

УДК: 615.5-007.17
doi:

Роль протеолитических ферментов в патогенезе атопического дерматита

Кандалова О.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова,
Москва, 127473, ул. Делегатская, д.20/1.

В обзоре приводятся данные, касающиеся роли протеаз всех пяти каталитических классов (сериновых, цистеиновых, треониновых, аспартатных и металлопротеиназ) в патогенезе атопического дерматита (АД). Также рассматриваются протеазо-активированные рецепторы (PARs) и их роль в клинических проявлениях АД.

Ключевые слова: атопический дерматит, протеазы, ингибиторы протеаз, PARs.

Для цитирования: Кандалова О.В. Роль протеолитических ферментов в патогенезе атопического дерматита. Патогенез. 2017; 15(2): 31–36.

Для корреспонденции: Кандалова Ольга Вадимовна, канд. мед. наук, e-mail: olga_kandalova@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.03.2017

The role of proteolytic enzymes in the pathogenesis of atopic dermatitis

Kandalova O.V.

A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University (MGMSU), Moscow, 127473, ul. Delegate, 20/1. Russia

The review provides data on the role of proteases of all five catalytic classes (serine proteases, cysteine proteases, threonine proteases, aspartate proteases, and metalloproteinases) in the pathogenesis of atopic dermatitis. We also discuss the protease activated receptors (PARs) and its role in the clinical manifestations of atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, proteases, protease inhibitors, PARs.

For citation: Kandalova O.V. The role of proteolytic enzymes in the pathogenesis of atopic dermatitis. Pathogenesis. 2017; 31–36 (In Russian).

For correspondence: Kandalova Olga Vadimovna, Candidate of Med. Sciences, Associate Professor of the Department of Dermatology and Venereology, e-mail: olga_kandalova@inbox.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 30.03.2017

Введение

Обмен белка — это фундаментальный биологический процесс, необходимый для поддержания гомеостаза организма. Содержание белка в организме определяется соотношением скорости его синтеза и деградации. Ежедневно во взрослом организме человека массой 70 кг обновляется ~280 граммов белка. За распад белка отвечают протеазы — это ферменты, катализирующие реакцию гидролиза нативных белков и пептидов; протеазы подразделяются на протеиназы и пептидазы [1].

Классы протеаз

Выделяют несколько каталитических классов протеаз — сериновые, цистеиновые, треониновые, аспартатные, металлопротеиназы. Сериновые протеазы ковалентно связывают поляризованные боковые цепи с серином, они включают семейство химотрипсина (химотрипсин, трипсин, эластаза, калликреины, гранзимы) и семейство субтилизина. Цистеиновые протеазы ковалентно связывают поляризованные цепи с цистеином, они включают в себя

каспазы, кальпаины, папаин, некоторые катепсины (В и др.). В аспартатных протеазах молекулы воды связывают поляризованные ферментом аспартат-содержащие боковые цепи, этот класс включает семейство пепсина (пепсин, химозин, катепсины D и др.) и семейство протеаз вируса СПИДа. Треониновые протеазы ковалентно связывают поляризованные боковые цепи с треонином, класс представлен протеасомами. В металлопротеиназах молекулы воды связывают поляризованные ферментом молекулы цинка, класс представлен матриксными металлопротеиназами (ММП).

Значение протеаз при атопическом дерматите

Роль протеаз при атопическом дерматите (АД) является этиопатогенетической. АД поражает 15–30% детей и 2–10% взрослых жителей индустриальных стран, поэтому изучению патогенеза АД и роли протеаз в настоящее время уделяется особое внимание. Основным клиническим признаком АД является воспаление кожи, которое сопровождается нарушением эпидермального барьера между окружающей средой и внутренней средой человека. Эпи-

дермис кожи включает слои ороговевающих кератиноцитов. В течение процесса терминальной дифференцировки кератиноциты продвигаются от базального слоя к роговому слою эпидермиса, постепенно теряют органеллы, но сохраняют липидные гранулы, удерживающие влагу. Осуществлять барьерную функцию кожи помогают белки, секретируемые кератиноцитами и другими клетками — это кератины, филаггрин, инволюкрин, малые пролин-обогащенные белки, лорикрин, цистатин А, элафин и другие. Фибробласты кожи и клетки локальной иммунной системы дермы кожи, секретируют широкий спектр протеаз разных классов, поддерживающих белковый гомеостаз кожи и её барьерную функцию, а также участвующих в формировании активной формы белков, в обмене белков и выполняющие сигнальные функции.

Протеазы клеток крови

Клетки крови — тучные клетки, базофилы, нейтрофилы, цитотоксические Т-лимфоциты, NK (Natural Killer) клетки, содержат большое количество протеолитических ферментов в цитозольных гранулах. Т-лимфоциты и NK клетки экспрессируют от 5 до 14 различных гранзимов; гранзим А секретируют, главным образом, CD8 цитотоксические Т-лимфоциты [2]. Имеется прямая зависимость между уровнем гранзима В плазмы крови и тяжестью течения АД [3]. Протеазы (и гранзимы в том числе) регулируют апоптоз клеток крови [4, 5].

В тучных клетках протеазы составляют до 35% от всего пула белков клетки, абсолютное большинство из них относится к семейству химотрипсина сериновых протеаз. Эти ферменты регулируют кровяное давление, защиту от токсинов и паразитов, осуществляют киллинг бактерий и грибов, регулирует метаболизм цитокинов, их активацию, мобилизацию и деградацию, протеолитически расщепляют компоненты соединительной ткани [6].

Тучные клетки секретируют протеазы, играющие роль в патогенезе АД, в том числе, химазу (химотрипсин-подобная активность) и триптазу (трипсин-подобная активность). Снижение активности химазы установлено в тучных клетках поврежденных участков кожи при АД, что ассоциировано с повышением экспрессии интерлейкина (IL)-6 в тучных клетках при АД, который расщепляется химазой [7]. Изменение уровня циркулирующих цитокинов крови является характерным для АД [8]. Химаза также деградирует С3 компонент комплемента: его нативную форму, биологически активную форму С3а и форму С3с, локализирующуюся на стенках сосудов [9]. Кроме того, тучные клетки секретируют ферменты с активностью наподобие аспазы, эластазы и метазаы [6].

Нейтрофилы секретируют протеазы катепсин G, эластазу нейтрофилов, протеиназу-3 (NP3) и нейтрофильную сериновую протеазу-4 (NSP4), относящиеся к семейству химотрипсина сериновых протеаз. Эти протеазы локализируются в цитозольных ацидофильных гранулах, тесно связанных с протеогликанами. Протеазы нейтрофилов активируются дипептидил-пептидазой-1 (DPP1) (катепсин С) при созревании нейтрофилов [10], но становятся активными только после выхода из вакуолей, в которых их концентрация может достигать 50 нг/мл. Каталитическая активность протеаз нейтрофилов проявляется как внутриклеточно, так и экстраклеточно.

Протеазы нейтрофилов NP3 и катепсин G принимают участие в регуляции жизненного цикла нейтрофилов, в аутоиммунных реакциях, регуляции метаболизма, в отличие от аспартатной протеазы катепсина D, который участвует в апоптозе [11]. У катепсина G имеется двойная протеолитическая специфичность — трипсин-подобная и химотрипсин-подобная. При васкулитах мембраносвязанная NP3 работает как аутоантиген, к которому образуются антитела, что запускает активацию нейтрофилов, приводящую в продукции реактивных метаболитов кислорода (ROS) и высвобождению протеаз из гранул в экстраклеточный матрикс (ECM) [12]. Изменение функциональной активности нейтрофилов установлено при АД, что сопровождается нарушением генерации ROS [13].

Элафин — это эндогенный протеин человека, который включает N-концевой домен как субстрат трансглутаминазы, и C-концевой домен WAP (Whey Acidic Protein), обладающий антипротеолитическими свойствами. Элафин экспрессируется преимущественно в эпителиальных тканях, может конкурентно ингибировать эластазу и NP3 нейтрофилов, а также эндогенную сосудистую эластазу [14].

Протеазы кожи

В коже существует многоуровневая система регуляции протеолитических каскадов, а также система эндогенных ингибиторов протеаз, при снижении активности которых снижается барьерная функция кожи. Первой обнаруженной протеазой, характерной только для рогового слоя кожи, была саспаза (SASPase, аспартатная протеаза кожи), играющая ключевую роль в поддержании текстуры рогового слоя [15].

Каспаза 14. Другим специфическим для кожи ферментом является каспаза-14, которая регулирует многочисленные физиологические процессы. В эпидермисе кожи человека определяются каспазы -1, -2, -3, -4, -6, -7, -9, -10, -14, но только каспаза-14 полностью процессирована и биологически активна [16]. Каспаза-14 человека экспрессируется в дифференцирующихся кератиноцитах поверхностного слоя эпидермиса, в гранулярном слое волосяных фолликулов и субаценозных узелках.

Уровень экспрессии каспазы-14 зависит от стадии дифференцировки кератиноцитов [17]. Она катализирует образование активной формы ферментов, участвующих в терминальной дифференцировке кератиноцитов, а также белков, создающих защитный барьер кожи [18]. Каспаза-14 участвует в дифференцировке клеток эпидермиса и кератиноцитов [19], а также в поддержании уровня воды в коже [20]. В сигнальном пути каспазы-14 участвуют p38 и p44/42 MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase), SAPK/JNK (Stress-Activated Protein Kinase/c-Jun N-terminal Kinase) [21].

N-концевой продомен каспазы-14 имеет малую молекулярную массу, что вынуждает каспазу-14 взаимодействовать с каспазами-1, -2, -4, -8 и -10, имеющими продомены большой молекулярной массы. При этом каспаза-14 процессируется только каспазой-8. Каспаза-14 может быть вторичным мессенджером сигнальных путей апоптоза, инициированных лигандами Fas-L, TRAIL или гранзимом В. Активность каспазы-14 ингибируется в присутствии экстраклеточного кальция [22].

Каспаза-14 играет роль в нарушении барьерной функции кожи при АД: экспрессия одного из вариантов её гена является фактором риска развития АД [23]. У человека при АД активность каспазы-14 достоверно снижена. Цитокины, секретируемые Th2 клетками, снижают уровень мРНК каспазы-14. В экспериментальной модели АД на животных показано, что дефицит каспазы-14 прямо определяет снижение филаггрина и нарушение барьерной функции кожи [24]. Уровень каспазы-14 в керноцитах в поврежденных участках кожи определяет уровень воспаления в коже и коррелирует с тяжестью течения АД [25].

Каспаза-14 вместе с другими ферментами расщепляет мономеры филаггрина до свободных аминокислот и их дериватов, которые определяют уровень гидратации кожи и её защиту от ультрафиолета (УФ) [26]. Если в коже уровень экспрессии каспазы-14 высокий, то кожа защищена от УФ [27]. УФ радиация обуславливает накопление ROS, активацию формирования аутофагосом, протеасомную деградацию поврежденных белков кожи [28]. Протеасомы относятся к другому классу протеаз — треоиновым протеазам, и осуществляют АТФ-зависимый протеолиз белков.

Кератин — филаггриновый комплекс. Филаггрин — это основной компонент кератицированных структур в роговом слое эпидермиса. Филаггрин агрегирует филаменты кератина с образованием комплекса, который дополнительно прошиваются трансглутаминазой и формирует барьерный слой. В модельной системе *in vitro* на культуре кератиноцитов, нокаутных по филаггину, показано, что его дефицит приводит к нарушению барьерной функции кожи. Тяжелое течение АД практически всегда сопряжено с дефектами гена филаггрина [29].

Профилаггрин ($M \sim 400$ кДа) содержится в кератогиалиновых гранулах, после выхода из которых дефосфорилируется и процессируется протеазами с образованием мономеров филаггрина ($M \sim 37$ кДа). В расщеплении и созревании профилаггрина участвуют кальпаин-1 и эндопептидаза-1 профилаггрина РЕР-1. Специфический фрагмент N-концевого домена профилаггрина (PF-AB домен) играет роль в регуляции гомеостаза эпидермиса. PF-AB домен замедляет развитие эпидермиса за счет редуцирования пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. При повышении уровня PF-AB домена в ЕСМ снижается уровень маркеров дифференцировки кератиноцитов — профилаггрина, лорикрина, кератина-10. При подавлении экспрессии профилаггрина и, соответственно, снижении концентрации PF-AB домена в ЕСМ, наблюдается гиперпролиферация эпидермиса [30].

Метаболизм филаггрина снижен в эпидермисе в зоне поражения при АД, что сопряжено с факторами воспаления [31]. Уровень филаггрина в кератиноцитах регулируется цитокинами субпопуляций лимфоцитов Th1 и Th2, которые по-разному регулируют уровень ферментов, процессирующих филаггрин — калликреинов -5 и -7, матриптазы, канал-активирующей сериновой протеазы-1. Так, IL-4 и IL-13 повышают уровень этих ферментов и, соответственно, редуцируют уровень филаггрина, тогда как интерферон (IFN)- γ действует наоборот. Эти изменения цитокинов, ферментов и филаггрина обнаруживаются в поврежденных участках кожи при АД. Таким образом, нарушение баланса Th1 и Th2 субпопуляций лимфоцитов, характер-

ное для АД, имеет непосредственное отношение к изменению уровня филаггрина [32]. Контаминация кожи стафилококками, характерная для АД, также сопровождается снижением уровня филаггрина в коже [33].

Дефицит филаггрина связан со снижением экспрессии белков — маркеров дифференцировки кератиноцитов, и возрастанием активности цистеиновых протеаз. Добавление ингибиторов протеаз существенно повышало экспрессию белков плотных контактов (tight junction) клеток эпидермиса [34]. В результате протеолиза филаггрина образуются пептиды разной молекулярной массы. Деиминация — это ступень деградации филаггрина. Деиминированный филаггрин эффективно расщепляется до пептидов кальпаином-1, каспазой-14 и нейтральной цистеиновой протеазой — блеомицин гидролазой, ко-локализующейся с филаггрином в гранулярном слое [35].

Сериновые протеазы при atopическом дерматите

Обострение АД сопровождается повышением активности сериновых протеаз (каликреинов, плазмина, урокиназы и др.) и пула их белка в роговом слое [36]. При АД изменяется экспрессия кальций-зависимых S100 белков и кальциевый градиент; в эпидермисе повышается активность кальмодулин-подобного белка кожи, который экспрессируется в дифференцированном эпидермисе [37].

Повышенная активность сериновых протеаз обуславливает структурные изменения рогового слоя кожи вследствие деградации белков, выполняющих интегральную структурную функцию в эпидермисе. Так как существует взаимосвязь между белками эпидермиса и липидами, а также межклеточными липидными мембранами, то гидролиз пула белков приводит к выраженному нарушению структуры кожи, потере воды и развитию воспалительной реакции. Повышенная активность протеаз обнаружена практически во всех случаях воспалительных дерматозов, в некоторых случаях это обуславливает резкое истончение рогового слоя.

Снижение активности сериновых протеаз наблюдается при сухой коже и неэкзематозном atopическом дерматите, atopическом ксерозе, который приводит к гиперкератозу. Повышенная активность протеаз характерна для воспалительных дерматозов и экземы, что приводит к преждевременной десквамации и истончению рогового слоя [36].

Калликреины. Калликреины (или KLK — Kallikrein-related peptidases) — это сериновые протеазы, экспрессирующиеся в разных тканях. Семейство калликреинов представлено 15 консервативными протеазами, каждая из которых имеет свои тканеспецифические особенности. Регуляция активности калликреинов осуществляется на уровне транскрипции генов, а также активацией или инактивацией протеолитической активности эндогенными ингибиторами. В коже человека сериновые протеазы KLK5 и KLK7 секретируются из ламеллярных гранул, они деградируют белки корнеодесмосом — десмоколлин 1, корнеодесмозин и десмоглеин 1, что приводит к потере межклеточных контактов и десквамации эпителия [38].

Калликреины принимают непосредственное участие в протеолитической регуляции десквамозных процессов, характерных для АД. В острой фазе АД в роговом слое эпидермиса в поврежденных участках кожи резко повышается

масса белка калликреинов KLK7 и KLK11 и плазмينا по сравнению с кожей здоровых людей [39]. При АД в участках поврежденной кожи, несмотря на повышение уровня белка KLK7, имеются существенные нарушения в корнеодесмосомах, что связано с неэффективной активацией KLK7 и его недостаточной секрецией из ламеллярных гранул. Одновременно повышается экспрессия ингибитора калликреинов, что вместе с нарушенной функцией KLK7 приводит к гиперкератозу, характерному для АД [40].

Повышенная протеазная активность калликреинов сопровождается истончением рогового слоя, его дегидратацией и развитием воспалительной реакции. KLK5 также активирует рецептор PAR2, что запускает специфический каскад, приводящий к продукции провоспалительных цитокинов (TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin), фактор некроза опухолей TNF- α (Tumor Necrosis Factor) и других) [41].

В коже существует многоуровневая система эндогенных ингибиторов протеаз, при снижении активности которых резко уменьшаются возможности к поддержанию барьерной функции кожи. Ряд ингибиторов протеаз взаимодействуют с калликреинами, в том числе необратимые ингибиторы сериновых протеаз серпины (SERPINs — Serine Protease Inhibitors) и обратимые ингибиторы сериновых протеаз спинксы (SPINKs — Serine Protease Inhibitor of Kazal type) [42]. SPINK6 экспрессируется в коже человека и ингибирует KLK5, KLK7, KLK14, KLK12, KLK13, KLK6 и каспазу-14 [43].

Мутации в SPINK5, которые приводят в потере её функциональной активности, влияют на экспрессию ингибитора LEKTI-1 (Lymphoepithelial Kazal-type related Inhibitor), который она кодирует. LEKTI также кодируется секреторным ингибитором пептидаз SLPI и элафином. Семейство ингибиторов LEKTI экспрессируется в слоях эпителия кожи, они критичны для контроля протеолитических ферментов рогового слоя и являются абсолютно необходимыми для поддержания барьерной функции кожи [36]. LEKTI имеет 15 потенциально ингибиторных доменов. Несмотря на то, что каспаза-14 является цистеиновой протеазой, полноразмерный LEKTI, а также 5 его рекомбинантных фрагментов, могут ингибировать каспазу-14 [44].

Дефицит LEKTI приводит к повышению протеолитической активности KLK5 и KLK7 и эластазы-2 в коже, что обуславливает протеолитическое расщепление десмоглеина-1 и последующий распад десмосом, поддерживающих барьерную функцию кожи. Это, в свою очередь, способствует проникновению микробов и аллергенов в кожу и активации апоптоза кератиноцитов. Показана взаимосвязь между АД и частотой экспрессии варианта мутации ингибитора LEKTI — E420K, играющего важную роль в проницаемости кожного барьера, а также в аллергических реакциях в коже. В эпидермисе людей с такой мутацией повышена экспрессия калликреинов KLK5 и KLK7 и эластазы-2, что приводит к снижению экспрессии десмоглеина-1 и ускорению протеолиза профилагтрина. Одновременно в коже повышена экспрессия цитокина TSLP, который играет важную роль в патогенезе АД [45].

Семейство ингибиторов LEKTI критично для enzymатического контроля метаболизма рогового слоя эпидермиса. Нарушение десквамации эпидермиса и накопление корнеоцитов на поверхности рогового слоя приводит к сухости кожи. Снижение активности сериновых протеаз имеет к этому отношение. Если протеазная активность резко повышается, это приводит к воспалительным дер-

матозам, в том числе, АД [36]. Активность KLK7 регулируется не только LEKTI, но и протеазным ингибитором SKALP (Skin-derived Antileucoprotease) [46].

Матриксные металлопротеазы (ММР)

Матриксные металлопротеазы (ММР) участвуют в моделировании тканей и экстраклеточного матрикса, выполняют регуляторную и метаболическую функции. ММР участвуют в активации лейкоцитов, их миграции в ткани [47]. Лейкоциты экспрессируют несколько семейств протеаз каталитического класса ММР — секреторные и мембрано-связанные, которые синергично модулируют иммунные свойства этих клеток [48]. ММР-13 регулируется IL-13 на уровне мРНК и белка. При АД IL-13 вызывает истончение дермы за счет повышения распада коллагена, катализируемого ММР-13. Экспрессия ММР-13 положительно регулируется протеинкиназой С-дельта (PKC- δ — Protein Kinase C) и негативно — фосфоинозитол-3 киназой (PI3K — Phosphoinositol-3 Kinase)/Akt3 в присутствии IL-13. Каталитическая активность ММР-9 определяется её N-концевым доменом. ММР-9 имеет большое количество разных субстратов в ЕСМ — это кристаллины, тубулины, актины [49]. Кератиноциты активно участвуют в иммунном ответе кожи. Супероксид-десмутаза супрессирует TNF- α -зависимую индукцию ММР-9 через ROS/NF- κ B (Nuclear Factor kappa B) сигнальный путь в кератиноцитах.

Цистеиновые протеазы

Катепсины входят в разные каталитические классы протеаз. Катепсин L относится к суперсемейству папаина цистеиновых протеаз, имеет отношение к патогенезу АД, так как его экспрессия существенно повышена в пораженных участках кожи [50]. Катепсин L способствует выживанию Т-лимфоцитов, их созреванию в тимусе, повышает презентацию антигена, участвует в сигнальных путях апоптоза, индуцированного TNF- α . В эпидермисе кожи катепсин L участвует в деградации плотных контактов между корнеодесмосомами. Активная деградация компонентов ЕСМ катепсином L связана с ранним фотостарением кожи [51].

Цистеиновая протеаза катепсин S является лигандом рецепторов PAR2 (см. далее) и участвует в воспалительных процессах в коже при АД. Усиление активности катепсина S способствует повышению экспрессии рецепторов PAR2 на дендритных клетках, а также индуцирует дифференцировку CD4+ Т-лимфоцитов и экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости 2 класса. Катепсин S является основным активатором IL-36 γ по Ser18, который экспрессируется в эпителиальных клетках кожи и является медиатором воспаления [52].

Протеазо-активирующиеся рецепторы (PAR)

Протеазы имеют собственные рецепторы на клетках, в частности, PAR (Protease Activated Receptors). Семейство PAR включает 4 рецептора — PAR1, PAR2, PAR3, PAR4. PAR — это G-протеин сопряженные рецепторы, которые имеют уникальное свойство активироваться протеолитически, лиганд распознается и связывается благодаря последовательности в N-концевом домене, которая

затем подлежит протеолитическому расщеплению. Вновь образованный N-концевой домен функционирует как «tethered» (привязанный) лиганд, который связывается внутримолекулярно с рецептором и запускает передачу сигнала от мембраны клетки к ядру. В зависимости от типа протеазы, расщепившей исходный N-концевой домен, получаются разные новые N-концевые домены, которые проводят разные сигналы внутрь клетки. В некоторых случаях аллостерическое изменение рецептора PAR включает в себя компартментализацию кавеол плазматической мембраны [53].

Рецепторы PAR-2 экспрессируются на клетках в супрабазальном слое эпидермиса, активируются сериновыми протеазами (трипсином), цистеиновыми протеазами (катепсином S), а также специфическим пептидом SLIGKV-NH₂. Рецептор PAR-2 проводит сигналы провоспалительных цитокинов и хемокинов в фибробластах кожи, что позволяет поддерживать барьерную функцию кожи, а также регулировать воспалительные процессы в коже [54]. В результате активации трипсином рецепторов PAR-2 в клетках повышается уровень мРНК TNF- α , IL-8 и других провоспалительных цитокинов и хемокинов, инициируется аллергическая реакция и протеолитическая активность в коже. Роль рецепторов PAR-2 в патогенезе АД была показана российскими учеными [55]. На клетках в поврежденных участках кожи больных АД активированы рецепторы TLR-2 (Toll like Receptors), сигналы от которых сопряжены с активацией рецепторов PAR-2 и MyD88 сигналами, что связывают с развитием зуда при АД [56].

Заключение

Система протеолитических каскадов в коже и клетках эпидермиса в настоящее время активно изучается, постоянно обнаруживаются новые протеазы, играющие роль в регуляции метаболизма в коже при atopическом дерматите. Эти сведения позволяют не только иметь более полное представление о патогенезе atopического дерматита, но и создавать новые лекарства, которые могли бы устранить негативные последствия действия факторов внешней среды на кожу и облегчить состояние больных atopическим дерматитом.

References

1. Справочник химика. Available at: <http://chem21.info/>. Handbook of the chemist. Available at: <http://chem21.info/>. (in Russian)
2. Cheuk S., Martini E., Bergh K., Chang D., Rethi B., Stahle M., Eidsmo L. Granzyme A potentiates chemokine production in IL-17-stimulated keratinocytes. *Exp. Dermatol.* 2017; 26(9): 824-7.
3. Kamata Y., Kimura U., Matsuda H., Tengara S., Kamo A., Umehara Y. et al. Relationships among plasma granzyme B level, pruritus and dermatitis in patients with atopical dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 2016; 84(3): 266-71.
4. Кандалова О.В., Таратутина Т.В., Мартынова Е.А. Сравнение спонтанного и керамид-индуцированного апоптоза в клетках кожи больных atopическим дерматитом, экземой и псориазом, *Патогенез.* 2012; 10(4): 60-5.
5. Kandalova O.V., Taratutina N.V., Martinova E.A. Spontaneous and ceramide-induced apoptosis in the skin cells obtained from patients with atopical dermatitis, eczema, and psoriasis, compared with donors. *Patogenez.* 2012; 10(4): 60-5. (in Russian)
6. Яровая Г.А., Нешкова Е.А., Мартынова Е.А., Блохина Т.Б. Роль протеолитических ферментов в контроле различных стадий апоптоза. *Лабораторная медицина.* 2011; (11): 39-52.

Yarovaya G.A., Neshkova E.A., Martinova E.A., Blokhina T.B. The role of the proteolytic enzymes in a control over the different stages of an apoptosis. *Laboratornaya meditsina.* 2011; (11): 30-52. (in Russian)

6. Hellman L., Thorpe M. Granule proteases of hematopoietic cells, a family of versatile inflammatory mediators — an update on their cleavage specificity, in vivo substrates, and evolution. *Biol. Chem.* 2014; 395(1): 15-49.

7. Ilves T., Harvima I. Decrease in chymase activity is associated with increase in IL-6 expression in mast cells in atopical dermatitis. *Acta Derm. Venerol.* 2015; 95(4): 411-6.

8. Волкова Е.Н., Морозов С.Г., Тарасова М.В., Григорьева А.А., Елистратова И.В. Исследование уровня циркулирующих цитокинов у больных atopическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014; (2): 26-30.

Volkova E.N., Morozov S.G., Tarasova M.V., Grigoryeva A.A., Elistratova I.V. Investigation of the circulating cytokines levels in patients with atopical dermatitis. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2014; (2): 26-30. (in Russian)

9. Lipitsa T., Naukkarinen A., Laitala J., Harvima I. Complement C3 is expressed by mast cells in cutaneous vasculitis and is degraded by chymase. *Arch. Dermatol. Res.* 2016; 308(8): 575-84.

10. Korkmaz B., Lesner A., Letast S., Mahdi Y., Jourdan M., Dallet-Choisy S. et al. Neutrophil proteinase 3 and dipeptidyl peptidase I (cathepsin C) as pharmacological targets in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis). *Semin. Immunopathol.* 2013; 35(4): 411-21.

11. Benarafa C., Simon H. Role of granule proteases in the life and death of neutrophils. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 482(3): 473-81.

12. Kettritz R. Neutral serine proteases of neutrophils. *Immunol. Rev.* 2016; 273(1): 232-48.

13. Елистратова И.В., Морозов С.Г., Захарова И.А., Тарасова М.В. Люминол-зависимая хемилюминесценция лейкоцитов периферической крови больных atopическим дерматитом при различной тяжести течения заболевания. *Пат. Физиол. Эксперим. Терапия.* 2015; 59(4): 35-40.

Elistratova I.V., Morozov S.G., Zakharova I.A., Tarasova M.V. Peripheral blood cells luminol-dependent chemiluminescence at the different stages of atopical dermatitis. *Pat. Fiziol. i Eksp. Terapiya.* 2015; 59(4): 35-40. (in Russian)

14. Shaw L., Wiedow O. Therapeutic potential of human elafin. *Biochem. Soc. Trans.* 2011; 39(5): 1450-4.

15. Matsui T., Miyamoto K., Kubo A. et al. SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin — to — filaggrin processing. *EMBO Mol. Med.* 2011; 3: 320-333.

16. Raymond A., Mechin M., Nachat R., Toulza E., Tazi-Ahni R., Serre G., Simon M. Nine procaspases are expressed in normal human epidermis, but only caspase-14 is fully processed. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156(3): 420-7.

17. Kataoka S., Hattori K., Date A., Tamura H. Human keratinocyte caspase-14 expression is altered in human epidermal 3D models by dexamethasone and by natural products used in cosmetics. *Arch. Dermatol. Res.* 2013; 305(8): 683-9.

18. Brocklehurst K., Philpott M. Cysteine proteases: mode of action and role in epidermal differentiation. *Cell. Tissue. Res.* 2013; 351(2): 237-44.

19. George V., Kumar D., Suresh P., Kumar R. Luteolin induces caspase-14-mediated terminal differentiation in human epidermal keratinocytes. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2015; 51(10): 1072-6.

20. Yamamoto-Tanaka M., Makino T., Motoyama A., Miyai M., Tsuboi R., Hibino T. Multiple pathways are involved in DNA degradation during keratinocyte terminal differentiation. *Cell. Death Dis.* 2014; 5: e1181.

21. Dang N., Pang S., Song H., An L., Ma X. Inactivation of mitogen-activated protein kinase signaling pathway reduces caspase-14 expression in impaired keratinocytes. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2016; 19(1): 28-33.

22. Ballaun C., Karner S., Mrass P., Mildner M., Buchberger M., Bach J. et al. Transcription of the caspase-14 gene in human epidermal keratinocytes requires AP-1 and NFkappaB. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 371(2): 261-6.

23. Thyssen J., Laursen A., Husemoen L., Stender S., Szecsi P., Menne T. et al. Variants in caspase-14 gene as risk factors for xerosis and atopical dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2016; 30(3): 446-448.

24. Marsella R., Papastavros V., Ahrens K., Santoro D. Decreased expression of caspase-14 in an experimental model of canine atopic dermatitis. *Vet. J.* 2016; 209: 201-13.
25. Jung M., Choi J., Lee S., Kim H., Hwang J., Choi E. Pyrrolidone carboxylic acid levels or caspase-14 expression in the corneocytes of lesional skin correlates with clinical severity, skin barrier function and lesional inflammation in atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 2014; 76(3): 231-9.
26. Eckhart L., Tschachler E. Cuts by caspase-14 control the proteolysis of filaggrin. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131(11): 2173-5.
27. Bergeron L., Gondran C., Oberto G., Garcia N., Botto J., Cummel K. et al. Skin presenting a higher level of caspase-14 is better protected from UVB irradiation according to in vitro and in vivo studies. *J. Cosmet. Dermatol.* 2012; 11(2): 111-21.
28. Cavinato M., Koziel R., Romani N., Weinmullner R., Jenewein B., Hermann M. et al UVB-Induced Senescence of Human Dermal Fibroblasts Involves Impairment of Proteasome and Enhanced Autophagic Activity. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2017; 72(5): 632-9.
29. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A., McLean W. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J. Cell. Sci.* 2009; 122(Pt 9): 1285-94.
30. Aho S., Harding C., Lee J., Meldrum H., Bosko C. Regulatory role for the profilaggrin N-terminal domain in epidermal homeostasis. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132(10): 2376-85.
31. Ilves T., Tiitu V., Suttle M., Saarinen J., Harvima I. Epidermal Expression of Filaggrin/Profilaggrin Is Decreased in Atopic Dermatitis: Reverse Association With Mast Cell Tryptase and IL-6 but Not With Clinical Severity. *Dermatitis.* 2015; 26(6): 260-7.
32. Di Z., Ma L., Qi R., Sun X., Huo W., Zhang L. et al. T Helper 1 and T Helper 2 Cytokines Differentially Modulate Expression of Filaggrin and its Processing Proteases in Human Keratinocytes. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2016; 129(3): 295-303.
33. van Drongelen V., Haisma E., Out-Luiting J., Nibbering P., El Ghalbzouri A. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased *Staphylococcus aureus* colonization of epidermal skin models. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 44(12): 1515-24.
34. Wang X., Wang J., Gutowska-Owsiak D., Salimi M., Selvakumar T., Gwela A. et al. Deficiency of filaggrin regulates endogenous cysteine protease activity, leading to impaired skin barrier function. *Clin. Exp. Dermatol.* 2017; 42(6): 622-31.
35. Kamata Y., Taniguchi A., Yamamoto M., Nomura J., Ishihara K., Takahara H. et al. Neutral cysteine protease bleomycin hydrolase is essential for the breakdown of deaminated filaggrin into amino acids. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(19): 12829-36.
36. Rawlings A., Voegeli R. Stratum corneum proteases and dry skin conditions. *Cell. Tissue Res.* 2013; 351(2): 217-35.
37. Donovan M., Ambach A., Thomas-Collignon A., Prado C., Bernard D., Jammayrac O. et al. Calmodulin-like skin protein level increases in the differentiated epidermal layers in atopic dermatitis. *Exp. Dermatol.* 2013; 22(12): 836-7.
38. Kobashi M., Morizane S., Sugimoto S., Sugihara S., Iwatsuki K. Expression of serine protease inhibitors in epidermal keratinocytes is increased by calcium but not 1,25-dihydroxyvitamin D3 or retinoic acid. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176(6): 1525-32.
39. Voegeli R., Doppler S., Joller P., Breternitz M., Fluhr J., Rawlings A. Increased mass levels of certain serine proteases in the stratum corneum in acute eczematous atopic skin. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2011; 33(6): 560-5.
40. Igawa S., Kishibe M., Minami-Hori M., Honma M., Tsujimura H., Ishikawa J. et al. Incomplete KLK7 Secretion and Upregulated LEKTI Expression Underlie Hyperkeratotic Stratum Corneum in Atopic Dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2017; 137(2): 449-56.
41. Hovnanian A. Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. *Cell. Tissue Res.* 2013; 351(2): 289-300.
42. Fischer J., Meyer-Hoffert U. Regulation of kallikrein-related peptidases in the skin — from physiology to diseases to therapeutic options. *Thromb. Haemost.* 2013; 110(3): 442-9.
43. Kantyka T., Fischer J., Wu Z., Declercq W., Reiss K., Schroder J., Meyer-Hoffert U. Inhibition of kallikrein-related peptidases by the serine protease inhibitor of Kazal-type 6. *Peptides.* 2011; 32(6): 1187-92.
44. Bennett K., Callard R., Heywood W., Harper J., Jayakumar A., Clayman G. et al. New role for LEKTI in skin barrier formation: label-free quantitative proteomic identification of caspase 14 as a novel target for the protease inhibitor LEKTI. *J. Proteome Res.* 2010; 9(8): 4289-94.
45. Fortugno P., Furio L., Teson M., Berretti M., El Hachem M., Zambruno G. et al. The 420K LEKTI variant alters LEKTI proteolytic activation and results in protease deregulation: implications for atopic dermatitis. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21(19): 4187-200.
46. McGovern J., Meinert C., de Veer S., Hollier B., Parker T., Upton Z. Attenuated kallikrein-related peptidase activity disrupts desquamation and leads to stratum corneum thickening in human skin equivalent models. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176(1): 145-58.
47. Smigiel K., Parks W. Matrix Metalloproteinases and Leukocyte Activation. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 167-95.
48. Marco M., Fortin C., Fulop T. Membrane-type matrix metalloproteinases: key mediators of leukocyte function. *J. Leukoc. Biol.* 2013; 94(2): 237-46.
49. Vandooren J., Van den Steen P., Opendakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2013; 48(3): 222-72.
50. Ibrahim Z., El Ashmawy A., Abd El-Naby N., Ghoraba H. Immunohistochemical expression of cathepsin L in atopic dermatitis and lichen planus. *Indian. J. Dermatol.* 2015; 60(1): 13-20.
51. Xu Q., Zheng Y., Chen J., Xu X., Gong Z., Huang Y. et al. Ultraviolet A Enhances Cathepsin L Expression and Activity via JNK Pathway in Human Dermal Fibroblasts. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2016; 129(23): 2853-60.
52. Ainscough J., Macleod T., McGonagle D., Brakefield R., Barron J., Alase A. et al. Cathepsin S is the major activator of the psoriasis-associated proinflammatory cytokine IL-36 γ . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114(13): 2748-57.
53. Canto I., Soh U., Trejo J. Allosteric modulation of protease-activated receptor signaling. *Mini Rev. Med. Chem.* 2012; 12(9): 804-11.
54. Kim H., Goo J., Joo Y., Lee H., Lee S., Oh C. et al. Impact on inflammation and recovery of skin barrier by nordihydroguaiaretic acid as a protease-activated receptor 2 antagonist. *Biomol. Ther. (Seoul)* 2012; 20(5): 463-9.
55. Елистратова И.В., Морозов С.Г., Захарова И.А. Экспрессия рецепторов PAR-2 на нейтрофилах периферической крови больных атопическим дерматитом и их связь с белками теплового шока HSP90. *Росс. Ж. Кож. Вен. Болезней.* 2016; 19(1): 53-8.
- Елистратова И.В., Морозов С.Г., Захарова И.А. PAR-2 receptor expression on the peripheral blood neutrophils of atopic dermatitis patients and its association with heat shock proteins HSP90. *Ross. Zh. Kozh. Ven. Bolezney.* 2016; 19(1): 53-8. (in Russian)
56. Allen H., Vaze N., Choi C., Hailu T., Tulbert B., Cusack C., Joshi S. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2014; 150(3): 260-5.

Сведения об авторе: Кандалова Ольга Вадимовна (Kandalova Olga Vadimovna) — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматологии и венерологии МНМСУ