

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов

ПРОТЕОЛИЗ И ДЕФИЦИТ α_1 -ПРОТЕИНАЗНОГО ИНГИБИТОРА ПРИ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

О.Е. Акбашева¹, Л.В. Спирина^{1,2}, Д.А. Дьяков^{1*}, Н.В. Масунова¹

¹Сибирский государственный медицинский университет,
634050, Томск, Московский тракт 2, *эл. почта: den66431511@yandex.ru

²Научно-исследовательский институт онкологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр, 634009, Томск, пер. Кооперативный, 5

Пандемия коронавирусной инфекции дала стимул появлению многочисленных публикаций, посвящённых α_1 -протеиназному ингибитору (α_1 -ПИ, α_1 -антитрипсин), особенно когда было выявлено, что высокая смертность населения некоторых регионов соответствует географической локализации дефицитных аллелей α_1 -ПИ. По аналогии с данными прошлого столетия, когда была доказана первопричина генетического дефицита α_1 -антитрипсина, приводящая к активации эластазы при эмфиземе лёгких, можно предположить, что гиперактивация протеолиза при COVID-19 связана с нарушением функционирования α_1 -ПИ. Цель настоящего обзора заключается в систематизации научных данных о роли α_1 -ПИ как диагностического маркера и/или средства таргетной терапии в условиях гиперактивации протеолиза при инфицировании SARS-CoV-2 и определении ключевых направлений трансляционных исследований ингибиторов протеиназ. В работе дана характеристика протеиназозависимых стадий вирусной инфекции: рецепция и проникновение вируса внутрь клетки, дисбаланс ангиотензин-рениновой, кининовой, свёртывающей и фибринолитической протеолитических систем плазмы крови. Рассмотрена роль ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), мембрано-связанной сериновой протеазы (TMPRSS), металлопротеазы ADAM17, фурина, катепсинов, трипсина- и эластазоподобных сериновых протеиназ в регуляции тропности вируса, активации протеолитических каскадов плазмы крови, развитии осложнений коронавирусной инфекции. Проведён анализ данных по участию α_1 -ПИ в патогенезе коронавирусной инфекции, взаимосвязи со степенью тяжести COVID-19 и коморбидными заболеваниями. Особое внимание уделено роли приобретённого дефицита α_1 -ПИ при оценке состояния больных в условиях гиперактивации протеолиза на фоне хронических заболеваний, формирования факторов риска прогрессирования сопутствующей патологии и развития отдалённых последствий COVID-19. Проанализированы данные по поиску и применению лекарственных средств, обладающих ингибиторной активностью при терапии заболеваний бронхолёгочной, сердечно-сосудистой систем. Представлены доказательства наличия противовирусного, противовоспалительного, антикоагулянтного, антиапоптотического эффекта α_1 -ПИ и перспектив использования его в качестве таргетного препарата при лечении коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; ACE2; TMPRSS; ADAM17; плазменные протеиназы; α_1 -протеиназный ингибитор

DOI: 10.18097/PBMC20226803157

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 — это научная, медицинская и социальная проблема. Сложность острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, связана с непредсказуемым клиническим течением инфекции, тяжёлыми осложнениями и летальными исходами. Идентификация молекулярных биомаркеров, способных классифицировать пациентов на основе их риска, является актуальной для выбора тактики лечения и профилактики развития осложнений [1, 2].

Коронавирус SARS-CoV-2 является РНК-содержащим вирусом, который относится к роду *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 оказалась самой опасной из всех ранее существующих: SARS-CoV-1, MERS-CoV [3]. Первую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-1 (2002-2003 г.) удалось локализовать. Инфицирование вирусом ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV, впервые выявленное в 2012 г., сопровождалось высокой смертностью и в настоящее время носит региональный характер. Инфекция SARS-CoV-2,

быстро достигнув статуса пандемии, сопровождается тяжёлой пневмонией, желудочно-кишечными, сердечно-сосудистыми, неврологическими нарушениями, развитием полиорганной недостаточности [4, 5]. Количество инфицированных SARS-CoV-2 с 2019 года неуклонно растёт и, по данным центра ресурсов по коронавирусу Джонса Хопкинса (<https://coronavirus.jhu.edu/>), на 25 января 2022 года составило 358287267 человек, из них погибло 5614675 человек.

Существенное значение при вирусной инфекции имеют протеолитические ферменты. Вирус SARS-CoV-2 использует для рецепции и проникновения в клетки мембранные, внутриклеточные, плазменные протеиназы человека [6-8]. При наличии сопутствующей патологии, связанной с активацией ренин-ангиотензиновой, свёртывающей, калликреин-кининовой систем и системы комплемента, у человека формируются условия для развития гиперпротеолиза и повышения чувствительности к вирусной инфекции [9-11]. Ведётся активный поиск лекарств-ингибиторов, действующих на протеиназы вируса [12-14]. Эндогенный

α_1 -протеиназный ингибитор (α_1 -ПИ) обеспечивает 90% ингибиторной активности крови. Препараты α_1 -ПИ уже используются при лечении лиц с генетическим дефицитом α_1 -антитрипсина. Убедительным доказательством перспективности использования препаратов α_1 -ПИ в терапии COVID-19 служит факт повышенной восприимчивости к инфекции лиц с генетическим дефицитом ингибитора [15-17]. α_1 -ПИ обладает противовирусными, противовоспалительными, антикоагулянтными, антиапоптотическими свойствами [18-20], что делает его потенциальным средством таргетной терапии и является основой для проведения трансляционных исследований в условиях гиперпротеолиза, в частности при COVID-19. В настоящем обзоре рассмотрено значение протеиназ, преимущества и недостатки использования α_1 -ПИ при инфекции SARS-CoV-2.

1. РОЛЬ ПРОТЕИНАЗ В РАЗВИТИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Протеолитические ферменты имеют существенное значение для проникновения вируса в клетки человека. Вирус использует для репликации собственные протеиназы, такие как папаин-подобная протеаза (PLpro) и химотрипсин-подобная протеаза (3CLpro), образуя комплекс репликаза-транскриптаза (RTC). Основным ферментом RTC является РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp), которая катализирует репликацию положительной мРНК для формирования генома вирусной частицы [21, 22]. Положительная мРНК (+, смысловая), в отличие от отрицательной мРНК (–, антисмысловая) не требует транскрипции и сразу используется для синтеза белков вируса. Вирус не имеет собственных протеиназ для проникновения в клетку-мишень и использует протеиназы человека, среди которых цистеиновые, сериновые и металлопротеиназы. Вирус SARS-CoV-2 способен задействовать три способа проникновения через мембрану клеток человека: с участием цистеиновых протеиназ (катепсинов), с участием мембранных трипсиноподобных протеиназ и с участием внеклеточных плазменных протеиназ [6, 7, 20].

1.1. Протеолитическое праймирование белка S

Протеолитические ферменты требуются для активации (праймирования) спайкового белка S “короны” вируса, состоящего из двух субъединиц S1 и S2: одна из них содержит рецептор-связывающий домен (RBD) для прикрепления к клетке, а вторая требуется для процесса слияния мембраны вируса и клетки-мишени [6-8]. Появление новых сайтов для гидролиза протеиназами лежит в основе мутаций вируса [3, 14, 23, 24]. Роль этих протеиназ заключается в гидролизе спайкового белка S в районе сайта S1-S2, затем S2' с последующим освобождением N-конца пептида на субъединице S2, ответственной за слияние с мембраной клетки мишени [7, 14]. К протеиназам, способным воздействовать на сайт S1-S2, относятся TMPRSS2 (мембрано-связанная сериновая протеаза 2)

и ADAM17 (металлопротеаза, относящаяся к семейству ADAM), на сайт в зоне S2' — фурина [6]. Протеолитическая активация вируса является ключевым моментом для инициации слияния вирусной оболочки с мембраной клетки-хозяина, прохождения нуклеокапсида в цитоплазму и высвобождения вирусного генома [15, 19, 26].

После присоединения белка S вируса к рецептору — ангиотензин-превращающему ферменту 2 (ACE2) клеток-мишеней — образующийся комплекс претерпевает конформационные модификации под действием pH-зависимой цистеиновой протеазы катепсина L, что и приводит к слиянию вирусной оболочки со стенкой эндосомы [27]. Механизм инвазии вируса зависит от типа клетки. В культуре эпителиальных клеток VeroE6, полученных из почки африканской зелёной мартышки, вирионы связывают ACE2 на поверхности клетки, затем попадают в эндосомный компартмент, где катепсины L и B опосредуют расщепление S2' и иницируется слияние мембран [28, 29]. Для проникновения в эпителий дыхательных путей гидролиз спайкового белка в сайте S2' протекает с участием фурина [19, 30].

Важная роль спайкового белка подтверждается результатами изучения строения RBD в С-концевом участке субъединицы S1 SARS-CoV-2 для связывания с рецептором ACE2 [25, 31, 32]. S1 RBD является наиболее вариабельной частью генома SARS-CoV-2, и замена ключевых остатков в этой области повышает способность к взаимодействию с более высокой аффинностью между белком S и ACE2 с увеличением коэффициента сродства SARS-COV-2 к ACE2 от 10 до 15 по сравнению с SARS-CoV-1 [29, 33], что сопровождается высокой заболеваемостью и смертностью [14].

1.2. Участие TMPRSS2, ADAM17 и фурина в протеолизе белка S

TMPRSS2-опосредованный протеолиз белка S очень важен для проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку [19, 34]. TMPRSS2 представляет собой многодоменную трансмембранную сериновую протеазу типа II, которая участвует в праймировании белка S вирусов SARS-CoV-1, MERS-CoV и SARS-CoV-2 для слияния вирусной оболочки с мембраной клетки-мишени и инфицирования человека [35]. TMPRSS2 кроме белка S гидролизует и сам ACE2, что увеличивает захват вириона через катепсин L-зависимый путь [36]. TMPRSS2 расщепляет по остаткам аргинина и лизина в пределах аминокислотной последовательности 697-716 полипептида ACE2 [34]. В эксперименте показано, что мыши с дефицитом TMPRSS2 менее чувствительны к заражению SARS-CoV по сравнению с контрольными мышами [18, 37].

Высокая контагиозность коронавирусной инфекции связана с широкой коэкспрессией TMPRSS2 и ACE2, что приводит к развитию полиорганной недостаточности: поражению лёгких, сердца, сосудистой системы (эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки), головного мозга, почек,

кишечника, иммунных клеток, репродуктивной системы [36, 38-41]. Максимальная экспрессия ACE2 характерна для пневмоцитов II типа, затем для эпителиальных клеток слизистой носа, полости рта и альвеолярных макрофагов [42]. ACE2 также экспрессируется в перидитах почечной ткани и в сердечных миоцитах. Этими данными можно объяснить высокое повреждение микрососудов почек и частоту сердечной недостаточности при COVID-19 [43]. Экспрессия TMPRSS2, также как ACE2, широко представлена в пневмоцитах II типа [10]. Экспрессия гена TMPRSS2 в предстательной железе определяет более высокий риск развития тяжёлой формы коронавирусной инфекции у мужчин [44]. Предполагают участие андрогенных рецепторов в инфицировании SARS-CoV-2 посредством регуляции транскрипции TMPRSS2, а также перекрёстного взаимодействия между COVID-19 и раком простаты [45]. Показано, что андроген-депривационная терапия, используемая при раке предстательной железы, играет защитную роль против COVID-19.

Ингибиторы TMPRSS2 (мезилат камостата, нафамостат) широко исследуются в качестве лечебных препаратов для лечения новой коронавирусной инфекции [30]. Применяется и перепрофилирование известных препаратов: бромгексин, ингибитор активатора плазминогена-1, апротинин и бензамидин [10]. Исследуется возможность применения ингибиторов в сочетании с противовирусными препаратами [46].

Кроме TMPRSS2, вирусный белок S гидролизуется металлопротеиназой ADAM17. Протеиназа ADAM17 расщепляет и ACE2, что приводит к высвобождению растворимого ACE2 (sACE2) и способствует слиянию вирусных частиц с мембраной клетки-хозяина [40]. Трансмембранная протеиназа ADAM17 экспрессируется во многих тканях, включая лёгкие, мышцы, сердце, почки, тонкий кишечник, поджелудочную железу, плаценту, яичники и яички [47]. Вызывая дисбаланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ADAM17 приводит к воспалению, повышению проницаемости сосудов, отёку лёгких и синдрому диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдром) [34, 48, 49]. ADAM17 обладает провоспалительным действием, поскольку преобразует мембранный фактор некроза опухоли α (TNF- α) в растворимый TNF- α , а также вызывает потерю ACE2, уменьшая его противовоспалительные эффекты [50]. Снижение активности ADAM17 под действием ингибиторов протеиназ может вызвать противовоспалительный эффект.

Повышенная инвазия SARS-CoV-2, по сравнению с другими коронавирусами, определяется, в том числе, наличием сайта для праймирования Ca^{2+} -зависимой эндопептидазой — фурина (КФ 3.4.21.75) [6]. Считают, что из-за широкой клеточной экспрессии фурина у человека возрастает тропизм, трансмиссивность и универсальность инфицирования вирусом SARS-CoV-2 [25, 51, 52]. Фурин локализуется в основном в комплексе Гольджи, но он может

транспортироваться к поверхности клетки по эндосомному пути или секретироваться во внеклеточное пространство [53]. По этой причине фурин может расщеплять белок S в комплексе Гольджи, а также во внеклеточном пространстве [54]. Повышение активности фурина при таких коморбидных заболеваниях, как гипертония, ожирение и сахарный диабет, вероятно, является одной из причин развития тяжёлого течения COVID-19 [55]. Ингибиторы фуриноконвертазы — хлорметилкетон и пептидилхлорметилкетоны — являются перспективными препаратами для лечения COVID-19 [56]. Также продолжаются исследования бромгексина и фитофлавоноида лютеолина — ингибиторов фурина, которые блокируют активацию расщепления S-белка и слияние мембран [14, 57].

1.3. Активация ангиотензин-рениновой и кининовой систем

Доказано, что степень связывания рецептора ACE2 с вирусом SARS-CoV-2 лежит в основе патогенеза инфекции и развития неблагоприятных исходов COVID-19 [21]. ACE является ключевым активатором ренин-ангиотензиновой-альдостероновой системы [58]. Сериновая протеиназа ренин катализирует образование из ангиотензиногена ангиотензина 1, который под действием ACE преобразуется в ангиотензин 2. Ангиотензин 2 стимулирует секрецию вазопрессина и альдостерона, что приводит к увеличению артериального давления. Система выполняет защитную функцию при кровотечении, препятствуя развитию гиповолемии и кардиогенного шока. Действие системы сбалансировано образованием под действием ACE2 ангиотензина 1-7 и 1-9, которые, в отличие от ангиотензина 2 (AT2), снижают артериальное давление.

Коронавирус, связываясь ACE2, блокирует этот рецептор, что приводит к увеличению соотношения ангиотензин 2 / ангиотензин 7. Увеличение ангиотензина 2 вызывает сужение сосудов, стимулируя синтез лейкотриенов и простагландинов, активирует NADPH-оксидазу в эндотелиальных клетках, фагоцитах и гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) и реализации их повреждающего действия при неспецифической реакции воспаления [28]. Однако взаимодействие рецептора ACE2 с протеиназами TMPRSS, ADAM17 приводит к гидролизу и увеличению содержания растворимого рецептора ACE2, что смещает соотношение в сторону ангиотензина 7, вызывая вазодилатацию, повышение проницаемости сосудов, отёк лёгких [1, 59, 60]. Ингибиторы ACE и блокаторы рецепторов ангиотензина 1 (AT1) снижают уровень смертности у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами, не принимающими ингибиторы ACE. Антагонисты альдостерона активируют ACE2, восстанавливая равновесие ангиотензин 1 / ангиотензин 1-7 и снижают вирусное праймирование [39, 59, 61]. Zoufaly с соавт. [62] описали лечение пациентки 45 лет с тяжёлой формой COVID-19 с помощью внутривенного введения

рекомбинантного растворимого sACE2. Введение препарата в дозе 0,4 мг/кг веса 2 раза в день в течение 7 дней приводило к снижению концентрации ангиотензина 2, IL-6, IL-8, ферритина, TNF- α , сурфактантного белка D и улучшению клинического состояния. Авторы считают, что противовирусное действие рекомбинантного sACE2 осуществляется посредством его связывания с S-белком и нейтрализации вирусных частиц и/или регуляции синтеза ангиотензина, что и способствует уменьшению полиорганного повреждения [62]. На модели культуры клеток VeroE6 показано, что введение рекомбинантного растворимого ACE2 (200 мкг/мл) вместе с противовирусным препаратом ремдесивир (4 мкМ) имеет аддитивный эффект при субтоксичных концентрациях и может улучшить эффект ремдесивира во время инфекции SARS-CoV-2 [63]. sACE2 прошёл плацебо-контролируемое двойное слепое исследование фазы 2b у пациентов с тяжёлой формой COVID-19, действуя как “молекулярная ловушка” для блокировки проникновения вируса и как регулятор ренин-ангиотензиновой системы [62, 63].

Активация ангиотензин-рениновой системы приводит к значительному увеличению вазоактивного пептида брадикинина, что во многом объясняет механизм развития клинической картины. При развитии вирусной инфекции важно наличие протеиназы калликреина 13, участвующей в образовании брадикинина [64]. Высокая концентрация брадикинина, образующегося из высокомолекулярного кининогена под влиянием калликреина, обуславливает расширение сосудов с последующей гипотонией, а также повышение сосудистой проницаемости [65]. Брадикинин усиливает синтез гиалуроновой кислоты, в том числе в лёгких [66]. Тканевая жидкость с гиалуроновой кислотой образуют гидрогель в просвете альвеол, вызывая дыхательную недостаточность и приводя к неэффективности искусственной вентиляции лёгких [67].

Увеличение концентрации брадикинина объясняет такие проявления дисфункции сердечно-сосудистой системы, как гипотония и нарушение ритма сердца [68]. Есть данные, что брадикинин может увеличивать концентрацию тканевого активатора пламиногена, увеличивая риск кровотечений у пациентов с COVID-19. Считается, что брадикинин и плазмин активируются совместно при таких патологических процессах, как тромбоз и воспаление [67, 68]. Увеличение концентрации брадикинина может приводить к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, способствуя появлению неврологической симптоматики у пациентов с COVID-19 [19, 25]. В целом, вазоактивное действие брадикинина приводит к повышению миграции иммунных клеток и усилению воспаления [69, 70]. Ингибирование кининовой системы может оказать благоприятное действие на каскады протеолитических систем плазмы крови. Среди ингибиторов исследуется каллистатин [71], но в связи с тем, что его ингибиторная активность исчезает при связывании с гепарином, применение каллистатина при коронавирусной инфекции ограничено.

1.4. Активация свёртывающей системы

Основным патогенетическим синдромом при COVID-19 является активация протеиназ свёртывающей системы, которые связаны с развитием осложнений инфекции. Mattar с соавт. проанализировали 312 работ с целью выяснения высокой контагиозности SARS-CoV-2 [72]. Показано, что помимо TMPRSS2 и фурина в праймировании спайкового белка принимают участие и другие протеиназы, такие как трипсин, калликреин и активаторы пламиногена. Протеолиз S-белка коронавируса плазмином, трипсином, катепсинами, эластазой, TMPRSS и другими сериновыми протеиназами приводит к усилению проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки бронхиального эпителия.

Патогенез инфекции SARS-CoV-2 связан с коагулопатией и тромбозомболическими явлениями: циркулирующие протеиназы, участвующие в свёртывании крови, могут способствовать активации S-белка и увеличивать инфицированность клеток человека [73]. Ранняя стадия COVID-19 обычно ограничивается локальной гиперкоагуляцией в сосудах лёгких, в то время как тяжёлая стадия заболевания может сопровождаться системной диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией [74], инсультом и кардиоэмболией [75, 76]. Очевидно, что запуску каскада коагуляции способствуют индукция COVID-19-ассоциированного “цитокинового шторма”, активация комплемента и аутоантител к фосфолипидам, острое повреждение лёгких [77]. Каскад свёртывания крови распространяется за счёт цепной реакции сериновых протеиназ, включая фактор Ха и тромбин, каждый из которых активируется путём протеолитического процессинга [78, 79]. Недавно было продемонстрировано, что фактор Ха и тромбин способны напрямую расщеплять S-белок SARS-CoV-2, что приводит к усилению проникновения вируса [80]. Согласно выдвинутой гипотезе о возможности положительной обратной связи, гиперкоагуляция, вызванная инфекцией, увеличивает инфекционность SARS-CoV-2 за счёт стимуляции проникновения вируса [81]. Более того, активация коагуляции за счёт плазменных протеиназ может усугубить инфицированность вирусом SARS-CoV-2 как в TMPRSS2-положительных, так и в TMPRSS2-отрицательных клетках-мишенях и способствовать проникновению вируса во многие клетки [14].

Известно, что даже если пациенты получали антикоагулянтную терапию, коронавирусная инфекция часто сопровождалась образованием микротромбов и тромбозов, что связывают с нарушением баланса свёртывающей и фибринолитической систем, трудно поддающимся медикаментозной коррекции [82, 83]. Полагают, что молекулярные механизмы, связанные с развитием диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови, играют важную роль в формировании исходов COVID-19 и определяют спектр отдалённых последствий [84].

1.5. Рецепторы, активируемые протеиназами (PARs)

Существенное значение в реализации действия протеиназ имеют рецепторы, активируемые протеиназами PAR-1 и PAR-4, которым отводится ключевая роль в развитии тромбофилии и тромбоза. Тромбовоспаление включает активацию клеток, содержащих PAR-1 и PAR-4: тромбоцитов, эндотелиальных клеток, альвеолярного эпителия, фибробластов, моноцитов, макрофагов и нейтрофилов [85]. Иницируется процесс увеличением тканевого фактора 3 (ТФ3) при повреждении клеток. Ангиотензин 2 тоже может индуцировать синтез и экспрессию ТФ3 в эндотелиальных клетках, клетках альвеолярного эпителия, фибробластах, макрофагах и нейтрофилах. Увеличение ТФ3 через внешний путь запускает образование тромбина, который и активирует тромбоцитарные PAR-1 и PAR-4. В результате в тромбоцитах увеличивается синтез и секреция агреганта тромбоксана A_2 , провоспалительных факторов IL-1 β , RANTES, инициируется тромбовоспаление. Активация тромбоцитов способствует коагуляции через внутренний путь свёртывания за счёт высвобождения полифосфатов из гранул тромбоцитов. Тромбин также инициирует адгезию тромбоцитов с моноцитами и нейтрофилами, вызывая образование нейтрофильных внеклеточных сетей-ловушек (NET), тем самым усиливая провоспалительную активность NET, свёртывание крови и повреждение лёгких при COVID-19. Активация PAR-1 способствует профибротическому фенотипу фибробластов, воспалению альвеол и апоптозу с нарушением эндотелия и повреждением тканей [85]. Активации тромбовоспаления способствует нейтрофильная эластаза, участвующая в формировании NET [86, 87]. Ингибитор эластазы (сивелестат) является потенциальным кандидатом для ограничения повреждения лёгких и развития респираторного дистресс-синдрома [88].

Ингибиторы PARs могут найти применение при лечении коронавирусной инфекции. Например, такие ингибиторы PARs-1,4, как атопаксар и ворапаксар, исследуются в качестве антитромботических средств таргетной терапии при ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома. Преимущество ингибиторов PARs связано с низким риском развития гипокоегуляции. Исследуются и применяются ингибиторы тромбина (например, дагibatран и аргатробан) и фактора Ха (например, ривароксабан и аписксабан). Эти перорально вводимые препараты, как правило, не требуют тщательного мониторинга гемостаза, необходимого при введении гепарина. Комбинированная терапия с использованием нескольких антикоагулянтных/антитромботических агентов для ингибирования активации тромбоцитов и коагулопатии рассматривается как наиболее эффективная [85].

1.6. Гипервоспаление

Особенностью течения инфекции SARS-CoV-2 является развитие гипервоспаления [14, 89]. Имунная система выполняет двойную роль в инфекции

SARS-CoV-2. У большинства пациентов (85%) развивается адекватный иммунный ответ, который помогает элиминировать вирус, и пациент становится бессимптомным или малосимптомным. Однако в 10-15% случаев иммунный ответ пациента оказывается слишком интенсивным и непропорциональным с развитием иммунопатологической фазы и тяжёлой формы заболевания [90, 91]. Патогенез заболевания связан с развитием мощной воспалительной реакции, называемой “цитокиновый шторм”, с повышением концентрации IL-6, IL-1, IL-2, IL-10, TNF- α и IFN- γ . Гипервоспаление является причиной тяжёлых форм заболевания, характеризующихся гипоксемической пневмонией, вплоть до острого респираторного дистресс-синдрома, связанного с полиорганной недостаточностью [14, 89].

Новый маркер воспаления — пентраксин, индуцируемый провоспалительными цитокинами, такими как TNF- α , IL-1, синтезируется преимущественно мононуклеарами, дендритными клетками, фибробластами, эндотелиальными клетками [92]. В норме уровень пентраксина низкий, но быстро возрастает при развитии патологического процесса, что сопровождается наличием неблагоприятного исхода заболевания [93]. В настоящее время пентраксин-3 считается одним из перспективных для исследования маркеров развития смертельного исхода при воспалительной реакции, возникающей при коронавирусной инфекции [94].

Наиболее частые симптомы острого COVID-19 — это гипервоспаление, локализованное в бронхо-лёгочной системе, с появлением кашля, одышки, пневмонии, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность, связанная с экссудативным диффузным повреждением альвеол и массивным капиллярным застоем, является основной причиной смерти в 70% случаев летальных исходов COVID-19 [83]. С точки зрения патогенеза, эти осложнения могут быть следствием прямой инвазии вируса в ткани, гипервоспаления и “цитокинового шторма”, повреждения иммунной системы, состояния гиперкоагуляции или комбинации этих факторов. Значимую роль играет цитокин IL-6, повышение которого в сыворотке коррелирует с ОРДС, дыхательной недостаточностью и неблагоприятными клиническими исходами. Установлено, что после острого периода коронавирусной инфекции у пациентов сохраняются нарушения бронхолёгочной системы. В исследовании с участием 55 пациентов с COVID-19 через 3 месяца после выписки у 35 (64%) наблюдались стойкие симптомы (кашель, отсутствие запахов), а у 39 (71%) выявлены утолщение интерстициальной ткани и признаки фиброза [95, 96].

1.7. Гиперпротеолиз при коморбидных заболеваниях

Течение COVID-19 значительно ухудшается при наличии сопутствующей патологии. К основным сопутствующим патологиям относят артериальную гипертензию (30%), сахарный диабет (19%), ишемическую болезнь сердца (8%) [97, 98], заболевания печени и лёгких [99, 100].

Сердечно-сосудистые осложнения (миокардит, аритмии) наблюдаются как у лиц пожилого возраста с множеством сопутствующими заболеваниями, так и у молодых, ранее здоровых пациентов, включая спортсменов [95, 101]. По данным Kamushnyi с соавт. большинство пациентов страдают одним или несколькими сопутствующими заболеваниями [98]. Худшая выживаемость встречается среди пожилых лиц с высоким индексом SOFA (полиорганная недостаточность, риск смертности и сепсиса), которая сочетается с повышенным уровнем D-димера (более 1 мкг/мл) у пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации [102].

Активация протеиназ является универсальной реакцией организма на воспаление [101]. Повышенная активность эластазы приводит к поражению лёгочной системы, трипсина — желудочно-кишечного тракта, протеиназ свёртывающей системы — к увеличению тромботического потенциала крови и развитию тромбоза. Именно эти системы и повреждаются вирусом SARS-CoV-2 [36, 38, 41, 73, 103]. Повышенная активность протеиназ выявлена при заболеваниях бронхолёгочной системы (эмфизема лёгких, хроническая обструктивная болезнь лёгких) [104-106], респираторном дистрессе, бронхоэктазах, заболеваниях сердечно-сосудистой системы [107], ревматоидном артрите [108, 109], заболеваниях желудочно-кишечного тракта [110-112], геморрагическом шоке [107], мигрени, повреждении ткани мозга, развитии депрессии [113], опухолях [114-116]. Повреждающее действие эластазы при заболеваниях бронхолёгочной системы может быть связано с проапоптотическим эффектом фермента. Эластаза кроме протеолитического действия ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз эпителиальных клеток лёгких и воздухоносных путей через связывание с PAR1, активацию Akt (протеинкиназа B) и увеличение проницаемости митохондриальной мембраны [117-119]. Кроме того, под влиянием эластазы снижается содержание мРНК тропоэластина, тормозится синтез эластина [120]. Дополнительно повреждению ткани способствует бактериальная эластаза, гидролизующая протеины A и D сурфактанта лёгких [121]. В то же время продукты распада белков соединительной ткани под влиянием эластазы стимулируют синтез коллагена в фибробластах и способствуют развитию фиброза [122, 123]. Одной из причин активации эластазы при бронхолёгочных заболеваниях являются неблагоприятные факторы внешней среды, курение [124-126].

В случае сочетания инфекции с онкологическими заболеваниями в организме уже сформированы условия для гиперпротеолиза. Роль протеолиза при опухолевом росте в основном связана с участием протеиназ в пролиферации, инвазии и метастазировании клеток опухоли [127-129]. В крови больных стимулируется кининогенез, фибринолиз, тромбообразование. Роль активаторов пламиногена в неопластической трансформации заключается в изменении свойств поверхности мембран клеток и ферментных систем, нарушении синтеза ДНК и контактного торможения [114].

Гиперкоагуляционный сдвиг связан с образованием тромбогенных факторов [130]. Во многих опухолевых клетках экспрессируются трипсиноподобные протеиназы, которые, активируя PAR-2, способствуют пролиферации, инвазии и метастазированию опухолевых клеток [66].

Наличие сопутствующих заболеваний с активацией протеиназ, очевидно, может способствовать неблагоприятному течению коронавирусной инфекции. По разным данным процент сопутствующей патологии колеблется от 32% до 46-50% [131]. Процент больных с неблагоприятным исходом, имеющих сопутствующую патологию, достигает 67% [132].

До сих пор не было обнаружено ни одного биомаркера, который мог бы предсказать точный прогноз COVID-19 [132]. В литературе обсуждается около 30 лабораторных показателей, связанных с высоким риском развития тяжёлой формы заболевания [1]. К основным из них относят низкий уровень лимфоцитов и гемоглобина, лейкоцитоз, повышение активности трансаминаз, высокое содержание креатинина, мочевины, креатинкиназы, тропонина, C-реактивного белка, IL-6, D-димера, лактатдегидрогеназы, прокальцитонина и СОЭ [102]. Преимущество отдаётся моделям, включающим комплекс показателей: содержание нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов и рецептора IL-2 [2]. В целом, поиск маркеров течения COVID-19, развития неблагоприятных исходов и отдалённых последствий остаётся актуальной задачей медицины.

Таким образом, с учётом того, что вирус SARS-CoV-2 использует протеиназы человека (как мембранные, так и внеклеточные) для проникновения в клетки, исходный уровень протеиназ, особенно при коморбидной патологии, является определяющим для инфицирования и развития отдалённых последствий.

2. α_1 -ПРОТЕИНАЗНЫЙ ИНГИБИТОР В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Активация протеиназ для проникновения вируса, развитие воспаления под влиянием ковидной инфекции требуют тщательного контроля со стороны эндогенных ингибиторов протеолитических ферментов. Самым распространённым ингибитором сериновых протеиназ в плазме крови человека является α_1 -протеиназный ингибитор (α_1 -ПИ, антитрипсин), который обеспечивает 90% ингибиторного потенциала крови. Кроме трипсина, α_1 -ПИ тормозит активность эластазы, тромбина, пламина, ренина, калликреина, факторов Ха и XIa свёртывания крови, химотрипсина, триптазы и химазы, акрозина, бактериальных протеаз [133]. Значимость α_1 -ПИ в контроле вирусной инфекции подтверждается фактами о высокой смертности лиц с генетическим дефицитом ингибитора. Предполагают, что высокая смертность (37,8%) от COVID-19 в регионе Ломбардия (Италия), связана с тем, что там проживают лица с генетическим дефицитом α_1 -ПИ [134]. Faria и соавт. показали, что генетический дефицит α_1 -ПИ широко распространён в Португалии.

Проведен статистический анализ, который показал, что 1:5249 человек имеют генотип ZZ, а 1:281 — генотип SZ [15]. Полученные данные коррелировали с географическим распространением COVID-19, а также частотой летальных исходов. Сообщалось о значительной положительной корреляции между частотой генотипа SZ и смертностью от COVID-19 в 67 странах [135]. Выдвинута гипотеза о том, что пациенты с генетическим дефицитом α_1 -ПИ, особенно с тяжёлыми формами α_1 -ПИ (PiZZ и/или низкие уровни α_1 -ПИ в сыворотке), могут быть особенно восприимчивыми к инфицированию SARS-CoV-2 [15, 17].

2.1. Строение и функции α_1 -протеиназного ингибитора

α_1 -ПИ — гликопротеин с молекулярной массой 50-55 кДа, который синтезируется в печени в виде неактивного предшественника. Его процессинг включает ограниченный протеолиз с удалением пептида из 24 аминокислотных остатков и гликозилирование по остатку Asp83, необходимого для секреции зрелого гликопротеина из ЭПР в кровь [136]. В активном центре α_1 -ПИ находится остаток метионина, окисление которого приводит к инактивации ингибитора [137]. Самые важные

физиологические функции α_1 -ПИ — защита лёгочной ткани от агрессивных протеолитических ферментов и АФК [138].

α_1 -ПИ является продуктом синтеза аутосомного Pi-локуса (protease inhibitor), локализованного на 14q31–32,3 хромосоме. Ген содержит 12,2 тыс. п.н., 7 экзонов, тесно сцеплен с локусом тяжёлой цепи IgG и α_1 -антихимотрипсина [139-141]. Для гена α_1 -ПИ характерен полиморфизм. Идентифицировано более 75 аллелей [142], продукты синтеза которых отличаются по посттрансляционному процессингу и электрофоретической подвижности: M — средний, F — быстрый, S — медленный и Z — очень медленный тип. Среди населения наиболее распространён аллель M, частота которого составляет 86-99% [143].

α_1 -ПИ постоянно присутствует в сыворотке крови здоровых лиц (20-52 мкмоль/л) и его концентрация может увеличиваться в несколько раз во время воспаления. α_1 -ПИ является белком острой фазы, обладает иммуномодулирующим, противовирусным действием, стимулирует репарацию, обладает тканепротекторными свойствами [144, 145]. Он защищает от апоптоза эндотелиальные клетки лёгкого [146]. Основные функции α_1 -ПИ представлены в таблице.

Таблица. Роль α_1 -протеиназного ингибитора в норме и при патологии

| Эффекты | Механизм эффекта | Ссылка на источник |
|---|--|---------------------------------|
| Ингибитор сериновых протеиназ, серпин | Ингибирует нейтрофильную эластазу, трипсин, тромбин, ренин, плазмин, систему комплемента. Образующийся комплекс α_1 -ПИ+фермент связывается с α_2 -макроглобулином и элиминируется из кровотока | [79, 145, 155, 175] |
| Противовоспалительное действие α_1 -ПИ | Повышение стабильности митохондриальных мембран, ингибирование апоптоза, активация ядерного фактора каппа в (NF- κ B), продукция фактора некроза опухоли-альфа, матриксной металлопротеиназы-12, усиление секреции интерлейкина 10 в макрофагах, повышение иммунологической толерантности | [147-150, 160, 202] |
| Противовирусное действие α_1 -ПИ | Ингибирование процессинга S-белка и ограничение межклеточного распространения и диссеминации SARS-CoV-2, ингибирование ACE2, TMPRSS, ADAM17, участвующих в рецепции и проникновении SARS-CoV-2 в клетки-мишени | [18, 19, 152, 155] |
| Антиапоптотический эффект | Антиапоптотическое действие по отношению к эндотелиоцитам, препятствует развитию дисфункции эндотелия. Защита от респираторных инфекций | [4, 19, 50, 146, 160, 193, 209] |
| Белок “острой фазы” | Увеличение содержания α_1 -ПИ, рассматривается как универсальная реакция на патологический процесс. Повышенные уровни этого белка выявлены при COVID-19 | [17, 18, 160-162, 164, 202] |
| Маркер окислительного стресса | Увеличение α_1 -ПИ коррелирует с развитием окислительного стресса | [168-171] |
| Ингибирование NET | Ингибирование эластазы, участвующей в образовании NET, развитии тромбовоспаления | [50, 187, 203-205] |
| Нарушение функционирования α_1 -ПИ | Генетический и приобретённый дефицит ингибитора: повреждение активного центра при окислении, воздействию экологически неблагоприятных факторов внешней среды, курении. Деградация протеиназами с образованием провоспалительных пептидов | [171-174, 183, 184] |
| Терапевтический эффект α_1 -ПИ | Ингибирование мембранных и плазмменных протеиназ. Применение ингибиторов протеиназ как средств таргетной терапии. Антикоагулянтное действие. Исследование антиковидного действия α_1 -ПИ | [10, 13, 40, 148, 200] |

Противовоспалительный эффект α_1 -ПИ по выраженности превосходит эффект кортикостероидов [147]. α_1 -ПИ может снижать острые воспалительные реакции, гибель клеток, ингибировать активность эластазы нейтрофилов, протеиназо-зависимые стадии иммунных реакций [148]. Противовоспалительное действие α_1 -ПИ связано с повышением стабильности митохондриальных мембран, ингибированием апоптоза, активацией ядерного фактора κB (NF- κB), продукцией TNF- α , матриксной металлопротеиназы-12, усилением секреции противовоспалительного IL-10 в макрофагах, способствует повышению иммунологической толерантности [149-151].

Противовирусный эффект α_1 -ПИ проявляется и по отношению к SARS-CoV-2. Установлено, что α_1 -ПИ эффективно ингибирует TMPRSS2 [18], а нарушение ингибирования рассматривают как возможную причину высокой смертности от COVID-19 [19]. Wettstein с соавт. [152] подтвердили гипотезу о том, что α_1 -ПИ может ингибировать проникновение SARS-CoV-2. В условиях *in vitro* клетки культуры эпителиальной колоректальной карциномы человека Caco2 и культуры эпителия дыхательных путей человека, инфицированные спайк-содержащими псевдочастицами и SARS-CoV-2 дикого типа, были обработаны α_1 -ПИ в физиологических концентрациях от 2 мг/мл до 4 мг/мл. Установлено, что α_1 -ПИ способствовал практически полному подавлению инфекции, эффект сохранялся до высоких концентраций (8,2 мг/мл) без проявления цитотоксического воздействия препарата [152].

Выявлена способность α_1 -ПИ снижать активность ADAM17 [153, 154]. Снижение концентрации ADAM17, в свою очередь, связано с уменьшением секреции IL-6R, TNF- α , Fc γ RIIb (низкоаффинный рецептор NK-клеток для IgG), активацией нейтрофилов, снижением “цитокинового шторма” и риска развития полиорганной недостаточности и неблагоприятных исходов [152, 155]. Считают, что повышенный риск неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом может быть связан с нарушением функционирования α_1 -ПИ в связи с гликолизированием [156], что приводит к увеличению ADAM17 и повышению восприимчивости к инфицированию SARS-CoV-2 [157]. Кроме того, дефицит α_1 -ПИ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа был связан с недостаточностью витамина D — фактора риска COVID-19 [158, 159].

Увеличение концентрации α_1 -ПИ при неспецифической реакции воспаления рассматривается как защитная реакция от чрезмерной активации протеиназ и протеолитического повреждения органов и тканей. В недавних исследованиях было показано, что повышенные уровни этого белка наблюдаются и при COVID-19 [16, 17]. Повышение α_1 -ПИ при COVID-19 должно оказывать защитное действие, направленное на предупреждение инвазии вируса и торможение активации протеолиза [18, 148, 160-162]. α_1 -ПИ важен

для защиты лёгких от респираторных инфекций, а его деградация играет ключевую роль в патогенезе COVID-19 [16, 17, 50]. Поскольку лёгочные альвеолярные макрофаги активируются SARS-CoV-2, защитная роль α_1 -ПИ против COVID-19 может быть опосредована модуляцией активности IL-8 и связыванием TNF- α с TNFR1 и TNFR2, предотвращающих хемотаксис нейтрофилов и повреждение тканей [153, 163].

Увеличение α_1 -ПИ при COVID-19 коррелирует со степенью тяжести инфекции. Azouz с соавт. [18] показали, что концентрация α_1 -ПИ была самой высокой в группе пациентов с тяжёлой степенью заболевания по сравнению со среднетяжёлой и лёгкой степенью COVID-19. Концентрации α_1 -ПИ положительно коррелировала с тяжестью заболевания, с содержанием в плазме IL-6 ($r=0,65$, $p<0,0001$), IL-10 ($r=0,33$, $p=0,002$) и TNF- α ($r=0,3$; $p=0,002$) [18]. Цитокины IL-2 и IL-8 из лимфоцитов и макрофагов увеличивают секрецию α_1 -ПИ в эпителиальных клетках кишечника [164].

2.2. Причины нарушения функционирования α_1 -протеиназного ингибитора

Следует отметить, что при изучении роли α_1 -ПИ определяют его концентрацию, а не активность. По данным литературы, увеличение концентрации α_1 -ПИ как острофазного белка не ограничивает развитие коронавирусной инфекции. Мы предполагаем несколько возможных причин неэффективности функционирования α_1 -ПИ.

Первая причина связана с гиперовоспалением. Выявлено, что реализация защитного эффекта α_1 -ПИ зависит от концентрации IL-6. Соотношение IL-6/ α_1 -ПИ с преобладанием концентрации IL-6 над концентрацией α_1 -ПИ увеличивается при тяжёлом течении COVID-19 и уменьшается в случаях клинического улучшения [16]. Считают, что соотношение IL-6/ α_1 -ПИ отражает баланс между про- и противовоспалительными механизмами. Вероятно, возрастание уровня α_1 -ПИ может быть эффективным защитным механизмом в случае снижения концентрации IL-6.

Ещё одним фактором неэффективности действия α_1 -ПИ может быть повреждение активного центра под влиянием АФК при развитии окислительного стресса при COVID-19 [165-167]. Окисленный α_1 -ПИ рассматривается как маркер окислительного стресса при патологических процессах [168]. Окисленный α_1 -ПИ способен напрямую взаимодействовать с эпителиальными клетками, высвобождая хемокины IL-8 и MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1), которые, в свою очередь, привлекают макрофаги и нейтрофилы в дыхательные пути, стимулируя реакции воспаления [169-171].

Кроме того, α_1 -ПИ может подвергаться протеолитической деградации под действием протеиназ в условиях гиперпротеолиза. Например, пептид C-31, образующийся при деградации α_1 -ПИ матриксными протеиназами, проявляет провоспалительные свойства, стимулирует хемотаксис нейтрофилов,

их адгезию, дегрануляцию, образование АФК [171, 172]. Инактивация α_1 -ПИ может происходить и при возрастании активности ферментов активированных нейтрофилов (миелопероксидазы, эластазы), которые также повреждают ингибитор [173, 174]. Высокая концентрация α_1 -ПИ при склонности к тромбозу и тромбоэмболии приводит к снижению фибринолитического потенциала [175].

В целом, для оценки благоприятного или неблагоприятного влияния α_1 -ПИ на течение патологического процесса целесообразно измерять не только его содержание, но и активность ингибитора, так как увеличение концентрации может быть неэффективно в связи с возможным повреждением активного центра и потери ингибиторной активности.

2.3. Генетический и приобретённый дефицит α_1 -протеиназного ингибитора

По данным Fregonese и Stolk, распространённость дефицитных аллелей α_1 -ПИ в Западной Европе и США составляет 1:2500 и 1:5000 новорожденных [176]. Аллель S выявлен у 28% населения, проживающего на юге Европы и у 1,5% лиц в северо-восточной Мексике [177]. Z вариант менее распространён и определяется всего лишь у 4% населения, проживающего на севере Европы [141]. Существуют индивидуумы с полным отсутствием синтеза α_1 -ПИ в организме [178]. Дефицитный аллель S характеризуется заменой Glu264Val, а Z вариант — заменой Glu342Lys [141]. Содержание α_1 -ПИ у лиц с генетическим дефицитом снижается и составляет при SS-варианте 1-1,4 г/л, при ZZ — 0,25-0,7 г/л [179, 180].

Ряд авторов считает, что пациенты с дефицитом α_1 -ПИ более восприимчивы к COVID-19 [17, 135]. Классический гомозиготный ZZ дефицит α_1 -ПИ проявляется довольно редко и оценивается как 1:1700 населения в Европе и 1:6000 в мире [179, 181], в то время как количество неблагоприятных исходов COVID-19 в мире гораздо больше. С учётом того, что дефицит ПИ может протекать в бессимптомной форме без клинических проявлений [70, 182], популяционный скрининг больных на дефицит α_1 -ПИ может иметь существенное значение для профилактики, стратификации терапии и предупреждения развития тяжёлых форм COVID-19 [160].

Снижение α_1 -ПИ может иметь вторичное происхождение, не связанное с генетическим дефектом. Например, в случае окисления остатка метионина в активном центре ингибитора он потеряет способность контролировать активность протеиназ. Большое значение в этом плане уделяется действию экологически неблагоприятных факторов внешней среды. Показано, что загрязнение воздуха тесно связано с распространённостью COVID-19 и смертностью в наиболее пострадавших регионах Италии и Китая [183, 184]. Более того, показано, что в регионах северной Италии с более высокой экологической загрязнённостью по сравнению с южными проживает большее количество лиц с генетическим дефицитом α_1 -ПИ [185]. Активный центр α_1 -ПИ повреждается токсичными продуктами

сигаретного дыма, в связи с чем курильщики попадают в группу риска неблагоприятного течения COVID-19 [186, 187].

Снижение активности α_1 -ПИ может быть следствием наличия хронических сопутствующих заболеваний на фоне повышенной активности протеиназ. Связывая протеиназы, α_1 -ПИ в комплексе с α_2 -макроглобулином удаляется из кровотока в ЭПР для деградации, что приводит к недостатку ингибиторной активности в плазме крови. Известно, что у 2-5% больных активность α_1 -ПИ на фоне хронического воспаления снижается, что рассматривается как истощение ингибиторного потенциала плазмы крови [188, 189].

При дефиците α_1 -ПИ (генетическом или приобретённом) характерными заболеваниями со стороны бронхолёгочной системы являются хронический бронхит, эмфизема, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ). Результаты проведенного большого когортного исследования, включающего 15586 пациентов с COVID-19 клиники Кливленда, показали, что 9,2% пациентов с COVID страдали ХОБЛ [186, 190]. Это согласуется с данными других авторов о том, что пациенты с ХОБЛ без других сопутствующих заболеваний представляют более высокий риск тяжёлой формы COVID-19 [187]. При этом повышенная экспрессия рецептора ACE2 при инфекции SARS-CoV-2 не была связана с фенотипом заболевания [191, 192]. Вероятно, для пациентов с ХОБЛ более существенное значение имеет низкий уровень α_1 -ПИ на фоне активации нейтрофильной эластазы, повреждающей лёгочную ткань, чем тропность вируса.

α_1 -ПИ был включён в качестве одного из клинических и биологических предикторов COVID-19 в двух клинических исследованиях в Италии. Предполагают, что сочетание более низкой концентрации и низкой активности α_1 -ПИ связано с лёгочной недостаточностью и способствует развитию острого респираторного дистресс-синдрома [193, 194]. В целом α_1 -ПИ рассматривают в качестве защитного фактора против COVID-19, который не только снижает проникновение SARS-CoV-2, но и защищает от основных клинических осложнений, таких как пневмония и острая дыхательная недостаточность [20, 160, 192]. Актуальным является определение концентрации и активности α_1 -ПИ для прогноза течения COVID-19 и развития осложнений.

3. ПРИМЕНЕНИЕ α_1 -ПИ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

3.1. Препараты α_1 -протеиназного ингибитора при заместительной терапии

Препараты α_1 -ПИ уже используются в медицине в качестве заместительной терапии при заболеваниях лёгких и печени, связанных с генетическим дефицитом этого ингибитора. Проластин (α_1 -антитрипсин плазмы крови человека) используется при заместительной терапии хронической обструктивной болезни лёгких [195]. Больным с дефицитом α_1 -ПИ (0,5 г/л)

вводили 180 мг/кг препарата каждые три недели. Поскольку время полужизни составило 8,7 дней, его рекомендуется вводить каждые две недели. Изучается применение аденовируса серотипа 2 (AAV2), экспрессирующего α_1 -ПИ, который при внутримышечном или внутривенном введении обеспечивает устойчивые уровни α_1 -ПИ в сыворотке крови экспериментальных животных. Внутривенное введение вектора AAV5- α_1 -ПИ поддерживает более высокие уровни α_1 -ПИ в лёгких и сыворотке крови животных [196]. Препарат вводят как в инъекционной, так и в ингаляционной форме [197]. Ещё один препарат ингибитора — араласт (очищенный α_1 -антитрипсин из плазмы крови человека) — показывает более выраженный эффект по сравнению с проластином [198]. В целом препараты показывают хороший медицинский эффект, но применение их массово ограничивают цена и рентабельность использования [199].

3.2. Перспективы использования α_1 -протеиназного ингибитора при коронавирусной инфекции

С учётом важного значения протеиназ в механизме проникновения вируса SARS-CoV-2 и развитии COVID-19, ингибиторы протеиназ являются потенциальными кандидатами в качестве средств таргетной терапии при COVID-19 [10, 30, 46]. Ингибиторы протеиназ могут предотвращать проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени путём ингибирования праймирования S-белка протеиназой TMPRSS2 и внеклеточными протеиназами. Многие из препаратов уже используются или проходят клинические испытания по различным показаниям и активно исследуются при COVID-19. К ним относятся камостат, нафамостат, бромгексин, хлорид аммония, апротинин, улинастатин, гепарин, транексамовая кислота, хлорохин и др. [12, 13, 200].

Ингибиторы сериновых протеиназ не только ограничивают проникновение вируса в клетки-мишени, но и могут снижать основные клинические проявления инфекции. Например, ингибиторы трипсина могут снижать отёк лёгких, вызванный активацией PARs. Ингибиторы плазмина и фактора X могут иметь терапевтические преимущества при диффузной лёгочной внутрисосудистой коагулопатии — одной из основных патологий при COVID-19, ответственных за заболеваемость и смертность. Непрямые ингибиторы катепсина — хлорохин и гидроксихлорохин — обладают иммуномодулирующим действием [10].

Azouz с соавт. предполагают, что лечение ингибиторами внеклеточных протеаз, отдельно или в сочетании с другими средствами против COVID-19, может быть полезной противовирусной стратегией для борьбы с COVID-19 [18]. При лечении COVID-19 преимуществом пользуются препараты с двойной активностью — противовирусной и противовоспалительной [148].

α_1 -ПИ, обладающий как противовирусной, так и противовоспалительной активностью, рассматривается как отличный кандидат

в качестве лекарственного средства при лечении COVID-19 [18, 148]. Ингибируя протеазу TMPRSS2, α_1 -ПИ эффективно ограничивает опосредованное протеиназой клеточное проникновение вируса, снижает межклеточное распространение и диссеминацию SARS-CoV-2 [19, 20]. При этом эффект α_1 -ПИ был сопоставим с эффектом камостата [18]. Кроме снижения заражения SARS-CoV-2 α_1 -ПИ обладает антикоагулянтным действием и может защищать от гипертвращения, гибели клеток и образования внеклеточных ловушек нейтрофилов, поэтому этот многофункциональный белок рассматривался как кандидат для лечения COVID-19 [135, 148]. В целом, доступность и профиль безопасности α_1 -ПИ привлекает внимание к его потенциальному клиническому использованию при лечении COVID-19 [18].

В настоящее время α_1 -ПИ участвует в четырёх клинических испытаниях для лечения пациентов с COVID-19 в Саудовской Аравии (NCT04385836), Испании (NCT04495101), США (NCT04547140) и Ирландии (EudraCT 2020-001391-15) [135]. Особое значение имеет комбинирование противовирусных и противовоспалительных свойств α_1 -ПИ, что, как ожидается, сделает этот метод лечения наиболее эффективным [145, 160]. В настоящее время в Ирландии проводится клиническое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование влияния внутривенного введения проластина (очищенного плазменного антитрипсина) в дозе 120 мг/кг массы тела на течение COVID-19. Вторичной целью исследования является оценка частоты и серьезности нежелательных явлений [201]. В России подобных исследований не проводится, несмотря на достаточно высокое распространение дефицитных аллелей α_1 -ПИ. В 2020 году в России в результате многоцентрового популяционного исследования впервые была оценена частота гетерозиготных аллелей *SERPINA1* антитрипсина среди 1244 человек (46% мужчин; средний возраст 44 ± 12 лет), проживающих в Вологодской области (типичный регион с преобладанием лиц русской национальности) Северо-Западного федерального округа. Частота гетерозиготных аллелей дефицита α_1 -антитрипсина в российской популяции составила 4,90% [202].

Наиболее актуально применение α_1 -ПИ у лиц с генетическим дефицитом ингибитора. Полагают, что пациенты с дефицитом α_1 -ПИ попадают в группу риска инфицирования SARS-CoV-2, так как TMPRSS2 у этих лиц будет активироваться легче, что позволит SARS-CoV-2 проникнуть в клетки. С учётом того, что α_1 -ПИ оказывает ингибирующее действие на тромбин, его дефицит может быть связан с повышенным риском нарушения свёртывания крови. Кроме того, дефицит ингибиторного звена увеличивает риск активации протеолиза, воспаления, коагуляции, апоптоза эндотеолицитов и вызывает развитие тяжёлого острого повреждения лёгких [135]. Предполагается, что изучение распространённости дефицита α_1 -ПИ у пациентов, выздоровевших

от COVID-19, может установить клиническую важность ингибиторов протеиназ при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [135].

Способность α_1 -ПИ взаимодействовать с TMPRSS2, ADAM17 и иммунокомпетентными клетками открывает новые возможности для разработки эффективных методов лечения [161, 203]. Bai с соавт. сформулировали семь причин необходимости использования α_1 -ПИ как ингибитора протеиназ при COVID-19 [50]:

1. α_1 -ПИ является универсальным ингибитором протеиназ;
2. α_1 -ПИ обладает противовирусной активностью;
3. α_1 -ПИ обладает мощными противовоспалительными свойствами (частично за счёт ингибирования активации NF- κ B и ADAM17), и, таким образом, может ослаблять гипервоспаление при COVID-19;
4. α_1 -ПИ предотвращает высвобождение ACE2 и, следовательно, может снижать проницаемость капилляров под действием брадикинина;
5. α_1 -ПИ ингибирует тромбин, препятствуя тромбозу;
6. ингибирование эластазы α_1 -ПИ препятствует образованию NET и развитию имунотромбоза. В свою очередь, нейтрофильная эластаза и может быть потенциальным биомаркером тяжёлых системных проявлений COVID-19 [15, 87, 204] и мишенью для действия лекарств-ингибиторов, например, сивелестата [205, 206];
7. α_1 -ПИ ограничивает повреждение эндотелия за счёт антиапоптотического действия, снижает вероятность тяжёлого острого повреждения лёгких, полиорганной дисфункции [50, 207].

Таким образом, лекарственные препараты на основе α_1 -ПИ являются перспективными средствами увеличения ингибиторного потенциала плазмы крови при COVID-19, что наиболее актуально в случае снижения ингибиторной активности плазмы крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активация протеиназ имеет ключевое значение в развитии инфекции SARS-CoV-2. Активация мембранных протеиназ (ACE2, TMPRSS, ADAM17, фурин) клеток-мишеней под влиянием SARS-CoV-2 обеспечивает слияние мембран и проникновение вируса внутрь клетки. Протеиназы плазмы крови также способны участвовать в активации вируса. Мембранные и плазменные протеиназы являются трипсиноподобными ферментами и находятся под контролем α_1 -ПИ, в связи с чем полноценное функционирование α_1 -ПИ очень важно для регуляции тропности вируса к клеткам человека. Пациенты с генетическим дефицитом α_1 -ПИ проявляют повышенную чувствительность к вирусу SARS-CoV-2, и инфекция у них протекает в самой неблагоприятной форме. Снижению ингибиторного

потенциала α_1 -ПИ способствуют хронические воспалительные заболевания. С учётом того, что генетический дефицит является достаточно редким заболеванием, более актуально обращать внимание на приобретённый дефицит α_1 -ПИ, который развивается при наличии таких факторов, как окислительный стресс, курение, приводящих к окислению остатка метионина в активном центре ингибитора и потере его функциональной активности. Истощению ингибиторного потенциала способствует чрезмерная активация протеолиза у лиц старшего возраста и при наличии коморбидных заболеваний. При дефиците α_1 -ПИ, генетическом или приобретённом, протеолиз приобретает неконтролируемый характер с повреждением тканей, развитием тромбофилии, ДВС синдрома и полиорганной недостаточности. Кроме ингибиторного действия α_1 -ПИ обладает противовирусным эффектом, в том числе и в отношении SARS-CoV-2, противовоспалительным, антикоагулянтным действием, подавляет апоптоз эндотелиальных клеток, образование NET и развитие тромбовоспаления. В связи с этим актуальным является выявление дефицита α_1 -ПИ и повышение ингибиторного потенциала плазмы крови. По данным литературы, α_1 -ПИ рассматривается как диагностический маркер неблагоприятного течения COVID-19 и лекарственный препарат для нормализации ингибиторного звена протеолиза.

Несмотря на большое количество публикаций, посвящённых изучению α_1 -ПИ при вирусной инфекции, остаётся неясным, у всех ли пациентов проявляется антиковидный эффект α_1 -ПИ, а также не изучена связь с уровнем ACE2 и активностью сериновых протеиназ, которым отводится главная роль в рецепции и проникновении вируса в клетки-мишени. Отсутствуют данные о взаимосвязи α_1 -ПИ с развитием осложнений и прогнозом исходов. Всё вышесказанное определяет острую необходимость проведения фундаментальных и трансляционных исследований по дальнейшей оценке роли α_1 -ПИ при коронавирусных инфекциях.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена за счёт бюджетных средств Сибирского государственного медицинского университета.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Данная работа не содержит каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ghahramani S., Tabrizi R., Lankarani K.B., Kashani S.M., Rezaei S., Zeidi N., Akbari M., Heydari S.T., Akbari H., Nowrouzi-Sohrabi P., Ahmadizar F. (2020) Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Med. Res.*, **25**(1), 30. DOI: 10.1186/s40001-020-00432-3
- Wang F., Hou H., Wang T., Luo Y., Tang G., Wu S., Zhou H., Sun Z. (2020) Establishing a model for predicting the outcome of COVID-19 based on combination of laboratory tests. *Travel. Med. Infect. Dis.*, **36**, 101782. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101782
- Abdelrahman Z., Li M., Wang X. (2020) Comparative review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV and influenza A respiratory viruses. *Front. Immunol.*, **11**, 552909. DOI: 10.3389/fimmu.2020.552909
- Azer S.A. (2020) COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect.*, **37**, 100738. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100738
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, **395**(10223), 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Valle C., de Lamballerie X., Canard B., Seidah N.G., Decroly E. (2020) The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.*, **176**, 104742. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104742
- Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B.J., Jiang S. (2009) The spike protein of SARS-CoV – a target for vaccine and therapeutic development. *Nat. Rev. Microbiol.*, **7**(3), 226-236. DOI: 10.1038/nrmicro2090
- Millet J.K., Whittaker G.R. (2015) Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res.*, **202**, 120-134. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.11.021
- Hörnrich B.F., Großkopf A.K., Schlagowski S., Tenbusch M., Kleine-Weber H., Neipel F., Stahl-Hennig C., Hahn A.S. (2021) SARS-CoV-2 and SARS-CoV spike-mediated cell-cell fusion differ in their requirements for receptor expression and proteolytic activation. *J. Virol.*, **95**(9), e00002-21. DOI: 10.1128/JVI.00002-21
- Kaur U., Chakrabarti S.S., Ojha B., Pathak B.K., Singh A., Saso L., Chakrabarti S. (2021) Targeting host cell proteases to prevent SARS-CoV-2 invasion. *Curr. Drug Targets*, **22**(2), 192-201. DOI: 10.2174/1389450121666200924113243
- Senapati S., Banerjee P., Bhagavatula S., Kushwaha P.P., Kumar S. (2021) Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host-pathogen interaction of COVID-19. *J. Genet.*, **100**(1), 12. DOI: 10.1007/s12041-021-01262-w
- Dai W., Zhang B., Jiang X.M., Su H., Li J., Zhao Y., Xie X., Jin Z., Peng J., Liu F., Li C., Li Y., Bai F., Wang H., Cheng X., Cen X., Hu S., Yang X., Wang J., Liu X., Xiao G., Jiang H., Rao Z., Zhang L.K., Xu Y., Yang H., Liu H. (2020) Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*, **368**(6497), 1331-1335. DOI: 10.1126/science.abb4489
- Ullrich S., Nitsche C. (2020) The SARS-CoV-2 main protease as drug target. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **30**(17), 127377. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127377
- Vianello A., del Turco S., Babboni S., Silvestrini B., Ragusa R., Caselli C., Melani L., Fanucci L., Basta G. (2021) The fight against COVID-19 on the multi-protease front and surroundings: could an early therapeutic approach with repositioning drugs prevent the disease severity? *Biomedicines*, **9**, 710. DOI: 10.3390/biomedicines907071014
- Faria N., Inês Costa M., Gomes J., Sucena M. (2021) Alpha-1 antitrypsin deficiency severity and the risk of COVID-19: A Portuguese cohort. *Respir. Med.*, **181**, 106387. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106387
- McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., Carroll T.P., Murphy M.P., Dunlea D.M., Choileain O.N., Clarke J., O'Connor E., Hogan G., Ryan D., Sulaiman I., Gunaratnam C., Branagan P., O'Brien M.E., Morgan R.K., Costello R.W., Hurley K., Walsh S., de Barra E., McNally C., McConkey S., Boland F., Galvin S., Kiernan F., O'Rourke J., Dwyer R., Power M., Geoghegan P., Larkin C., O'Leary R.A., Freeman J., Gaffney A., Marsh B., Curley G.F., McElvaney N.G. (2020) Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **202**(6), 812-821. DOI: 10.1164/rccm.202005-1583OC
- Shapira G., Shomron N., Gurwitz D. (2020) Ethnic differences in alpha-1 antitrypsin deficiency allele frequencies may partially explain national differences in COVID-19 fatality rates. *FASEB J.*, **34**(11), 14160-14165. DOI: 10.1096/fj.202002097
- Azouz N.P., Klingler A.M., Callahan V., Akhrymuk I.V., Elez K., Raich L., Henry B.M., Benoit J.L., Benoit S.W., Noé F., Kehn-Hall K., Rothenberg M.E. (2020) Alpha 1 antitrypsin is an inhibitor of the SARS-CoV-2-priming protease TMPRSS2. *BioRxiv*, **2020**, 2020.05.04.077826. DOI: 10.1101/2020.05.04.077826
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, **181**(2), 271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Oguntuyo K.Y., Stevens C.S., Siddiquey M.N., Schilke R.M., Woolard M.D., Zhang H., Acklin J.A., Ikegame S., Huang C.T., Lim J.K., Cross R.W., Geisbert T.W., Ivanov S.S., Kamil J.P., Lee B. (2020) In plain sight: the role of alpha-1-antitrypsin in COVID-19 pathogenesis and therapeutics. *Preprint. BioRxiv*. 2020.08.14.248880. DOI: 10.1101/2020.08.14.248880
- Abd El Hadi S.R., Zien El-Deen E.E., Bahaa M.M., Sadakah A.A., Yassin H.A. (2021) COVID-19: Vaccine delivery system, drug repurposing and application of molecular modeling approach. *Drug Des. Devel. Ther.*, **15**, 3313-3330. DOI: 10.2147/DDDT.S320320
- Fehr A.R., Perlman S. (2015) Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.*, **1282**, 1-23. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7
- Belen-Apak F.B., Sarialioglu F. (2020) The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? *Med. Hypotheses*, **142**, 109743. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109743
- Wu Z., Harrich D., Li Z., Hu D., Li D. (2021) The unique features of SARS-CoV-2 transmission: Comparison with SARS-CoV, MERS-CoV and 2009 H1N1 pandemic influenza virus. *Rev. Med. Virol.*, **31**(2), e2171. DOI: 10.1002/rmv.2171

25. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Pöhlmann S.A. (2020) Multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol. Cell*, **78**(4), 779-784.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.022
26. Shang J., Wan Y., Luo C., Ye G., Geng Q., Auerbach A., Li F. (2020) Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **117**(21), 11727-11734. DOI: 10.1073/pnas.2003138117
27. Abuo-Rahma G.E.-D.A., Mohamed M.F., Ibrahim T.S., Shoman M.E., Samir E., Abd El-Baky R.M. (2020) Potential repurposed SARS-CoV-2 (COVID-19) infection drugs. *RSC Advances*, **10**, 26895-26916.
28. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M., Shi Z., Hu Z., Zhong W., Xiao G. (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.*, **30**(3), 269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
29. Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., Lu G., Qiao C., Hu Y., Yuen K.Y., Zhou H., Yan J. (2020) Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*, **181**(4), 894-904.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.045
30. Li K., Meyerholz D.K., Bartlett J.A., McCray P.B. (2021) The TMPRSS2 inhibitor nafamostat reduces SARS-CoV-2 pulmonary infection in mouse models of COVID-19. *MBio*, **12**(4), e0097021. DOI: 10.1128/mBio.00970-21
31. Belouzard S., Chu V.C., Whittaker G.R. (2009) Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**(14), 5871-5876. DOI: 10.1073/pnas.0809524106
32. Benton D.J., Wrobel A.G., Xu P., Roustan C., Martin S.R., Rosenthal P.B., Skehel J.J., Gamblin S.J. (2020) Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature*, **588**(7837), 327-330. DOI: 10.1038/s41586-020-2772-0
33. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. (2020) Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, **581**(7807), 215-220. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5
34. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., Liepold T., Jahn O., Pöhlmann S. (2014) TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J. Virol.*, **88**(2), 1293-1307. DOI: 10.1128/JVI.02202-13
35. Hussain M., Jabeen N., Amanullah A., Baig A.A., Aziz B., Shabbir S., Raza F., Uddin N. (2020) Molecular docking between human TMPRSS2 and SARS-CoV-2 spike protein: Conformation and intermolecular interactions. *AIMS Microbiol.*, **6**(3), 350-360. DOI: 10.3934/microbiol.2020021
36. Fuentes-Prior P. (2021) Priming of SARS-CoV-2 S protein by several membrane-bound serine proteinases could explain enhanced viral infectivity and systemic COVID-19 infection. *J. Biol. Chem.*, **296**, 100135. DOI: 10.1074/jbc.REV120.015980
37. Iwata-Yoshikawa N., Okamura T., Shimizu Y., Hasegawa H., Takeda M., Nagata N. (2019) TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J. Virol.*, **93**(6), e01815-18. DOI: 10.1128/JVI.01815-18
38. Fathema K., Hassan M.N., Mazumder M.W., Benzamin M., Ahmed M., Islam M.R., Haque N., Sutradhar P.K., Rahman A.R., Rukunuzzaman M. (2021) COVID-19 in children: gastrointestinal, hepatobiliary and pancreatic manifestation. *Mymensingh Med. J.*, **30**(2), 570-579.
39. Gemmati D., Bramanti B., Serino M.L., Secchiero P., Zauli G., Tisato V. (2020) COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(10), 3474. DOI: 10.3390/ijms21103474
40. Guney C., Akar F. (2021) Epithelial and endothelial expressions of ACE2: SARS-CoV-2 entry routes. *J. Pharm. Sci.*, **24**, 84-93. DOI: 10.18433/jpps31455
41. Iba T., Connors J.M., Levy J.H. (2020) The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm. Res.*, **69**(12), 1181-1189. DOI: 10.1007/s00011-020-01401-6
42. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X., Li T., Chen Q. (2020) High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci.*, **12**(1), 8. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x
43. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto F., Nicklin S.A., Marian A.J., Nosalski R., Murray E.C., Guzik B., Berry C., Touyz R.M., Kreutz R., Wang D.W., Bhella D., Sagliocco O., Crea F., Thomson E.C., McInnes I.B. (2020) COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.*, **116**(10), 1666-1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106
44. Dalpiaz P.L., Lamas A.Z., Caliman I.F., Ribeiro R.F., Abreu G.R., Moyses M.R., Andrade T.U., Gouvea S.A., Alves M.F., Carmona A.K., Bissoli N.S. (2015) Sex hormones promote opposite effects on ACE and ACE2 activity, hypertrophy and cardiac contractility in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One*, **10**(5), e0127515. DOI: 10.1371/journal.pone.0127515
45. Bahmad H.F., Abou-Kheir W. (2020) Crosstalk between COVID-19 and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Diseases*, **23**(4), 561-563. DOI: 10.1038/s41391-020-0262-y
46. Ianevski A., Yao R., Lysvand H., Grodeland G., Legrand N., Oksenyich V., Zusinaite E., Tenson T., Bjorås M., Kainov D.E. (2021) Nafamostat-interferon- α combination suppresses SARS-CoV-2 infection *in vitro* and *in vivo* by cooperatively targeting host TMPRSS2. *Viruses*, **13**(9), 1768. DOI: 10.3390/v13091768
47. Zipeto D., Palmeira J.D.F., Argañaraz G.A., Argañaraz E.R. (2020) ACE2/ADAM17/TMPRSS2 interplay may be the main risk factor for COVID-19. *Front. Immunol.*, **11**, 576745. DOI: 10.3389/fimmu.2020.576745
48. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, **18**(4), 844-847. DOI: 10.1111/jth.14768
49. Hrenak J., Simko F. (2020) Renin-Angiotensin system: An important player in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(21), 8038. DOI: 10.3390/ijms21218038
50. Bai X., Hippensteel J., Leavitt A., Maloney J.P., Beckham D., Garcia C., Li Q., Freed B.M., Ordway D., Sandhaus R.A., Chan E.D. (2021) Hypothesis: Alpha-1-antitrypsin is a promising treatment option for COVID-19. *Med. Hypotheses*, **146**, 110394. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110394
51. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I., Holmes E.C., Garry R.F. (2020) The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat. Med.*, **26**(4), 450-452. DOI: 10.1038/s41591-020-0820-9

52. Seyran M., Pizzol D., Adadi P., El-Aziz T.M.A., Hassan S.S., Soares A., Kandimalla R., Lundstrom K., Tambuwala M., Aljabali A.A., Lal A., Azad G.K., Choudhury P.P., Uversky V.N., Sherchan S.P., Uhal B.D., Rezaei N., Brufsky A.M. (2021) Questions concerning the proximal origin of SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.*, **93**(3), 1204-1206. DOI: 10.1002/jmv.26478
53. Oz M., Lorke D.E. (2021) Multifunctional angiotensin converting enzyme 2, the SARS-CoV-2 entry receptor, and critical appraisal of its role in acute lung injury. *Biomed. Pharmacother.*, **136**, 111193. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111193
54. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veasler D. (2020) Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, **181**(2), 281-292. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058
55. Fitzgerald K. (2020) Furin protease: from SARS CoV-2 to anthrax, diabetes, and hypertension. *Perm. J.*, **24**, 20.187. DOI: 10.7812/TPP/20.187
56. van Lamvan T., Ivanova T., Hardes K., Heindl M.R., Morty R.E., Böttcher-Friebertshäuser E., Lindberg I., Than M.E., Dahms S.O., Steinmetzer T. (2019) Design, synthesis, and characterization of macrocyclic inhibitors of the proprotein convertase furin. *ChemMedChem*, **14**(6), 673-685. DOI: 10.1002/cmdc.201800807
57. Palit P., Chattopadhyay D., Thomas S., Kundu A., Kim H.S., Rezaei N. (2021) Phytopharmaceuticals mediated furin and TMPRSS2 receptor blocking: can it be a potential therapeutic option for Covid-19? *Phytomedicine*, **85**, 153396. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153396
58. Shamanaev A., Emsley J., Gailani D. (2021) Proteolytic activity of contact factor zymogens. *J. Thromb. Haemost.*, **19**(2), 330-341. DOI: 10.1111/jth.15149
59. Banu N., Panikar S.S., Leal L.R., Leal A.R. (2020) Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications. *Life Sci.*, **256**, 117905. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117905
60. Ciulla M.M. (2020) SARS-CoV-2 downregulation of ACE2 and pleiotropic effects of ACEIs/ARBs. *Hypertens. Res.*, **43**, 985-986. DOI: 10.1038/s41440-020-0488-z.
61. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A., Nguyen Q., Zhong J.C., Turner A.J., Raizada M.K., Grant M.B., Oudit G.Y. (2020) Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ. Res.*, **126**(10), 1456-1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
62. Zoufaly A., Poglitsch M., Aberle J.H., Hoepfer W., Seitz T., Traugott M., Grieb A., Pawelka E., Laferl H., Wenisch C., Neuhold S., Haider D., Stiasny K., Berghaler A., Puchhammer-Stoeckl E., Mirazimi A., Montserrat N., Zhang H., Slutsky A.S., Penninger J.M. (2020) Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19. *Lancet Respir. Med.*, **8**(11), 1154-1158. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30418-5
63. Monteil V., Dyczynski M., Lauschke V.M., Kwon H., Wirnsberger G., Youhanna S., Zhang H., Slutsky A.S., Hurtado del Pozo C., Horn M., Montserrat N., Penninger J.M., Mirazimi A. (2021) Human soluble ACE2 improves the effect of remdesivir in SARS-CoV-2 infection. *EMBO Mol. Med.*, **13**(1), e13426. DOI: 10.15252/emmm.202013426
64. Milewska A., Falkowski K., Kulczycka M., Bielecka E., Naskalska A., Mak P., Lesner A., Ochman M., Urlik M., Diamandis E., Prassas I., Potempa J., Kantyka T., Pyrc K. (2020) Kallikrein 13 serves as a priming protease during infection by the human coronavirus HKU1. *Sci. Signal.*, **13**(659), eaba9902. DOI: 10.1126/scisignal.aba9902
65. Ivanov I., Verhamme I.M., Sun M.F., Mohammed B., Cheng Q., Matafonov A., Dickeson S.K., Joseph K., Kaplan A.P., Gailani D. (2020) Protease activity in single-chain prekallikrein. *Blood*, **135**(8), 558-567. DOI: 10.1182/blood.2019002224
66. Weidmann H., Heikau L., Long A.T., Naudin C., Schlüter H., Renné T. (2017) The plasma contact system, a protease cascade at the nexus of inflammation, coagulation and immunity. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, **1864**(11PtB), 2118-2127. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.07.009
67. Scharfstein J., Ramos P., Barral-Netto M.G. (2017) Protein-coupled kinin receptors and immunity against pathogens. *Adv. Immunol.*, **136**, 29-84. DOI: 10.1016/bs.ai.2017.05.007
68. Talmi-Frank D., Altboum Z., Solomonov I., Udi Y., Jaitin D.A., Klepfish M., David E., Zhuravlev A., Keren-Shaul H., Winter D.R., Gat-Viks I., Mandelboim M., Ziv T., Amit I., Sagi I. (2016) Extracellular matrix proteolysis by MT1-MMP contributes to influenza-related tissue damage and mortality. *Cell Host Microbe*, **20**(4), 458-470. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.005
69. Dreytmueller D., Uhlig S., Ludwig A. (2015) ADAM-family metalloproteinases in lung inflammation: potential therapeutic targets. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **308**(4), L325-L343. DOI: 10.1152/ajplung.00294.2014
70. Hogarth D.K., Rachelefsky G. (2008) Screening and familial testing of patients for alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest*, **133**(4), 981-988. DOI: 10.1378/chest.07-1001
71. Chen V.C., Chao L., Chao J. (2000) A positively charged loop on the surface of kallistatin functions to enhance tissue kallikrein inhibition by acting as a secondary binding site for kallikrein. *J. Biol. Chem.*, **275**(51), 40371-40377. DOI: 10.1074/jbc.M005691200
72. Elrashdy F., Redwan E.M., Uversky V.N. (2020) Why COVID-19 transmission is more efficient and aggressive than viral transmission in previous coronavirus epidemics? *Biomolecules*, **10**(9), 1312. DOI: 10.3390/biom10091312
73. Kastnerhuber E.R., Jaimes J.A., Johnson J.L., Mercadante M., Muecksch F., Weisblum Y., Bram Y., Schwartz R.E., Whittaker G.R., Cantley L.C. (2021) Coagulation factors directly cleave SARS-CoV-2 spike and enhance viral entry. Preprint. *BioRxiv*, 2021.03.31.437960. DOI: 10.1101/2021.03.31.437960
74. McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. (2020) Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.*, **2**(7), e437-e445. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
75. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, **395**(10223), 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
76. Kipshidze N., Dangas G., White C.J., Siddiqui F., Lattimer C.R., Carter C.A., Fareed J. (2020) Viral coagulopathy in patients with COVID-19: Treatment and care. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, **26**, 1076029620936776. DOI: 10.1177/1076029620936776

77. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A., Gandhi A.A., Yalavarthi S., Shi H., Sule G., Gockman K., Madison J.A., Zuo M., Yadav V., Wang J., Woodard W., Lezak S.P., Lugogo N.L., Smith S.A., Morrissey J.H., Kanthi Y., Knight J.S. (2020) Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci. Transl. Med.*, **12**(570), eabd3876. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd3876
78. Butenas S., Mann K.G. (2002) Blood coagulation. *Biochemistry (Moscow)*, **67**(1), 3-12. DOI: 10.1023/a:1013985911759
79. Баркаган З.С., Момот А.П. (2008) Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Издание 3-е. Москва, НБЮДИАМЕД, 292 с. [Barkagan Z.S., Momot A.P. (2008) Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders. 3rd edition. Moscow, NEWDIAMED, 292 p.]
80. Frydman G.H., Streiff M.B., Connors J.M., Piazza G. (2020) The potential role of coagulation factor Xa in the pathophysiology of COVID-19: a role for anticoagulants as multimodal therapeutic agents. *TH Open*, **4**(4), e288-e299. DOI: 10.1055/s-0040-1718415
81. Moschonas I.C., Tselepis A.D. (2021) SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review. *J. Thromb. Thrombolysis*, **52**(1), 111-123. DOI: 10.1007/s11239-020-02374-3
82. Janssen R., Visser M.P.J., Dofferhoff A.S.M., Vermeer C., Janssens W., Walk J. (2021) Vitamin K metabolism as the potential missing link between lung damage and thromboembolism in coronavirus disease 2019. *Br. J. Nutr.*, **126**(2), 191-198. DOI: 10.1017/S0007114520003979
83. Menter T., Tzankov A. (2021) Investigations of pathologists as a key to understanding coronavirus disease 2019. *Pathobiology*, **88**(1), 11-14. DOI: 10.1159/000513602
84. Ponti G., Maccaferri M., Ruini C., Tomasi A., Ozben T. (2020) Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, **57**(6), 389-399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685
85. Sriram K., Insel P.A. (2021) Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: proteinase-activated and purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol. Rev.*, **101**(2), 545-567. DOI: 10.1152/physrev.00035.2020
86. Ng H., Havervall S., Rosell A., Aguilera K., Parv K., von Meijenfildt F.A., Lisman T., Mackman N., Thålin C., Phillipson M. (2021) Circulating markers of neutrophil extracellular traps are of prognostic value in patients with COVID-19. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **41**(2), 988-994. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315267
87. Thierry A.R., Roch B. (2020) Neutrophil extracellular traps and by-products play a key role in COVID-19: pathogenesis, risk factors, and therapy. *J. Clin. Med.*, **9**(9), 2942. DOI: 10.3390/jcm9092942
88. Hashimoto S., Okayama Y., Shime N., Kimura A., Funakoshi Y., Kawabata K., Ishizaka A., Amaya F. (2008) Neutrophil elastase activity in acute lung injury and respiratory distress syndrome. *Respirology*, **13**(4), 581-584. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2008.01283.x
89. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. (2020) Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl. Sci. Rev.*, **7**(6), 998-1002. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041
90. Kawai T., Akira S. (2011) The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.*, **11**(5), 373-384. DOI: 10.1038/ni.1863
91. Shi Y., Wang Y., Shao C., Shi Y., Wang Y., Huang J., Gan J., Huang X., Bucci E., Piacentini M., Ippolito G., Melino G. (2020) COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.*, **27**(5), 1451-1454. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3
92. Kono H., Rock K.L. (2008) How dying cells alert the immune system to danger. *Nat. Rev. Immunol.*, **8**(4), 279-289. DOI: 10.1038/nri2215
93. Mauri T., Caironi P., Tognoni G., Masson S., Fumagalli R., Pesenti A., Romero M., Fanizza C., Caspani L., Faenza S., Grasselli G., Iapichino G., Antonelli M., Parrini V., Fiore G., Latini R., Gattinoni L. (2017) Pentraxin 3 in patients with severe sepsis or shock: the ALBIOS trial. *Eur. J. Clin. Invest.*, **47**(1), 73-83. DOI: 10.1111/eci.12704
94. Brunetta E., Folci M., Bottazzi B., de Santis M., Gritti G., Protti A., Mapelli S.N., Bonovas S., Piovani D., Leone R., My I., Zanon V., Spata G., Bacci M., Supino D., Carnevale S., Sironi M., Davoudian S., Peano C., Landi F., di Marco F., Raimondi F., Gianatti A., Angelini C., Rambaldi A., Garlanda C., Ciccarelli M., Cecconi M., Mantovani A. (2021) Macrophage expression and prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in COVID-19. *Nat. Immunol.*, **22**(1), 19-24. DOI: 10.1038/s41590-020-00832-x
95. del Rio C., Collins L.F., Malani P. (2020) Long-term health consequences of COVID-19. *JAMA*, **324**(17), 1723-1724. DOI: 10.1001/jama.2020.19719
96. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. (2021) 6-Month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*, **397**(10270), 220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
97. Reynolds H.R., Adhikari S., Iturrate E. (2020) RAAS inhibitors and risk of Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, **383**(20), 1993-1994. DOI: 10.1056/NEJMc2030446
98. Kamyshnyi A., Krynytska I., Matskevych V., Marushchak M., Lushchak O. (2020) Arterial hypertension as a risk comorbidity associated with COVID-19 pathology. *Int. J. Hypertens.*, **2020**, 8019360. DOI: 10.1155/2020/8019360
99. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. (2020) Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med.*, **8**(4), e21. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8
100. Jordan R.E., Adab P., Cheng K.K. (2020) Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ*, **368**, m1198. DOI: 10.1136/bmj.m1198
101. Ossovskaya V.S., Bunnett N.W. (2004) Protease-activated receptors: Contribution to physiology and disease. *Physiol. Rev.*, **84**(2), 579-621. DOI: 10.1152/physrev.00028.2003
102. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*, **395**(10229), 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
103. del Turco S., Vianello A., Ragusa R., Caselli C., Basta G. (2020) COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb. Res.*, **196**, 143-151. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.039
104. Abboud R.T., Vimalanathan S. (2008) Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **12**(4), 361-367.

105. Vignola A., Scichilone L., Spatafora N., Bousquet M., Bonsignore J., Bellia G.V. (2003) Effect of age and asthma duration upon elastase and α_1 -antitrypsin levels in adult asthmatics. *Eur. Respir. J.*, **22**(5), 795-801. DOI: 10.1183/09031936.03.00112302.
106. Чучалин А.Г. (2008) Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сопутствующие заболевания. Пульмонология, **2**, 5-14. [Chuchalin A.G. (2008) Chronic obstructive pulmonary disease and co-morbidities. *Pulmonologia*, **2**, 5-14.] DOI: 10.18093/0869-0189-2008-0-2-5-14
107. Altshuler A.E., Penn A.H., Yang J.A., Kim G.R., Schmid-Schönbein G.W. (2012) Protease activity increases in plasma, peritoneal fluid, and vital organs after hemorrhagic shock in rats. *PLoS One*, **7**(3), e32672. DOI: 10.1371/journal.pone.0032672
108. Moore A.R., Appelboom A., Kawabata K., da Silva J.A., D'Cruz D., Gowland G., Willoughby D.A. (1999) Destruction of articular cartilage by alpha 2 macroglobulin elastase complexes: role in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, **58**(2), 109-113. DOI: 10.1136/ard.58.2.109
109. Иванова С.В., Кирпиченко Л.Н., Кундер Е.В. (2009) Спектрально-флуоресцентный анализ и протеолитическая активность сыворотки крови и синовиальной жидкости при артритах. Журнал Гродненского государственного медицинского университета, **4**(28), 73-77. [Ivanova S.V., Kirpichenok L.N., Kunder E.V. (2009) Spectral-fluorescence analysis and proteolytic activity of blood serum and synovial fluid in arthritis. *Zhurnal Grogenskogo gosudarstvennogo medizinskogo universiteta*, **4**(28), 73-77.]
110. de Paula J.A., Bustos D., Negri G., di Carlo M., Yapur V., Facente A., de Paula A. (1998) Colonic proteinases: increased activity in patients with ulcerative colitis. *Medicina (B Aires)*, **58**(3), 262-264.
111. Fischbeck A., Leucht K., Frey-Wagner I., Bentz S., Pesch T., Kellermeier S., Krebs M., Fried M., Rogler G., Hausmann M. (2011) Sphingomyelin induces cathepsin D-mediated apoptosis in intestinal epithelial cells and increases inflammation in DSS colitis. *Gut*, **60**(1), 55-65. DOI: 10.1136/gut.2009.201988
112. Kotlowski R., Bernstein C.N., Silverberg M.S., Krause D.O. (2008) Population-based case-control study of alpha 1-antitrypsin and SLC11A1 in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, **14**(8), 1112-1117. DOI: 10.1002/ibd.20425
113. Tzourio C., El Amrani M., Robert L., Alépérovitch A. (2000) Serum elastase activity is elevated in migraine. *Ann. Neurol.*, **47**(5), 648-651.
114. Liotta L.A., Schiffmann E. (1988) Tumour motility factors. *Cancer Surv.*, **7**(4), 631-652.
115. Matrisian L.M., Sledge G.W. Jr., Mohla S. (2003) Extracellular proteolysis and cancer: meeting summary and future directions. *Cancer Res.*, **63**(19), 6105-6109.
116. Петросян А.М., Харченко В.З. (2007) Изменения протеиназ ингибиторной системы у больных раком желудка. Онкология, **9**(4), 303-306. [Petrosyan A.M., Kharchenko V.Z. (2007) Changes in proteinases of the inhibitory system in patients with gastric cancer. *Oncology*, **9**(4), 303-306.]
117. Ginzberg H.H., Shannon P.T., Suzuki T., Hong O., Vachon E., Moraes T., Abreu M.T., Cherepanov V., Wang X., Chow C.-W., Downey G.P. (2004) Leukocyte elastase induces epithelial apoptosis: Role of mitochondrial permeability changes and Akt. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **287**(1), G286-G298. DOI: 10.1152/ajpgi.00350.2003
118. Odaka C., Mizuochi T., Yang J., Ding A. (2003) Murine macrophages produce secretory leukocyte protease inhibitor during clearance of apoptotic cells: Implications for resolution of the inflammatory response. *J. Immunol.*, **171**(3), 1507-1514. DOI: 10.4049/jimmunol.171.3.1507
119. Suzuki T., Moraes T.J., Vachon E., Ginzberg H.H., Huang T.T., Matthey M.A., Hollenberg M.D., Marshall J., McCulloch C.A., Abreu M.T., Chow C.W., Downey G.P. (2005) Proteinase-activated receptor-1 mediates elastase-induced apoptosis of human lung epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **33**(3), 231-247. DOI: 10.1165/rcmb.2005-0109OC
120. di Camillo S.J., Carreras I., Panchenko M.V., Stone P.J., Nugent M.A., Foster J.A., Panchenko M.P. (2002) Elastase-released epidermal growth factor recruits epidermal growth factor receptor and extracellular signal-regulated kinases to down-regulate tropoelastin mRNA in lung fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, **277**(21), 18938-18946. DOI: 10.1074/jbc.M200243200
121. Alcorn J.F., Wright J.R. (2004) Degradation of pulmonary surfactant protein D by *Pseudomonas aeruginosa* elastase abrogates innate immune function. *J. Biol. Chem.*, **279**(29), 30871-30879. DOI: 10.1074/jbc.M400796200
122. Chua F., Dunsmore S.E., Clingen P.H., Mutsaers S.E., Shapiro S.D., Segal A.W., Roes J., Laurent G.J. (2007) Mice lacking neutrophil elastase are resistant to bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.*, **170**(1), 65-74. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060352
123. Lucattelli M., Bartalesi B., Cavarra E., Fineschi S., Lunghi B., Martorana P.A., Lungarella G. (2005) Is neutrophil elastase the missing link between emphysema and fibrosis? Evidence from two mouse models. *Respir. Res.*, **6**(1), 83. DOI: 10.1186/1465-9921-6-83
124. Васильева О.С. (2008) Обструктивные заболевания лёгких, вызванные неблагоприятными профессиональными факторами. Медицинская сестра, **8**, 18-20 [Vasilyeva O.S. (2008) Obstructive pulmonary diseases caused by unfavorable occupational factors. *Medizinskaya sestra*, **8**, 18-20.]
125. Викторова Т.В. (2003) Взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов в процессе развития хронической обструктивной болезни лёгких. Медицинская генетика, **2**(2), 77-80. [Viktorova T.B. (2003) The interaction of genetic and environmental factors in the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Medizinskaya genetika*, **2**(2), 77-80.]
126. Букреева Е.Б. (2003) Экзогенные и эндогенные факторы формирования хронической обструктивной болезни лёгких. Бюллетень Сибирской медицины, **2**(1), 75-77. [Bukreeva E.B. (2003) Exogenous and endogenous factors of the formation of chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of Siberian Medicine*, **2**(1), 75-77.]
127. Darmoul D., Marie J.C., Devaud H., Gratio V., Laburthe M. (2001) Initiation of human colon cancer cell proliferation by trypsin acting at protease-activated receptor-2. *Br. J. Cancer*, **85**(5), 772-779. DOI: 10.1054/bjoc.2001.1976
128. Elumalai P., Gunadharini D.N., Senthilkumar K., Banudevi S., Arunkumar R., Benson C.S., Sharmila G., Arunakaran J. (2012) Induction of apoptosis in human breast cancer cells by nimbolide through extrinsic and intrinsic pathway. *Toxicol. Lett.*, **215**(2), 131-142. DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.10.008
129. Sun Z., Yang P. (2004) Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha 1-antitrypsin in cancer development and progression. *Lancet Oncol.*, **5**(3), 182-190. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01414-7

130. Kovacova E., Kinova S., Duris I., Remkova A. (2009) General changes in hemostasis in gastric cancer. *Bratisl. Lek. Listy*, **110**(4), 215-221.
131. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. (2020) Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.*, **5**(7), 802-810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950
132. Aras Atik E., Özdemir N., Demirkan K. (2020) Can alpha-1 antitrypsin levels be used to predict the prognosis of COVID-19 therapy? *Turk. J. Pharm. Sci.*, **17**(6), 576-577. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2020.20727
133. Goopu B., Lomas D.A. (2008) Polymers and inflammation: disease mechanisms of the serpinopathies. *J. Exp. Med.*, **205**(7), 1529-1534. DOI: 10.1084/jem.20072080
134. Vianello A., Braccioni F. (2020) Geographical overlap between alpha-1 antitrypsin deficiency and COVID-19 infection in Italy: Casual or causal? *Arch. Bronconeumol.*, **56**(9), 609-610. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.05.015
135. Yang C., Chapman K.R., Wong A., Liu M. (2021) α_1 -Antitrypsin deficiency and the risk of COVID-19: An urgent call to action. *Lancet Respir. Med.*, **9**(4), 337-339. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00018-7
136. Brailon A., Nguyen-Khac E. (2008) Alpha-1 antitrypsin deficiency and liver disease. *Am. J. Med.*, **121**(6), e25-e27. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.01.042
137. Richardson D.E., Regino C.A., Yao H., Johnson J.V. (2003) Methionine oxidation by peroxymonocarbonate, a reactive oxygen species formed from CO₂/bicarbonate and hydrogen peroxide. *Free Radic. Biol. Med.*, **35**(12), 1538-1550. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.08.019
138. Köhnlein T., Welte T. (2008) Alpha-1 antitrypsin deficiency: Pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am. J. Med.*, **121**(1), 3-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.07.025
139. Barlow L., Sewell W.A. (2008) Alpha1-antitrypsin deficiency and Pi typing. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **122**(3), 658. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.019
140. Crowther D.C., Belorgey D., Miranda E., Kinghorn K.J., Sharp L.K., Lomas D.A. (2004) Practical genetics: Alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *Eur. J. Hum. Genet.*, **12**(3), 167-172. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201127
141. Parfrey H., Mahadeva R., Lomas D.A. (2003) Alpha (1)-antitrypsin deficiency, liver disease and emphysema. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **35**(7), 1009-1014. DOI: 10.1016/s1357-2725(02)00250-9
142. de Serres F.J., Blanco I., Fernández-Bustillo E. (2007) PI S and PI Z alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, **67**(4), 184-208. DOI: 10.4081/monaldi.2007.476
143. Веремеенко К.Н. (1985) Альфа1-протеиназный ингибитор и его исследование в клинике. *Клиническая медицина*, **12**, 24-29. [Veremeenko K.N. (1985) Alpha1-proteinase inhibitor and its clinical study. *Klinicheskaya medizina*, **12**, 24-29.]
144. de Serres F., Blanco I. (2014) Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J. Intern. Med.*, **276**(4), 311-335. DOI: 10.1111/joim.12239
145. Strange C. (2018) Anti-proteases and alpha-1 antitrypsin augmentation therapy. *Respir. Care*, **63**(6), 690-698. DOI: 10.4187/respcare.05933
146. Aldonyte R., Hutchinson T.E., Jin B., Brantly M., Block E., Patel J., Zhang J. (2008) Endothelial alpha-1-antitrypsin attenuates cigarette smoke induced apoptosis *in vitro*. *COPD*, **5**(3), 153-162. DOI: 10.1080/15412550802092936
147. Schuster R., Motola-Kalay N., Baranovski B.M., Bar L., Tov N., Stein M., Lewis E.C., Ayalon M., Sagiv Y. (2020) Distinct anti-inflammatory properties of alpha1-antitrypsin and corticosteroids reveal unique underlying mechanisms of action. *Cell Immunol.*, **356**, 104177. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104177
148. Yang C., Keshavjee S., Liu M. (2020) Alpha-1 antitrypsin for COVID-19 treatment: Dual role in antiviral infection and anti-inflammation. *Front. Pharmacol.*, **11**, 615398. DOI: 10.3389/fphar.2020.615398
149. Chung A., Wang X., Wang R.D., Meixner S.C., Pryzdial E.L., Wright J.L. (2007) Alpha1-antitrypsin suppresses TNF-alpha and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **37**(2), 144-151. DOI: 10.1165/rcmb.2006-0345OC
150. Janciauskiene S.M., Nita I.M., Stevens T. (2007) Alpha1-antitrypsin, old dog, new tricks. Alpha1-antitrypsin exerts *in vitro* anti-inflammatory activity in human monocytes by elevating cAMP. *J. Biol. Chem.*, **282**(12), 8573-8582. DOI: 10.1074/jbc.M607976200
151. Ozeri E., Mizrahi M., Shahaf G., Lewis E.C. (2012) α_1 -Antitrypsin promotes semimature, IL-10-producing and readily migrating tolerogenic dendritic cells. *J. Immunol.*, **189**(1), 146-153. DOI: 10.4049/jimmunol.1101340
152. Wettstein L., Weil T., Conzelmann C., Müller J.A., Groß R., Hirschenberger M., Seidel A., Klute S., Zech F., Prelli Bozzo C., Preisling N., Fois G., Lochbaum R., Knaff P.M., Mailänder V., Ständker L., Thal D.R., Schumann C., Stenger S., Kleger A., Lochnit G., Mayer B., Ruiz-Blanco Y.B., Hoffmann M., Sparrer K.M.J., Pöhlmann S., Sanchez-Garcia E., Kirchhoff F., Frick M., Münch J. (2021) Alpha-1 antitrypsin inhibits TMPRSS2 protease activity and SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.*, **12**(1), 1726. DOI: 10.1038/s41467-021-21972-0
153. Bergin D.A., Reeves E.P., Meleady P., Henry M., McElvaney O.J., Carroll T.P., Condron C., Chotirmall S.H., Clynes M., O'Neill S.J., McElvaney N.G. (2010) α_1 -Antitrypsin regulates human neutrophil chemotaxis induced by soluble immune complexes and IL-8. *J. Clin. Invest.*, **120**(12), 4236-4250. DOI: 10.1172/JCI41196
154. Jedicke N., Struener N., Aggrawal N., Welte T., Manns M.P., Malek N.P., Zender L., Janciauskiene S., Wuestefeld T. (2014) α_1 -Antitrypsin inhibits acute liver failure in mice. *Hepatology*, **59**(6), 2299-2308. DOI: 10.1002/hep.27024
155. Jose R.J., Manuel A. (2020) COVID-19 cytokine storm: The interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir. Med.*, **8**(6), e46-e47. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
156. Hashemi M., Naderi M., Rashidi H., Ghavami S. (2007) Impaired activity of serum alpha-1-antitrypsin in diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **75**(2), 246-248. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.06.020
157. Salem E.S., Grobe N., Elased K.M. (2014) Insulin treatment attenuates renal ADAM17 and ACE2 shedding in diabetic Akita mice. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **306**(6), F629-F639. DOI: 10.1152/ajprenal.00516.2013
158. Lindley V.M., Bhusal K., Huning L., Levine S.N., Jain S.K. (2020) Reduced 25(OH) Vitamin D association with lower alpha-1-antitrypsin blood levels in Type 2 diabetic patients. *J. Am. Coll. Nutr.*, **40**(2), 98-103. DOI: 10.1080/07315724.2020.1740629
159. Meltzer D.O., Best T.J., Zhang H., Vokes T., Arora V., Solway J. (2020) Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw. Open*, **3**(9), e2019722. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722

160. de Loyola M.B., Dos Reis T.T.A., de Oliveira G.X.L.M., da Fonseca Palmeira J., Argañaraz G.A., Argañaraz E.R. (2021) Alpha-1-antitrypsin: A possible host protective factor against Covid-19. *Rev. Med. Virol.*, **31**(2), e2157. DOI: 10.1002/rmv.2157
161. Ferrarotti I., Ottaviani S., Balderacchi A.M., Barzon V., de Silvestri A., Piloni D., Mariani F., Corsico A.G. (2021) COVID-19 infection in severe alpha 1-antitrypsin deficiency: Looking for a rationale. *Respir. Med.*, **183**, 106440. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106440
162. Lechowicz U., Rudzinski S., Jezela-Stanek A., Janciauskiene S., Chorostowska-Wynimko J. (2020) Post-translational modifications of circulating alpha-1-antitrypsin protein. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(23), 9187. DOI: 10.3390/ijms21239187
163. Bergin D.A., Reeves E.P., Hurley K., Wolfe R., Jameel R., Fitzgerald S., McElvaney N.G. (2014) The circulating proteinase inhibitor α_1 antitrypsin regulates neutrophil degranulation and autoimmunity. *Sci. Transl. Med.*, **6**(217), 217ra1. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007116
164. Faust D., Raschke K., Hormann S., Milovic V., Stein J. (2002) Regulation of alpha1-proteinase inhibitor release by proinflammatory cytokines in human intestinal epithelial cells. *Clin. Exp. Immunol.*, **128**(2), 279-284. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01843.x
165. Beltrán-García J., Osca-Verdegal R., Pallardó F.V., Ferreres J., Rodríguez M., Mulet S., Sanchis-Gomar F., Carbonell N., García-Giménez J.L. (2020) Oxidative stress and inflammation in COVID-19-associated sepsis: The potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. *Antioxidants (Basel)*, **9**(10), 936. DOI: 10.3390/antiox9100936
166. Chernyak B.V., Popova E.N., Prikhodko A.S., Grebenchikov O.A., Zinovkina L.A., Zinovkin R.A. (2020) COVID-19 and oxidative stress. *Biochemistry (Moscow)*, **85**(12), 1543-1553. DOI: 10.1134/S0006297920120068
167. Delgado-Roche L., Mesta F. (2020) Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch. Med. Res.*, **51**(5), 384-387. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019
168. Ueda M., Mashiba S., Uchida K. (2002) Evaluation of oxidized alpha-1-antitrypsin in blood as an oxidative stress marker using anti-oxidative alpha1-AT monoclonal antibody. *Clin. Chim. Acta*, **317**(1-2), 125-131. DOI: 10.1016/S0009-8981(01)00765-3
169. Moraga F., Janciauskiene S. (2000) Activation of primary human monocytes by the oxidized form of alpha1-antitrypsin. *J. Biol. Chem.*, **275**(11), 7693-7700. DOI: 10.1074/jbc.275.11.7693
170. Yang P., Sun Z., Krowka M.J. (2008) Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch. Intern. Med.*, **168**(10), 1097-1103. DOI: 10.1001/archinte.168.10.1097
171. Zelhyte I., Stevens T., Westin U., Janciauskiene S. (2004) Alpha1-antitrypsin and its C-terminal fragment attenuate effects of degranulated neutrophil-conditioned medium on lung cancer HCC cells, *in vitro*. *Cancer Cell Int.*, **4**(1), 7. DOI: 10.1186/1475-2867-4-7
172. Nie J., Pei D. (2004) Rapid inactivation of alpha-1-proteinase inhibitor by neutrophil specific leukolysin/membrane-type matrix metalloproteinase 6. *Exp. Cell. Res.*, **296**(2), 145-150. DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.02.008
173. Petropoulou P., Zhang Z., Curtis M.A., Johnson N.W., Hughes F.J., Winyard P.G. (2003) Measurement of both native and inactivated forms of alpha1 proteinase inhibitor in human inflammatory extracellular fluids. *J. Clin. Periodontol.*, **30**(9), 795-801. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2003.00369.x
174. Summers F.A., Morgan P.E., Davies M.J., Hawkins C.L. (2008) Identification of plasma proteins that are susceptible to thiol oxidation by hypochlorous acid and N-chloramines. *Chem. Res. Toxicol.*, **21**(9), 1832-1840. DOI: 10.1021/tx8001719
175. Gombás J., Kolev K., Tarján E., Machovich R. (2004) Impaired fibrinolytic potential related to elevated alpha1-proteinase inhibitor levels in patients with pulmonary thromboembolism. *Ann. Hematol.*, **83**(12), 759-763. DOI: 10.1007/s00277-004-0928-x
176. Fregonese L., Stolk J. (2008) Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J. Rare Dis.*, **3**, 16. DOI: 10.1186/1750-1172-3-16
177. Sánchez-Domínguez C.N., Buenfil-Lozano J.A., Molina-Guajardo C.A., Borjas-Almaguer O.D., Castillo-Lartigue A., Bustamante-Sáenz A., Martínez-Rodríguez H.G., Villarreal Alarcón M.A., Reyes-López M.A., Ortiz-López R. (2008) Frequency of S and Z alleles for alpha-1-antitrypsin and tumor necrosis factor alpha – 308 promoter polymorphism in Northeastern Mexico. *Allergy Asthma Proc.*, **29**, 406-410. DOI: 10.2500/aap.2008.29.3125
178. Fregonese L., Stolk J., Frants R.R., Veldhuisen B. (2008) Alpha-1 antitrypsin Null mutations and severity of emphysema. *Respir. Med.*, **102**(6), 876-884. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.01.009
179. Camelier A.A., Winter D.H., Jardim J.R., Barboza C.E., Cukier A., Miravittles M. (2008) Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento [Alpha-1 antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment]. *J. Bras. Pneumol.*, **34**(7), 514-527. DOI: 10.1590/s1806-37132008000700012
180. Аверьянов А.В., Поливанов А.Э. (2007) Дефицит альфа1 антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь лёгких. *Пульмонология*, №3, 103-109. [Averianov A.V., Polivanov A.E. (2007) Alpha1 antitrypsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologia*, No. 3, 103-109.]
181. Khan H., Salman K.A., Ahmed S. (2002) Alpha-1 antitrypsin deficiency in emphysema. *J. Assoc. Physicians India*, **50**, 579-582.
182. Silverman E.K., Pierce J.A., Province M.A., Rao D.C., Campbell E.J. (1989) Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann. Intern. Med.*, **111**(12), 982-991. DOI: 10.7326/0003-4819-111-12-982
183. Conticini E., Frediani B., Caro D. (2020) Can atmospheric pollution be considered a co-factor in extremely high level of SARS-CoV-2 lethality in Northern Italy? *Environ. Pollut.*, **261**, 114465. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114465
184. Martelletti L., Martelletti P. (2020) Air pollution and the novel Covid-19 disease: A putative disease risk factor. *SN Compr. Clin. Med.*, **15**, 1-5. DOI: 10.1007/s42399-020-00274-4
185. Massi G., Cotumaccio R., Auconi P. (1982) Alpha-1-antitrypsin (alpha 1AT) phenotypes and PiM subtypes in Italy. Evidence of considerable geographic variability. *Hum. Genet.*, **61**(1), 76-77. DOI: 10.1007/BF00291340

186. Alberca R.W., Lima J.C., de Oliveira E.A., Gozzi-Silva S.C., Ramos Y.A.L., de Souza Andrade M.M., Beserra D.R., de Mendonça Oliveira L., Calvielli Castelo Branco A.C., Pietrobbon A.J., Pereira N.Z., Teixeira F.M.E., Fernandes I.G., Duarte A.J.S., Benard G., Sato M.N. (2021) COVID-19 disease course in former smokers, smokers and COPD patients. *Front. Physiol.*, **11**, 637627. DOI: 10.3389/fphys.2020.637627
187. Tannous T., Rosso C., Keating M. (2021) Heterozygous alpha-1 antitrypsin deficiency causing pulmonary emboli and pulmonary bullae. *Cureus*, **13**(4), e14759. DOI: 10.7759/cureus.14759
188. Букреева Е.Б., Акбашева О.Е., Суханова Г.А., Деметтьева Е.А., Нестервович С.В., Мельник Т.Г., Гудкова Л.В., Иванчук И.И. (2002) Активность эластазы и её ингибиторов при разной этиологии обострения у больных хроническим обструктивным бронхитом. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, №1, 55-58. [Bukreeva E.B., Akbasheva O.E., Sukhanova G.A., Dementieva E.A., Nestervovich S.V., Melnik T.G., Gudkova L.V., Ivanchuk I.I. (2002) The activity of elastase and its inhibitors in different etiologies of exacerbation in patients with chronic obstructive bronchitis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, No. 1, 55-58.]
189. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Акбашева О.Е., Букреева Е.Б., Дзюман А.Н., Кобякова О.С., Селиванова П.А., Кремис И.С. (2009) Морфологические и биохимические маркеры воспалительных реакций в слизистой оболочке бронхов при тяжёлой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких. Бюллетень сибирской медицины, **8**(3), 11-16. [Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I., Ogorodova L.M., Akbasheva O.E., Bukreeva E.B., Dzyuman A.N., Kobyakova O.S., Selivanova P.A., Kremis I.S. (2009) Morphological and biochemical markers of inflammatory reactions in the bronchial mucosa in severe bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin of Siberian Medicine*, **8**(3), 11-16.]
190. Attaway A.A., Zein J., Hatipoğlu U.S. (2020) SARS-CoV-2 infection in the COPD population is associated with increased healthcare utilization: An analysis of Cleveland clinic's COVID-19 registry. *EClinicalMedicine*, **26**, 100515. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100515
191. Sen P., Majumdar U., Zein J., Hatipoğlu U., Attaway A.H. (2021) Inhaled corticosteroids do not adversely impact outcomes in COVID-19 positive patients with COPD: An analysis of Cleveland clinic's COVID-19 registry. *PLoS One*, **16**(6), e0252576. DOI: 10.1371/journal.pone.0252576
192. Watson A., Öberg L., Angermann B., Spalluto C.M., Hühn M., Burke H., Cellura D., Freeman A., Muthas D., Etal D., Belfield G., Karlsson F., Nordström K., Ostridge K., Staples K.J., Wilkinson T., MICA II Studygroup (2021) Dysregulation of COVID-19 related gene expression in the COPD lung. *Respir. Res.*, **22**(1), 164. DOI: 10.1186/s12931-021-01755-3
193. Ren Y., He Q.Y., Fan J., Jones B., Zhou Y., Xie Y., Cheung C.Y., Wu A., Chiu J.F., Peiris J.S., Tam P.K. (2004) The use of proteomics in the discovery of serum biomarkers from patients with severe acute respiratory syndrome. *Proteomics*, **4**(11), 3477-3484. DOI: 10.1002/pmic.200400897
194. Wang C., Zhao P., Sun S., Teckman J., Balch W.E. (2020) Leveraging population genomics for individualized correction of the hallmarks of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.*, **7**(3), 224-246. DOI: 10.15326/jcopdf.7.3.2019.0167
195. Nita I., Hollander C., Westin U., Janciauskiene S.M. (2005) Prolastin, a pharmaceutical preparation of purified human alpha1-antitrypsin, blocks endotoxin-mediated cytokine release. *Respir. Res.*, **6**(1), 12. DOI: 10.1186/1465-9921-6-12
196. De B., Heguy A., Leopold P.L., Wasif N., Korst R.J., Hackett N.R., Crystal R.G. (2004) Intrapleural administration of a serotype 5 adeno-associated virus coding for alpha1-antitrypsin mediates persistent, high lung and serum levels of alpha1-antitrypsin. *Mol. Ther.*, **10**(6), 1003-1010. DOI: 10.1016/j.ymthe.2004.08.022
197. Brand P., Beckmann H., Maas Enriquez M., Meyer T., Müllinger B., Sommerer K., Weber N., Weuthen T., Scheuch G. (2003) Peripheral deposition of alpha1-protease inhibitor using commercial inhalation devices. *Eur. Respir. J.*, **22**(2), 263-267. DOI: 10.1183/09031936.03.00096802
198. Molano R.D., Pileggi A., Song S., Zahr E., San Jose S., Molina J., Fort A., Wasserfall C., Ricordi C., Atkinson M.A., Inverardi L. (2008) Prolonged islet allograft survival by alpha-1 antitrypsin: the role of humoral immunity. *Transplant. Proc.*, **40**(2), 455-456. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.02.009
199. Tonelli A.R., Brantly M.L. (2010) Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: advances and controversies. *Ther. Adv. Respir. Dis.*, **4**(5), 289-312. DOI: 10.1177/1753465810373911
200. Santana M.V.S., Silva-Jr F.P. (2021) De novo design and bioactivity prediction of SARS-CoV-2 main protease inhibitors using recurrent neural network-based transfer learning. *BMC Chem.*, **15**(1), 8. DOI: 10.1186/s13065-021-00737-2
201. McEvoy N.L., Clarke J.L., McElvaney O.J., McElvaney O.F., Boland F., Hyland D., Geoghegan P., Donnelly K., Frie O., Cullen A., Collins A.M., Fraughen D., Martin-Loeches I., Hennessy M., Laffey J.G., McElvaney N.G., Curley G.F. (2021) A randomised, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of intravenous plasma purified alpha-1 antitrypsin for SARS-CoV-2-induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A structured summary of a study protocol for a randomised, controlled trial. *Trials*, **22**(1), 288. DOI: 10.1186/s13063-021-05254-0
202. Kiseleva A.V., Klimushina M.V., Sotnikova E.A., Divashuk M.G., Ershova A.I., Skirko O.P., Kurilova O.V., Zharikova A.A., Khlebus E.Yu., Efimova I.A., Pokrovskaya M.S., Slominsky P.A., Shalnova S.A., Meshkov A.N., Drapkina O.M. (2020) A data-driven approach to carrier screening for common recessive diseases. *J. Pers. Med.*, **10**(3), 140. DOI: 10.3390/jpm10030140
203. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A., Heinrich F., Mushumba H., Kniep I., Schröder A.S., Burdelski C., de Heer G., Nierhaus A., Frings D., Pfefferle S., Becker H., Bredereke-Wiedling H., de Weerth A., Paschen H.R., Sheikhzadeh-Eggers S., Stang A., Schmiedel S., Bokemeyer C., Addo M.M., Aepfelbacher M., Püschel K., Kluge S. (2020) Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.*, **173**(4), 268-277. DOI: 10.7326/M20-2003

204. Guéant J.L., Guéant-Rodriguez R.M., Fromonot J., Oussalah A., Louis H., Chery C., Gette M., Gleye S., Callet J., Raso J., Blanchecotte F., Lacolley P., Guieu R., Regnault V. (2021) Elastase and exacerbation of neutrophil innate immunity are involved in multi-visceral manifestations of COVID-19. *Allergy*, **76**(6), 1846-1858. DOI: 10.1111/all.14746
205. Sahebnaasagh A., Saghaft F., Safdari M., Khataminia M., Sadremomtaz A., Talaei Z., Rezai Ghaleno H., Bagheri M., Habtemariam S., Avan R. (2020) Neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) may be a promising therapeutic option for management of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome or disseminated intravascular coagulation in COVID-19. *J. Clin. Pharm. Ther.*, **45**(6), 1515-1519. DOI: 10.1111/jcpt.13251
206. Thierry A.R. (2020) Anti-protease treatments targeting plasmin(ogen) and neutrophil elastase may be beneficial in fighting COVID-19. *Physiol. Rev.*, **100**(4), 1597-1598. DOI: 10.1152/physrev.00019.2020
207. Serban K.A., Petrache I. (2016) Alpha-1 antitrypsin and lung cell apoptosis. *Ann Am. Thorac. Soc.*, **13**, Suppl 2, S146-S149. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201505-312KV

Поступила в редакцию: 02. 02. 2022.
После доработки: 30. 03. 2022.
Принята к печати: 11. 04. 2022.

PROTEOLYSIS AND DEFICIENCY OF α_1 -PROTEINASE INHIBITOR IN SARS-CoV-2 INFECTION

O.E Akbasheva¹, L.V. Spirina^{1,2}, D.A. Dyakov^{1}, N.V. Masunova¹*

¹Siberian State Medical University,
2 Moskovsky tract, Tomsk, 634050 Russia; *e-mail: den66431511@yandex.ru
²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,
5 Kooperativny str., Tomsk, 634009 Russia

The SARS-CoV-2 pandemia had stimulated the numerous publications emergence on the α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI, α_1 -antitrypsin), primarily when it was found that high mortality in some regions corresponded to the regions with deficient α_1 -PI alleles. By analogy with the last century's data, when the root cause of the α_1 -antitrypsin, genetic deficiency leading to the elastase activation in pulmonary emphysema, was proven. It is evident that proteolysis hyperactivation in COVID-19 may be associated with α_1 -PI impaired functions. The purpose of this review is to systematize scientific data, critical directions for translational studies on the role of α_1 -PI in SARS-CoV-2-induced proteolysis hyperactivation as a diagnostic marker and a target in therapy. This review describes the proteinase-dependent stages of a viral infection: the reception and virus penetration into the cell, the plasma aldosterone-angiotensin-renin, kinins, blood clotting systems imbalance. The ACE2, TMPRSS, ADAM17, furin, cathepsins, trypsin- and elastase-like serine proteinases role in the virus tropism, proteolytic cascades activation in blood, and the COVID-19-dependent complications is presented. The analysis of scientific reports on the α_1 -PI implementation in the SARS-CoV-2-induced inflammation, the links with the infection severity, and comorbidities were carried out. Particular attention is paid to the acquired α_1 -PI deficiency in assessing the patients with the proteolysis overactivation and chronic non-inflammatory diseases that are accompanied by the risk factors for the comorbidities progression, and the long-term consequences of COVID-19 initiation. Analyzed data on the search and proteases inhibitory drugs usage in the bronchopulmonary cardiovascular pathologies therapy are essential. It becomes evident the antiviral, anti-inflammatory, anticoagulant, anti-apoptotic effect of α_1 -PI. The prominent data and prospects for its application as a targeted drug in the SARS-CoV-2 acquired pneumonia and related disorders are presented.

Key words: SARS-CoV-2; ACE2; TMPRSS; ADAM17; plasma proteases; α_1 -proteinase inhibitor

Funding. The work was carried out at the expense of the budgetary funds of the Siberian State Medical University.

Received: 02.02.2022; revised: 30.03.2022; accepted: 11.04.2022.