

УДК 616.248-092:577.152.34
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-198-204>

Роль катепсина S в патофизиологии бронхиальной астмы

Крапошина А.Ю.^{1,2}, Собко Е.А.^{1,2}, Демко И.В.^{1,2}, Казмерчук О.В.¹,
Кацер А.Б.¹, Абрамов Ю.И.¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

² Краевая клиническая больница
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

РЕЗЮМЕ

До настоящего времени сохраняет свою актуальность изучение роли ферментов – протеаз в патогенезе различных заболеваний. Многообразие функций катепсинов обусловлено особенностями их локализации, экспрессии и регуляции, благодаря чему они принимают участие в развитии многих патологических процессов. Дисрегуляция активности протеаз, их ингибиторов и субстратов может привести к развитию полиорганного заболевания.

В обзорной статье представлены данные о характеристике всего семейства катепсинов и катепсина S в частности; описаны его патофизиологические роли при формировании бронхолегочных патологий, а также при бронхиальной астме; освещены внутри- и внеклеточные механизмы реализации. Авторы считают, именно этот фермент может стать мишенью для таргетной терапии астмы с целью предотвращения ремоделирования бронхиальной стенки на самых ранних этапах заболевания. Поиск литературы осуществлялся в поисковых системах Medline, eLibrary, Scopus, The Cochrane Library, РИНЦ.

Ключевые слова: катепсин S, бронхиальная астма, патофизиология, протеазы, ремоделирование дыхательных путей

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Казмерчук О.В., Кацер А.Б., Абрамов Ю.И. Роль катепсина S в патофизиологии бронхиальной астмы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):198–204. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-198-204>.

The role of cathepsin S in the pathophysiology of bronchial asthma

Kraposhina A.Yu.^{1,2}, Sobko E.A.^{1,2}, Demko I.V.^{1,2}, Kazmerchuk O.V.¹,
Kacer A.B.¹, Abramov Yu.I.¹

¹ V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizana Zeleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

² Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital
3a, Partizana Zeleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

✉ Крапошина Ангелина Юрьевна, angelina-maria@inbox.ru

ABSTRACT

To date, the study of the role of proteases in the pathogenesis of various diseases remains relevant. The variety of cathepsin functions is associated with the peculiarities of their localization, expression, and regulation, due to which cathepsins are involved in development of many pathologies. Dysregulation of proteases, their inhibitors, and substrates can lead to the development of multiple organ dysfunction.

The review presents data on the characteristics of the entire family of cathepsins and cathepsin S, in particular. The pathophysiological role of cathepsin S in the formation of bronchopulmonary pathologies, as well as in bronchial asthma is described, and intra- and extracellular implementation mechanisms are considered. The authors believe it is this enzyme that could be targeted in targeted asthma therapy to prevent airway wall remodeling at the earliest stages of the disease. The literature search was carried out in the search engines Medline, eLibrary, Scopus, the Cochrane Library, and RSCI.

Keywords: cathepsin S, bronchial asthma, pathophysiology, proteases, airway remodeling

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V., Kazmerchuk O.V., Kacer A.B., Abramov Yu.I. The role of cathepsin S in the pathophysiology of bronchial asthma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):198–204. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-198-204>.

ВВЕДЕНИЕ

Катепсины встречаются в лизосомах различных типов клеток, включая эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов и макрофаги [1]. Эти ферменты секретируются в виде неактивных форм – проферментов, в результате каскада патохимических реакций они превращаются в зрелые формы. Их протеолитическая активность частично зависит от баланса протеаз и эндогенного ингибитора цистатина С [2]. В последние два десятилетия ученые выяснили, что среди семейства катепсинов именно подвиды К, L и S являются сильнодействующими эластазами [3]. Катепсин S способен разрушать различные компоненты базальной мембраны. Кроме того, было продемонстрировано, что именно подвид S играет роль в развитии атеросклероза, ангиогенеза, воспаления, ревматоидного артрита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы [4]. Важно отметить, что активность протеаз требует жесткого регулирования, а дисбаланс тесного взаимодействия между протеазами, субстратами и ингибиторами может способствовать прогрессированию различных заболеваний, имеющих как полисистемный характер, так и поражающих конкретный орган [5, 6].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАТЕПСИНОВ

Международные исследования последних 60 лет продемонстрировали, что протеазы вносят решающий вклад в патофизиологию легочных заболева-

ний. Изначально данные молекулы были известны как ферменты, расщепляющие белок с ограниченным спектром субстратов [7]. Однако современные данные показали, что разнообразие субстратов протеаз, а также биологических эффектов, вызываемых их процессингом, огромно [8, 9].

Молекулы катепсинов представляют собой группу лизосомальных ферментов, протеолитическая активность которых может реализовываться как во внутри-, так и во внеклеточном пространстве. Выделяют три семейства катепсинов: сериновые (А, G), аспарагиновые (D, E) и цистеиновые (B, C, F, H, K, L, O, S, V, X, and W), которые составляют, соответственно, 31, 25 и 4% от общего числа [10]. Ген катепсина S обнаружен в хромосоме 1q21 у человека и, как все лизосомальные катепсины, транслируется в препрофермент перед тем, как превратиться в зрелое активное состояние [11, 12]. Данные ферменты являются участниками физиологических процессов, таких как пищеварение, свертывание крови, костная резорбция, а также имеют непосредственное отношение к патогенезу заболеваний практически всех органов и систем макроорганизма [8, 12]. Многообразие функций и свойств катепсинов объясняется особенностями их локализации, экспрессии и регуляции.

Способность необратимо расщеплять пептидные связи требует строгой регуляции активности данных ферментов. Все катепсины проявляют наибольшую активность в кислой среде, которая характерна, в

частности, для лизосом [8, 10]. Более того, известно, что воспаление как неспецифический патофизиологический процесс сопровождается развитием ацидоза, что может повышать активность протеаз и во внеклеточном пространстве. К тому же возможность некоторых катепсинов сохранять протеолитическую активность в нейтральной среде расширяет спектр их активности. Известно, что катепсины K и H сохраняют свою активность при значении pH 7,4, а оптимальным значением pH для катепсина S является 6,5 [10, 12]. Регуляция синтеза катепсинов может осуществляться на транскрипционном, трансляционном, посттрансляционном и эпигенетическом уровнях [10]. Метилирование CpG-островков, в частности, как пример эпигенетической регуляции, характерно для цистеиновых катепсинов [10].

Важно отметить, что активность протеаз жестко регулируется тканевым цитокиновым профилем [5]. Высвобождение активных молекул катепсина S происходит под воздействием множества регуляторов, включая провоспалительные молекулы, такие как интерлейкин (IL) 1 β , IL-4, IL-13 и фактор некроза опухоли α [12]. Нарушение тесного взаимодействия исследуемых ферментов с их субстратами и ингибиторами может способствовать активации патологических каскадов реакций и прогрессированию различных заболеваний легких, в том числе слизисто-воспалительных, таких как муковисцидоз и ХОБЛ, идиопатический фиброз легких, а также присоединению вторичных бактериальных инфекций [13].

Важным наблюдением является то, что некоторые протеазы имеют ограниченную экспрессию в организме, что обуславливает специфичность их функций. Так, характерной локализацией для катепсина K являются остеокласты, а для катепсинов E и S – иммунные клетки [14].

Для понимания патогенеза заболеваний важно знать, какой белок является субстратом в той или иной ситуации. В зависимости от локализации катепсина можно предполагать наличие того или иного субстрата. Известно, что катепсины обладают большой коллагенолитической и эластолитической активностью, которая играет особую роль в процессах ремоделирования тканей [15].

ОСОБЕННОСТИ КАТЕПСИНА S, ЕГО РОЛЬ В БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

В организме человека катепсин S в большом количестве локализуется в гладкомышечных клетках, макрофагах и дендритных клетках, что делает возможной локальную деградацию базальной мембраны и эластической пластинки в бронхиальной и сосуди-

стой стенке. Запуск каскада лизосомальных патофизиологических реакций приводит к активации ремоделирования стенки мелких бронхов и прогрессии атеросклеротических изменений интимы сосудов. Активация эндотелия сосудов и бронхов приводит к ухудшению состояния коморбидного больного, в ходе чего достаточно трудно определить первичную патологию, приведшую к клиническому обострению состояния [16].

Исследования регистрируют более высокий уровень катепсина S и его активности в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с ХОБЛ в сравнении со здоровой популяцией [17]. Кроме того, катепсин S является мощной протеиназой, разрушающей эластин, а также участвует в адаптивном иммунном ответе. Исследования патогенеза ХОБЛ на мышинных моделях показали, что катепсин S способствует поражению легочного интерстиция и развитию легочной гиперинфляции из-за разрушения эластических волокон ткани легкого [18, 19].

Катепсин S особенно актуален в контексте легочного заболевания, так как его способность потенцировать активность эластазы, инактивировать защитные белки дыхательных путей индуцирует ремоделирование внеклеточного матрикса и нарушает выработку мукоцилиарного секрета в широком диапазоне pH. Респираторный ацидоз и алкалоз, характеризующиеся изменением парциального давления CO₂ в артериальной крови из-за изменения альвеолярной вентиляции и, как следствие, недостаточное удаление CO₂ из крови, часто встречаются при таких заболеваниях, как пневмония, бронхиальная астма, ХОБЛ и респираторный дистресс-синдром взрослых [20].

При заболеваниях с высокой нагрузкой на нейтрофилы, регистрируемых у больных с бронхолегочной патологией, достаточно часто развивается дисбаланс между протеазами и их ингибиторами: эластазой нейтрофилов, α_1 -антитрипсином, ингибитором секреторной лейкопротеазы и элафином [6, 21, 22]. Реакции, возникающие в ходе перегрузки антипротеаз, приводят к индукции хронического воспалительного процесса в дыхательных путях, обусловленного дисфункцией мукоцилиарного клиренса, активацией ремоделирования внеклеточного матрикса и снижению порога восприимчивости ко вторичной бактериальной инфекции [23].

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ КАТЕПСИНА S

Катепсин S играет значительную роль в различных внутриклеточных процессах, включая проте-

олиз и формирование иммунного ответа, опосредованного комплексом МНС II [24]. Биохимически катепсин S также отличается от многих членов семейства своей способностью сохранять активность при нейтральной pH [25].

После доставки антигена в эндолизосомный путь инвариантная цепь (Ii) главного комплекса гистосовместимости класса II расщепляется с образованием фрагмента, ассоциированного с лейпептином пептида класса II (CLIP), что в дальнейшем позволяет последующее связывание экзогенного антигена. Протеолитическое расщепление Ii катализируется активным катепсином S и другими протеазами. Фрагмент CLIP затем расщепляется, перемещаясь на плазматическую мембрану АПК-клетки, чтобы в конечном итоге активировать CD4⁺ Т-лимфоциты. Катепсин S-опосредованное расщепление Ii имеет ключевое значение не только для презентации, но и для активации подвижности дендритных клеток [26].

КАТЕПСИН S В КОНТЕКСТЕ ПАТОГЕНЕЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Внеклеточные представители катепсинов непосредственно участвуют в процессе активации ремоделирования внеклеточного матрикса путем деградации структурных компонентов последнего – коллагена и эластина [27]. Исследуемый нами представитель рода протеаз также отмечает высокую активность эластолитических и коллагенолитических свойств, что позволяет считать его повышенной экспрессию предиктором формирования легочной дисфункции [28, 29].

Исследования показали, что пациенты с бронхиальной астмой (БА), принимающие системные глюкокортикостероиды, имели более низкие уровни сывороточного белка – катепсина S [30]. Полиморфизмы молекулярного строения фермента могут определять восприимчивость пациентов к развитию БА и тяжести ее течения [31].

Результаты, полученные на моделях животных, также связывали экспрессию белка с патогенезом аллергической БА и атопии в целом. Высокие уровни катепсина S определяются при моделировании эозинофильного воспаления дыхательных путей. Нокаут катепсина S или профилактическое введение его ингибитора приводили к снижению воспаления бронхиальной стенки и ограничению эозинофилии в бронхоальвеолярном лаваже [32].

Повышение концентрации катепсина S приводило к возникновению зуда кожи и формированию атопического дерматита у мышей из-за связывания рецепторов, активируемых протеазой PAR-2 и PAR-4. Активация PAR2-индуцированного созре-

вания дендритных клеток и последующая дифференцировка CD4⁺ Т-клеток приводят к усилению кожного воспаления и хроническому расчесыванию дефектов. Немаловажно, что у исследуемых мышей с аллергической БА значения pH выдыхаемого воздуха значительно ниже, чем у контрольной группы. Это способствует протеолитической активности катепсинов, включая класс S. Следовательно, данный фермент может быть связан с воспалением, атопией и восприимчивостью к развитию БА и дерматита [33].

Благодаря своей ключевой роли в пути презентации антигена, катепсин S может потенциально способствовать прогрессированию патологии астмы [34]. Данный тезис подтверждается рядом доклинических моделей: профили экспрессии генов мышей BALB/C и C57BL/6J, зараженных овалбумином (OVA), классической мышинной моделью аллергического воспаления легких, показали повышенную экспрессию гена катепсина S в 4,0 и 3,2 раза соответственно [35]. В отдельном исследовании, изучающем уровни белка, было обнаружено, что катепсин S в бронхоальвеолярном лаваже увеличивался после заражения OVA у мышей [36]. Кроме того, лечение мышей дикого типа, зараженных OVA, обратимым ингибитором катепсина S уменьшало воспаление, что сравнимо с уровнями в модели нокаута катепсина S, подчеркивая лекарственную способность протеазы при этом заболевании [37].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Учитывая все многообразие процессов, протекающих на молекулярном уровне, катепсин S выполняет внеклеточные и внутриклеточные функции, которые могут влиять на многие физиологические изменения в легочной ткани и, что самое главное, определять тенденцию патохимических процессов реализации заболевания [38]. Ряд теоретических исследований последних лет, а также исследований на мышинных моделях указывают на потенциал фермента в качестве предиктора прогрессии деформации легочной ткани и необратимого ремоделирования дыхательных путей [39].

Таким образом, эти черты подчеркивают, что катепсин S является идеальной мишенью для лечения заболевания – его строгое терапевтическое ингибирование должно минимизировать потенциальные побочные эффекты [40]. Более того, его повышенная стабильность при нейтральном pH по сравнению с другими членами семейства подчеркивает его повышенный потенциал для участия во внеклеточной протеолитической активности [36].

Это профилактическое дозирование необратимого ингибитора катепсина S снижает легочную эозинофилию у мышей, что подтверждает гипотезу о том, что ингибирование фермента до начала воспаления дыхательных путей полезно при заболеваниях легочной ткани. Кроме того, в ходе зарубежных исследований было продемонстрировано, что исследуемая молекула играет роль в более отдаленных проявлениях аллергической реакции [41].

Улучшение нашего понимания строения и активности катепсина S приведет к объяснению иммунологической роли белка и определению терапевтической тактики – внеклеточному ингибированию катепсина S с целью предотвращения перестройки стенки мелких бронхов на самых ранних этапах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Chang C.J., Chen C.C., Hsu L.A., Chang G.J., Ko Y.H., Chen C.F. et al. Degradation of the internal elastic laminae in vein grafts of rats with aortocaval fistulae: potential impact on graft vasculopathy. *Am. J. Pathol.* 2009;174(5):1837–1846. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080795.
- Lindholt J.S., Erlandsen E.J., Henneberg E.W. Cystatin C deficiency is associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Br. J. Surg.* 2001;88(11):1472–1475. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01911.x.
- Chelladurai P., Seeger W., Pullamsetti S.S. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012;40(3):766–782. DOI: 10.1183/09031936.00209911.
- Hirakawa H., Pierce R.A., Bingol-Karakoc G., Karaaslan C., Weng M., Shi G.P. et al. Cathepsin S deficiency confers protection from neonatal hyperoxia-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;176(8):778–785. DOI: 10.1164/rccm.200704-519OC.
- Taggart C., Mall M.A., Lalmanach G., Cataldo D., Ludwig A., Janciauskiene S. et al. Protease proteases: at the cutting edge of lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2017;49(2):1501200. DOI: 10.1183/13993003.01200-2015.
- Leiberman J. Letter: familial variation of leukocyte lysosomal protease and serum alpha 1-antitrypsin as determinants in chronic obstructive pulmonary diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973;108(4):1019–1020. DOI: 10.1164/arrd.1973.108.4.1019.
- Lomas D.A. Does protease-Antiprotease imbalance explain chronic obstructive pulmonary disease? *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016;13(2):S130–137. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201504-196KV.
- Patel S., Homaei A., El-Seedi H.R., Akhtar N. Cathepsins: proteases that are vital for survival but can also be fatal. *Biomed. Pharmacother.* 2018;105:526–532. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.148.
- Garcia-Touchard A., Henry T.D., Sangiorgi G., Spagnoli L.G., Mauriello A., Conover C. et al. Extracellular proteases in atherosclerosis and restenosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25(6):1119–1127. DOI: 10.1161/01.ATV.0000164311.48592.da.
- Yadati T., Houben T., Bitorina A., Shiri-Sverdlov R. The ins and outs of cathepsins: physiological function and role in disease management. *Cells.* 2020;9(7):1679. DOI: 10.3390/cells9071679.
- Yan D., Wang H.W., Bowman R.L., Joyce J.A. STAT3 and STAT6 signaling pathways synergize to promote Cathepsin secretion from macrophages via IRE1 α activation. *Cell Rep.* 2016;16(11):2914–2927. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.08.035.
- Wilkinson R.D., Williams R., Scott C.J., Burden R.E. Cathepsin S: therapeutic, diagnostic, and prognostic potential. *Biol. Chem.* 2015;396(8):867–882. DOI: 10.1515/hsz-2015-0114.
- Caglic D., Repnik U., Jedeszko C., Kosec G., Miniejew C., Kindermann M. et al. The proinflammatory cytokines interleukin-1 α and tumor necrosis factor α promote the expression and secretion of proteolytically active cathepsin S from human chondrocytes. *Biol. Chem.* 2013;394(2):307–316. DOI: 10.1515/hsz-2012-0283.
- Turk V., Stoka V., Vasiljeva O., Renko M., Sun T., Turk B. et al. Cysteine cathepsins: from structure, function and regulation to new frontiers. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012;1824(1):68–88. DOI: 10.1016/j.bbapap.2011.10.002.
- Kaartinen M.T., Arora M., Heinonen S., Hang A., Barry A., Lundbom J. et al. F13A1 transglutaminase expression in human adipose tissue increases in acquired excess weight and associates with inflammatory status of adipocytes. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2021;45(3):577–587. DOI: 10.1038/s41366-020-00722-0.
- Brown R., Nath S., Lora A., Samaha G., Elgamil Z., Kaiser R. et al. Cathepsin S: investigating an old player in lung disease pathogenesis, comorbidities, and potential therapeutics. *Respir. Res.* 2020;21(1):111. DOI: 10.1186/s12931-020-01381-5.
- Geraghty P., Greene C.M., O'Mahony M., O'Neill S.J., Taggart C.C., McElvaney N.G. Secretory leucocyte protease inhibitor inhibits interferon- γ -induced cathepsin S expression. *J. Biol. Chem.* 2007;282(46):33389–33395. DOI: 10.1074/jbc.M706884200.
- Barnes P.J. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Princ. Pract.* 2010;19(5):330–338. DOI: 10.1159/000316368.
- Wang Z., Zheng T., Zhu Z., Homer R.J., Riese R.J., Chapman Jr. H.A. et al. Interferon γ induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. *J. Exp. Med.* 2000;192(11):1587–1600. DOI: 10.1084/jem.192.11.1587.
- Effros R.M., Chinard F.P. The in vivo pH of the extravascular space of the lung. *J. Clin. Invest.* 1969;48(11):1983–1996. DOI: 10.1172/JCI106164.
- Vogelmeier C., Hubbard R.C., Fells G.A., Schnebli H.P., Thompson R.C., Fritz H. et al. Anti-neutrophil elastase defense of the normal human respiratory epithelial surface provided by the secretory leukoprotease inhibitor. *J. Clin. Invest.* 1991;87(2):482–488. DOI: 10.1172/JCI115021.
- Wiedow O., Schroder J.M., Gregory H., Young J.A., Christophers E. Elastin: an elastase-specific inhibitor of human skin. Purification, characterization, and complete amino acid sequence. *J. Biol. Chem.* 1990;265(25):14791–14795.

23. Twigg M.S., Brockbank S., Lowry P., FitzGerald S.P., Taggart C., Weldon S. The role of serine proteases and Antiproteases in the cystic fibrosis lung. *Mediat. Inflamm.* 2015;2015:293053 DOI: 10.1155/2015/293053.
24. Maciewicz R.A., Etherington D.J. A comparison of four cathepsins (B, L, N and S) with collagenolytic activity from rabbit spleen. *Biochem. J.* 1988;256(2):433–440. DOI: 10.1042/bj2560433.
25. Baugh M., Black D., Westwood P., Kinghorn E., McGregor K., Bruin J. et al. Therapeutic dosing of an orally active, selective cathepsin S inhibitor suppresses disease in models of autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2011;36(3-4):201–209. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.01.003.
26. Font-Clos F., Zapperi S., La Porta C.A.M. Integrative analysis of pathway deregulation in obesity. *NPJ Syst. Biol. Appl.* 2017;3:18. DOI: 10.1038/s41540-017-0018-z.
27. Vidak E., Javorssek U., Vizovisek M., Turk B. Cysteine cathepsins and their extracellular roles: shaping the microenvironment. *Cells.* 2019;8(3):264. DOI: 10.3390/cells8030264.
28. Shi G.P., Webb A.C., Foster K.E., Knoll J.H., Lemere C.A., Munger J.S. et al. Human cathepsin S: chromosomal localization, gene structure, and tissue distribution. *J. Biol. Chem.* 1994;269(15):11530–11536.
29. Vizovisek M., Fonovic M., Turk B. Cysteine cathepsins in extracellular matrix remodeling: extracellular matrix degradation and beyond. *Matrix Biol.* 2019;7–576:141–159. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.024.
30. Manchanda M., Fatima N., Chauhan S.S. Physiological and pathological functions of cysteine cathepsins. Proteases in physiology and pathology. Singapore, Springer, 2017:217–256. DOI: 10.1007/978-981-10-2513-6_11_35.
31. Naour N., Rouault C., Fellahi S., Lavoie M.E., Poitou C., Keophiphath M. et al. Cathepsins in human obesity: changes in energy balance predominantly affect cathepsin s in adipose tissue and in circulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(4):1861–1868. DOI: 10.1210/jc.2009-1894.
32. Reddy V.B., Shimada S.G., Sikand P., Lamotte R.H., Lerner E.A. Cathepsin S elicits itch and signals via protease-activated receptors. *J. Invest. Dermatol.* 2010;130(5):1468–1470. DOI: 10.1038/jid.2009.430.
33. Jimenez-Vargas N.N., Pattison L.A., Zhao P., Lieu T., Latorre R., Jensen D.D. et al. Protease-activated receptor-2 in endosomes signals persistent pain of irritable bowel syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018;115(31):E7438–E7447. DOI: 10.1073/pnas.1721891115.
34. Beck H., Schwarz G., Schröte, C.J., Deeg M., Baier D., Stevanovic S. et al. Cathepsin S and an asparagine-specific endoprotease dominate the proteolytic processing of human myelin basic protein *in vitro*. *Immunology.* 2001;31(12):3726–3736. DOI: 10.1002/1521-4141(200112)31:12<3726::aid-immu3726>3.0.co;2-o.
35. Lewis K., Kaufman J., Christakis N. The taste for privacy: an analysis of college student privacy settings in an online social network. *J. Comput. Mediat. Commun.* 2008;14(1):79–100. DOI: 10.1111/j.1083-6101.2008.01432.x.
36. Xu L., Feng B., Wang H., Li X. Multiple statistical methods for assessing differential gene expression in microarray data of diabetic model rats to predict the molecular mechanism of atorvastatin on anti-atherogenesis. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2013;121(5):272–279. DOI: 10.1055/s-0033-1334955.
37. Zhao P., Lieu T., Barlow N., Metcalf M., Veldhuis N., Jensen D. et al. Cathepsin S causes inflammatory pain via biased agonism of PAR2 and TRPV4. *J. Biol. Chem.* 2014;289(39):27215–27234. DOI: 10.1074/jbc.M114.599712.
38. Takayama F., Zhang X., Hayashi Y., Wu Z., Nakanishi H. Dysfunction in diurnal synaptic responses and social behavior abnormalities in cathepsin S-deficient mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017;490(2):447–452. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.061.
39. Elmariah S.B., Reddy V.B., Lerner E.A. Cathepsin S signals via PAR2 and generates a novel tethered ligand receptor agonist. *PLoS One.* 2014;9(6):e99702. DOI: 10.1371/journal.pone.0099702.
40. Jobs E., Adamsson V., Larsson A., Jobs M., Nerpin E., Ingelsson E. et al. Influence of a prudent diet on circulating cathepsin S in humans. *Nutr. J.* 2014;13:84. DOI: 10.1186/1475-2891-13-84.
41. Ahmad S., Bhagwati S., Kumar S., Banerjee D., Siddiqi M.I. Molecular modeling assisted identification and biological evaluation of potent cathepsin S inhibitors. *J. Biol. Chem.* 2014;289(39):27215–27234. DOI: 10.1074/jbc.M114.599712.

Вклад авторов

Крапошина А.Ю. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Собко Е.А. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания. Демко И.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Казмерчук О.В. – разработка концепции и дизайна. Кацер А.Б., Абрамов Ю.И. – анализ и интерпретация данных.

Информация об авторах

Крапошина Ангелина Юрьевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-пульмонолог, отделение пульмонологии, Краевая клиническая больница, г. Красноярск, angelina-maria@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6896-877X>

Собко Елена Альбертовна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; зав. отделением аллергологии, Краевая клиническая больница, г. Красноярск, sobko29@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9377-5213>

Демко Ирина Владимировна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; зав. легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница, г. Красноярск, demko64@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Казмерчук Ольга Витальевна – ординатор, кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, olguna24@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7999-4113>

Кацер Анна Борисовна – ординатор, кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, lesmotsfors@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6649-8900>

Абрамов Юрий Игоревич – ординатор, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, yuriyab1997@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-9937-1025>

(✉) **Крапошина Ангелина Юрьевна**, angelina-maria@inbox.ru

Поступила в редакцию 08.12.2021;
одобрена после рецензирования 01.02.2022;
принята к публикации 17.03.2022