

УДК 615.517.8

Ингибирование нейтрофильных сериновых протеаз – новое направление патогенетической терапии больных псориазом

Жуков А.С.¹, Жарун Е.Р.¹, Чайкина М.А.¹, Хайрутдинов В.Р.¹,
Самцов А.В.¹, Красавин М.Ю.², Гарабаджиу А.В.³

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет».

199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д.7-9

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)».

190013, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 24-26/49, литер А

Псориаз является хроническим воспалительным иммуно-опосредованным заболеванием, характеризующимся повышенной скоростью деления кератиноцитов и нарушением их дифференцировки. Несмотря на стремительную разработку и внедрение новых системных лекарственных средств, наружная терапия остается неотъемлемой частью лечения больных псориазом. Основным её недостатком является низкая избирательность и неспецифичность противовоспалительного действия при различных дерматозах, в том числе и псориазе, что может проявляться как развитием нежелательных явлений, так и недостаточной терапевтической эффективностью. В данном обзоре представлена концепция нового направления терапии больных псориазом на основании разработки препарата, блокирующего сериновые протеазы. Приведены сведения о современных механизмах развития псориаза и роли ИЛ-36-опосредованного воспаления. Освещены вопросы о сериновых протеазах кожи, а также их эндогенных и синтезированных низкомолекулярных ингибиторах. Показаны перспективы реализации данного направления, в том числе результаты доклинических исследований. Дальнейшее развитие этого направления позволит усовершенствовать подходы к лечению как ограниченных, так и распространенных форм заболевания, что может принципиально поменять подходы ведения больных псориазом.

Ключевые слова: псориаз; патогенез; наружная терапия; ингибиторы сериновых протеаз; сивелестат.

Для цитирования: Жуков А.С., Жарун Е.Р., Чайкина М.А., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Красавин М.Ю., Гарабаджиу А.В. Ингибирование нейтрофильных сериновых протеаз – новое направление патогенетической терапии больных псориазом. *Патогенез*. 2021; 19(3): 4-13.

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.03.4-13

Для корреспонденции: Жуков Александр Сергеевич; e-mail: doctor-vma@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 24.06.2021

Inhibition of neutrophilic serine proteases: a new direction of pathogenetic therapy in patients with psoriasis

Zhukov A.S.¹, Zharun E.R.¹, Chaykina M.A.¹, Khairutdinov V.R.¹,
Samtsov A.V.¹, Krasavin M.Yu.², Garabadzhiu A.V.³

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy,
Akademika Lebedeva St. 6, St. Petersburg 194044, Russian Federation

² St. Petersburg State University,
Universitetskaya Naberezhnaya 7-9, St. Petersburg 199034, Russian Federation

³ St. Petersburg State Institute of Technology,
Moskovsky Prospekt 24-26/49 liter A, St. Petersburg 190013, Russian Federation

Psoriasis is a chronic inflammatory immune-mediated disease characterized by increased division rate and impaired differentiation of keratinocytes. Despite the rapid development and introduction of new systemic drugs, external therapy remains an integral part of the treatment of patients with psoriasis. A major disadvantage of this treatment is the low selectivity and the non-specificity of its anti-inflammatory action in various dermatoses, including psoriasis, which may manifest itself as adverse effects and insufficient therapeutic efficacy. This review presents a new direction in the treatment of psoriasis based on development of a drug that would inhibit serine proteases. Current information about mechanisms of psoriasis and the role of IL-36-mediated inflammation is presented. Also, the review addresses serine proteases of the skin, specifically their endogenous and synthetic low-molecular inhibitors. Prospects for implementation of this novel treatment, including results of preclinical studies, are described. Further development of this direction will allow improving the treatment of both limited and widespread forms of psoriasis, which may fundamentally change the approach to managing patients with this disease.

Key words: psoriasis; pathogenesis; external therapy; serine protease inhibitors; sivelestat.

For citation: Zhukov A.S., Zharun E.R., Chaykina M.A., Khairutdinov V.R., Samtsov A.V., Krasavin M.Yu., Garabadzhiu A.V. [Inhibition of neutrophilic serine proteases: a new direction of pathogenetic therapy in patients with psoriasis]. *Patogenez [Pathogenesis]* 2020; 19(3): 4-13. (in Russian)
DOI: 10.25557/2310-0435.2021.03.4-13

For correspondence: Alexander S. Zhukov; **e-mail:** doctor-vma@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Accepted: 24.06.2021.

Псориаз является хроническим воспалительным иммуно-опосредованным заболеванием, характеризующимся повышенной скоростью деления кератиноцитов и нарушением их дифференцировки [1]. Распространенность псориаза в мире от 0,5% до 8,0% населения, что составляет около 125 миллионов человек. Развитие заболевания происходит у генетически предрасположенных людей под действием провоцирующих факторов окружающей среды [2].

Основные механизмы развития заболевания

Согласно современным представлениям о патогенезе псориаза, ведущими участниками псориатического процесса являются Т-лимфоциты, дендритные клетки и нейтрофилы [3], а наиболее значимыми цитокинами – TNF- α , IL-12, IL-17, IL-23 [4]. Кроме того, появились исследования о роли меланоцитов, плазмцитоподобных дендритных клеток, тучных клеток и IL-36 в развитии заболевания [5].

В настоящее время считается, что после действия провоцирующего фактора – триггера – происходит выход ДНК собственных клеток во внутри- и внеклеточное пространство. ДНК связывается с антимикробными пептидами: кателицидином (LL37) и бета-дефензином (hBD), которые способствуют их захвату иммунными клетками [6]. У предрасположенных лиц в результате нарушения антигенного распознавания комплекс ДНК-антимикробный пептид приобретает способность связываться с клетками Лангерганса, а также активировать плазмцитоподобные дендритные клетки посредством действия на толл-подобные рецепторы 7 и 9 типа (TLR7, TLR9) [7].

Активированные плазмцитоподобные дендритные клетки начинают в больших количествах синтезировать интерфероны I и II типа, что способствует миграции других иммунокомпетентных клеток в очаг поражения [8].

Клетки Лангерганса, находящиеся в эпидермисе, поглощают комплекс ДНК-антимикробный пептид и перемещаются в дерму, а потом в регионарные лимфатические узлы, где презентуют антиген наивным Т-лимфоцитам [9]. В результате этого происходит антигенспецифическая дифференцировка (созревание) Т-лимфоцитов, обеспечивающая развитие адаптивного иммунного ответа. Запускается клональная пролиферация CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, которые после созрева-

ния перемещаются в эпидермис и дерму, где совместно с CD11c дендритными клетками они участвуют в синтезе провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-17, IL-23 [10]. В результате такой реакции формируются характерные для псориаза гистопатологические изменения: акантоз, гиперпаракератоз, разрастание эндотелия сосудов, лимфогистиоцитарный инфильтрат, что проявляется папулами и бляшками на коже пациента [11].

Роль ИЛ-36 в патогенезе псориаза

Результаты исследований последних лет позволили выявить новое семейство провоспалительных интерлейкинов – IL-36 [12]. Показано, что данный цитокин занимает значимое место в инициации и регуляции воспалительного процесса при псориазе. Генетически детерминированные вариации антагониста рецептора этого цитокина ассоциированы с риском развития пустулезных форм заболевания. Вместе с тем новейшие данные доказывают роль IL-36 в патогенезе и бляшечного псориаза [13].

Ключевой особенностью IL-36, отличающей его от других провоспалительных цитокинов, является то, что IL-36 в коже находится в неактивной форме. Для его активации необходим протеолитический процессинг, который возможен при участии нейтрофильных сериновых протеаз (нейтрофильная эластаза, катепсин G, протеиназа-3), содержащихся в нейтрофильных гранулоцитах [14].

Нейтрофилы в эпидермисе формируют микроабсцессы Мунро, которые являются одним из ключевых гистологических признаков псориаза. Попадая в эпидермис из крови, нейтрофилы выбрасывают сетеподобные структуры, в состав которых входят и сериновые протеазы. Эти ферменты, с одной стороны, повышают активность IL-36 до 500 раз, а с другой – вызывают деградацию ряда структурных белков внеклеточного матрикса: эластина, протеогликана, коллагена и фибронектина [12]. Перечисленные факторы могут способствовать формированию аутоиммунного ответа при псориазе [14].

Сериновые протеазы кожи

Одной из основных функций кожи является барьерно-защитная. Для её поддержания необходима своевременная десквамация клеток эпидермиса, которая

осуществляется под действием различных ферментов. Они определяют скорость течения химических реакций и таким образом влияют на гомеостаз клеток эпидермиса и дермы [15, 16].

Протеазы кожи можно условно разделить на несколько групп: экзогенные (продуцируются бактериями, грибами, вирусами), местные эндогенные (каликреин, каспаза-14, катепсин С, Д, АДАМС), инфильтрированные эндогенные (нейтрофильная эластаза, катепсин G, протеиназа 3), выделяемые нейтрофилами. Протеазы действуют на структурные белки эпидермиса – филлагрины, и при недостаточной активности ингибиторов вызывают покраснение и шелушение кожи [17].

Важнейшими ферментами кожи являются нейтрофильные сериновые протеазы, играющие большое значение в поддержании гомеостаза и проникающей способности эпидермального барьера. Они участвуют в многочисленных биохимических процессах, включая переваривание белков пищи, процессинг и катаболизм биологически активных пептидов, реакции врождённого и адаптивного иммунитета, свёртывание крови и её регуляцию, разрушение белков с неправильно сформированной пространственной структурой, дифференцировку клеток и их инвазии, регуляцию активности рецепторов. Развитие патофизиологических процессов в организме часто связано с нарушением протеазно-ингибиторного баланса в сторону повышения протеазной активности [18, 19].

Сериновые протеазы содержатся в первичных (азурофильных) гранулах нейтрофилов и принадлежат к семей-

ству протеолитических ферментов S1 (трипсин/химотрипсин) [20, 21]. К ним относят катепсин G, нейтрофильную эластазу и протеиназу-3. Сериновые протеазы способны активировать цитокины семейства IL-36, повышая их функцию в сотни раз и запуская воспалительный процесс в коже [13]. Другим важным свойством сериновых протеаз является их способность к деградации внеклеточного матрикса, включая эластичные волокна, что имеет большое значение, учитывая их очень низкую скорость обновления. Активность сериновых протеаз возрастает при нарушении эпидермального барьера, а их блокирование сопровождается восстановлением эпидермиса [19].

Эндогенные ингибиторы сериновых протеаз

Для инактивации избыточной активности ферментов и поддержания устойчивого равновесия в коже существует система эндогенных ингибиторов. Наиболее значимыми из них являются SERPIN B1, SLPI и элафин (рис. 1) [22, 23].

SERPIN B1

SERPINS (serine protease inhibitors) – ингибиторы сериновых протеаз. Представляют собой группу из более 40 соединений, которые проявляют свою ингибирующую активность посредством связывания сериновых протеаз. SERPIN B1 является наиболее активным ингибитором семейства SERPINS с массой 42 kDa. Он ингибирует нейтрофильную эластазу, протеиназу-3 и катепсин

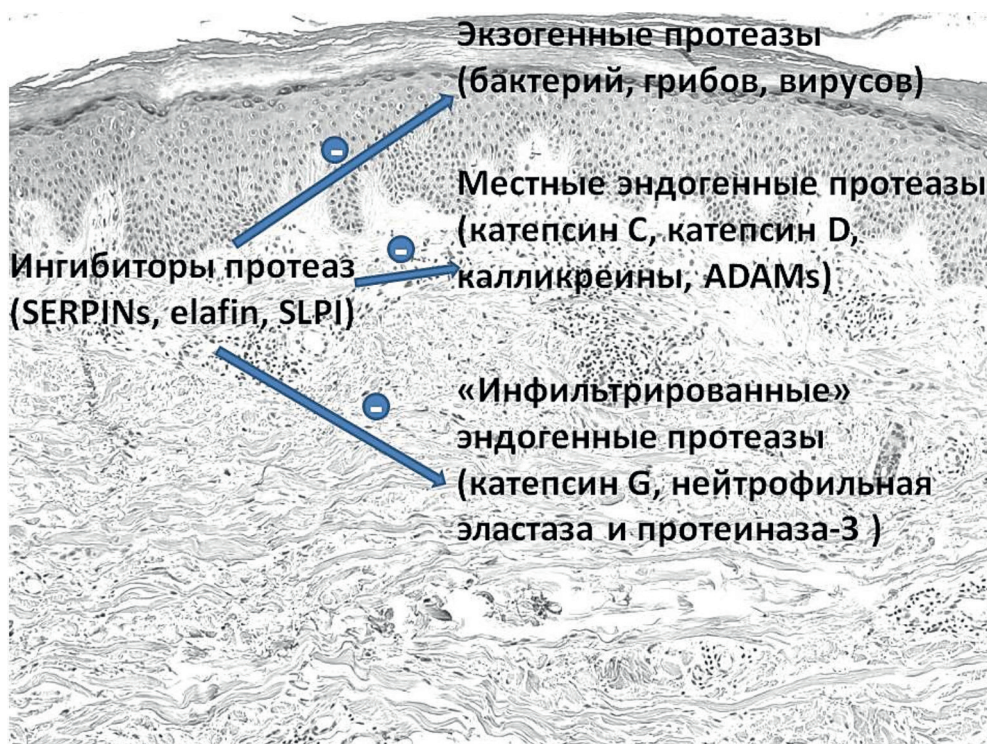


Рис. 1. Взаимодействия протеаз и их ингибиторов в коже.

G, экспрессируется макрофагами и нейтрофилами. Локализуется внутриклеточно в цитоплазме нейтрофилов и гранулах, а во внеклеточном пространстве может встречаться только в результате разрушения клеток [22].

SERPIN B1 является одним из наиболее активных ингибиторов нейтрофильной эластазы. Считается, что данный фермент обладает защитными свойствами против апоптоза. В экспериментах показано, что SERPIN B1 способен контролировать активность формирования нейтрофильных ловушек (NETs). У мышей, нокаутированных по данному ферменту, количество ловушек выше [22].

SLPI

SLPI представляет собой белок, состоящий из 107 аминокислот, который также называют «антилейкопротеазой». Этот белок секретируется в межклеточное пространство как кератиноцитами, так и нейтрофилами, макрофагами и дендритными клетками [22]. Причем, в покоящихся нейтрофилах он находится в цитоплазме, а при их активации — перемещается в ядро.

SLPI обеспечивает защиту клеток кожи от повреждающего действия нейтрофильных ловушек (NETs). На лабораторной модели псориаза показано, что у мышей, нокаутированных по гену SLPI^{-/-}, количество NETs в два раза больше и они высокочувствительны к *M. tuberculosis* [22].

В ходе проведенных исследований установлено, что дефицит SLPI сопровождается повышением вероятности хронизации острых инфекций и увеличением частоты обострений хронических воспалительных заболеваний. В своей структуре SLPI содержит два терминальных домена: С-терминальный домен обладает антипротеазной активностью, а N-терминальный домен — антибактериальной активностью. Синтез SLPI индуцируют нейтрофильная эластаза, дефензины, IL-1, TNF- α . SLPI является ингибитором нейтрофильной эластазы катепсина G, трипсина нейтрофилов и триптазы тучных клеток, трипсина и химотрипсина панкреатических клеток [22].

Также SLPI обладает следующими видами активности: противогрибковая (подавляет рост *Aspergillus fumigatus* и *Candida albicans*), противовирусная, противовоспалительная, ингибирование активности фактора транскрипции NF-kB, высвобождения гистамина тучными клетками, продукции C5a. Таким образом, SLPI подавляет активность пептидаз нейтрофилов, защищает клетки от их разрушающего действия, участвует в репарации эпителия, обладает пропролиферативным действием, усиливая экспрессию циклина D1 [22].

Элафин

Элафин состоит из 57 аминокислот, имеет массу 6 кДа. Данный ингибитор экспрессируется нейтрофилами и макрофагами и первоначально существует в виде преэлафина (траппин-2). Элафин проявляет свою активность против нейтрофильной эластазы, трипсина и химотрипсина, но, в отличие от SLPI, элафин активен в отношении протеиназы-3, но не катепсина G. Допол-

нительно к антипротеазной активности элафин оказывает противовоспалительное действие [24].

Элафин проявляет антибактериальную активность в отношении грамм-положительных и грамм-отрицательных микроорганизмов. Это обеспечивается действием двух доменов элафина: WFDC и цементоин. Примечательно, что преэлафин показывает большую антибактериальную активность, чем элафин [25].

Синтетические низкомолекулярные ингибиторы сериновых протеаз

Несмотря на то, что в коже содержится большое количество ингибиторов протеаз, ингибирующая активность последних может быть недостаточной ввиду их большого размера, что исключает близкие контакты с сериновыми протеазами. Кроме того, эндогенные ингибиторы блокируются активными формами кислорода, активно выделяемыми в ходе нетоза.

Изучение возможности коррекции дисбаланса протеаз-антипротеаз в настоящее время привлекает значительный интерес исследователей и клиницистов. Результатом развития данного направления стало создание широкого спектра низкомолекулярных ингибиторов сериновых протеаз, обладающих выраженной активностью и селективностью.

В отличие от эндогенных, низкомолекулярные ингибиторы сериновых протеаз могут более свободно перемещаться и достигать плотных контактов с ферментами, обеспечивая большую эффективность действия. Кроме того, они не блокируются активными формами кислорода, таких образом их активность не снижается.

Другим необходимым свойством создаваемых сериновых протеаз является их высокая селективность, что позволяет избирательно действовать на протеазы организма, избегая развития различных нежелательных явлений. В настоящее время для некоторых сериновых протеаз разработаны селективные или относительно селективные ингибиторы, большинство которых представляет собой низкомолекулярные соединения, получаемые при помощи химического синтеза (рис. 2).

Объектом доклинических исследований ингибиторов нейтрофильных сериновых протеаз стали воспалительные заболевания лёгких, кишечника и сердца. Кроме того, в последнее время также начинают рассматривать роль ингибиторов при кожной и суставной патологии [26].

Первым синтезированным ингибитором нейтрофильных сериновых протеаз стал типрелестат (элафин). Позже были получены: сивелестат, ONO-6818, BAY85-8501, SSR 69071, эластатинал, фреселестат и алвелестат [27, 28]. Некоторые наиболее изученные и перспективные ингибиторы представлены ниже (рис. 3).

Типрелестат (Элафин)

Действует на лёгочные артерии. Данный препарат является мощным инактиватором тканевой деструкции нейтрофильной эластазы и протеиназы-3. Планирует-

ся применять Типрелестат при обширных операциях, лёгочных заболеваниях и трансплантации органов [23].

BAY85-8501

Является ингибитором, который связывает нейтрофильную эластазу посредством своей биоактив-

ной трансформации, что приводит к увеличению силы, селективности и стабильности соединения. Оценка результатов клинического исследования у больных с бронхоэктазами без клинического фиброза показала благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата. В настоящее время

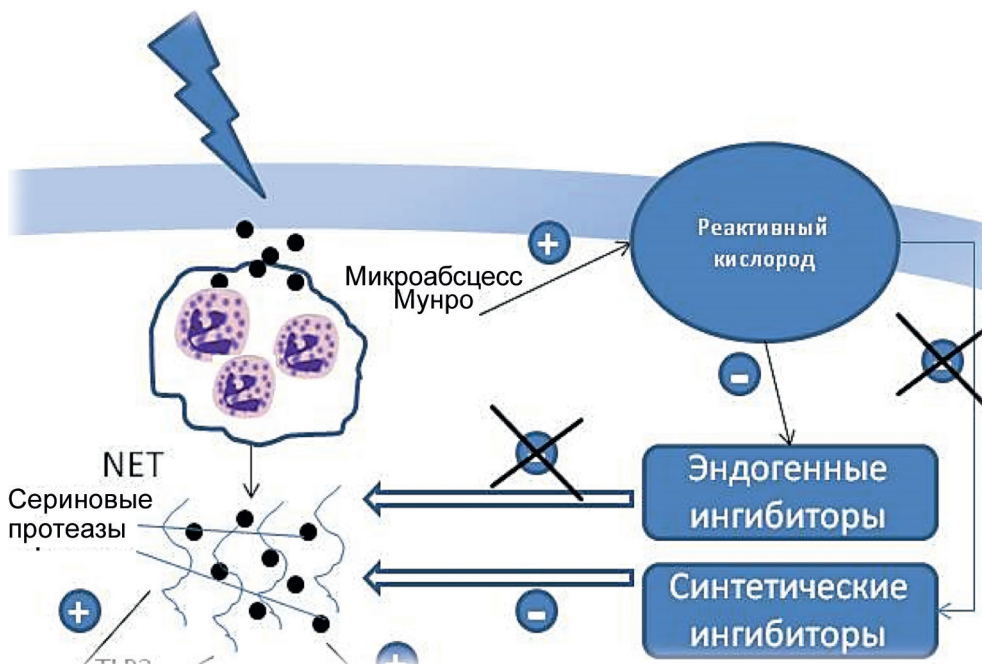


Рис. 2. Схема действия синтетических и эндогенных ингибиторов в подавлении IL-36-опосредованного воспаления у больных псориазом. NET – нейтрофильные внеклеточные ловушки.

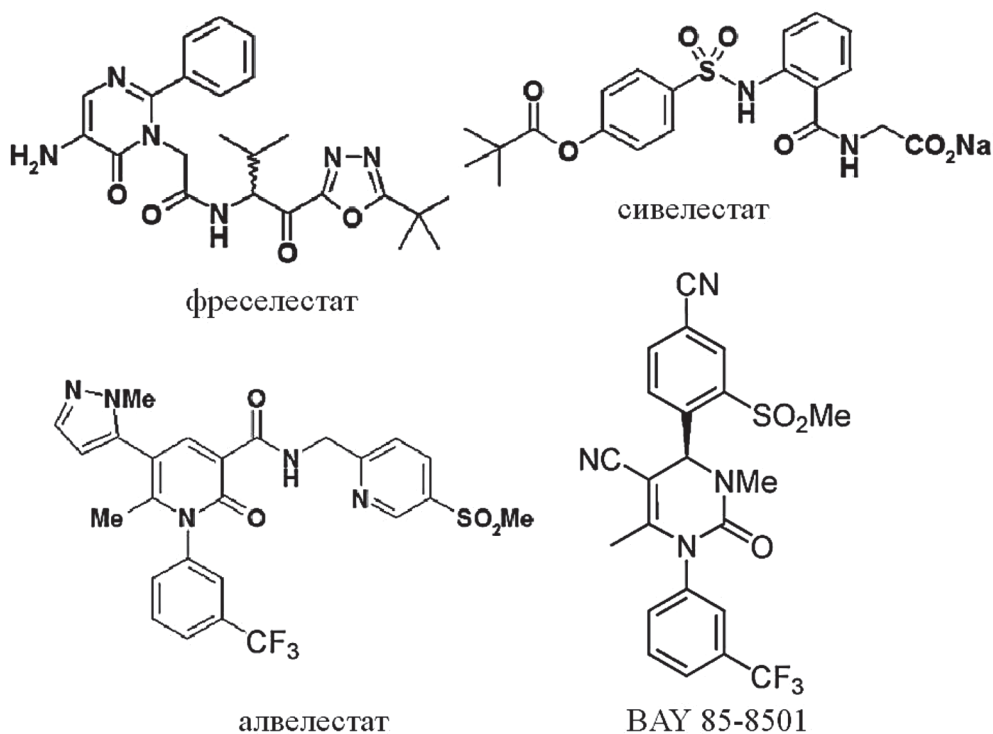


Рис. 3. Формулы низкомолекулярных ингибиторов сериновых протеаз.

проводится оценка эффективности действия препарата [29].

Сивелестат

Селективный, обратимый конкурентный ингибитор нейтрофильной эластазы, который не влияет на функции других протеаз человека. Сивелестат был синтезирован Ono Pharmaceutical Company в Японии (1991) Kawabata К и коллегами. При системном назначении сивелестата происходит значительное снижение уровня TNF- α и IL-6 в сыворотке крови посредством ингибирования NF-kB клеточного механизма [27].

В опытах на лабораторных животных показано, что сивелестат не влияет на бактерицидную активность нейтрофилов. В ходе проведенных клинических исследований III фазы при парентеральном применении сивелестата не выявлено серьезных нежелательных явлений [30].

Показана эффективность парентерального применения сивелестата при таких патологиях, как острый респираторный дистресс синдром, острая травма лёгких [30]. Кроме того, предлагается также применять данный препарат больным COVID-19 [31]. В настоящее время Сивелестат разрешен к применению в Японии и Республике Корея для системного лечения больных с острым повреждением легких.

Алвелестат (AZD9668)

Один из наиболее перспективных препаратов для ингибирования сериновых протеаз. Данный препарат представляет собой обратимый ингибитор сериновых протеаз, главным образом, нейтрофильной эластазы. Обладает высокой связывающей способностью нейтрофильной эластазы. Сила связывания с нейтрофильной эластазой в 600 раз больше, чем с другими сериновыми протеазами, что показывает его высокую степень специфичности. Преимуществом данного препарата является: возможность перорального применения, быстрая скорость взаимодействия, высокая скорость диссоциации (снижает риск токсичности действия и непереносимости), аффинность к ферментам (K_i) в 10 раз ниже, чем у сивелестата. Клинические исследования по изучению алвелестата в данный момент продолжаются [32].

Показания к назначению низкомолекулярных ингибиторов сериновых протеаз суммированы в **табл. 1**.

Обсуждение

В настоящее время блокирование активности провоспалительных цитокинов (IL-17, IL-23 и TNF- α) является ведущей концепцией при разработке генно-инженерной биологической терапии больных псориазом. Данные цитокины попадают с током крови в эпидермис и дерму уже в активной форме, что определяет необходимость системного пути введения ингибирующего их препарата [33].

Наружная терапия также не потеряла своей актуальности. При лёгкой степени тяжести топические препараты назначают в качестве монотерапии, а при среднетяжёлом и тяжёлом течении – как дополнительное лечение. Арсенал дерматовенеролога при выборе наружных средств включает несколько групп препаратов: глюкокортикостероидные, содержащие синтетический аналог витамина D, салициловую кислоту, дёготь и некоторые другие. Основным их недостатком является неспецифичность противовоспалительного действия при различных дерматозах, в том числе и псориазе, что может проявляться как развитием нежелательных явлений, так и недостаточной терапевтической эффективностью.

Принципиальным отличием в реализации эффектов IL-36 от других провоспалительных цитокинов является их активация в эпидермисе и дерме непосредственно в очаге воспаления при участии сериновых протеаз. IL-36 в коже синтезируют преимущественно кератиноциты, в отличие от IL-17A и IL-23, экспрессируемые в основном иммунокомпетентными клетками. Таким образом, ожидается, что локальное ингибирование IL-36 будет в значительно меньшей степени влиять на системные иммунные процессы и улучшит профиль безопасности. В ходе практической реализации данного направления был разработан топический препарат (крем) на основе ингибитора сериновых протеаз (сивелестат) и проведены начальные этапы доклинических исследований на лабораторной модели псориаза [14].

В результате серии экспериментальных исследований показано, что сивелестат в форме крема с кон-

Таблица 1

Низкомолекулярные ингибиторы сериновых протеаз.

Название ингибитора	Производитель, страна	Показания к назначению
BAU 85-8501	Bayer, Германия	Бронхоэктазы без клинического фиброза
Сивелестат	Ono Pharmaceutical, Япония	Острый респираторный дистресс-синдром, острая травма лёгких, COVID-19
Алвелестат	AstraZeneca, Великобритания	Бронхоэктазия, хроническая обструктивная болезнь лёгких
Типрелестат	Proteo Biotech AG, Германия	Обширные операции, лёгочные заболевания и трансплантации органов, лёгочная артериальная гипертензия

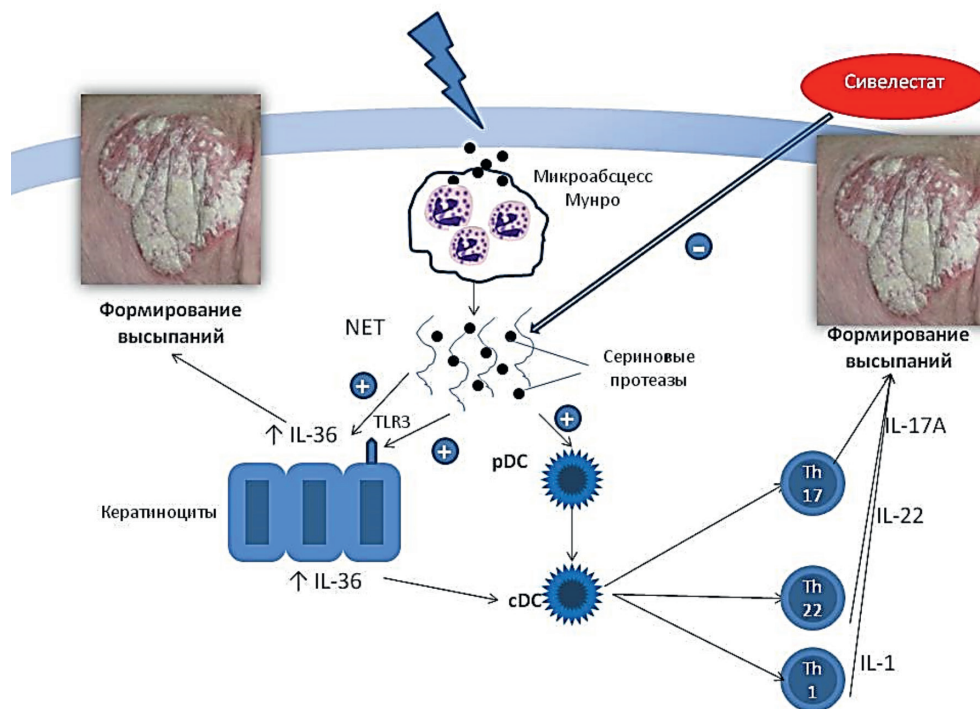


Рис. 4. Схема формирования IL-36-опосредованного воспаления у больных псориазом. NET – нейтрофильные внеклеточные ловушки, TLR – толл-подобные рецепторы, pDC – плазмоцитодендритные клетки, cDC – миелоидные дендритные клетки, Th17, Th22, Th1 – Т-клетки 17-, 22-, 1 типа; IL-1, 17A, 22, 36 – интерлейкины 1, 17A, 22, 36.

центрацией 5% обладает наиболее высокой терапевтической эффективностью. При наружном нанесении 5% крема сивелестата 1 раз в день в течение 5 дней на лабораторной модели имиквимод-индуцированного псориаза выраженность клинических проявлений по mPASI уменьшилась на 70%; морфологические изменения – толщина эпидермиса снизилась на 63%; количество Т-лимфоцитов уменьшилось в 4 раза, а пролиферирующих клеток эпидермиса – в 9 раз. Установлен высокий профиль безопасности и хорошая переносимость крема сивелестата. Результаты проведенного исследования продемонстрировали антипролиферативное, противовоспалительное и разрешающее действие препарата сивелестат, что позволяет рекомендовать его дальнейшее изучение для лечения больных псориазом [14] (рис. 4).

Заключение

На основании проведенного обзора можно сделать вывод, что на сегодняшний день сформирована новая концепция терапии больных псориазом. Подавление активности IL-36-опосредованного воспаления в коже посредством топических ингибиторов сериновых протеаз является первой попыткой совместить таргетное действие препарата с топической формой применения. Дальнейшее развитие этого направления позволит усовершенствовать подходы к лечению как ограниченных, так и распространенных форм заболевания.

Список литературы

1. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза среди населения старше трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010–2019 гг. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020; 96(5): 7–18. DOI: 10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18
2. Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Системная терапия псориаза: от метотрексата до генно-инженерных биологических препаратов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020; 96(3): 7–26. DOI: 10.25208/vdv1162
3. Nestle F.O., Di Meglio P., Qin J.-Z., Nickoloff B.J. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9(10): 679–691. DOI: 10.1038/nri2622
4. Fouser L.A., Wright J.F., Dunussi-Joannopoulos K., Collins M. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity. *Immunol. Rev.* 2008; 226: 87–102. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00712.x
5. Fuentes-Duculan J., Bonifacio K.M., Hawkes J.E., Kunjraiva N., Cueto I., Li X., Gonzalez J., Garcet S., Krueger J.G. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Exp. Dermatol.* 2017; 26(11): 1075–1082. DOI: 10.1111/exd.13378
6. Kolbinger F., Loesche C., Valentin M.A., Jiang X., Cheng Y., Jarvis P., Peters T., Calonder C., Bruin G., Polus F., Aigner B., Lee D.M., Bodenlenz M., Sinner F., Pieber T.R., Patel D.D. β -Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(3): 923–932. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.038
7. Cheung K.L., Jarrett R., Subramanian S., Salimi M., Gutowska-Owsiak D., Chen Y.-L., Hardman C., Xue L., Cerundolo V., Ogg G. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J. Exp. Med.* 2016; 213(11): 2399–2412. DOI: 10.1084/jem.20160258
8. Chong S.Z., Wong K.L., Lin G., Yang C.M., Wong S.C., Angeli V., Macary P.A., Kemeny D.M. Human CD8⁺ T cells drive Th1

- responses through the differentiation of TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41(6): 1639-1651. DOI: 10.1002/eji.201041022
9. Wilsmann-Theis D., Koch S., Mindnich C., Bonness S., Schnautz S., von Bubnoff D., Bieber T. Generation and functional analysis of human TNF- α /iNOS-producing dendritic cells (Tip-DC). *Allergy.* 2013; 68(7): 890-898. DOI: 10.1111/all.12172
 10. Wang CQF, Akalu YT, Suarez-Farinas M, Gonzalez J, Mitsui H, Lowes MA, Orlow SJ, Manga P, Krueger JG. IL-17 and TNF synergistically modulate cytokine expression while suppressing melanogenesis: potential relevance to psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133(12): 2741-2752. DOI: 10.1038/jid.2013.237
 11. Dombrowski Y., Peric M., Koglin S., Kammerbauer C., Göss C., Anz D., Simanski M., Gläser R., Harder J., Hornung V., Gallo R.L., Ruzicka T., Besch R., Schaubert J. Cytosolic DNA Triggers Inflammation Activation in Keratinocytes in Psoriatic Lesions. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(82): 82ra38. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002001
 12. Красавин М.Ю., Гуреев М.А., Гарабаджиу А.В., Пашкин А.Ю., Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Швец В.И. Ингибирование нейтрофильной эластазы и катепсина G как новый подход к лечению псориаза: от фундаментальной биологии к разработке мишень-специфичных препаратов. *Доклады Академии наук.* 2019; 487(4): 455-459. DOI: 0.31857/S0869-56524874455-459
 13. Пашкин А.Ю., Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В., Гарабаджиу А.В. Исследование уровня экспрессии интерлейкина-36 γ в коже больных бляшечным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019; 95(4): 31-39. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-31-39
 14. Жуков А.С., Жарун Е.Р., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Красавин М.Ю., Гарабаджиу А.В. Новый наружный препарат для лечения псориаза на основе ингибирования сериновых протеаз. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021; 97(3): 47-55. DOI: 10.25208/vdv1219
 15. Page M.J., Di Cera E. Serine peptidases: classification, structure and function. *Cell. Mol. Life Sci.* 2008; 65(7-8): 1220-1236. DOI: 10.1007/s00018-008-7565-9
 16. Di Cera E. Serine proteases. *IUBMB Life.* 2009; 61(5): 510-515. DOI: 10.1002/iub.186
 17. Zhong J., Groutas W.C. Recent developments in the design of mechanism-based and alternate substrate inhibitors of serine proteases. *Curr. Top. Med. Chem.* 2004; 4(12): 1203-1216. DOI: 10.2174/1568026043387971
 18. Heutinck K.M., Ten Berge I.J., Hack C.E., Hamann J., Rowshani A.T. Serine proteases of the human immune system in health and disease. *Mol. Immunol.* 2010; 47(11-12): 1943-1955. DOI: 10.1016/j.molimm.2010.04.020
 19. Hedstrom L. Serine protease mechanism and specificity. *Chem. Rev.* 2002; 102(12): 4501-4524. DOI: 10.1021/cr000033x
 20. Waldner B.J., Fuchs J.E., Schaperl M., Kramer C., Liedl K.R. Protease inhibitors in view of peptide substrate databases. *J. Chem. Inf. Model.* 2016; 56(6): 1228-1235. DOI: 10.1021/acs.jcim.6b00064
 21. Turk B, Turk D, Turk V. Protease signalling: the cutting edge. *EMBO J.* 2012; 31(7): 1630-1643. DOI: 10.1038/emboj.2012.42
 22. Majewski P., Majchrzak-Gorecka M., Grygier B., Skrzeczynska-Moncznik J., Osiecka O., Cichy J. Inhibitors of Serine Proteases in Regulating the Production and Function of Neutrophil Extracellular Traps. *Front. Immunol.* 2016; 7: 261. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00261
 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. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 293053. DOI: 10.1155/2015/293053
 24. Vachon E., Bourbonnais Y., Bingle C.D., Rowe S.J., Janelle M.F., Tremblay G.M. Anti-inflammatory effect of preelain in lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation. *Biol. Chem.* 2002; 383(7-8): 1249-1256. DOI: 10.1515/BC.2002.138
 25. Guyot N., Butler M.W., McNally P., Weldon S., Greene C.M., Levine R.L., O'Neill S.J., Taggart C.C., McElvaney N.G. Elain, an elastase-specific inhibitor, is cleaved by its cognate enzyme neutrophil elastase in sputum from individuals with cystic fibrosis. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(47): 32377-32385. DOI: 10.1074/jbc.M803707200
 26. Von Nussbaum F., Li V.M. Neutrophil elastase inhibitors for the treatment of (cardio)pulmonary diseases: into clinical testing with pre-adaptive pharmacophores. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015; 25(20): 4370-4381. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.08.049
 27. Hagiwara S., Iwasaka H., Hidaka S., Hasegawa A., Noguchi T. Neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) reduces the levels of inflammatory mediators by inhibiting NF- κ B. *Inflamm. Res.* 2009; 58(4): 198-203. DOI: 10.1007/s00011-008-8131-5
 28. Yoshimura Y., Hiramatsu Y., Sato Y., Homma S., Enomoto Y., Jikuya T., Sakakibara Y. ONO-6818, a novel, potent neutrophil elastase inhibitor, reduces inflammatory mediators during simulated extracorporeal circulation. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76 (4): 1234-1239. DOI: 10.1016/s0003-4975(03)00878-6
 29. Armani E., Capaldi C. *Novel tetrahydrotriazolopyrimidine derivatives as nhe inhibitors.* Patent WO 2017102674 A1; 2017.
 30. Aikawa N., Kawasaki Y. Clinical utility of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2014; 10: 621-629. DOI: 10.2147/TCRM.S65066
 31. Mohamed M.M.A., El-Shimy I.A., Hadi M.A. Neutrophil Elastase Inhibitors: A potential prophylactic treatment option for SARS-CoV-2-induced respiratory complications? *Crit. Care.* 2020; 24(1): 311. DOI: 10.1186/s13054-020-03023-0
 32. Stevens T., Ekholm K., Granse M., Lindahl M., Kozma V., Jungar C., Ottosson T., Falk-Håkansson H., Churg A., Wright J.L., Lal H., Sanfridson A. AZD9668: pharmacological characterization of a novel oral inhibitor of neutrophil elastase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 339(1): 313-320. DOI: 10.1124/jpet.111.182139
 33. Coates L.C., Murphy R., Helliwell P.S. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174(6): 1174-1178. DOI: 10.1111/bjd.14667

References

1. Kubanova A.A., Bogdanova E.V. [Epidemiology of psoriasis among the population over the working age and the volume of specialized medical care provided to patients with psoriasis in the Russian Federation in 2010–2019]. *Vestnik dermatologii i venerologii [Dermatology and Venereology Bulletin]*. 2020; 96(5): 7-18. DOI: 10.25208/vdv1171-2020-96-5-07-18 (in Russian)
2. Olisova O.Yu., Anpilogova E.M. [Systemic therapy for psoriasis: from methotrexate to genetically engineered biologics]. *Vestnik dermatologii i venerologii [Dermatology and Venereology Bulletin]*. 2020; 96(3): 7-26. DOI: 10.25208/vdv1162 (in Russian)
3. Nestle F.O., Di Meglio P., Qin J.-Z., Nickoloff B.J. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9(10): 679-691. DOI: 10.1038/nri2622
4. Fouser L.A., Wright J.F., Dunussi-Joannopoulos K., Collins M. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity. *Immunol. Rev.* 2008; 226: 87-102. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00712.x
5. Fuentes-Duculan J., Bonifacio K.M., Hawkes J.E., Kunjraja N., Cueto I., Li X., Gonzalez J., Garcet S., Krueger J.G. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Exp. Dermatol.* 2017; 26(11): 1075-1082. DOI: 10.1111/exd.13378
6. Kolbinger F., Loesche C., Valentin M.A., Jiang X., Cheng Y., Jarvis P., Peters T., Calonder C., Bruin G., Polus F., Aigner B., Lee D.M., Bodenlenz M., Sinner F., Pieber T.R., Patel D.D. β -Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(3): 923-932. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.038
7. Cheung K.L., Jarrett R., Subramaniam S., Salimi M., Gutowska-Owsiak D., Chen Y.-L., Hardman C., Xue L., Cerundolo V., Ogg G. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J. Exp. Med.* 2016; 213(11): 2399-2412. DOI: 10.1084/jem.20160258
8. Chong S.Z., Wong K.L., Lin G., Yang C.M., Wong S.C., Angeli V., Macary P.A., Kemeny D.M. Human CD8⁺ T cells drive Th1 responses through the differentiation of TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41(6): 1639-1651. DOI: 10.1002/eji.201041022
9. Wilsmann-Theis D., Koch S., Mindnich C., Bonness S., Schnautz S., von Bubnoff D., Bieber T. Generation and functional analysis of human TNF- α /iNOS-producing dendritic cells (Tip-DC). *Allergy.* 2013; 68(7): 890-898. DOI: 10.1111/all.12172

10. Wang CQF, Akalu YT, Suarez-Farinas M, Gonzalez J, Mitsui H, Lowes MA, Orlov SJ, Manga P, Krueger JG. IL-17 and TNF synergistically modulate cytokine expression while suppressing melanogenesis: potential relevance to psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133(12): 2741-2752. DOI: 10.1038/jid.2013.237
11. Dombrowski Y., Peric M., Koglin S., Kammerbauer C., Göss C., Anz D., Simanski M., Gläser R., Harder J., Hornung V., Gallo R.L., Ruzicka T., Besch R., Schaubert J. Cytosolic DNA Triggers Inflammatory Activation in Keratinocytes in Psoriatic Lesions. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(82): 82ra38. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002001
12. Krasavin M.Y., Gureev M.A., Garabadzhiu A.V., Pashkin A.Y., Zhukov A.S., Khairutdinov V.R., Samtsov A.V., Shvets V.I. [Inhibition of neutrophil elastase and cathepsin G as a new approach to the treatment of psoriasis: from fundamental biology to development of new target-specific drugs]. *Doklady Akademii nauk [Reports of the Academy of Sciences]*. 2019; 487(4): 455-459. DOI: 0.31857/S0869-56524874455-459 (in Russian)
13. Pashkin A.Yu., Zhukov A.S., Khayrutdinov V.R., Belousova I.E., Samtsov A.V., Garabadzhiu A.V. [Study of the expression level of interleukin-36γ in the skin of patients with plaque psoriasis]. *Vestnik dermatologii i venerologii [Dermatology and Venereology Bulletin]*. 2019; 95(4): 31-39. DOI: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-31-39 (in Russian)
14. Zhukov A.S., Zharun Ye.R., Khayrutdinov V.R., Samtsov A.V., Krasavin M.Yu., Garabadzhiu A.V. [A new external drug for the treatment of psoriasis based on inhibition of serine proteases]. *Vestnik dermatologii i venerologii [Dermatology and Venereology Bulletin]*. 2021; 97(3): 47-55. DOI: 10.25208/vdv1219 (in Russian)
15. Page M.J., Di Cera E. Serine peptidases: classification, structure and function. *Cell. Mol. Life Sci.* 2008; 65(7-8): 1220-1236. DOI: 10.1007/s00018-008-7565-9
16. Di Cera E. Serine proteases. *IUBMB Life.* 2009; 61(5): 510-515. DOI: 10.1002/iub.186
17. Zhong J., Groutas W.C. Recent developments in the design of mechanism-based and alternate substrate inhibitors of serine proteases. *Curr. Top. Med. Chem.* 2004; 4(12): 1203-1216. DOI: 10.2174/1568026043387971
18. Heutinck K.M., Ten Berge I.J., Hack C.E., Hamann J., Rowshani A.T. Serine proteases of the human immune system in health and disease. *Mol. Immunol.* 2010; 47(11-12): 1943-1955. DOI: 10.1016/j.molimm.2010.04.020
19. Hedstrom L. Serine protease mechanism and specificity. *Chem. Rev.* 2002; 102(12): 4501-4524. DOI: 10.1021/cr000033x
20. Waldner B.J., Fuchs J.E., Schaeperl M., Kramer C., Liedl K.R. Protease inhibitors in view of peptide substrate databases. *J. Chem. Inf. Model.* 2016; 56(6): 1228-1235. DOI: 10.1021/acs.jcim.6b00064
21. Turk B, Turk D, Turk V. Protease signalling: the cutting edge. *EMBO J.* 2012; 31(7): 1630-1643. DOI: 10.1038/emboj.2012.42
22. Majewski P., Majchrzak-Gorecka M., Grygier B., Skrzeczynska-Moncznik J., Osiecka O., Cichy J. Inhibitors of Serine Proteases in Regulating the Production and Function of Neutrophil Extracellular Traps. *Front. Immunol.* 2016; 7: 261. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00261
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. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 293053. DOI: 10.1155/2015/293053
24. Vachon E., Bourbonnais Y., Bingle C.D., Rowe S.J., Janelle M.F., Tremblay G.M. Anti-inflammatory effect of preelain in lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation. *Biol. Chem.* 2002; 383(7-8): 1249-1256. DOI: 10.1515/BC.2002.138
25. Guyot N., Butler M.W., McNally P., Weldon S., Greene C.M., Levine R.L., O'Neill S.J., Taggart C.C., McElvaney N.G. Elain, an elastase-specific inhibitor, is cleaved by its cognate enzyme neutrophil elastase in sputum from individuals with cystic fibrosis. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(47): 32377-32385. DOI: 10.1074/jbc.M803707200
26. Von Nussbaum F., Li V.M. Neutrophil elastase inhibitors for the treatment of (cardio)pulmonary diseases: into clinical testing with pre-adaptive pharmacophores. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015; 25(20): 4370-4381. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.08.049
27. Hagiwara S., Iwasaka H., Hidaka S., Hasegawa A., Noguchi T. Neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) reduces the levels of inflammatory mediators by inhibiting NF-κB. *Inflamm. Res.* 2009; 58(4): 198-203. DOI: 10.1007/s00011-008-8131-5
28. Yoshimura Y., Hiramatsu Y., Sato Y., Homma S., Enomoto Y., Jikuya T., Sakakibara Y. ONO-6818, a novel, potent neutrophil elastase inhibitor, reduces inflammatory mediators during simulated extracorporeal circulation. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76 (4): 1234-1239. DOI: 10.1016/s0003-4975(03)00878-6
29. Armani E., Capaldi C. *Novel tetrahydrotriazolopyrimidine derivatives as nhe inhibitors*. Patent WO 2017102674 A1; 2017.
30. Aikawa N., Kawasaki Y. Clinical utility of the neutrophil elastase inhibitor sivelestat for the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2014; 10: 621-629. DOI: 10.2147/TCRM.S65066
31. Mohamed M.M.A., El-Shimy I.A., Hadi M.A. Neutrophil Elastase Inhibitors: A potential prophylactic treatment option for SARS-CoV-2-induced respiratory complications? *Crit. Care.* 2020; 24(1): 311. DOI: 10.1186/s13054-020-03023-0
32. Stevens T., Ekholm K., Granse M., Lindahl M., Kozma V., Jungar C., Ottosson T., Falk-Håkansson H., Churg A., Wright J.L., Lal H., Sanfridson A. AZD9668: pharmacological characterization of a novel oral inhibitor of neutrophil elastase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 339(1): 313-320. DOI: 10.1124/jpet.111.182139
33. Coates L.C., Murphy R., Helliwell P.S. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174(6): 1174-1178. DOI: 10.1111/bjd.14667

Сведения об авторах:

Жуков Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, докторант кафедры кожных и венерических болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-4915-9157>

Жарун Евгений Русланович — курсант факультета подготовки врачей Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-6668-2230>

Чайкина Маргарита Алексеевна — ординатор кафедры кожных и венерических болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-2912-6147>

Хайрутдинов Владислав Ринатович — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>

Самцов Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-9458-0872>

Красавин Михаил Юрьевич — доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией новых синтетических методов и химической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный Университет»; <https://orcid.org/0000-0002-0200-4772>

Гарабаджиу Александр Васильевич — доктор химических наук, профессор, проректор по научной работе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»; <https://orcid.org/0000-0001-9972-8517>