytosolic (cPLA2), calcium-independent (iPLA2) and lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2, PAF-AH). Eleven species of secretory sPLA2s (IB, IIA, IIC, IID, IIE, IIF, III, V, X, XIIA, and XIIB) have been found in mammals, performing versatile functions and participating in the pathogenesis of a wide range of diseases. On the one hand, sPLA2 may promote elimination of damaged, apoptotic cells by hydrolyzing membrane phospholipids, and exerts a strong bactericidal and antiviral properties, including pronounced effects against antibiotic-resistant strains of microorganisms. In this regard, the use of sPLA2 may represent a new strategy for the treatment of bacterial and viral infections. Moreover, due to the action of sPLA2 on its substrates, a number of biologically active molecules (arachidonic, lysophosphatidic acids, lysophospholipids, fatty acids, prostaglandins, leukotrienes, thromboxanes) are formed, which provide strong inflammatory, detergent, coagulating effects and increase vascular permeability. This pro-inflammatory role of sPLA2 may explain its increase levels and activity in cardiovascular, respiratory, autoimmune, metabolic, oncological, bacterial and viral disorders. The review article presents a classification of sPLA2 isoforms, their substrates, regulatory factors, biological significance, and mechanisms of their strong bactericidal, virucidal, and pro-inflammatory activity in the heart and lung disorders, autoimmune, metabolic, bacterial, and viral diseases. In particular, the mechanisms of the selective action of sPLA2 against Gram-positive and Gram-negative microorganisms are discussed. We consider diagnostic and prognostic significance, correlations between elevated levels and activity of sPLA2 and distinct clinical symptoms, severity and outcome in the patients with coronary heart disease (CAD), acute myocardial infarction (AMI), atherosclerosis, acute inflammatory lung injury (ALI), respiratory distress syndrome (ARDS), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), rheumatoid arthritis, bronchial asthma, bacterial infections, septicemia and viral (COVID-19) infections. The

opportunity of using sPLA2 as a biomarker of the severity and outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease, bacterial infections, sepsis and viral infections, including COVID-19, is also considered.

Keywords: secretory phospholipase A2, isoforms, mechanisms of action, diagnostic significance, prognostic value, inflammation, cardiovascular diseases, bacterial diseases, viral diseases, autoimmune diseases, correlations

Введение

Обнаружение новых специфических диагностических и прогностических биомаркеров является актуальной задачей диагностики и терапии социально-значимых заболеваний и борьбы с их этиологическими агентами – резистентными к лечению бактериями и вирусами, в том числе коронавирусом SARS-CoV-2. Определение таких новых биомаркеров должно быть доступным для клинической диагностики, по возможности дешевым и информативным. Доступность биомаркеров определяется возможностью их быстрого выявления в образцах тканей или биологических жидкостях пациента с помощью используемых в лабораторной диагностике методов. Информативность связана с современным состоянием знания о биологической и патологической роли биомаркера в заболевании, установленными механизмами, корреляциями и ассоциациями с тяжестью и исходом патологического состояния.

Среди клинически значимых анализов ключевое место занимают биомаркеры липидного метаболизма [1]. К наиболее распространенным маркерам относятся: глюкоза, триглицериды, холестерин, насыщенные и ω -полиненасыщенные жирные кислоты, липопротеины высокой, низкой, очень низкой плотности, а также их ферменты [2]. К таким липидным энзимам относится секреторная sPLA2 [3]. Идентификация ее изоформ и субстратной специфичности позволили установить роль sPLA2 в патогенезе воспаления и воспалительных артритов [4, 5], ревматоидных синовитах [6], бронхиальной астме [7], остром респираторном синдроме взрослых (ARDS) [8],

атеросклерозе [9], раке [10], ожирении, сахарном диабете [11, 12], гипоксия-ишемическом повреждении нейронов мозга [13, 14], сепсисе [15], бактериальных [16] и вирусных инфекциях [17], а также COVID-19 [18].

В обзоре суммируются последние данные литературы относительно роли PLA2 в патогенезе аутоиммунных, бактериальных, вирусных заболеваний. Обсуждается диагностическое и прогностическое значение PLA2 в качестве биомаркера степени тяжести и исхода этого спектра патологий у пациентов.

1. Фосфолипаза А2: структура и механизм действия

1.1. Структура и локализация PLA2

В нормальных физиологических условиях ферменты фосфолипазы А2 (PLA2) локализованы преимущественно в секреторных железах: слезных протоках, слюнных железах, клетках Панета кишечника, предстательной, молочной железах, семенных пузырьках, везикулах тучных клеток, тромбоцитов и эозинофилов [19]. Например, в слезах человека концентрация PLA2 превышает 30 мкг/мл [20]. В других тканях и сыворотке крови уровни PLA2 у здоровых людей составляют 0–6,5 нг/мл [15].

Фосфолипазы А2 (EC 3.1.1.4) состоят из Ca^{2+} -зависимого липид-связывающего С2-домена (Xxx-Cys-Gly-Xxx-Gly-Gly) и каталитического α/β -гидролазного домена, содержащего последовательность Asp-Xxx-Cys-Cys-Xxx-Xxx-His-Asp в активном центре. Оба домена соединены 5–8 дисульфидными связями (рис. 1). Ионы кальция связываются с Asp-49 и атомами кислорода Tyr-28, Gly-30 и Gly-32 [19, 21].

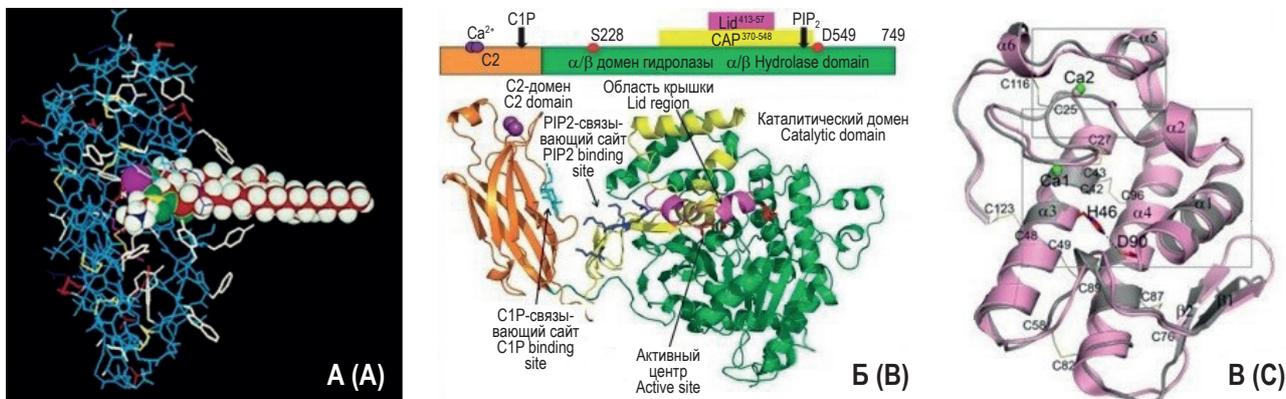


Рисунок 1. Фосфолипаза А2 группы IA (PLA2): А – общий вид, Б – доменная структура, В – активный центр [21, 22]

Figure 1. Phospholipase A2 group IA (PLA2): A, general view; B, domain structure; C, active site [21, 22]

ТАБЛИЦА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ СЕКРЕТОРНЫХ ФОСФОЛИПАЗ А2

TABLE 1. CLASSIFICATION OF A2 SECRETORY PHOSPHOLIPASES

Официальное название Official name	Альтернативное название Alternative name	Число дисульфидных связей Number of disulfide bonds	Молекулярная масса (кДа) Molecular weight (kDa)	Каталитические аминокислоты Catalytic amino acids
PLA2G1B	sPLA2-IB	7	13-15	His/Asp
PLA2G2A	sPLA2-IIA	7	13-15	His/Asp
PLA2G2C	sPLA2-IIC	8	15	His/Asp
PLA2G2D	sPLA2-IID	7	14-15	His/Asp
PLA2G2E	sPLA2-IIE	7	14-15	His/Asp
PLA2G2F	sPLA2-IIF	7	16-17	His/Asp
PLA2G3	sPLA2-III	5	15-18, 55	His/Asp
PLA2G5	sPLA2-V	6	14	His/Asp
PLA2G10	sPLA2-X	8	14	His/Asp
PLA2G12A	sPLA2-XIIA	7	19	His/Asp
PLA2G12B	sPLA2-XIIB	7	19	Leucine/Asp

Фосфолипазы А2 представляют собой большое суперсемейство ферментов с молекулярной массой 14-19 кДа, включающее 15 групп и более 30 изоформ, принадлежащих к 4 типам: секреторный (sPLA2), цитозольный (cPLA2), кальций-независимый (iPLA2) и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (LP-PLA2, PAF-AH) [21, 23, 24]. Одиннадцать секреторных sPLA2 (IB, IIA, IIC, IID, IIE, IIF, III, V, X, XIIA и XIIB) обнаружены у млекопитающих (табл. 1) [25, 26, 27].

PLA2 типа IB локализуется в клетках в виде неактивного зимогена, который активируется трипсином, а PLA2-XIIB – единственная неактивная изоформа.

1.2. Механизмы действия PLA2 и факторы, участвующие в их регуляции

Фосфолипазы PLA2 гидролизуют в положении sn-2 фосфолипиды плазматической и мембраны митохондрий с образованием лизофосфолипидов, арахидоновой (АК), лизофосфатидной кислот, простагландинов, лейкотриенов, тромбоксана, фактора активации тромбоцитов и неэтерифицированных жирных кислот [28, 29, 30] (рис. 2).

Секреторная PLA2-IIA также гидролизует внеклеточные везикулы (EV) тромбоцитов, с выделением тромбоксансинтазы, гистамина, 12-липоксигеназы, циклооксигеназы и воспалительных эйкозаноидов [18, 27]. Секреторные sPLA2 также гидролизуют альвеолярный сурфактант и фосфолипиды бактерий. При этом активность и экспрессия sPLA2 регулируются фактором некроза опухолей- α (TNF α), интерлейкином-1 (IL-1), стероидами, поверхностно-активным бел-

ком А (SP-A), секреторным белком клеток Clara (CCSP) (рис. 3) [31].

Цитозольная cPLA2 активируется в результате фосфорилирования по Ser505 MAPK в присутствии ионов кальция, что способствует ее перемещению к плазматической мембране для гидролиза фосфолипидов. Кроме того, фосфорилирование cPLA2 наблюдается при взаимодействии лигандов с серотониновым (5-HT₂), глутаматным (mGLUR1), рецепторами интерферонов- α , - γ (IFN α , IFN γ), основного фактора роста фибробластов (bFGF) и фосфолипазы А2 М-типа (PLA2RM) [19]. PLA2RM является односубъединичным трансмембранным гликопротеином I типа с молекулярной массой 180 кДа, который контролирует внеклеточную концентрацию sPLA2 и активирует p38MAPK [32]. Образованная в результате шеддинга, растворимая форма PLA2RM может служить эндогенным ингибитором sPLA2 [33]. Установлено, что через взаимодействие cPLA2- α с гепарансульфатными протеогликанами (HSPG) наблюдается активация каскада АК с образованием PGE₂, эйкозаноидов и простаноидов [19]. Также HSPG участвуют в интернализации hGPII посредством эндоцитоза и ее транспорте в везикулах в перинуклеарную область для активации cPLA2- α [19]. Интересно, что sPLA2 также связывается с интегринами $\alpha\beta$ 3, α 4 β 1 и α 5 β 1 на клеточной мембране моноцитов U937 индуцирует их пролиферацию через активацию ERK_{1/2} каскада [34]. Получены доказательства активации каскада АК и воспаления в результате связывания sPLA2 с виментином –

белком промежуточных филламентов III типа в ревматоидных синовиоцитах [6].

1.3. Изоформы sPLA2 и их биологическое значение

Биологическое значение PLA2 заключается в переваривании и метаболизме фосфолипидов, защите организма хозяина от бактерицидного действия микроорганизмов, образовании из АК биологически активных медиаторов и внутриклеточном сигналинге. С одной стороны, PLA2 может гидролизовать фосфолипиды апоптотических клеток, участвуя в очистке организма [36]. Кроме того, секреторные PLA2 в концентрации 0,5 мкг/мл индуцируют в течение 20 мин липолиз анионных фосфолипидов мембран 99% грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*), обеспечивая защиту мембран клеток человека, состоящих из цвиттерионных фосфолипидов [20]. С другой стороны, липолиз sPLA2-ПА клеточных мембран повреждает ткани и способствует дисфункции органов. При этом из поврежденных клеток в межклеточное пространство и кровь высвобождаются митохондрии и митохондриальная (мтДНК) [5, 37]. При гидролизе фосфолипидов митохондриаль-

ной мембраны образуются АК и ее метаболиты, которые способствуют активации лейкоцитов с секрецией ими воспалительных интерлейкинов и хемокинов. Поврежденные митохондрии, мтДНК представляют собой сильные антигены, которые интернализуются активированными макрофагами, нейтрофилами с выделением воспалительных медиаторов [5, 38, 39].

Каждая изоформа sPLA2 обладает уникальной субстратной специфичностью, локализацией в клетках и тканях и участвует в определенных физиологических и патологических процессах (рис. 4) [40].

Например, sPLA2 группы II (IIA, IIC, IID, IIE, IIF) имеют высокую аффинность к фосфатидилглицерину (PG), фосфатидилсерину и фосфатидилэтаноламину (PE) клеточных мембран, тогда как слабее связываются с фосфатидилхолином (PC). Повышенные уровни sPLA2 группы IIA наблюдаются при воспалении, сепсисе, бактериальных инфекциях, ARDS, атеросклерозе, раке и травмах [8, 27, 41]. Секреторная PLA2 группа V (sPLA2-V, gVPLA2 или PLA2G5) обладает высокой аффинностью к PS и сурфактанту легких, участвуя в метаболических процессах при ожире-

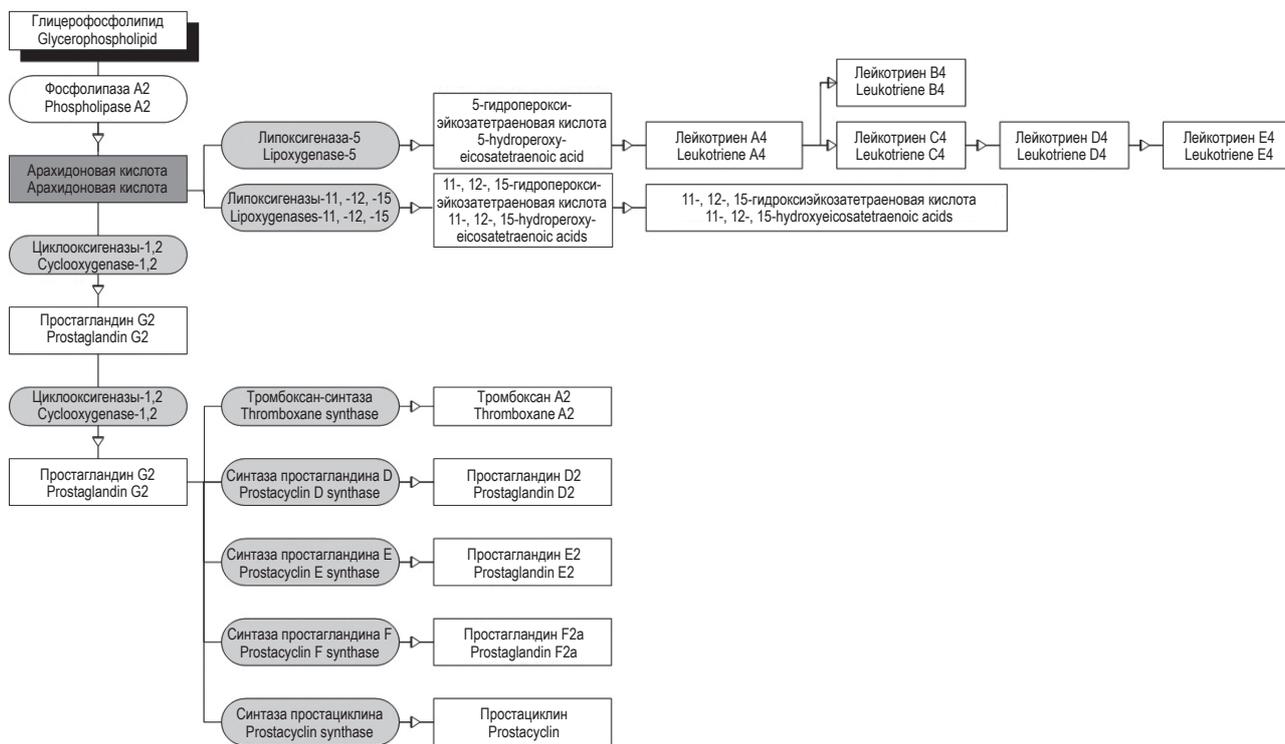


Рисунок 2. Субстраты и ферменты, участвующие в каскаде арахидоновой кислоты, образуемой при гидролизе PLA2 фосфолипидов

Примечание. Эллипсы – ферменты, прямоугольники – субстраты и продукты. PG – простагландины (D, E, F, G, H), COX – циклооксигеназы (1, 2), LT – лейкотриены (A4, B4, C4, D4, E4), 5-LOX – 5-липоксигеназа [19].

Figure 2. Substrates and enzymes involved in the arachidonic acid cascade formed during the hydrolysis of PLA2 phospholipids
Note. Ellipses are enzymes, rectangles are substrates and products. PG, prostaglandins (D, E, F, G, H); COX, cyclooxygenases (1, 2); LT, leukotrienes (A4, B4, C4, D4, E4); 5-LOX, 5-lipoxygenase [19].

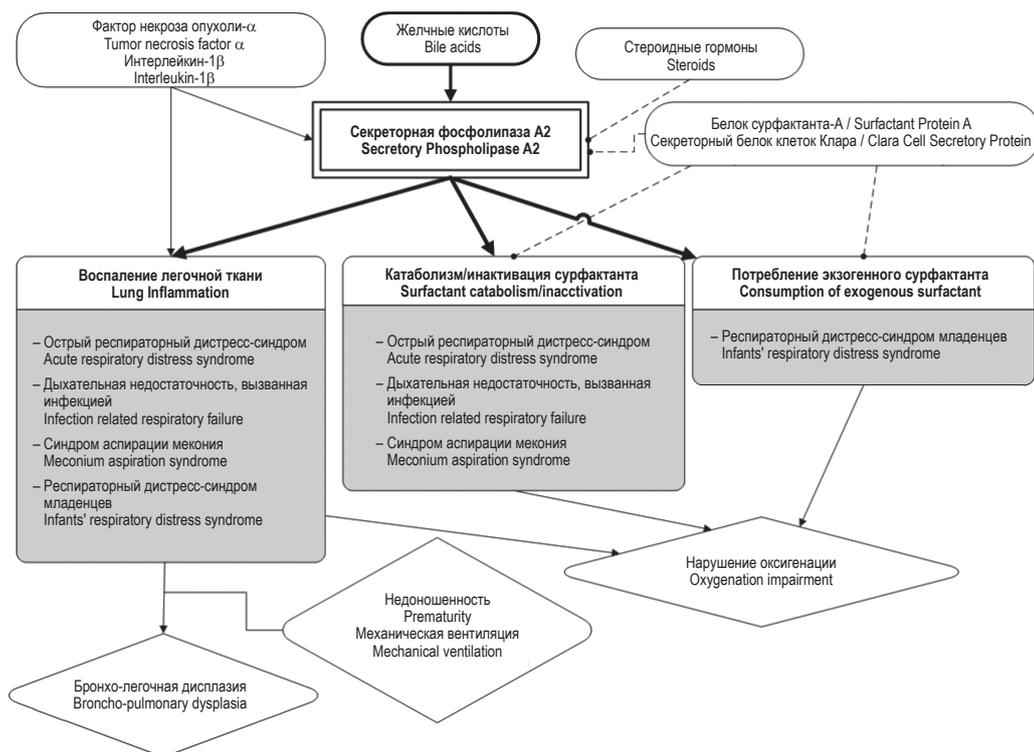


Рисунок 3. Факторы регуляции sPLA2 и ее роль в патогенезе заболеваний легких [31]

Примечание. ARDS (ОРДС) – острый респираторный дистресс-синдром, BPD (БЛД) – бронхо-легочная дисплазия, iRDS – респираторный дистресс-синдром младенцев, IRRF – дыхательная недостаточность, связанная с инфекцией, MAS – синдром аспирации мекония, sPLA2 – секреторная фосфолипаза A2, CCSP – секреторный белок клеток клара, IL-1β – интерлейкин-1β, SP-A – поверхностно-активный белок-A, TNFα – фактор некроза опухоли-α; MB: механическая вентиляция.

Figure 3. Regulatory factors of sPLA2 and its role in the pathogenesis of lung diseases [31]

Note. ARDS, acute respiratory distress syndrome; BPD, broncho-pulmonary dysplasia; iRDS, infants' respiratory distress syndrome; IRRF, infection related respiratory failure; MAS, meconium aspiration syndrome; sPLA2, secretory phospholipase A2; CCSP, clara cell secretory protein; IL-1β, interleukine-1β; SP-A, surfactant protein-A; TNFα, tumor necrosis factor-α; MV, mechanical ventilation.

нии и остром повреждении легких (рис. 3, 4) [42]. sPLA2-V активирует экспрессию молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) на эпителиальных клетках легких, усиливая к ним адгезию нейтрофилов и продукцию воспалительных цитокинов через активацию MAPK/ERK сигнального каскада [43, 44]. Фосфолипаза sPLA2 группы X (sPLA2-X, gXPLA2, PLA2G10, GX-sPLA2) синтезируется как зимоген и проявляет высокое сродство к PC сурфактанта легких, участвуя в повреждении эпителия альвеол дыхательных путей и развитии воспалительной реакции, лежащей в основе астмы (рис. 3, 4) [7]. Следовательно, изоформы II, III, V, X sPLA2 могут рассматриваться в качестве специфических биомаркеров сепсиса, бактериальных инфекций, ожирения, ARDS, астмы и других заболеваний [16, 28, 45].

2. Прогностическое значение sPLA2 при патологических процессах и состояниях

2.1. sPLA2 в воспалении при сердечно-сосудистых заболеваниях

Известно, что воспаление является этиологическим фактором риска развития сердечно-со-

судистых заболеваний [46]. Повышенные до 1000 раз уровни sPLA2-IIA в сыворотке при воспалительных процессах в течение первых нескольких дней указывают на участие этого фермента в патогенезе острой фазы сосудистого воспаления и связанных с ним коронарных событий при CAD и остром коронарном синдроме (ACS) [47]. Например, в работе Li J. и соавт. [47] изучены уровни Lp-PLA2 и липидов в крови у 167 пациентов с нестабильной стенокардией (UA) и 67 лиц с инфарктом миокарда с подъемом ST сегмента (STEMI) в течение 6 ч с момента появления симптомов. Контролем служили 184 пациента с (CAD и ACS). Авторы обнаружили значительно повышенные уровни активности Lp-PLA2 (> 306,4 Ед/л) у пациентов с STEMI и UA по сравнению с группой CAD. У пациентов с ACS чувствительность и специфичность Lp-PLA2 составили, соответственно, 67% и 69% при площади под кривой 0,719. При этом активность Lp-PLA2 коррелировала с концентрацией липопротеинов низкой плотности (LDL-C) [47]. Гидролиз LDL sPLA2 приводит к образованию проатерогенных

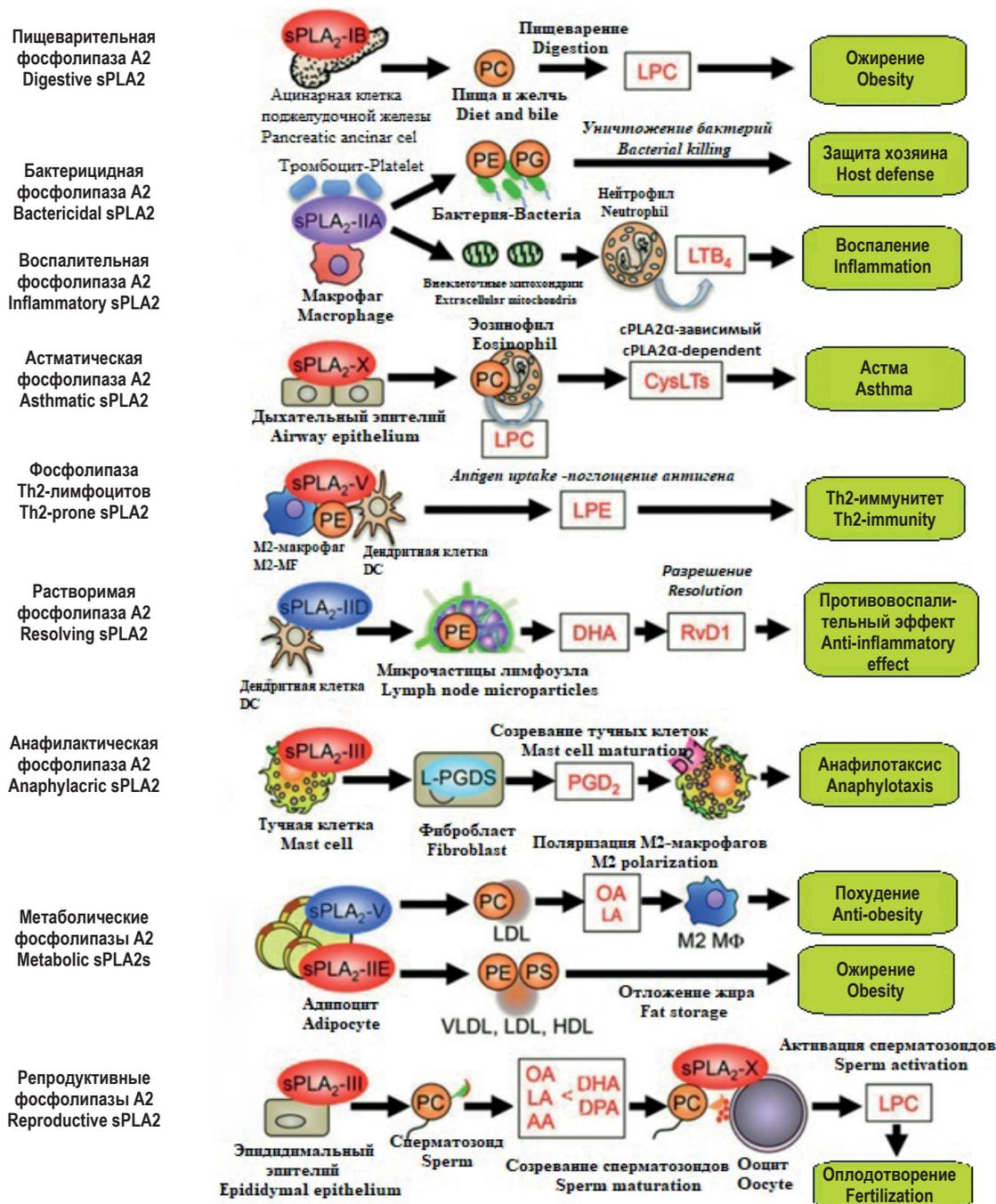


Рисунок 4. Типы секреторной sPLA2 и их функции [40]

Примечание. sPLA2 – секреторная фосфолипаза A2, PC – фосфотидилхолин, LPC – лизофосфатидилхолин, PE – фосфотидиэтаноамин, PG – фосфатидилглицерин, LTB₄ – лейкотриен B₄, CysLTs – цитотоксические Т-лимфоциты, LPE – лизофосфотидиэтаноамин, DHA – докозагексаеновая кислота, DPA – докозапентаеновая кислота, RvD1 – резолвин D1, L-PGDS – простагландин-D-синтаза липокаллинового типа, PGD₂ – простагландин D₂, PS – фосфотидилсерин, M2 МФ – макрофаг M2, LDL – липопротеины низкой плотности, HDL – липопротеины высокой плотности, VLDL – липопротеины очень низкой плотности, OA – олеиновая кислота, LA – линолевая кислота, AA – арахидоновая кислота.

Figure 4. Types of secretory sPLA2 and their functions [40]

Note. sPLA2, secretory phospholipase A2; PC, phosphatidylcholine, LPC, lysophosphatidylcholine; PE, phosphatidylethanoamine; PG, phosphatidylglycerin; LTB₄, leukotriene B₄; CysLTs, cytotoxic T-lymphocytes; LPE, lysophosphatidylethanoamine; DHA, docosahexaenoic acid; DPA, docosapentaenoic acid; RvD1, resolvin D1; L-PGDS, prostaglandin-D-lipo-calin type synthase; PGD₂, prostaglandin D₂; PS, phosphatidylserine; M2 MF, macrophage M2; LDL, low density lipoproteins; HDL, high density lipoproteins; VLDL, very low density lipoproteins; OA, oleic acid; LA, linoleic acid; AA, arachidonic acid.

липопротеинов очень низкой плотности (VLDL) и активации макрофагов, секретирующие воспалительные цитокины [3].

В другом исследовании, проведенном на 1056 пациентах с АМІ, UA, стабильной стенокардией (SA) и группе контроля (без CAD), изучены уровни LP-PLA2 в зависимости от количества пораженных коронарных ветвей. Установлено, что уровень LP-PLA2 был выше ($p < 0,001$) у пациентов со стенозом одного сосуда (230,95, 115,69–406,35 нг/мл) и двух коронарных ветвей (289,24, 132,11–430,21 нг/мл), чем в контрольной группе (172,83, 92,35–296,42 нг/мл). Также уровни LP-PLA2 у пациентов с АМІ (311,45, 85,24–412,35 нг/мл) и UA (263,95, 172,32–396,45 нг/мл) были статистически значимо ($p < 0,001$) выше по сравнению с группами SA (193,84, 102,35–372,35 нг/мл) и контролем. Чувствительность и специфичность LP-PLA2 для выявления CAD составили 75,6% и 67,3% соответственно, а тяжести стеноза коронарных артерий – 53,0% и 80,3%. Авторы делают вывод, что активность LP-PLA2 положительно коррелирует с тяжестью CAD [48]. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании JUPITER (NCT00239681) изучен уровень sPLA2-IIA в плазме крови у 17 802 здоровых мужчин (старше 50 лет) и женщин (старше 60 лет) с холестерином ЛПНП < 130 мг/сут и hsCRP (≥ 2 мг/л) с предрасположенностью к риску сердечно-сосудистых событий и хроническим воспалением при применении розувастатина в дозе 20 мг/сут в течение 1 года. За время наблюдения произошло 313 эпизодов сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования показывают, что уровень sPLA2-IIA (3,81, 75% перцентиль: 2,49–6,03 нг/мл) коррелирует с повышенным риском OR = 1,22 (95% CI 1,08–1,38; $p = 0,002$) сердечно-сосудистых заболеваний. Аллель С полиморфизма rs11573156 (с.-180С $>$ Т) гена PLA2G2A был ассоциирован с повышенным уровнем sPLA2-II 2,79 (1,97–4,01 нг/мл для CC генотипа) и 7,38 (5,38–10,19 нг/мл для GG генотипа) и имел тенденцию (OR = 1,11; 95% CI 0,89–1,38; $p = 0,34$) к высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний [49]. Также установлена положительная корреляция sPLA2-IIA с уровнями глюкозы, подтверждающая связь энзима с системным воспалением [18].

2.2. sPLA2 при атеросклерозе

Ранние иммуногистохимические исследования установили, что PLA2 экспрессируется в атеросклеротических бляшках [50]. Последние данные указывают на проатерогенную роль различных изоформ sPLA2 (lp-PLA2) [3]. Окисление и последующий гидролиз LDL с помощью активных форм кислорода и lp-PLA2 способствуют

ет истощению фосфолипидов и образованию проатерогенных частиц в результате активации гладкомышечных клеток и секреции ими хемоаттрактантного белка-1 моноцитов [51, 52]. В исследовании Sun C.Q. и соавт. изучена зависимость между атеросклерозом и уровнем sPLA2-IIA у 136 пациентов с метаболическим синдромом (MetS) и 120 лиц контрольной группы. У пациентов с MetS уровень (7,83 \pm 2,58 нг/мл, $p = 0,008$), активность sPLA2-IIA (31,21 \pm 7,00 ед/мл, $p = 0,002$) и толщина интимы-медии сонной артерии (сІМТ 0,87 \pm 0,17 мм, $p = 0,013$) были выше, чем эти параметры в контрольной группе (4,69 \pm 2,40 нг/мл, 22,49 \pm 10,37 ед/мл, 0,61 \pm 0,25 мм). Концентрация и активность sPLA2-IIA положительно коррелировали с уровнями молекулы межклеточной адгезии-1 ICAM-1 ($r = 0,308$, $r = 0,282$, $p = 0,011$, $p = 0,02$), молекулы сосудистой адгезии-1 VCAM-1 ($r = 0,430$, $r = 0,288$, $p < 0,001$, $p = 0,017$), E-селектина ($r = 0,374$, $r = 0,337$, $p = 0,002$, $p = 0,005$) и P-селектина ($r = 0,259$, $r = 0,403$, $p = 0,033$, $p < 0,001$), глюкозы в крови натощак ($r = 0,190$, $r = 0,181$, $p = 0,031$, $p = 0,042$) и окружностью талии ($r = 0,184$, $r = 0,219$ см, $p = 0,037$, $p = 0,017$) у пациентов с MetS. Многофакторный регрессионный анализ показал, что уровень (OR = 1,176, 95% CI: 1,118–1,235, $p = 0,003$) и активность sPLA2-IIA (OR = 1,142, 95% CI: 1,098–1,178, $p = 0,004$) были независимыми факторами риска развития атеросклероза у пациентов с MetS. Это исследование демонстрирует зависимость между повышенным уровнем sPLA2-IIA и атеросклерозом у пациентов с MetS [53].

Следовательно, эти клинические результаты показывают, что sPLA2-IIA может служить прогностическим маркером и потенциальной терапевтической мишенью при атеросклерозе [19].

2.3. sPLA2 при остром воспалительном повреждении легких (ALI) и остром респираторном дистресс-синдроме

Исследования 1980-х и 90-х годов идентифицировали sPLA2-IIA в качестве маркера и медиатора ALI и ARDS [54]. В результате прямого повреждения альвеол и сурфактанта легких при бактериальной (например, *S. aureus*, *Strep. pneumoniae*), вирусной (например, SARS-CoV-2, грипп) инфекциях, кислотной аспирацией или механическим растяжением развивается неконтролируемое нейтрофильное воспаление с отеком при котором эндотоксины (липополисахарид бактерий) и цитокины (TNF α) стимулируют экспрессию sPLA2-IIA в CD11⁺ альвеолярных макрофагах, эпителиоцитах и дендритных клетках [16, 41, 55]. Клинические исследования подтвердили повышенную экспрессию мРНК sPLA2-IIA в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, внеклеточных везикулах (в 1,72 раза) и плазме у паци-

ентов с ARDS по сравнению с контролем [20, 57]. При этом уровень sPLA2-IIA в жидкости бронхоальвеолярного лаважа коррелировал с тяжестью ARDS [57]. Помимо sPLA2-IIA, в патогенезе ALI и ARDS установлена роль sPLA2-V [43]. Эта изоформа экспрессируется в эпителиальных клетках легких и активированных нейтрофилах при пневмонии, вызванной *S. aureus* (MRSA) [58]. Активация sPLA2-V индуцирует образование стрессовых волокон в результате перестройки F-актина цитоскелета и разрушение контактов между эпителиальными клетками альвеол [59]. Также sPLA2-V взаимодействуя с интегринами или рецептором PLAR1 активирует высвобождение из нейтрофилов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), разрушающего эндотелиальный барьер [60]. Интересно, что активности sPLA2-IIA, sPLA2-IIIV, sPLA2-IIIX были повышены (430, 253-600 против 149, 61-387 IU/мл, $p = 0,01$) в бронхолегочном лаваже у 24 младенцев с ARDS по сравнению с контрольной группой из 14 детей. Авторами установлены статистически значимые корреляции между активностью sPLA2 и свободными жирными кислотами ($\rho = 0,823$, $p < 0,001$), поверхностным натяжением легких ($\rho = 0,55$, $p < 0,028$), продолжительностью их вентиляции ($\rho = 0,53$, $p = 0,002$), получением кислородной терапии ($\rho = 0,54$, $p = 0,001$) и длительностью пребывания в отделении интенсивной терапии ($\rho = 0,54$, $p = 0,001$) [61]. С другой стороны, ингибирование sPLA2-IIA ослабляет защиту организма при бактериальных инфекциях, что может способствовать обострению ALI [16]. Детальное изучение механизмов sPLA2 в патогенезе ALI и ARDS будет способствовать разработке препаратов для терапии этих заболеваний.

2.4. sPLA2 в развитии воспаления при аутоиммунных заболеваниях

2.4.1. Ревматоидный артрит

Уровни sPLA2 в синовиальной жидкости при хронических воспалительных состояниях, таких как ревматоидный артрит (РА) могут достигать нескольких микрограммов на миллилитр [39]. Фосфолипаза sPLA2 может служить биомаркером при РА, поскольку ее концентрации в сыворотке и тканях пропорционально повышаются с тяжестью заболевания [62]. Например, в срезах суставной ткани пациентов с РА с помощью иммуногистохимии установлена экспрессия 6 изоформ sPLA2-IIA, sPLA2-IIID, sPLA2-IIIE, sPLA2-IIIF, sPLA2-V и sPLA2-X. Причем sPLA2-IIA, sPLA2-X присутствовали в синовиоцитах и хондроцитах, sPLA2-IIID – в лимфатических фолликулах и эндотелии капилляров, sPLA2-IIIE – в гладкомышечных клетках сосудов и sPLA2-V – в интерстициальных фибробластах. Причем экспрессия sPLA2-IIA и sPLA2-V в синовиоцитах человека

могла быть индуцирована интерлейкином-1. Тогда как уровни экспрессии изоформ sPLA2-II коррелировали с тяжестью РА [63]. Однако в другом исследовании показано, что sPLA2 также экспрессируется в синовиальной жидкости пациентов с РА, причем sPLA2-IIA оказывает провоспалительное действие, а sPLA2-V обладает противовоспалительным эффектом за счет активации синтеза лейкотриенов и стимуляции ими клиренса иммунных комплексов. Следовательно, sPLA2-V может рассматриваться в качестве потенциального терапевтического средства при иммунных воспалительных заболеваниях [64]. В исследовании Sommerfelt R.M. и соавт. [65] установлено, что изоформы iPLA2, cPLA2 и толл-подобные рецепторы (TLR1-7) экспрессируются в синовиоцитах при РА. При этом активация TLR1/2 и TLR2/6 индуцировала фосфорилирование cPLA2 α и образование АК, PGE2, IL-6, IL-8 и COX2.

2.4.2. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких

Massimo Triggiani и коллегами из Неаполитанского университета им. Федерико II (Неаполь, Италия) установлено, что анти-IgE-антитела стимулируют секрецию sPLA2-IB, sPLA2-IIA, sPLA2-IIID, sPLA2-IIIE, sPLA2-IIIF, sPLA2-IIII, sPLA2-V, sPLA2-X, sPLA2-XIIA и sPLA2-XIIB при дегрануляции тучных клеток легких человека на ранней стадии аллергической реакции [66]. Кроме того, PLA2V активирует эозинофилы астматиков, в которых наблюдается фосфорилирование cPLA2 α и секреция АК, лейкотриена C4 (LTC4), простагландина E2 (PGE2) и эйкозаноидов, индуцирующих сужение бронхов, проницаемость сосудов, рекрутирование и активацию дендритных клеток, Т-лимфоцитов, и нейтрофилов [67]. Активированные LTC4 иммунные клетки секретуют воспалительные цитокины (IL-1 β , IL-2, IL-4) и хемокины, усиливающие повреждение легочного сурфактанта [68]. Напротив, у пациентов с полиморфизмами rs121434634 (Ser111Pro), rs121434635 (Arg485His), rs2307198 (Lys651Arg) в гене PLA2G4A, кодирующим cPLA2 α , наблюдается значительное снижение концентрации эйкозаноидов [69]. В зависимости от взаимодействия PGE2 с одним из 4 типов рецепторов (EP1, EP2, EP3 и EP4), он может стимулировать как дилатацию бронхов, так и оказывать провоспалительные эффекты [70]. Однако АК может служить субстратом для резольвинов и липоксинов (LX), которые ингибируют миграцию и хемотаксис нейтрофилов, дегрануляцию тучных клеток, окислительный взрыв в эозинофилах и секрецию цитокинов эпителиальными клетками бронхов [71]. При этом концентрация резольвина D (RvD) у 60 пациентов с тяжелой реф-

рактерной астмой была ниже ($77,1 \pm 0,86$ пг/мл, $p < 0,0001$), чем в группе здоровых добровольцев ($132,1 \pm 2,56$ пг/мл) [72]. Помимо sPLA2-IIA, в эпителии дыхательных путей и образцах бронхолегочного лаважа наблюдается повышение экспрессии и активности sPLA2X. Причем sPLA2X участвует в выработке провоспалительных цистеиниллейкотриенов (cysLT), PGE2 и коррелирует функцией легких, рекрутированием нейтрофилов и поляризации M2-фенотипа макрофагов у астматиков [68, 73]. При астме, как при других заболеваниях легких, sPLA2-IIA и sPLA2-X гидролизуют фосфатидилхолин – основной компонент сурфактанта с образованием лизофосфолипидов и свободных жирных кислот, которые закупоривают малые дыхательные пути при астме [68]. Группы VII и VIII PLA2 (фактор активации тромбоцитов PAF-AH) проявляют провоспалительные и противовоспалительные свойства. Причем низкий уровень PAF-AH коррелирует с тяжестью астмы [74]. Активность Lp-PLA2 в крови была выше ($224, 191-261$ нмоль/мин/мл, $p = 0,006$) у 101 пациента с легкой или средней формой астмы по сравнению с 63 пациентами с тяжелой формой астмы ($203, 181-229$ нмоль/мин/мл), т. е. отрицательно коррелирует с тяжестью заболевания ($\beta = -0,15, -0,23 -0,07$, $p = 0,001$). Напротив, активность Lp-PLA2 положительно коррелирует с уровнями глюкозы ($\beta = 0,1$), триглицеридов ($\beta = 0,11$) и LDL ($\beta = 0,1$), и отрицательно коррелирует с уровнями TNF α ($\beta = -0,27$), протромбина ($\beta = -0,16$), фибриногена ($\beta = -0,12$), CRP ($\beta = -0,1$) [75].

В патогенезе COPD участвуют альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки и лимфоциты [76]. Активированные макрофаги секретируют sPLA2-IIA, sPLA2-IIID, sPLA2-IIIE, sPLA2-IIIF, sPLA2-V, sPLA2-X и sPLA2-XIIA, а также sPLA2-IVA, iPLA2-VIA [68, 77]. Нейтрофилы содержат sPLA2X в азурофильных и sPLA2-V, sPLA2-X в специфических гранулах [68]. Следовательно, активность sPLA2-V, sPLA2-X в бронхолегочном лаваже пациентов с COPD в 3-5 раз выше, чем у лиц контрольной группы [78]. При длительной легочной гипертензии – одном из осложнений COPD, повышенные уровни LP-PLA2 ($429,1$ против $256,3$ пг/мл в контроле) сочетаются с дисфункцией эндотелия [79]. В недавнем исследовании, проведенном на 92 пациентах с COPD и 16 здоровых курильщиков, установлено, что уровень Lp-PLA2 в сыворотке крови повышается в зависимости от глобального среднего значения стадии COPD (GOLD), а также отрицательно коррелирует с индексом первой секунды форсированного выдоха/полной форсированной жизненной емкости легких (FEV1/FVC. $r = -0,528$, $p < 0,001$), тестом с 6-мин ходьбой (6MWT,

$r = -0,578$, $p = 0,002$), индексами массы тела (BMI, $r = -0,312$, $p = 0,002$) и обезжиренной массы (FFMI, $r = -0,336$, $p = 0,002$) и положительно коррелирует с оценочными тестами на COPD (CAT, $r = 0,339$, $p < 0,001$) и тестом модифицированного Британского совета медицинских исследований (mMRC, $r = 0,339$, $p < 0,001$) (рис. 5). Пороговое значение уровня Lp-PLA2 составило $133,7$ нг/мл. Чувствительность и специфичность для прогнозирования плохого 6MWD на основе порогового значения уровня Lp-PLA2 составляли $88,57\%$ и $61,40\%$ соответственно. Прогностическая эффективность Lp-PLA2 для оценки толерантности к физической нагрузке составила $79,6\%$ (площадь под кривой AUC: $0,796$) и в производной модели номограммы (AUC $0,884$). Авторы делают вывод, что Lp-PLA2 является специфическим биомаркером для оценки толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с COPD в клинической практике [80].

2.5. Роль sPLA2 при бактериальных инфекциях

Помимо провоспалительной активности sPLA2-IIA проявляет бактерицидное действие против грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* групп A и B (GAS, GBS), *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*) бактерий, обеспечивая врожденный барьерный механизм защиты от вторжения инфекций [27, 81, 82, 83, 84, 85]. При тяжелых острых бактериальных инфекциях концентрация sPLA2-IIA повышается до 500 раз в плазме крови ($250-500$ нг/мл) у пациентов по сравнению здоровыми людьми ($1-3$ нг/мл) [86]. Индукторами увеличения концентрации sPLA2-IIA при бактериальных инфекциях выступают липополисахарид (LPS) грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, ExoS токсин *Pseudomonas aeruginosa*, флагеллин, ДНК бактерий, а также TNF α , IL-1 β , IL-6 [16, 35]. PLA2-IIA в течение 2 ч лизирует 90% *S. aureus* и 99% *Listeria monocytogenes* в сыворотке пациентов. Даже при физиологических концентрациях PLA2-IIA уничтожает 90% *L. monocytogenes*, но не проявляет бактерицидной активности в отношении *S. aureus* и *E. coli* [86].

2.5.1. Механизмы селективного действия sPLA2 в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий

Считается, что различия в структуре клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий являются основным фактором их чувствительности к sPLA2-IIA. Фермент, обладающий сильно положительным зарядом, присоединяется к отрицательно заряженной бактериальной стенке, содержащей тейхоевые кислоты (WTA), за счет электростатических взаимодействий (рис. 6).

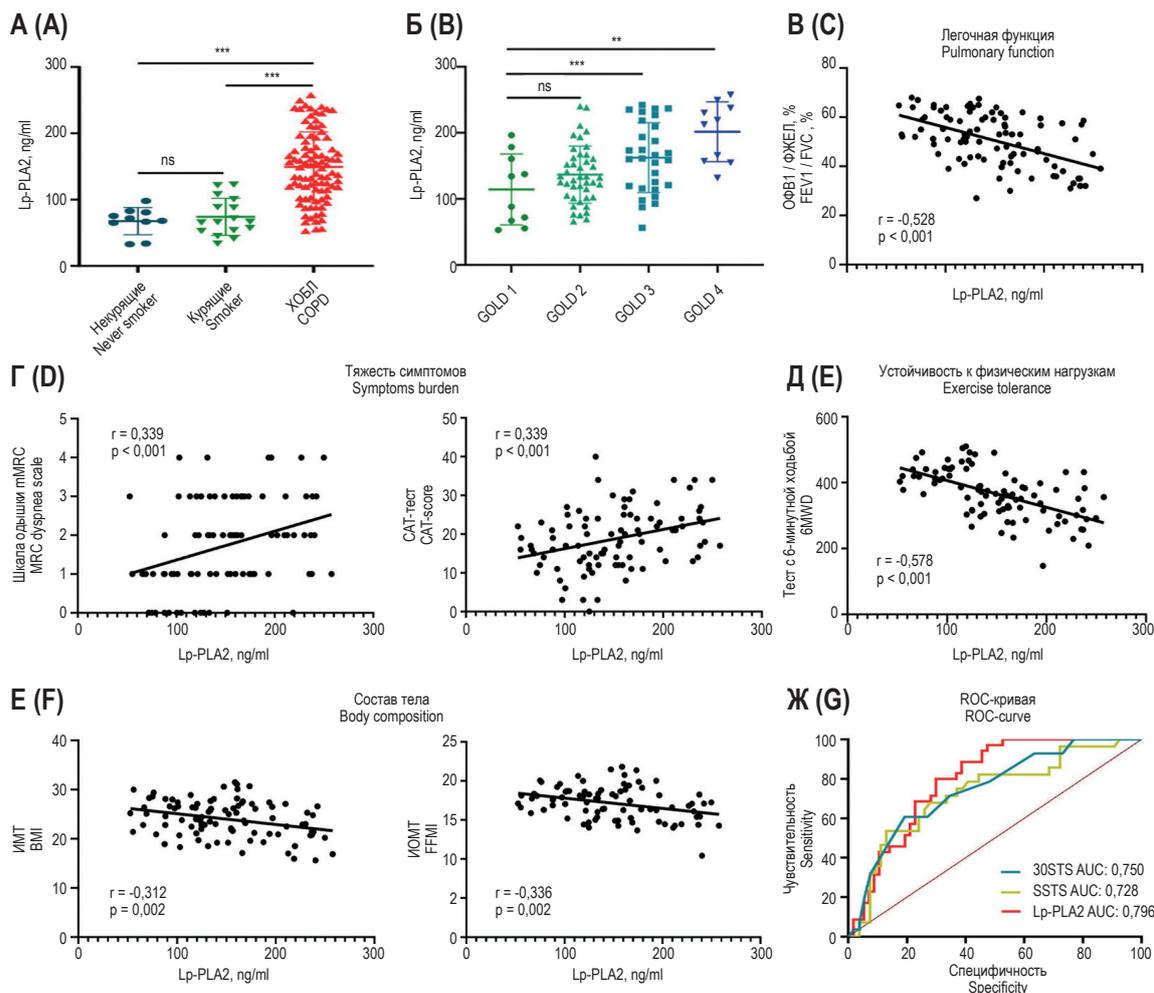


Рисунок 5. Корреляции уровня Lp-PLA2 с клиническими показателями у пациентов с COPD

Примечание. А – уровень Lp-PLA2 в сыворотке крови у пациентов с COPD. Б – повышение уровня Lp-PLA2 в зависимости от стадии GOLD. В – уровень Lp-PLA2 отрицательно коррелирует с индексом FEV1/FVC. Г – уровень Lp-PLA2 положительно коррелирует с оценками mMRC и CAT. Д – уровень Lp-PLA2 отрицательно коррелирует с BMI и FFMI. Е – уровень Lp-PLA2 отрицательно коррелирует с 6MWD. Ж – анализ кривой ROC-уровня Lp-PLA2, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ [80]. Pulmonary function – легочная функция, exercise tolerance – устойчивость к физическим нагрузкам, Symptom burden – бремя симптомов, body composition – состав тела

Figure 5. Correlations of Lp-PLA2 level with clinical parameters in patients with COPD

Note. (A) Serum Lp-PLA2 levels in patients with COPD. (B) increase in Lp-PLA2 level depending on the GOLD stage. (C) Lp-PLA2 level is negatively correlated with FEV1/FVC index. (D) Lp-PLA2 level positively correlates with mMRC and CAT scores. (E) Lp-PLA2 level is negatively correlated with BMI and FFMI. (F) Lp-PLA2 level is negatively correlated with 6MWD. (G) Analysis of the ROC curve of the Lp-PLA2 level; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ [80].

Связавшись с WTA, sPLA2-IIA вытесняет связанные с ней ранее автолизины с образованием «пузыря» тейхоевых кислот (WTA), что обеспечивает прохождение sPLA2-IIA через клеточную стенку в результате деградации автолизинами пептидогликана [87].

Такие бактерии, как *S. aureus* могут модифицировать или восстанавливать фосфолипиды своих мембран, гидролизованных sPLA2-IIA, изменяя их поверхностный заряд за счет экспрессии положительно заряженных компонентов (например D-аланина), посредством кодируемого опероном dltABCD механизма, уменьшающего электростатическое взаимодействие. По этой

причине, мутант *S. aureus* dltA в 100 раз чувствительнее к бактерицидному действию sPLA2-IIA, чем D-аланин-содержащий родительский штамм [88]. *Strep. pyogenes*, экспрессируя ферменты сортазу А и транспептидазу, участвующие в закреплении LPXTG белков в клеточной стенке, проявляют устойчивость более чем в 30 раз к воздействию sPLA2-IIA, чем штаммы, лишённые LPXTG протеинов [89]. В другом исследовании с помощью секвенирования транспозонов у GAS и GBS идентифицированы гены чувствительности (dltA и lytR) и гены-устойчивости (gacH и gacI) к sPLA2-IIA. Мутанты GAS потеря по гену gacI, лишённые боковой цепи N-ацетилглюкозамина

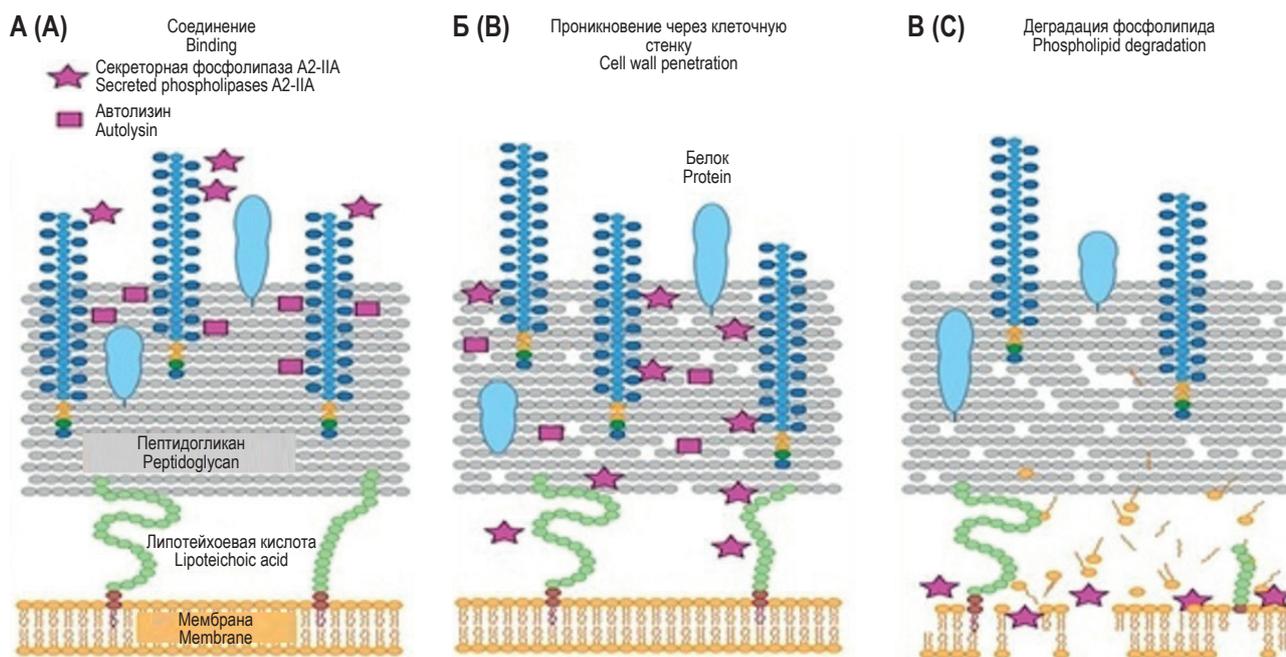


Рисунок 6. Механизм действия sPLA2-IIA против грамположительных бактерий [16]

Примечание. А – Binding – связывание: Autolysin – автолизин, Peptidoglycan – пептидогликан, LTA (WTA) – липотейхоевая кислота, Membrane – мембрана. Б – Cell wall penetration – проникновение через клеточную стенку, Protein – белок. В – Phospholipid degradation – деградация фосфолипида.

Figure 6. Mechanism of action of sPLA2-IIA against Gram-positive bacteria [16]

Note. (A) Binding, (B) Cell wall penetration, (C) Phospholipid degradation.

(GlcNAc) проявляют резистентность в 10 раз к sPLA2-IIA, чем штамм GAS 5448 дикого типа. Также мутанты GBS, лишённые углеводов Ланцефильда, обладают устойчивостью к бактерицидному действию sPLA2-IIA [82]. Кроме того, *B. anthracis* могут защищать себя от литического действия sPLA2-IIA путем выделения edema токсинов (ET), повышающих внутриклеточные уровни циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который ингибирует экспрессию sPLA2-IIA в клетках хозяина [90]. По вышеописанным причинам, в целом грамотрицательные бактерии являются более устойчивыми к активности sPLA2-IIA, чем грамположительные. Однако sPLA2-IIA может лизировать грамотрицательных бактерий в сочетании с мембраноатакующим комплексом комплемента [16].

Устойчивость грамотрицательных бактерий к sPLA2-IIA обеспечивает им преимущество в выживании по сравнению с грамположительными патогенами при их совместной колонизации и способствует дисбиозу [91]. Например, на ранних стадиях дыхательные пути у пациентов с муковисцидозом (CF) колонизируются *S. aureus*, на более поздних стадиях преобладает *P. aeruginosa* [92]. Этот патоген индуцирует секрецию sPLA2-IIA альвеолярными макрофагами, нейтрофилами и эпителиоцитами легких, что обеспечивает эли-

минацию *S. aureus* и сдвиг инфекции в сторону *P. aeruginosa* (рис. 7). [16, 91].

Следует отметить, что sPLA2-IIA может с одинаковой эффективностью лизировать как антибиотикоустойчивые, так и чувствительные штаммы патогенов. Следовательно, sPLA2-IIA может рассматриваться в качестве потенциального средства для борьбы с антибиотикоустойчивыми бактериями [16]. Идентификация sPLA2-устойчивых микроорганизмов и изучение механизмов резистентности к sPLA2 может представлять стратегию борьбы с антибиотикоустойчивыми бактериями [93].

2.5.2. Диагностическая значимость sPLA2-IIA при сепсисе и бактериальных инфекциях

Tan T.L. и соавт. [94] проведено проспективное когортное исследование по оценке диагностической значимости sPLA2-IIA у 151 пациента с бактериальной инфекцией (*E. coli*, *S. aureus*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa*, *Candida spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides spp.*, *Morganella morganii*, *Mycoplasma tuberculosis*, *Strep. Viridans*, *Burkholderia pseudomallei*, *Chlamydia Pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Scytalidium spp.*), поступившего в отделение неотложной помощи в национального университета Малайзии. Эффективность sPLA2-IIA сравнивали по чувствительности, специфичности и расчету площади под кривой

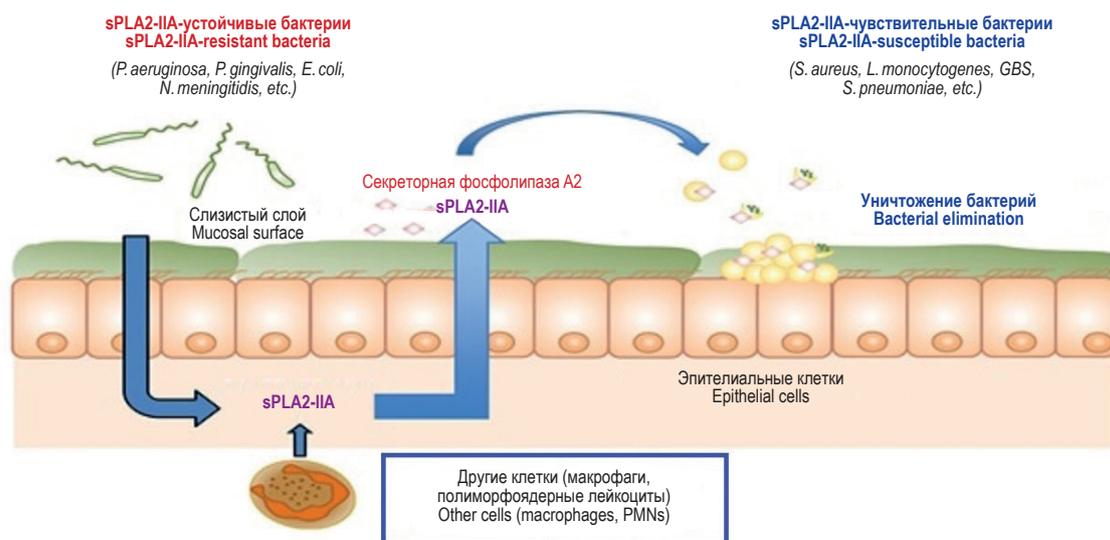


Рисунок 7. Индуцируемая бактериями sPLA2-IIA лизирует бактерии-конкуренты [16]

Примечание. sPLA2-IIA – секреторная фосфолипаза А2-IIА, PMNs – полиморфоядерные лейкоциты.

Figure 7. Bacterially induced sPLA2-IIA lyses competing bacteria [16]

Note. sPLA2-IIA, secretory phospholipase A2-IIA; PMNs, polymorphonuclear leukocytes.

с соответствующими показателями для hsCRP, процентного содержания нейтрофилов (N%), прокальцитонина (PCT) и лактата. Чувствительность 80% (95% CI 72-87%), специфичность 94% (95% CI 81-89%) и площадь под кривой 0,93 (95% CI 0,89-0,97) для sPLA2-IIA при пороговом значении 7,04 мкг/л оказались самыми высокими среди остальных анализов (рис. 8). Авторы считают, что sPLA2-IIA может быть использован наравне с другими клинико-диагностическими показателями в качестве диагностического биомаркера при бактериальных инфекциях [94].

Во время острой фазы сепсиса уровень sPLA2-IIA в плазме может составлять 250-500 нг/мл и коррелирует с тяжестью заболевания [16, 18]. В исследовании, проведенном на 45 взрослых пациентах с синдромом системного воспалительного ответа и 45 добровольцев контрольной группы, установлено, что средний уровень sPLA2-IIA у пациентов составил 123 нг/мл (44-507,75 нг/мл) и был выше ($p < 0,0001$), чем в контрольной группе 0 (0-6,5 нг/мл) (рис. 9) [15].

При пороговой величине 25 нг/мл sPLA-2IIA имеет чувствительность 86,7% (95% CI 72,5-94,5) и специфичность 91,1% (95% CI 77,9-97,1) для диагностики сепсиса [15]. В более раннем исследовании у 52 пациентов с сепсисом и 40 здоровых добровольцев активность sPLA-2IIA в 1-й день составила 78 ± 17 нмоль/мин/мл у пациентов с тяжелым сепсисом и $3,5 \pm 2$ нмоль/мин/мл у лиц контрольной группы. При этом активность фермента оставалась высокой у пациентов с летальным исходом, тогда как у выживших лиц она

уменьшалась ($p = 0,01$). Не было установлено корреляций между уровнем sPLA-2IIA и тромбоксаном B2, IL-1 β , IL-6, TNF α ни для начальных, ни для пиковых величин [95].

2.6. Роль sPLA2 при вирусных инфекциях

2.6.1. Диагностическая значимость sPLA2-IIA при вирусных инфекциях

Установлено, что уровень и активность PLA2 сильно возрастают при инфекциях, вызванных вирусами денге (DENV), коронавирусом SARS-CoV-2, что может быть использовано для диагностики и прогнозирования тяжести и исхода заболевания у пациентов [18, 96].

2.6.1.1. Геморрагическая лихорадка денге (DHF)

Известно, что PAF усиливает проницаемость сосудов при острой DHF [97]. PLA2 образует и регулирует PAF [21]. Jeewandara С. и соавт. изучили активности sPLA2, PAF и их зависимости от тяжести течения геморрагической формы (DHF) и лихорадки денге (DF) у, соответственно, 13 и 30 взрослых пациентов в течение первых 5 сут. заболевания. Ученые установили, что активность sPLA2 была выше у пациентов с DHF (3-5 мкмоль/мин/мл), чем у пациентов с DF и коррелировала с уровнями PAF и степенью вирусемии у пациентов с DHF [96].

2.6.1.2. Коронавирус SARS-CoV-2

sPLA2-IIA усугубляет повреждение тканей и органов всего организма [27, 98, 99]. Это может способствовать тяжести и летальному исходу от COVID-19 инфекции [18]. Действительно, результаты исследований [100, 101] показали, что при тяжелом течении COVID-19 инфекции на-

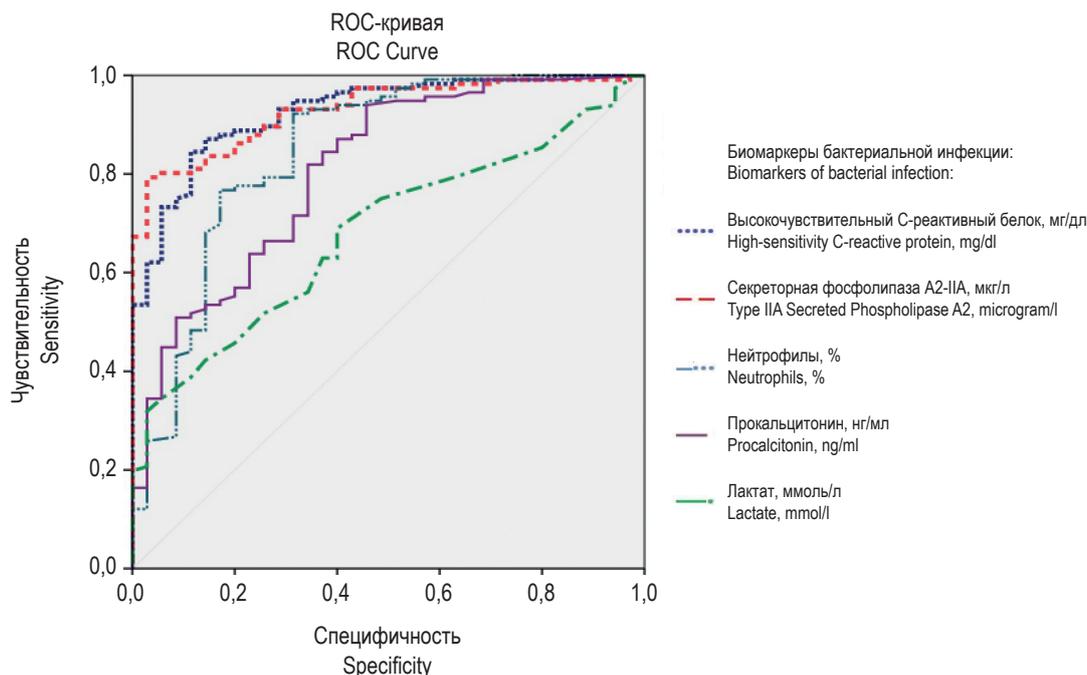


Рисунок 8. Площадь под кривой 5 биомаркеров для дифференциальной диагностики бактериальной инфекции

Примечание. hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок, sPLA2-IIА – секреторная фосфолипаза 2-IIА, N% – процентное соотношение нейтрофилов, PCT – прокальцитонин [94].

Figure 8. Area under the curve of 5 biomarkers for the differential diagnosis of bacterial infection

Note. hsCRP, highly sensitive C-reactive protein; sPLA2-IIA, secretory phospholipase 2-IIA; N%, percentage of neutrophils; PCT, procalcitonin [94].

блюдается снижение уровней фосфолипидов в плазме и увеличивается уровень лизофосфолипидов (лизо-PL), ацилкарнитинов и неэстерифицированных ненасыщенных жирных кислот. Эти изменения липидного профиля указывают на повышение активности sPLA2, лизирующей

фосфолипиды мембран при COVID-19 инфекции [18]. При этом повышенные уровни фосфатидилхолина 16:1_22:6 (AUC = 0,97) и фосфатидилэтаноламина 18:1_20:4 (AUC = 0,94), АК (AUC = 0,99) и олеиновой кислоты (AUC = 0,98) у 103 пациентов с COVID-19 инфекцией корре-

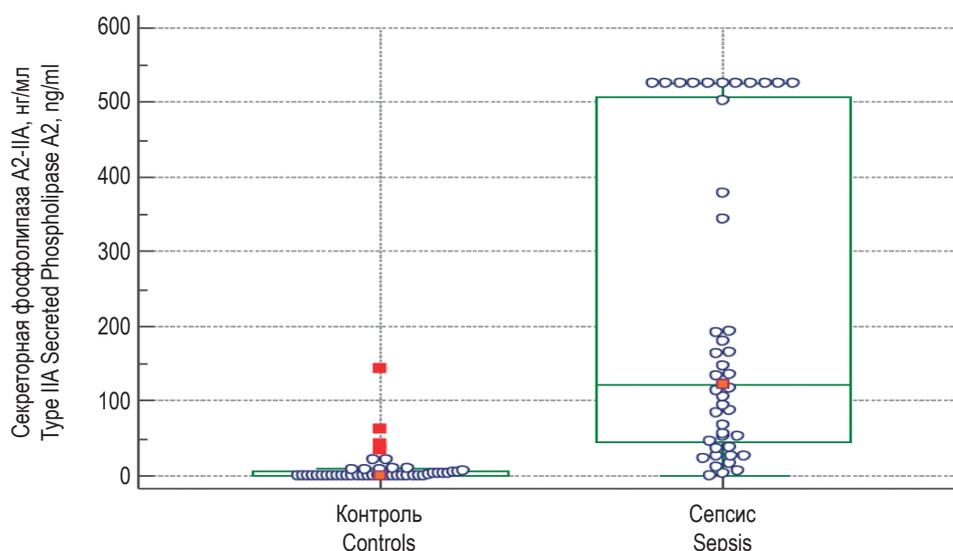


Рисунок 9. Уровни секреторной фосфолипазы А2-IIА у пациентов с сепсисом и контрольной группы [15]

Figure 9. Levels of secretory phospholipase A2-IIA in patients with sepsis and controls [15]

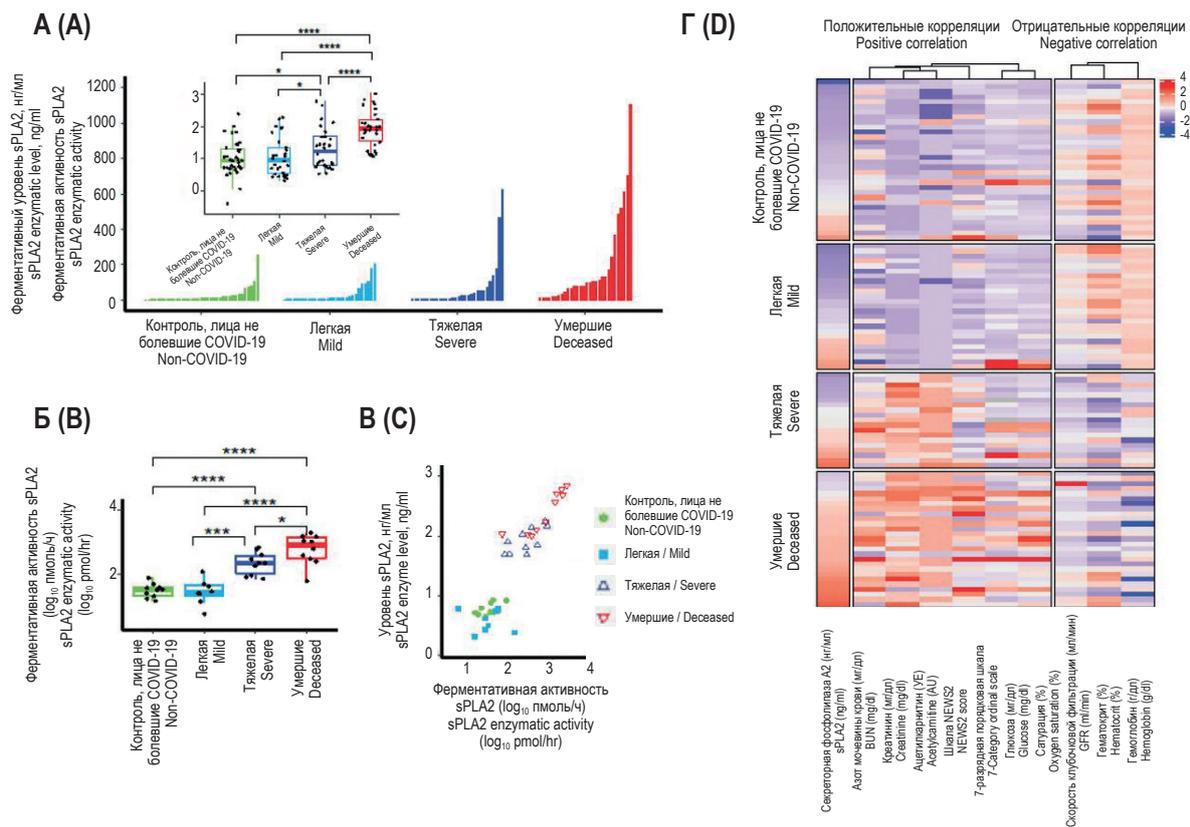


Рисунок 10. Уровень и активность sPLA2-IIA в зависимости от степени тяжести COVID-19 инфекции [18]

Примечание. sPLA2 enzyme level – уровень sPLA2 (нг/мл), sPLA2 enzymatic activity – ферментативная активность sPLA2, Non-COVID-19 – контроль, лица не болеющие COVID-19, Mild – легкая, Severe – тяжелая, Deceased – умершие, Positive correlation – положительные корреляции, negative correlation – отрицательные корреляции, BUN – азот мочевины крови, Creatinine – креатинин, Acetylcarnitine – ацетилкарнитин, NEWS2 score – шкала NEWS2, 7-category ordinal scale – 7-разрядная порядковая шкала, Glucose – глюкоза, Oxygen saturation – сатурация кислородом, GFR – скорость клубочковой фильтрации, Hematocrit – гематокрит, Hemoglobin – гемоглобин.

Figure 10. Level and activity of sPLA2-IIA depending on the severity of COVID-19 infection [18]

Note. BUN, Blood Urea Nitrogen; GFR, glomerular filtration rate.

лируют с тяжестью заболевания. Наблюдается нарушение биосинтеза тирозина, фенилаланина, триптофана и аминоксил-тРНК [102]. Также высокие уровни sPLA2-IIA в плазме крови коррелируют с ее активностью ($r^2 = 0,84$, $p = 1,2 \times 10^{-13}$) и тяжестью COVID-19 инфекции у 127 пациентов. В группе умерших от COVID-19 пациентов уровни sPLA2-IIA могли достигать 1020 нг/мл и были выше (89,3 нг/мл), чем у лиц с тяжелым (17,9 нг/мл), легким (9,3 нг/мл) течением заболевания и без коронавирусной инфекции (8,9 нг/мл) (рис. 10) [18].

Также с помощью модели регрессионного анализа sPLA2-IIA и азот мочевины (BUN) при пороговых значениях 10 нг/мл и 16 мг/дл соответственно определены в качестве основных клинических параметров прогнозирования смертности от COVID-19 инфекции с высокой точностью (площадь под кривой 0,93–1,0) и чувствительностью 75,4% [18]. В другом исследовании уровень sPLA2 был повышен ($269 \pm 137,3$ нг/мл,

$p = 0,01$) в плазме крови у 14 детей с тяжелой формой COVID-19 инфекции по сравнению с бессимптомным (2 ± 3 нг/мл) и легким течением (23 нг/мл). При этом уровень sPLA2 был увеличен ($p = 0,04$) у пациентов в острой фазе заболевания (540 ± 510 нг/мл) по сравнению с периодом выздоровления (2 ± 1 нг/мл). Не было установлено корреляций между sPLA2 и уровнями CRP, D-димера и количеством лейкоцитов [39]. Вместе с тем установлены положительные корреляции уровня sPLA2-IIA с показателями NEWS2, уровнем глюкозы и отрицательные с креатинином мочевины, скоростью клубочковой фильтрации, гематокритом, сатурацией гемоглобина, что также подтверждает зависимость sPLA2-IIA от тяжести COVID-19 инфекции [103, 104].

2.6.2. Вирусидная активность sPLA2-IIA

sPLA2-IIA проявляет сильную противовирусную активность в отношении вирусов денге (DENV), гепатита С (HCV), иммунодефицита человека (HIV-1), японского энцефалита (JEV),

ТАБЛИЦА 2. ВИРУЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ sPLA2 ПРОТИВ РАЗНЫХ ВИРУСОВ [17]

TABLE 2. VIRUCIDAL ACTIVITY OF sPLA2 AGAINST VARIOUS VIRUSES [17]

Вирус Viruses	Семейство Family	Место образования вируса Location of the virus	ИК50, нг/мл IC50, ng/ml
HCV	Flaviviridae	ER	0,036±0,004
DENV	Flaviviridae	ER	0,31±0,07
JEV	Flaviviridae	ER	1,34±0,21
MERS-CoV	Coronaviridae	ERGIC	10000
SINV	Togaviridae	PM	> 10000
FLUAV	Orthomyxoviridae	PM	> 10000
SeV	Paramyxoviridae	PM	> 10000
VSNJV	Rhabdoviridae	PM	2300±1333
HIV1	Retroviridae	PM	5,4
HSV-1	Herpesviridae	TGN	> 10000
EMCV	Picornaviridae	Без оболочки	> 10000
CV-B3	Picornaviridae	Без оболочки	> 10000

Примечание. HCV – вирус гепатита С, DENV – вирус денге, JEV – вирус японского энцефалита, MERS-CoV – коронавирус ближневосточного респираторного синдрома, SINV – вирус Синдбис, FLUAV – вирус гриппа А, SeV – вирус Сендай, VSNJV – вирус везикулярного стоматита Нью-Джерси, HIV1 – вирус иммунодефицита человека, HSV-1 – вирус простого герпеса типа 1, EMCV – вирус энцефаломиокардита, CV-B3 – вирус Коксаки В3, ER – эндоплазматический ретикулум, PM – плазматическая мембрана, TGN – сеть аппарата Гольджи, ERGIC – промежуточный компартмент сети везикул эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи.

Note. HCV, hepatitis C virus; DENV, dengue virus; JEV, Japanese encephalitis virus; MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome coronavirus; SINV, Sindbis virus; FLUAV, influenza A virus; SeV, Sendai virus; VSNJV, New Jersey vesicular stomatitis virus; HIV1, human immunodeficiency virus; HSV-1, herpes simplex virus type 1; EMCV, encephalomyocarditis virus; CV-B3, Coxsackie B3 virus; ER, endoplasmic reticulum; PM, plasma membrane; TGN, Golgi network; ERGIC, intermediate compartment networks of vesicles of the endoplasmic reticulum and the Golgi apparatus.

что может новой стать стратегией для разработки противовирусной терапии. Значения 50%-ных ингибирующих концентраций (IC50) sPLA2-ПА против HCV, DENV и JEV составили соответственно 0,036 нг/мл (0,003 нМ), 0,31 нг/мл (0,023 нМ) и 1,34 нг/мл (0,10 нМ) (табл. 2). Также эффективным оказалось действие sPLA2-ПА против HIV-1 со значением IC50 5,4 нг/мл [105, 106].

Напротив, sPLA2-ПА оказывает очень слабую вируцидную активность против вирусов Синдбис, гриппа А, простого герпеса, Сендай, энцефаломиокардита, вируса Коксаки В3 и коронавируса MERS-CoV, для которых значения IC50 и превысили 10000 нг/мл [107, 108, 109, 110]. Предполагается, что такая селективность вирусолитической активности sPLA2-ПА обусловлена наличием и липидным составом вирусной оболочки. У вирусов HCV, DENV и JEV белково-липидный каспид образуется в результате отпочковывания от цистерн эндоплазматического ретикулума (ER) клетки-хозяина. Тогда как капсиды вирусов гриппа А, Сендай, Синдбис, везикулярного стоматита Нью-Джерси и HSV-1 формируются при отпочковывании от плазматической мембраны и везикул комплекса Гольджи (для HSV-1), ли-

пидный состав которых отличается от ER [17]. Причиной низкой активности sPLA2-ПА против VSNJV может быть пулевидная конфигурация капсида вируса, которая содержит краевые дефекты упаковки липидов. Очень низкая активность (IC50 > 10000 нг/мл) sPLA2-ПА в отношении вирусов Коксаки В3 и энцефаломиокардита может быть связана с отсутствием у них внешней липидной оболочки [111]. Слабая вируцидная активность sPLA2-ПА против коронавируса MERS-CoV может объясняться образованием его липидной оболочки из промежуточного компартмента сети везикул ER и аппарата Гольджи, имеющего схожий состав липидов с ER [112]. При этом могут образовываться два типа вирионов MERS-CoV: чувствительные к sPLA2-ПА капсиды – из везикул ER, а устойчивые – отпочковываются из везикул аппарата Гольджи и плазматической мембраны [113].

2.6.3. Механизмы действия sPLA2 при вирусных заболеваниях

Считается, что сильная противовирусная активность sPLA2 обусловлена ее способностью лизировать глицерофосфолипиды вирусных кап-

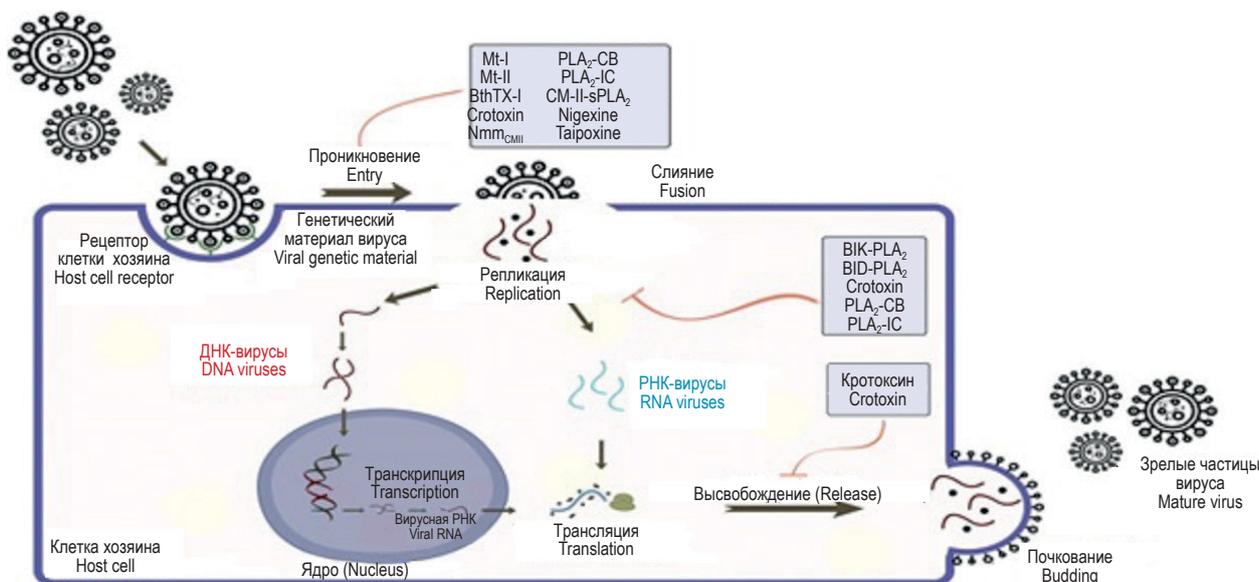


Рисунок 11. Механизм действия sPLA2 на вирусный репликативный цикл [18]

Figure 11. Mechanism of action of sPLA2 on the viral replication cycle [18]

сидов, приводя к инактивации и ингибированию репликации вирусов (рис. 11).

Напротив, 20-нм шипы коронавируса, образованные S-гликопротеином, препятствуют взаимодействию sPLA2 с липидами оболочки [17]. С другой стороны, цитокины, высвобождаемые активными нейтрофилами, макрофагами, эндотелиальными клетками повышают уровень sPLA2 в крови при вирусной инфекции. Повышенные уровни sPLA2 индуцируют дисфункцию эндотелиоцитов сосудов, например, при COVID-19 инфекции [114]. В свою очередь, инфицирование вирусом клеток вызывает их апоптоз, при котором наблюдается инверсия слоев плазмолеммы и появление на внешней мембране фосфатидилсерина (PS), являющегося мишенью для sPLA2. При гидролизе sPLA2 фосфолипидов мембраны образуются лизофосфолипиды и жирные кислоты, которые повреждают мембраны здоровых клеток. PS активирует протромбиназу, запускающую процесс коагуляции (рис. 12) [39]. Этот механизм подтверждается клиническими данными по тромбообразованию и повышенными уровнями D-димера при COVID-19 инфекции [115].

Кроме того, степень тяжести COVID-19 инфекции положительно коррелирует с уровнем вирусии и количеством апоптотических клеток, экспрессирующих PS. Следовательно, такие клетки будут разрушаться sPLA2, что еще больше увеличивает системное воспаление [116]. Ингибирование повреждения клеток, вызванного sPLA2, может рассматриваться как новый подход

против неконтролируемого воспаления и цитокинового шторма.

Заключение

Секреторные фосфолипазы A2 — это уникальное семейство липолитических ферментов, выполняющие разносторонние до конца не изученные функции и участвующие в патогенезе широкого спектра заболеваний. С одной стороны, sPLA2, гидролизуя фосфолипиды мембран, способствуют элиминации поврежденных, апоптотических клеток и оказывают сильное бактерицидное, вируцидное действие, в том числе против антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. В этом плане использование sPLA2 может представлять новую стратегию терапии бактериальных и вирусных инфекций. С другой стороны, в результате действия sPLA2 на ее субстраты образуются биологически активные молекулы (арахидоновая, лизофосфатидная кислоты, лизофосфолипиды, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, тромбоксаны), которые оказывают сильное воспалительное, детергирующее, коагулирующее действие и повышают проницаемость сосудов. Такая провоспалительная роль sPLA2 обуславливает повышение ее уровней и активности при сердечно-сосудистых, дыхательных, аутоиммунных, метаболических, онкологических, бактериальных и вирусных заболеваниях. В этой связи, повышенные концентрация и активность sPLA2 могут использоваться в качестве биомаркера при диагностике и прогнозировании тяжести и исхода этих заболеваний

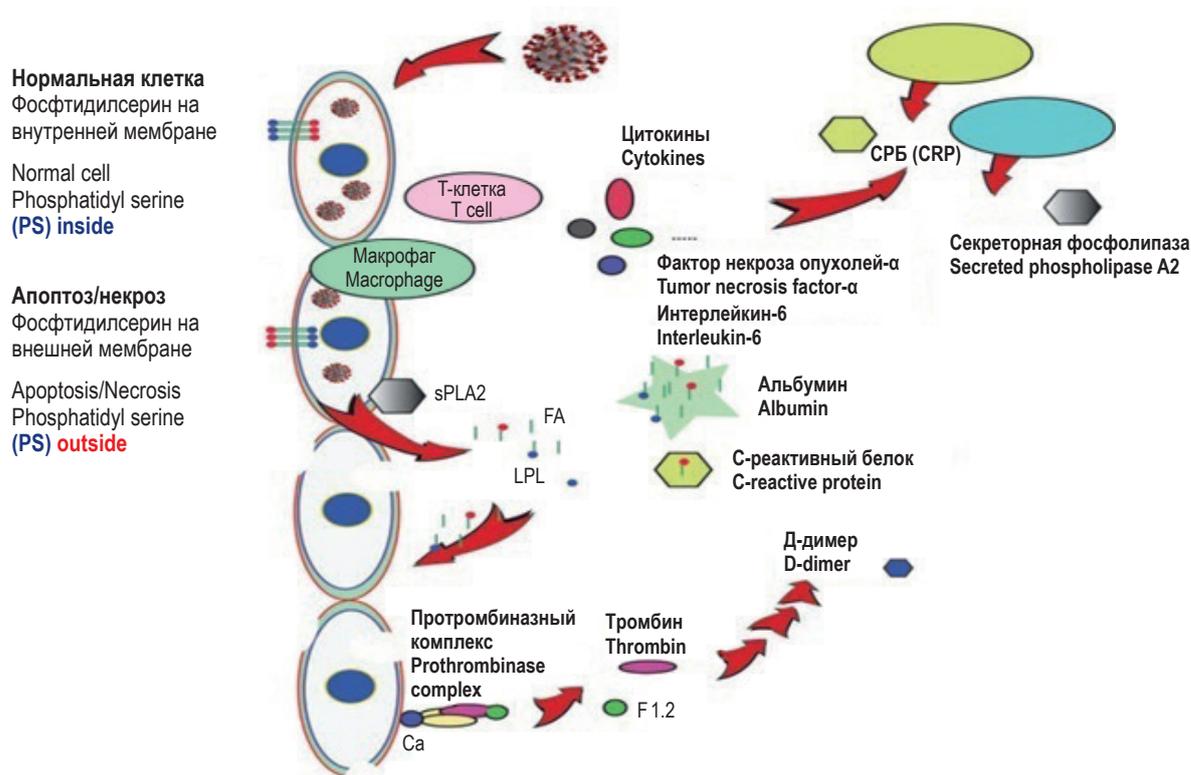


Рисунок 12. Инфламмосома COVID-19, связанная с секреторной фосфолипазой A2 (sPLA2) [39]

Примечание. Normal cell Phosphatidyl serine (PS) inside – в нормальной клетке фосфатидилсерин располагается на внутреннем листке мембраны, Apoptosis/Necrosis Phosphatidyl serine (PS) outside – при апоптозе и некрозе фосфатидилсерин появляется на внешней мембране, T cell – Т-лимфоцит, Macrophage – макрофаг, cytokines – цитокины, CRP – С-реактивный белок, IL-6 – интерлейкин-6, TNF α – фактор некроза опухолей- α , Albumin – альбумин, D-dimer – Д-димер, Thrombin – тромбин, LPL – плацентарная липопропротеин липаза, Prothrombinase complex – комплекс протромбиназы, Ca – кальций.

Figure 12. COVID-19 inflammasome associated with secretory phospholipase A2 (sPLA2) [39]

Note. CRP, C-reactive protein; LPL, Placental lipoprotein lipase; Tumor necrosis factor- α ; IL-6, Interleukin-6; Ca, calcium.

у пациентов. Еще следует обратить внимание, что цитозольные формы PLA2 представляют собой внутриклеточный мессенджер, участвующий в MAPK/ERK, PI3K/AKT сигнальных каскадах, стимулирующих пролиферацию и выживаемость

в том числе раковых клеток. Необходимо проведение дальнейших исследований для установления точных механизмов и новых ролей sPLA2 в патогенезе освещенных в данном обзоре и новых заболеваний.

Список литературы / References

1. Adamo L., Rocha-Resende C., Prabhu S.D., Mann D.L. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2020, Vol. 17, no. 5, pp. 269-285.
2. Adler D.H., Cogan J.D., Phillips J.A., Schnetz-Boutaud N., Milne G.L., Iverson T., Stein J.A., Brenner D.A., Morrow J.D., Boutaud O., Oates J.A. Inherited human cPLA2 α deficiency is associated with impaired eicosanoid biosynthesis, small intestinal ulceration, and platelet dysfunction. *J. Clin. Invest.*, 2008, Vol. 118, no. 6, pp. 2121-2131.
3. Ahmad N.S., Tan T.L., Arifin K.T., Ngah W.Z.W., Yusof Y.A.M. High sPLA2-IIA level is associated with eicosanoid metabolism in patients with bacterial sepsis syndrome. *PLoS One*, 2020, Vol. 15, e0230285. doi: 10.1371/journal.pone.0230285.
4. Akinkuolie A.O., Lawler P.R., Chu A.Y., Caulfield M., Mu J., Ding B., Nyberg F., Glynn R.J., Ridker P.M., Hurt-Camejo E., Chasman D.I., Mora S. Group IIA Secretory Phospholipase A(2), Vascular Inflammation, and Incident Cardiovascular Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2019, Vol. 39, no. 6, pp. 1182-1190.
5. Astudillo A.M., Balboa M.A., Balsinde J. Selectivity of phospholipid hydrolysis by phospholipase A(2) enzymes in activated cells leading to polyunsaturated fatty acid mobilization. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids*, 2019, Vol. 1864, pp. 772-783.

6. Atsumi G., Murakami M., Tajima M., Shimbara S., Hara N., Kudo I. The perturbed membrane of cells undergoing apoptosis is susceptible to type II secretory phospholipase A2 to liberate arachidonic acid. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1997, Vol. 1349, no. 1, pp. 43-54.
7. Barabutis N., Verin A., Catravas J.D. Regulation of pulmonary endothelial barrier function by kinases. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2016, Vol. 311, pp. L832-L845.
8. Barberis E., Timo S., Amede E., Vanella V.V., Puricelli C., Cappellano G., Raineri D., Cittone M.G., Rizzi E., Pedrinelli A.R., Vassia V., Casciaro F.G., Priora S., Nericì I., Galbiati A., Hayden E., Falasca M., Vaschetto R., Sainaghi P.P., Dianzani U., Rolla R., Chiocchetti A., Baldanzi G., Marengo E., Manfredi M. Large-scale plasma analysis revealed new mechanisms and molecules associated with the host response to SARS-CoV-2. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 22, 8623. doi: 10.3390/ijms21228623.
9. Becker K.A., Fahsel B., Kemper H., Mayeres J., Li C., Wilker B., Keitsch S., Soddemann M., Sehl C., Kohnen M., Edwards M.J., Grassmé H., Caldwell C.C., Seitz A., Fraunholz M., Gulbins E. Staphylococcus aureus alpha-toxin disrupts endothelial-cell tight junctions via acid sphingomyelinase and ceramide. *Infect. Immun.*, 2018, Vol. 86, no. 1, e00606-17. doi: 10.1128/IAI.00606-17.
10. Berg E., Paukovits J., Axelband J., Trager J., Ryan D., Cichonski K., Kopnitsky M., Zweitzig D., Jeanmonod R. Measurement of a novel biomarker, secretory phospholipase A2 group IIA as a marker of sepsis: a pilot study. *J. Emerg. Trauma Shock.*, 2018, Vol. 11, no. 2, pp. 135-139.
11. Bobryshev Y.V., Crozier J.A., Lord R.S., Tran D., Jamal O.S., Parsson H.N., Scott K.F. Expression of secretory group II phospholipase A2 by CD1a positive cells-in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*, 1996, Vol. 127, pp. 283-285.
12. Boilard E., Lai Y., Larabee K., Balestrieri B., Ghomashchi F., Fujioka D., Gobezie R., Coblyn J.S., Weinblatt M.E., Massarotti E.M., Thornhill T.S., Divangahi M., Remold H., Lambeau G., Gelb M.H., Arm J.P., Lee D.M. A novel anti-inflammatory role for secretory phospholipase A2 in immune complex-mediated arthritis. *EMBO Mol. Med.*, 2010, Vol. 2, no. 5, pp. 172-187.
13. Boudreau L.H., Duchez A.-C., Cloutier N., Soulet D., Martin N., Bollinger J., Paré A., Rousseau M., Naika G.S., Lévesque T., Laflamme C., Marcoux G., Lambeau G., Farndale R.W., Pouliot M., Hamzeh-Cognasse H., Cognasse F., Garraud O., Nigrovic P.A., Guderley H., Lacroix S., Thibault L., Semple J.W., Gelb M.H., Boilard E. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood*, 2014, Vol. 124, no. 14, pp. 2173-2183.
14. Burke J.E., Dennis E.A. Phospholipase A2 structure/function, mechanism, and signaling. *J. Lipid Res.*, 2009, Vol. 50, pp. S237-S242.
15. Ceriello A. Hyperglycemia and the worse prognosis of COVID-19. Why a fast blood glucose control should be mandatory. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2020, Vol. 163, 108186. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108186.
16. Cervera I.P., Gabriel B.M., Peter Aldiss P., Morton N.M. The phospholipase A2 family's role in metabolic diseases: Focus on skeletal muscle. *Physiol. Rep.*, 2021, Vol. 9, no. 1, e14662. doi: 10.14814/phy2.14662.
17. Chen M., Aoki-Utsubo C., Kameoka M., Deng L., Terada Y., Kamitani W., Sato K., Koyanagi Y., Hijikata M., Shindo K., Noda T., Kohara M., Hotta H. Broad-spectrum antiviral agents: secreted phospholipase A2 targets viral envelope lipid bilayers derived from the endoplasmic reticulum membrane. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, 15931. doi: 10.1038/s41598-017-16130-w.
18. Chilton F. Would the real role(s) for secretory PLA2s please stand up. *J. Clin. Invest.*, 1996, Vol. 97, no. 10, pp. 2161-2162.
19. Claar D., Hartert T.V., Peebles Jr.R.S. The role of prostaglandins in allergic lung inflammation and asthma. *Expert Rev. Respir. Med.*, 2015, Vol. 9, no. 1, pp. 55-72.
20. de Luca D., Lopez-Rodriguez E., Minucci A., Vendittelli F., Gentile L., Stival E., Conti G., Piastra M., Antonelli M., Echaide M., Perez-Gil J., Capoluongo E.D. Clinical and biological role of secretory phospholipase A2 in acute respiratory distress syndrome infants. *Crit. Care.*, 2013, Vol. 17, no. 4, R163. doi: 10.1186/cc12842.
21. de Luca D., Capoluongo E., Rigo V., the Study group on Secretory Phospholipase in Paediatrics (SSPP). Secretory phospholipase A2 pathway in various types of lung injury in neonates and infants: a multicentre translational study. *BMC Pediatr.*, 2011, Vol. 11, 101. doi: 10.1186/1471-2431-11-101.
22. Deng M., Yin Y., Zhang Q., Zhou X., Yang T., Hou G., Wang C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts exercise tolerance in COPD patients. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 670971. doi: 10.3389/fimmu.2021.670971.
23. Dennis E.A., Norris P.C. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, pp. 511-523.
24. Dore E., Boilard E. Roles of secreted phospholipase A(2) group IIA in inflammation and host defense. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids.*, 2019, Vol. 1864, no. 6, pp. 789-802.
25. Frasz Z., Tršan J., Banach M. On the present and future role of Lp-PLA2 in atherosclerosis-related cardiovascular risk prediction and management. *Arch. Med. Sci.*, 2020, Vol. 17, no. 4, pp. 954-964.
26. Granata F., Nardicchi V., Loffredo S., Frattini A., Staiano R.I., Agostini C., Triggiani M. Secreted phospholipases A2: a proinflammatory connection between macrophages and mast cells in the human lung. *Immunobiology*, 2009, Vol. 214, no. 9-10, pp. 811-821.

27. Gronroos J.O., Laine V.J.O., Nevalainen T.J. Bactericidal group IIA phospholipase A2 in serum of patients with bacterial infections. *J. Infect. Dis.*, 2002, Vol. 185, pp. 1767-1772.
28. Guidet B., Piot O., Masliah J., Barakett V., Maury E., Bereziat G., Offenstadt G. Secretory non-pancreatic phospholipase A2 in severe sepsis: relation to endotoxin, cytokines and thromboxane B2. *Infection*, 1996, Vol. 24, no. 2, pp. 103-108.
29. Guo Y., Li B., Xu X., Wu R., Li W. sPLA2-IIA Augments oxidized LDL-induced MCP-1 expression *in vitro* through activation of akt. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2015, Vol. 37, pp. 1345-1354.
30. Hallstrand T.S., Lai Y., Ni Z., Oslund R.C., Henderson W.R. Jr., Gelb M.H., Wenzel S.E. Relationship between levels of secreted phospholipase A2 groups IIA and X in the airways and asthma severity. *Clin. Exp. Allergy*, 2011, Vol. 41, no. 6, pp. 801-810.
31. Hamaya R., Mora S., Lawler P.R., Cook N.R., Ridker P.M., Buring J.E., Lee I.-M., Manson J.A.E., Tobias D.K. Association of plasma branched-chain amino acid with biomarkers of inflammation and lipid metabolism in women. *Circ. Genom. Precis. Med.*, 2021, Vol. 14, no. 4, e003330. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003330.
32. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Anemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Transfus. Apher. Sci.*, 2020, Vol. 59, no. 6, 102926. doi: 10.1016/j.transci.2020.102926.
33. Hou S., Xu T., Xu J., Qu L., Xu Y., Chen L., Liu J. Structural basis for functional selectivity and ligand recognition revealed by crystal structures of human secreted phospholipase A2 group IIE. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, 10815. doi: 10.1038/s41598-017-11219-8.
34. Hurley B.P., McCormick B.A. Multiple roles of phospholipase A2 during lung infection and inflammation. *Infect. Immun.*, 2008, Vol. 76, pp. 2259-2272.
35. Insuela D.B.R., Ferrero M.R., de Sá Coutinho D., Martins M.A., Carvalho V.F. Could arachidonic acid-derived pro-resolving mediators be a new therapeutic strategy for asthma therapy? *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 580598. doi: 10.3389/fimmu.2020.580598.
36. Jeewandara C., Gomes L., Udari S., Paronavitane S.A., Shyamali N.L.A., Ogg G.S., Malavige G.N. Secretory phospholipase A2 in the pathogenesis of acute dengue infection. *Immun. Inflamm. Dis.*, 2016, Vol. 5, no. 1, pp. 7-15.
37. Ki K.-I.H., Yokota Y., Ono T., Kamitani S., Arita H., Hanasaki K. Identification of a soluble form phospholipase A2 receptor as a circulating endogenous inhibitor for secretory phospholipase A2. *J. Biol. Chem.*, 2002, Vol. 277, pp. 13583-13588.
38. Kim J.-O., Chakrabarti B.K., Guha-Niyogi A., Louder M.K., Mascola J.R., Ganesh L., Nabel G.J. Lysis of human immunodeficiency virus type 1 by a specific secreted human phospholipase A2. *J. Virol.*, 2007, Vol. 81, pp. 1444-1450.
39. Kim R.R., Chen Z., Mann T.J., Bastard K., Scott K.F., Church W.B. Structural and functional aspects of targeting the secreted human group IIA phospholipase A2. *Molecules*, 2020, Vol. 25, no. 19, 4459. doi: 10.3390/molecules25194459.
40. Kitsioulis E., Antoniou G., Gotzou H., Karagiannopoulos M., Basagiannis D., Christoforidis S., Nakos G., Lekka M.E. Effect of azithromycin on the LPS-induced production and secretion of phospholipase A2 in lung cells. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2015, Vol. 1852, pp. 1288-1297.
41. Koprivnjak T., Peschel A., Gelb M.H., Liang N.S., Weiss J.P. Role of charge properties of bacterial envelope in bactericidal action of human group IIA phospholipase A2 against *Staphylococcus aureus*. *J. Biol. Chem.*, 2002, Vol. 277, pp. 47636-47644.
42. Kuczia P., Mastalerz L., Potaczek D.P., Cybulska A., Zareba L., Bazan-Socha S., Undas A. Increased activity of lipoprotein-associated phospholipase A2 in non-severe asthma. *Allergol. Int.*, 2019, Vol. 68, no. 4, pp. 450-455.
43. Kuefner M.S., Pham K., Redd J.R., Stephenson E.J., Harvey I., Deng X., Bridges D., Boilard E., Elam M.B., Park E.A. Secretory phospholipase A(2) group IIA modulates insulin sensitivity and metabolism. *J. Lipid Res.*, 2017, Vol. 58, no. 9, pp. 1822-1833.
44. Kuhn R.J. *Togaviridae in fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, Vol. 1, pp. 747-794.
45. Kuypers F.A., Rostad C.A., Anderson E.J., Chahroudi A., Jaggi P., Wrammert J., Mantus G., Basu R., Harris F., Hanberry B., Camacho-Gonzalez A., Manoranjithan S., Vos M., Brown L.A., Morris C.R. Secretory phospholipase A2 in SARS-CoV-2 infection and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Exp. Biol. Med.* (Maywood), 2021, Vol. 246, no. 23, pp. 2543-2552.
46. Laine V.J., Grass D.S., Nevalainen T.J. Protection by group II phospholipase A2 against *Staphylococcus aureus*. *J. Immunol.*, 1999, Vol. 162, pp. 7402-7408.
47. Lamb R.A., Parks G.D. *Paramyxoviridae in fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, Vol. 1, pp. 957-995.
48. Lee L.K., Bryant K.J., Bouveret R., Lei P.-W., Duff A.P., Harrop S.J., Huang E.P., Harvey R.P., Gelb M.H., Gray P.P., Curmi P.M., Cunningham A.M., Church W.B., Scott K.F. Selective inhibition of human group IIA-secreted phospholipase A2 (hGIIA) signaling reveals arachidonic acid metabolism is associated with colocalization of hGIIA to vimentin in rheumatoid synoviocytes. *J. Biol. Chem.*, 2013, Vol. 288, no. 21, pp. 15269-15279.
49. Letsiou E., Htwe Y.M., Dudek S.M. Secretory phospholipase A2 enzymes in acute lung injury. *Cell Biochem. Biophys.*, 2021, Vol. 79, pp. 609-617.

50. Li J., Zhou Z., Niu X., Li H. Lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiac disease: a potential early biomarker of unstable coronary artery disease. *Clin. Lab.*, 2020, Vol. 66, no. 5. doi: 10.7754/Clin.Lab.2019.190719.
51. Lin M.K., Farewell V., Vadas P., Bookman A.A., Keystone E.C., Pruzanski W. Secretory phospholipase A2 as an index of disease activity in rheumatoid arthritis. Prospective double blind study of 212 patients. *J. Rheumatol.*, 1996, Vol. 23, pp. 1162-1166.
52. Lindenbac B.D., Murray C.L., Thiel H.-J., Rice C.M. Flaviviridae in fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, Vol. 1, pp. 712-746.
53. Liu L., Bonventre J.V., Rittenhouse A.R. cPLA2 α -/- sympathetic neurons exhibit increased membrane excitability and loss of N-Type Ca²⁺ current inhibition by M1 muscarinic receptor signaling. *PLoS One*, 2018, Vol. 13, no. 12, e0201322. doi: 10.1371/journal.pone.0201322.
54. Liu R., Chen Y., Fu W., Wang S., Cui Y., Zhao X., Lei Z.N., Hettinghouse A., Liu J., Wang C., Zhang C., Bi Y., Xiao G., Chen Z.S., Liu C.J. Fexofenadine inhibits TNF signaling through targeting to cytosolic phospholipase A2 and is therapeutic against inflammatory arthritis. *Ann Rheum. Dis.*, 2019, Vol. 78, no. 11, pp. 1524-1535.
55. Loffredo S., Borriello F., Iannone R., Ferrara A.L., Galdiero M.R., Gigantino V., Esposito P., Varricchi G., Lambeau G., Cassatella M.A., Granata F., Marone G. Group V Secreted phospholipase A 2 induces the release of proangiogenic and antiangiogenic factors by human neutrophils. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 443. doi: 10.3389/fimmu.2017.00443.
56. Lyles D.S., Kuzmin I.V., Rupprecht C.E. Rhabdoviridae in fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, Vol. 1, pp. 885-922.
57. Malavige G.N., Wijewickrama A., Fernando S., Jeewandara C., Ginneliya A., Samarasekara S., Madushanka P., Punchihewa C., Paranavitane S., Idampitiya D., Wanigatunga C., Dissanayake H., Prathapan S., Gomes L., Aman S.A.B., John A.S., Ogg G.S. A preliminary study on efficacy of rupatadine for the treatment of acute dengue infection. *Sci. Rep.*, 2018, Vol. 8, 3857. doi: 10.1038/s41598-018-22285-x.
58. Masters P.S., Perlman S. Coronaviridae in fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, Vol. 1, pp. 825-858.
59. Masuda S., Murakami M., Komiyama K., Ishihara M., Ishikawa Y., Ishii T., Kudo I. Various secretory phospholipase A2 enzymes are expressed in rheumatoid arthritis and augment prostaglandin production in cultured synovial cells. *FEBS J.*, 2005, Vol. 272, no. 3, pp. 655-672.
60. McGranaghan P., Kirwan J.A., Garcia-Rivera M.A., Pieske B., Edelmann F., Blaschke F., Appunni S., Saxena A., Rubens M., Emir Veledar E., Trippel T.D. Lipid metabolite biomarkers in cardiovascular disease: discovery and biomechanism translation from human studies. *Metabolites*, 2021, Vol. 11, no. 9, 621. doi: 10.3390/metabo11090621.
61. Meliton A.Y., Munoz N.M., Meliton L.N., Birukova A.A., Leff A.R., Birukov K.G. Mechanical induction of group V phospholipase A(2) causes lung inflammation and acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2013, Vol. 304, pp. L689-L700.
62. Mouchlis V.D., Dennis E.A. Phospholipase A(2) catalysis and lipid mediator lipidomics. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, 2019, Vol. 1864, pp. 766-771.
63. Moverl E., Wu Y., Lambeau G., Kahn F., Touqui L., Areschoug T. Secreted group IIA phospholipase A2 protects humans against the group B Streptococcus: experimental and clinical evidence. *J. Infect. Dis.*, 2013, Vol. 208, pp. 2025-2035.
64. Moverl E., Wu Y., Lambeau G., Touqui L., Areschoug T. A novel bacterial resistance mechanism against human group IIA-secreted phospholipase A2: role of Streptococcus pyogenes sortase A. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 187, pp. 6437-6446.
65. Munoz N.M., Desai A., Meliton L. N., Meliton A.Y., Zhou T., Leff A.R., Dudek S.M. Group V phospholipase A(2) increases pulmonary endothelial permeability through direct hydrolysis of the cell membrane. *Pulm. Circ.*, 2012, Vol. 2, pp. 182-192.
66. Murakami M., Nakatani Y., Atsumi G.I., Inoue K., Kudo I. Regulatory functions of phospholipase A2. *Crit. Rev. Immunol.*, 2017, Vol. 37, no. 2-6, pp. 127-195.
67. Murakami M., Yamamoto K., Miki Y., Murase R., Sato H., Taketomi Y. The roles of the secreted phospholipase A2 gene family in immunology. *Adv. Immunol.*, 2016, Vol. 132, pp. 91-134.
68. Murakami M. Novel functions of phospholipase A(2)s: overview. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.*, 2019, Vol. 1864, pp. 763-765.
69. Murakami M., Sato H., Taketomi Y. Updating phospholipase A(2) biology. *Biomolecules*, 2020, Vol. 10, no. 10, 1457. doi: 10.3390/biom10101457.
70. Murakami M., Sato H., Miki Y., Yamamoto K., Taketomi Y. A new era of secreted phospholipase A(2). *J. Lipid. Res.*, 2015, Vol. 56, pp. 1248-1261.
71. Murakami M., Taketomi Y., Miki Y., Sato H., Yamamoto K., Lambeau G. Emerging roles of secreted phospholipase A2 enzymes: the 3rd edition. *Biochimie*, 2014, Vol. 107, Pt A, pp. 105-113.
72. Neidlinger N.A., Larkin S.K., Bhagat A., Victorino G.P., Kuypers F.A. Hydrolysis of phosphatidylserine-exposing red blood cells by secretory phospholipase A2 generates lysophosphatidic acid and results in vascular dysfunction. *J. Biol. Chem.*, 2006, Vol. 281, pp. 775-781.

73. Nolin J.D., Murphy R.C., Gelb M.H., Altemeier W.A., Henderson Jr. W.R., Hallstrand T.S. Function of secreted phospholipase A(2) group-X in asthma and allergic disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.*, 2019, Vol. 1864, pp. 827-837.
74. Ohta S., Imamura M., Xing W., Boyce J.A., Balestrieri B. Group V secretory phospholipase A2 is involved in macrophage activation and is sufficient for macrophage effector functions in allergic pulmonary inflammation. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, no. 12, pp. 5927-5938.
75. Okita Y., Shiono T., Yahagi A., Hamada S., Umemura M., Matsuzaki G. Interleukin-22-induced antimicrobial phospholipase A2 group IIA mediates protective innate immunity of nonhematopoietic cells against *Listeria monocytogenes*. *Infect. Immun.*, 2016, Vol. 84, pp. 573-579.
76. Orenstein J.M., Banach B., Baker S.C. Morphogenesis of coronavirus HCoV-NL63 in cell culture: a transmission electron microscopic study. *Open. Infect. Dis. J.*, 2008, Vol. 2, pp. 52-58.
77. Paganelli F.L., Leavis H.L., He S., van Sorge N.M., Payré C., Lambeau G., Willems R.J.L., Rooijackers S.H.M. Group IIA-secreted phospholipase A2 in human serum kills commensal but not clinical enterococcus faecium isolates. *Infect. Immun.*, 2018, Vol. 86, no. 8, e00180-18. doi: 10.1128/IAI.00180-18.
78. Papadopoulos S., Kazepidou E., Antonelou M.H., Leonaritis G., Tsapinou A., Koulouras V.P., Avgeropoulos A., Nakos G., Lekka M.E. Secretory phospholipase A(2)-IIA protein and mRNA pools in extracellular vesicles of bronchoalveolar lavage fluid from patients with early acute respiratory distress syndrome: a new perception in the dissemination of inflammation? *Pharmaceuticals*, 2020, Vol. 13, no. 11, 415. doi: 10.3390/ph13110415.
79. Pellett P.E., Roizman B. Herpesviridae in fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, Vol. 2, pp. 1802-1822.
80. Pernet E., Guillemot L., Burgel P.-R., Martin C., Lambeau G., Sermet-Gaudelus I., Sands D., Leduc D., Morand P.C., Jeammet L., Chignard M., Wu Y., Touqui L. *Pseudomonas aeruginosa* eradicates *Staphylococcus aureus* by manipulating the host immunity. *Nat. Commun.*, 2014, Vol. 5, 5105. doi: 10.1038/ncomms6105.
81. Piris-Gimenez A., Miguel Paya M., Lambeau G., Chignard M., Mock M., Touqui L., Goossens P.L. *In vivo* protective role of human group IIA phospholipase A2 against experimental anthrax. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 175, pp. 6786-6791.
82. Pniewska E., Pawliczak R. The involvement of phospholipases A2 in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm.*, 2013, Vol. 2013, 793505. doi: 10.1155/2013/793505.
83. Qu X.D., Lehrer R.I. Secretory phospholipase A2 is the principal bactericide for staphylococci and other gram-positive bacteria in human tears. *Infect Immun.*, 1998, Vol. 66, no. 6, pp. 2791-2797.
84. Racaniello V.R. Picornaviridae in fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013, Vol. 1, pp. 453-489.
85. Raymond B., Leduc D., Ravoux L., le Goffic R., Candela T., Raymondjean M., Goossens P.L., Touqui L. Edema toxin impairs anthracidal phospholipase A2 expression by alveolar macrophages. *PLoS Pathog.*, 2007, Vol. 3, no. 12, e187. doi: 10.1371/journal.ppat.0030187.
86. Razvi S., Quittell L., Sewall A., Quinton H., Marshall B., Saiman L. Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. *Chest*, 2009, Vol. 136, no. 6, pp. 1554-1560.
87. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., The Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*, 2020, Vol. 323, pp. 2052-2059.
88. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases. *Immune Netw.*, 2018, Vol. 18, no. 4, e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27.
89. Rosenson R.S., Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis. *Eur. Heart J.*, 2012, Vol. 33, pp. 2899-2909.
90. Samuchiwal S.K., Balestrieri B. Harmful and protective roles of group V phospholipase A(2): Current perspectives and future directions. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.*, 2019, Vol. 1864, pp. 819-826.
91. Sapirstein A., Bonventre J.V. Phospholipases A2 in ischemic and toxic brain injury. *Neurochem. Res.*, 2000, Vol. 25, no. 5, pp. 745-753.
92. Sato H., Taketomi Y., Murakami M. Metabolic regulation by secreted phospholipase A2. *Inflamm. Regener.*, 2016, Vol. 36, 7. doi:10.1186/s41232-016-0012-7.
93. Sedlák V., Čáp P., Kačer P., Vlčková Š. Imbalance of anti-inflammatory (resolving D1) and pro-inflammatory (leukotrien B4) arachidonic acid products in exhaled breath condensate of severe refractory asthma. *Eur. Respir. J.* 2017, Vol. 50, PA1134. doi: 10.1183/1393003.congress-2017.PA1134.
94. Seeds M.C., Peachman K.K., Bowton D.L., Sivertson K.L., Chilton F.H. Regulation of arachidonate remodeling enzymes impacts eosinophil survival during allergic asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2009, Vol. 41, no. 3, pp. 358-366.

95. Shen B., Yi X., Sun Y., Bi X., Du J., Zhang C., Quan S., Zhang F., Sun R., Qian L., Ge W., Liu W., Liang S., Chen H., Zhang Y., Li J., Xu J., He Z., Chen B., Wang J., Yan H., Zheng Y., Wang D., Zhu J., Kong Z., Kang Z., Liang X., Ding X., Ruan G., Xiang N., Cai X., Gao H., Li L., Li S., Xiao Q., Lu T., Zhu Y., Liu H., Chen H., Guo T. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera. *Cell*, 2020, Vol. 182, no.1, pp. 59-72.
96. Silliman C.C., Moore E.E., Zallen G., Gonzalez R., Johnson J.L., Elzi D.J., Meng X., Hanasaki K., Ishizaki J., Arita H., Ao L., England K.M., Banerjee A. Presence of the M-type sPLA(2) receptor on neutrophils and its role in elastase release and adhesion. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2002, Vol. 283, pp. C1102-C1113.
97. Snider J.M., You J.K., Wang X., Snider A.J., Hallmark B., Zec M.M., Seeds M.C., Sergeant S., Johnstone L., Wang Q., Sprissler R., Carr T.F., Lutrick K., Parthasarathy S., Bime C., Zhang H.H., Luberto C.L., Kew R.R., Hannun Y.A., Guerra S., McCall C.A., Yao G., del Poeta M., Chilton F.H. Group IIA secreted phospholipase A2 is associated with the pathobiology leading to COVID-19 mortality. *J. Clin. Invest.*, 2021, Vol. 131, no. 19, e149236. doi: 10.1172/JCI149236.
98. Sommerfelt R.M., Feuerherm A.J., Skuland T., Johansen B. Cytosolic phospholipase A2 modulates TLR2 signaling in synoviocytes. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 4, e0119088. doi: 10.1371/journal.pone.0119088.
99. Stafforini D.M., Numao T., Tsodikov A., Vaitkus D., Fukuda T., Watanabe N., Fueki N., McIntyre T.M., Zimmerman G.A., Makino S., Prescott S.M. Deficiency of platelet-activating factor acetylhydrolase is a severity factor for asthma. *J. Clin. Invest.*, 1999, Vol. 103, no. 7, pp. 989-997.
100. Sun C.Q., Zhong C.Y., Sun W.W., Xiao H., Zhu P., Lin Y.-Z., Zhang C.-L., Gao H., Song Z.-Y. Elevated type II secretory phospholipase A2 increases the risk of early atherosclerosis in patients with newly diagnosed metabolic syndrome. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 34929. doi: 10.1038/srep34929.
101. Takada Y., Fujita M. Secreted phospholipase A2 type IIA (sPLA2-IIA) activates integrins in an allosteric manner. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017, Vol. 925, pp. 103-115.
102. Tan S.T., Ramesh T., Toh X.R., Nguyen L.N. Emerging roles of lysophospholipids in health and disease. *Prog. Lipid. Res.*, 2020, Vol. 80, 101068. doi: 10.1016/j.plipres.2020.101068.
103. Tan T.L., Kang C.W.-L., Ooi K.S., Tan S.T., Ahmad N.S., Nasuruddin D.N., Ithnin A., Arifin K.T., Heng L.Y., Hassan N.I., Gan K.B., Neoh H.-M. Comparison of sPLA2IIA performance with high-sensitive CRP neutrophil percentage PCT and lactate to identify bacterial infection. *Sci. Rep.*, 2021, Vol. 11, no. 1, 11369. doi: 10.1038/s41598-021-90894-0.
104. Tanaseanu C., Tudor S., Tamsulea I., Marta D., Manea G., Moldoveanu E. Vascular endothelial growth factor, lipoprotein-associated phospholipase A2, sP-selectin and antiphospholipid antibodies, biological markers with prognostic value in pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease and systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Med. Res.*, 2007, Vol. 12, no. 4, pp. 145-151.
105. Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2017, Vol. 377, pp. 562-572.
106. Triggiani M., Giannattasio G., Calabrese C., Loffredo S., Granata F., Fiorello A., Santini M., Gelb M.H., Marone G. Lung mast cells are a source of secreted phospholipases A2. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 124, no. 3, pp. 558-565.e3.
107. van Hensbergen V.P., Movert E., de Maat V., Lüchtenborg C., le Breton Y., Lambeau G., Payré C., Henningham A., Nizet V., van Strijp J.A.G., Brügger B., Carlsson F., McIver K.S., van Sorge N.M. Streptococcal Lancefield polysaccharides are critical cell wall determinants for human Group IIA secreted phospholipase A2 to exert its bactericidal effects. *PLoS Pathog.*, 2018, Vol. 14, no. 10, e1007348. doi: 10.1371/journal.ppat.1007348.
108. van Hensbergen V.P., Wu Y., van Sorge N.M., Touqui L. Type IIA secreted phospholipase A2 in host defense against bacterial infections. *Trends Immunol.*, 2020, Vol. 41, no. 4, pp. 313-326.
109. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020, Vol. 395, pp. 1417-1418.
110. Vecchi L., Araújo T.G., de Vasconcelos Azevedo F.v.P., Soares Mota S.T., Rodrigues Ávila V.d.M., Ribeiro M.A., Goulart L.R. Phospholipase A2 drives tumorigenesis and cancer aggressiveness through its interaction with annexin A1. *Cells*, 2021, Vol. 10, no. 6, 1472. doi: 10.3390/cells10061472.
111. Wang Y., Xu J., Meng Y., Adcock I.M., Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2018, Vol. 13, pp. 3341-3348.
112. Wang Y., Wang H., Zhang C., Zhang C., Yang H., Gao R., Tong Z. Lung fluid biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.*, 2019, Vol. 23, 43. doi: 10.1186/s13054-019-2336-6.
113. Weinrauch Y., Abad C., Liang N.S., Lowry S.F., Weiss J. Mobilization of potent plasma bactericidal activity during systemic bacterial challenge. Role of group IIA phospholipase A2. *J. Clin. Invest.*, 1998, Vol. 102, pp. 633-638.
114. Weiss J.P. Molecular determinants of bacterial sensitivity and resistance to mammalian Group IIA phospholipase A2. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, Vol. 1848, pp. 3072-3077.

115. Wu D., Shu T., Yang X., Song J.X., Zhang M., Yao C., Liu W., Huang M., Yu Y., Yang Q., Zhu T., Xu J., Mu J., Wang Y., Wang H., Tang T., Ren Y., Wu Y., Lin S.H., Qiu Y., Zhang D.Y., Shang Y., Zhou X. Plasma metabolomic and lipidomic alterations associated with COVID-19. *Natl Sci. Rev.*, 2020, Vol. 7, no. 7, pp. 1157-1168.

116. Zhang H., Gao Y., Wu D., Zhang D. The relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity with the seriousness of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2020, Vol. 20, no. 1, 295. doi: 10.1186/s12872-020-01580-4.

Авторы:

Уразов С.П. — врач-кардиолог СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия

Чернов А.Н. — научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Черкас А.В. — инженер-исследователь, лаборатория «Промышленные системы потоковой обработки данных» Центра компетенций Национальной технологической инициативы по направлению «Новые производственные технологии» ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

Бойков А.В. — ведущий инженер, инженер-исследователь, лаборатория «Промышленные системы потоковой обработки данных» лаборатория «Промышленные системы потоковой обработки данных» Центра компетенций Национальной технологической инициативы по направлению «Новые производственные технологии» ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

Глотов О.С. — к.б.н., заведующий отделом вирусологических и молекулярно-генетических методов диагностики, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Апалько С.В. — к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной диагностики и аналитических методов, начальник НИЛ трансляционной биомедицины СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия

Сушенцева Н.Н. — биолог СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия

Полковникова И.А. — биолог СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия

Смирнов В.В. — к.м.н., заведующий клинико-диагностической лабораторией СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», г. Сестрорецк, Санкт-Петербург, Россия

Шербак С.Г. — д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», г. Сестрорецк; заведующий кафедрой последипломного медицинского образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Urazov S.P., Cardiologist, Municipal City Hospital No. 40 of the Kurort Region, Sestroretsk, St. Petersburg, Russian Federation

Chernov A.N., Research Associate, Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Cherkas A.V., Research Engineer, Laboratory “Industrial Systems for Streaming Data Processing”, Industrial Systems of Data Flow Treatment, St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

Boikov A.V., Leading Engineer, Laboratory “Industrial Systems for Streaming Data Processing”, Industrial Systems of Data Flow Treatment, St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation

Glotov O.S., PhD (Biology), Head, Department of Virological and Molecular Genetic Methods of Diagnostics, Pediatric Research and Clinical Center of Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation

Apalko S.V., PhD (Biology), Head, Laboratory of Molecular Diagnostics and Analytical Methods, Head of Research Laboratory of Translational Biomedicine, Municipal City Hospital No. 40 of the Kurort Region, Sestroretsk, St. Petersburg, Russian Federation

Sushentseva N.N., Biologist, Municipal City Hospital No. 40 of the Kurort Region, Sestroretsk, St. Petersburg, Russian Federation

Polkovnikova I.A., Biologist, Municipal City Hospital No. 40 of the Kurort Region, Sestroretsk, St. Petersburg, Russian Federation

Smirnov V.V., PhD (Medicine), Head, Clinical Diagnostic Laboratory, Municipal City Hospital No. 40 of the Kurort Region, Sestroretsk, St. Petersburg, Russian Federation

Shcherbak S.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Physician, Municipal City Hospital No. 40 of the Kurort Region, Sestroretsk; Head, Department of Postgraduate Medical Education, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation