

Интерлейкин-13: связь с воспалением и цистеиновым протеолизом при варикозной трансформации сосудистой стенки

Р.Е. Калинин, М.Г. Коноплева*, И.А. Сучков,
Н.В. Короткова, Н.Д. Мжаванадзе

Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова,
г. Рязань, Россия

Реферат

В представленном обзоре рассмотрены современные данные о структуре, функциях и роли интерлейкина-13 в патогенезе варикозной трансформации сосудистой стенки с точки зрения протеолиза и воспалительной реакции. Известно, что интерлейкин-13 способен взаимодействовать с трансформирующим фактором роста- β_1 при заболеваниях, связанных с фиброзом. Этот фактор роста активизирует фибробласты и избыточное образование внеклеточного матрикса, индуцируя тем самым фиброз сосудистой стенки, что является одним из звеньев в патогенезе развития варикозного расширения вен. Также на сегодняшний день есть данные об участии интерлейкина-13 в индукции синтеза отдельных протеолитических ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы. Для последних участие в трансформации венозной стенки на сегодняшний день доказано. Само по себе ремоделирование венозной стенки может приводить к увеличению экспрессии протеиназ, обеспечивая протеолитический механизм изменения структурной организации венозной стенки при варикозной болезни вен нижних конечностей. В то же время участие лизосомальных цистеиновых протеиназ остаётся недостаточно изученным. Экспрессия и продукция отдельных катепсинов регулируются биологически активными молекулами: интерлейкином-1, интерлейкином-6, фактором некроза опухоли α , которые непосредственно принимают участие в воспалительных реакциях в стенке варикозно расширенных вен. В частности, венозная патология развивается по порочному кругу воспаления с образованием аномального венозного кровотока, хронической венозной гипертензией и дилатацией, привлечением лейкоцитов. Это приводит к дальнейшему, более глубокому, ремоделированию стенок и клапанов вен, повышению артериального давления и высвобождению провоспалительных медиаторов — хемокинов и цитокинов. В связи с вышеизложенным для понимания механизмов протеолиза в сосудистой стенке при варикозной болезни вен нижних конечностей важно иметь представление о возможных взаимодействиях интерлейкина-13 с трансформирующим фактором роста- β_1 , воспалительными цитокинами и катепсинами. **Ключевые слова:** интерлейкин-13, трансформирующий фактор роста- β_1 , катепсины В, Н и L, варикозное расширение вен.

Для цитирования: Калинин Р.Е., Коноплева М.Г., Сучков И.А., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д. Интерлейкин-13: связь с воспалением и цистеиновым протеолизом при варикозной трансформации сосудистой стенки. *Казанский мед. ж.* 2023;104(6):896–906. DOI: 10.17816/KMJ430382.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ430382

Interleukin-13: association with inflammation and cysteine proteolysis in varicose transformation of the vascular wall

R.E. Kalinin, M.G. Konopleva*, I.A. Suchkov, N.V. Korotkova, N.D. Mzhavanadze
Ryazan State Medical University named after I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

Abstract

The present review considers current data on the structure, functions and role of interleukin-13 in the pathogenesis of vascular wall varicose transformation in terms of proteolysis and inflammatory response. It is known that

*Для переписки: mari.konopleva.97@mail.ru
Поступила 22.05.2023; принята в печать 30.06.2023;
опубликована: 29.09.2023.
© Эко-Вектор, 2023. Все права защищены.

*For correspondence: mari.konopleva.97@mail.ru
Submitted 22.05.2023; accepted 30.06.2023;
published: 29.09.2023.
© Eco-Vector, 2023. All rights reserved.

interleukin-13 is able to interact with transforming growth factor- β_1 in diseases associated with fibrosis. The latter activates fibroblasts and excessive formation of the extracellular matrix, thereby inducing fibrosis of the vascular wall, which is one of the links in the pathogenesis of varicose veins. Also, to date, there is evidence of the interleukin-13 participation in the induction of certain proteolytic enzymes' synthesis, such as matrix metalloproteinases. For the latter, participation in the transformation of the venous wall has been proven to date. The remodeling of the venous wall itself can lead to an increase in the expression of proteinases, providing a proteolytic mechanism for changing the structural organization of the venous wall in varicose veins of the lower extremities. At the same time, the involvement of lysosomal cysteine proteinases remains poorly understood. The expression and production of individual cathepsins are regulated by biologically active molecules: interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor α , which are directly involved in inflammatory reactions in the wall of varicose veins. In particular, venous pathology develops in a vicious circle of inflammation with the formation of abnormal venous blood flow, chronic venous hypertension and dilation, and the recruitment of leukocytes. This leads to a further, deeper, remodeling of the walls and valves of the veins, an increase in blood pressure and the release of pro-inflammatory mediators — chemokines and cytokines. In connection with the above, in order to understand the mechanisms of proteolysis in the vascular wall in varicose veins of the lower extremities, it is important to have an idea about the possible interactions of interleukin-13 with transforming growth factor- β_1 , inflammatory cytokines, and cathepsins.

Keywords: interleukin-13, transforming growth factor- β_1 , cathepsins B, H and L, varicose veins.

For citation: Kalinin RE, Konopleva MG, Suchkov IA, Korotkova NV, Mzhavanadze ND. Interleukin-13: association with inflammation and cysteine proteolysis in varicose transformation of the vascular wall. *Kazan Medical Journal*. 2023;104(6):896–906. DOI: 10.17816/KMJ430382.

Введение

В настоящее время сохраняется актуальность изучения участия цитокинового ряда в патогенезе различных заболеваний [1, 2]. Цитокины — растворимые белки с молекулярной массой 10–30 кДа. Они продуцируются практически всеми клетками организма и служат критическими медиаторами, регулирующими иммунные и воспалительные реакции [3]. Классификацию цитокинов проводят по биохимическим и биологическим свойствам, а также по типу рецептора. В зависимости от своей роли цитокины обладают провоспалительным или противовоспалительным эффектом [4]. Интерлейкины (IL — от англ. interleukin) образуют группу цитокинов, состоящую из 37 семейств, с цифровыми обозначениями от IL-1 до IL-37 [5]. Один из наименее изученных представителей группы — IL-13 [6].

IL-13 — белок, состоящий из 146 аминокислот, с молекулярной массой около 13 кДа. Ген расположен в хромосоме человека 5q31.1 [7]. Его конформация представляет собой четыре α -спирали — А, В, С и D [8]. IL-13 продуцируется преимущественно активированными Th₂-клетками, тучными клетками, базофилами, эозинофилами, НК-клетками, мастоцитами. К нему есть два типа рецепторов, состоящих из субъединиц двух видов — IL-13R α_1 и IL-13R α_2 [9]. Рецепторы к IL-13 главным образом экспрессированы на эндотелиоцитах, базофилах, эозинофилах, В-лимфоцитах, фибробластах, тучных клетках, обеспечивая аутокринное

действие, а также на макрофагах, моноцитах, эпителиоцитах дыхательных путей и гладкомышечных клетках [6].

Интерлейкин-13 — цитокин воспалительной или противовоспалительной природы

На сегодняшний день нет единого мнения о принадлежности IL-13 к функциональному профилю: провоспалительному или противовоспалительному. M. Hussein и соавт. [10] доказали, что при заболеваниях дыхательной системы он оказывает провоспалительный эффект. Он играет важную роль при воспалительных и фиброзных заболеваниях, таких как бронхиальная астма, идиопатический лёгочный фиброз, системный склероз и лёгочно-гранулематозное заболевание [10, 11].

N. Seyfizadeh отметил [12], что IL-13 — плейотропный цитокин, действующий через функциональный комплекс IL-13R α_1 /IL-4R α , в состав которого входит один из рецепторов IL-13 — IL-13R α_1 , а также и компонент рецепторов IL-4 — IL-4R α . Действие реализуется через янус-киназы и активацию фактора транскрипции STAT6. IL-13 выполняет широкий спектр функций в фибробластах, индуцируя экспрессию интегринов, периостина, пролиферацию, которые способствуют прогрессированию воспалительных заболеваний дыхательной системы, в частности бронхиальной астмы [13]. Связывание со вторым рецептором IL-13R α_2 более высокоаффинно, он является негативным регулятором, действие которого до конца не изучено [14].

Другие авторы, напротив, склоняются к мнению, что при заболеваниях сердечно-сосудистой системы IL-13 играет противоположную роль и оказывает противовоспалительный эффект. Ningjing Qian [15] в своей статье рассмотрел функции IL-13 при заболеваниях сердечно-сосудистой системы различной этиологии и пришёл к выводу, что IL-13 участвует в воспалительных заболеваниях сердца, таких как миокардит, но также имеет отношение к острым или хроническим сердечно-сосудистым заболеваниям, таким как инфаркт миокарда и сердечная недостаточность. В частности, было установлено, что рецепторы IL-13R α_1 и IL-13R α_2 в сердце сильно экспрессируются в кардиомиоцитах, фибробластах, сосудистых гладких клетках и эндотелиальных клетках [16]. Тем не менее, потенциальная роль IL-13 в сердечно-сосудистых заболеваниях остаётся спорной.

В статье S.O'Reilly [17] сказано, что первоначально IL-13 был описан как цитокин, обладающий ингибирующим действием на воспалительные цитокины. В настоящее время он признан доминирующим цитокином, способствующим развитию фиброза [18].

T.R. Ramalingam и соавт. показали в своей работе, что IL-13 принимает непосредственное участие в развитии фиброза лёгких. Также они сделали предположение, что ингибирование IL-13 приводит к снижению выраженности фиброза и ремоделированию тканей, но в настоящее время эти механизмы остаются малоизученными [19].

Взаимосвязь интерлейкина-13 и трансформирующего фактора роста- β_1

Исследования показали, что IL-13 индуцирует продукцию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β — от англ. transforming growth factor) [13]. К примеру, некоторые авторы отметили взаимосвязь IL-13 и TGF при развитии патологии дыхательной системы и опять-таки при заболеваниях, связанных с фиброзом [20, 21]. TGF- β_1 — многофункциональный полипептид высокой сложности, который принадлежит надсемейству TGF- β и состоит из 112 аминокислотных остатков [22]. Служит противовоспалительным цитокином первого типа, продуцируется Т-хелперами (Th $_1$) [23].

TGF- β_1 играет важную роль в процессе эмбрионального развития, физиологическом функционировании органов и систем, при этом принимает участие в патофизиологии аутоиммунных, воспалительных, сердечно-сосудистых заболеваний и фиброза. Именно TGF- β_1 является ведущей изоформой в патологии сер-

дечно-сосудистой системы, присутствуя при этом в эндотелиальных клетках, клетках гладкой мускулатуры сосудов, миофибробластах, макрофагах [22]. Помимо этого, он выполняет ряд других, не менее важных функций. В частности, способствует ремоделированию внеклеточного матрикса, стимулирует фиброгенез, регулирует рекрутирование лейкоцитов и фибробластов [24].

Существуют данные о том, что в стенках вен при варикозном расширении возникает повышенный уровень TGF- β_1 . Он принимает участие в росте, развитии, пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов, которые, в свою очередь, приводят к повреждению стенок вен, что даёт старт для прогрессирования варикозной патологии [23].

TGF- β_1 участвует в ремоделировании внеклеточного матрикса венозной стенки, что является фактором развития варикозного расширения вен; участвует в синтезе и деградации молекул внеклеточного матрикса — коллагена и протеогликанов [25]. Также отмечено, что он может выступать в качестве медиатора сосудистого фиброза [22].

В физиологических условиях фиброз — процесс нормального заживления и восстановления ран. Это сложный многостадийный процесс с привлечением воспалительных клеток, высвобождением фиброгенных цитокинов, факторов роста, в частности TGF- β_1 , и активацией клеток, продуцирующих коллаген [26]. Однако если процесс переходит в хроническую форму, длительная активация миофибробластов приводит к чрезмерному и аномальному отложению внеклеточного матрикса и фиброзу [22]. Именно TGF- β_1 индуцирует фиброз путём активации миофибробластов, чрезмерного производства внеклеточного матрикса и ингибирования деградации внеклеточного матрикса [27]. Таким образом, TGF- β_1 может действовать как одно из звеньев патогенеза варикозного расширения вен нижних конечностей [20].

Воспалительная природа варикозной болезни вен нижних конечностей

Варикозная болезнь вен нижних конечностей — одна из распространённых нозологических форм сердечно-сосудистых заболеваний [28, 29]. Она оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов как на физиологическом, так и на социальном уровне [30]. Варикоз может вызывать различную степень дискомфорта и косметического беспокойства [31].

Основные симптомы варикозного расширения вен — тяжесть, болезненность, зуд и жжение в нижних конечностях, которые при

длительном стоянии только усугубляются [32]. Варикозное расширение вен — одна из наиболее встречающихся причин обращения за медицинской помощью [33]. Распространённость варикозного расширения вен составляет 25–33% у женщин и 10–20% у мужчин, она по-прежнему продолжает расти со стремительной скоростью [34].

Существуют различные теории патогенеза варикозного расширения вен. Некоторые авторы утверждают, что при варикозе развивается воспаление [35, 36], другие, наоборот, отрицают этот факт [37]. У разных теорий есть свои сторонники и противники.

Можно выделить следующие основные причины возникновения варикозного расширения вен: венозная гипертензия, венозный рефлюкс, дисфункция венозных клапанов и воспаление венозной стенки [38–40].

Венозная патология может развиваться по порочному кругу воспаления с образованием аномального венозного кровотока, хронической венозной гипертензией и дилатацией с привлечением лейкоцитов. Это приводит к дальнейшему ремоделированию стенок и клапанов вен, повышению внутрисосудистого давления и высвобождению провоспалительных медиаторов — хемокинов и цитокинов.

При начальном воспалительном процессе проницаемость эндотелия увеличивается из-за активации эндотелиальных клеток. Активированный эндотелий запускает адгезию через клеточные молекулы адгезии: селектины (E-селектин, P-селектин, L-селектин), молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1 — от англ. intercellular adhesion molecules), молекулы сосудистой адгезии (VCAM-1 — от англ. vascular adhesion molecules) и миграцию лейкоцитов через стенку вены, которые, в свою очередь, высвобождают TGF- β_1 и провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли α . Всё это приводит к стимуляции синтеза коллагена фибробластами, утолщению и ремоделированию сосудистой стенки [38, 41].

По данным морфологических исследований в варикозно расширенных венах существует два типа участков: гипертрофические и атрофические. В гипертрофических областях отмечены аномальные форма и ориентация гладкомышечных клеток, накопление внеклеточного матрикса. Атрофические области, наоборот, демонстрируют значительную дегенерацию внеклеточного матрикса и тканевую инфильтрацию воспалительными клетками [42].

Из-за повышения венозного давления в нижних конечностях происходит каскад событий:

повреждаются эндотелий вен и эндотелиальный гликокаликс, повышается проницаемость эндотелиальных клеток, активируется молекулярная адгезия, возникает инфильтрация лейкоцитов в сосудистую стенку и, в конечном итоге, воспаление вены. В варикозно расширенных венах при усилении воспаления происходит изменение структуры гликокаликса.

Воспалительная реакция оказывает прямое влияние на состав глюкозаминогликанов, а именно на определённые комбинации дисахаридов, которые входят в состав различных типов глюкозаминогликанов, таких как гепарансульфаты, хондроитинсульфаты, дерматансульфат, кератансульфат и гиалуронан. Вследствие этого эндотелиальный гликокаликс истончается и теряет свою барьерную функцию. В свою очередь, сниженная скорость и изменённый синтез глюкозаминогликанов могут способствовать воспалению и дисфункции сосудов.

Активация лейкоцитов и молекул межклеточной и сосудистой адгезии происходит при изменениях сдвига венозного напряжения и структуры эндотелиального гликокаликса, в то время как причиной высокого уровня цитокинов становится повышение гидростатического давления в венах нижних конечностей, а также воспаление и лейкоцитарная инфильтрация сосудистой стенки. Всё это и будет ведущими причинами прогрессирующего расширения стенки вен при варикозной патологии [43, 44].

Исследование R. Solá Ldel также показало роль воспаления в физиопатологии хронического заболевания вен. Было сделано предположение, что венозную гипертензию и изменение макро- и микроциркуляции можно связать с помощью гипотезы «улавливания» лейкоцитов. Лейкоциты инфильтрируют венозную стенку и клапаны, мигрируя через эндотелий посткапиллярных венул, приводя тем самым к разрушению клапана и ремоделированию венозной стенки [45].

Также S.K. Tiwary и соавт. сделали вывод, что при варикозном расширении вен повышенный уровень воспалительного маркера, такого как C-реактивный белок, является показателем повреждения эндотелия, а кровь, полученная из места варикозного расширения вены, имеет значительно повышенные концентрации провоспалительного цитокина IL-6, фибриногена и гемоглобина. Это исследование подтвердило, что у пациентов с варикозной болезнью активируются воспалительные процессы [46, 47].

Результаты исследования U. Sachdev, напротив, показывают, что кровь пациентов

с хронической венозной недостаточностью демонстрирует более низкие уровни воспалительных медиаторов IL-6 и фактора некроза опухоли α по сравнению с контрольной группой, что согласуется с гиповоспалением и застойным поствоспалительным состоянием [48].

В статье L. Pfisterer и соавт. отмечено, что до сих пор неизвестно, может ли варикозное расширение вен сопровождаться воспалением венозной стенки [49]. Накопление макрофагов было выявлено как в здоровых, так и в варикозных венах, а провоспалительная адгезия была более выраженной на поздних стадиях развития варикозного расширения вен. Точно так же недавние публикации указывают на то обстоятельство, что воспаление не обязательно может быть связано с развитием варикозного расширения вен. Провоспалительные реакции могут быть следствием, а не причиной развития варикозного расширения вен [49].

Гистологические изменения сосудистой стенки при варикозном расширении вен

При варикозном расширении вен происходит ремоделирование сосудистой стенки. В работе В.В. Студенниковой выявлены следующие гистологические изменения: неравномерная толщина стенок вен со значительными истончениями; наличие фиброзно-мышечных валиков, расположенных на широких участках стенки [50]. В толщине валиков прослеживается следующая особенность: пучки гладкомышечных клеток и коллагеновых волокон перпендикулярны стенке сосуда. Также в широких участках стенок обнаружена неравномерная гипертрофия гладкомышечных клеток.

Многие авторы акцентируют своё внимание на присутствии фиброза в сосудистой стенке при варикозном расширении вен. Так, в монографии П.Г. Швальба и Ю.И. Ухова [51] описано микроскопическое исследование стенки вен при варикозной болезни: изменения стенки складываются из различного сочетания процессов перестройки, затрагивающих все три оболочки вены. Так, например, изменения интимы проявляются в виде миоэластоза, миоэластофиброза, склероза и гиалиноза, очаговой дезорганизации соединительной ткани интимы по типу мукоидного набухания. Наиболее часто возникает фиброэластоз створок клапанов с равномерным или неравномерным утолщением. Изменения меди характеризуются образованием интерфасцикулярного (межпучкового) фиброза [51–53].

J. Barallobre-Barreiro и соавт. отметили, что варикозные подкожные вены демонстрируют

обширное образование неоинтимы с субэндотелиальным фиброзом, утолщение стенки и расширение просвета [54].

В.В. Студенникова тоже описала морфологическое строение стенки вен при варикозной болезни вен нижних конечностей, отметив наличие ярко выраженного субинтимального и межмышечного фиброза [55].

Кроме того, в сосудистой стенке происходит ремоделирование архитектуры внеклеточного матрикса, при котором разрушаются основные стромальные белки — эластин и коллаген. Нарушается регуляция повреждённого, фрагментированного эластина с неупорядоченным распределением коллагена [56]. Повышается уровень коллагена IV типа и снижается количество коллагена I типа, что, в свою очередь, приводит к нарушению прочности, гибкости, структурной целостности сосудистой стенки [57].

Были резюмированы гистопатологические нарушения компонентов соединительной ткани при варикозном расширении вен, такие как дезорганизованное расположение гладкомышечных клеток, ремоделирование внеклеточного матрикса, ослабление, фрагментация и нарушение эластических волокон, полная утрата кольцевой слоистой структуры коллагеновых волокон, что позволяет сделать выводы об обширных протеолитических изменениях [56].

При варикозной трансформации вен происходит нарушение баланса между активацией и ингибированием синтеза ферментов, что приводит к быстрому «обороту» (замене) коллагеновых и эластических волокон [55]. Находясь в активном состоянии, гладкомышечные клетки синтезируют большое количество тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМР-1, ТИМР-2), что замедляет деградацию вновь синтезированных коллагеновых волокон [58].

Представители группы изосомальных протеиназ — катепсины — также играют важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса сосудов. Они могут разрушать компоненты матрикса, такие как коллаген и эластин, и стимулировать апоптотические процессы [59].

Ключевыми факторами ремоделирования стенки вены при варикозном расширении становятся изменения в эндотелии, внеклеточном матриксе и гладкомышечных клетках [45].

Было высказано предположение, что венозная гипертензия и/или гипоксия стенки вызывают активацию эндотелия, молекул адгезии эндотелия и лейкоцитов, молекул межклеточной адгезии, что приводит к активации и миграции лейкоцитов [22, 60]. Данное высказывание свидетельствует об участии вос-

палительных процессов в ремоделировании сосудистой стенки при варикозном расширении вен.

Протеолиз в сосудистой стенке при варикозном расширении вен. Участие катепсинов

Необходимо отметить, что ремоделирование сосудистой стенки при варикозном расширении вен нижних конечностей сопровождается изменением процессов протеолиза. Существует несколько классов тканевых протеолитических ферментов, но мы хотели бы сконцентрировать внимание на лизосомальных цистеиновых протеиназах [61].

Катепсины (КФ 3.4.22) — группа тканевых внутриклеточных ферментов, локализованных в лизосомах и обладающих, главным образом, эндопептидазной активностью. Они принимают участие в расщеплении внутренних пептидных связей, осуществляют внутриклеточный распад белков, выполняют важную регуляторную функцию. Секретируют и инактивируют ряд ферментов, гормонов, биологически активных белков и пептидов [62]. Эти ферменты активны в среде с низким водородным показателем (рН) лизосом и универсальны по своим функциям [63].

При некоторых физиологических (инволюция матки после беременности) и патологических (мышечная дистрофия, различные воспалительные процессы — ревматоидный артрит, подагра, эмфизема лёгких и др.) состояниях повышается активность катепсинов в тканях, что связано с выходом ферментов из лизосом [64]. Катепсины обнаружены практически во всех животных тканях. Их активность максимальна в печени, селезёнке, железистой ткани, фагоцитирующих клетках (макрофагах и полиморфноядерных лейкоцитах), а также в быстро растущих и делящихся клетках [65].

Катепсины — основные лизосомальные протеазы. Их классифицируют на три основные группы в зависимости от каталитических механизмов: цистеиновые катепсины (В, С, F, H, K, L, O, S, V, W и X), сериновые катепсины (А и G) и аспарагиновые катепсины (D и E) [66]. Сериновые протеазы составляют до 31% общей популяции протеаз, экспрессируемых в организме человека, на цистеиновые приходится 25%, в то время как аспарагиновые протеазы составляют 4% общего количества [67]. Актуальность исследования катепсинов по-прежнему остаётся высокой [68].

Катепсин В (ЕС: 3.4.22.1) — белок с массой 30 кДа, состоит из двух различных доменов. Они взаимодействуют между собой

через расширенный полярный интерфейс, который, в свою очередь, открывает для субстрата V-образную расщелину активного сайта. Данная протеаза имеет шесть дисульфидных мостиков и два непарных остатка цистеина [69]. Катепсин В представляет собой цистеинпептидазу семейства папаиновых, которая экспрессируется во всех тканях. Он участвует во многих физиологических процессах, таких как ремоделирование внеклеточного матрикса (заживление ран), апоптоз и активация тироксина и ренина. Также катепсин В принимает участие во многих патологических процессах, таких как воспаление, паразитарная инфекция и рак [70].

Катепсин L (ЕС: 3.4.22.15) — однодоменный мономерный белок с массой 25 кДа, который экспрессируется повсеместно и первично локализуется в лизосомах [71]. Является цистеиновой протеазой, принадлежащей к семейству катепсинов. Он может функционировать как внутриклеточно, так и внеклеточно, участвуя в таких процессах, как ремоделирование внеклеточного матрикса, деградация белка, апоптоз, аутофагия, иммунные реакции. Также играет ведущую роль при многих заболеваниях: патологии сердечно-сосудистой системы, воспалительных заболеваниях, сахарном диабете, фиброзе печени, раке [72].

Катепсин H (ЕС: 3.4.22.16) — одноцепочечный белок с массой 28 кДа (зрелая форма). Это цистеиновая протеаза, повсеместно распространённая в клетках и тканях [73]. При активации катепсин H может действовать как аминокатаза, которая участвует в расщеплении одного N-концевого остатка полипептидной цепи. Также может проявлять себя как эндопептидаза, но с более низкой эффективностью [74]. Данная протеаза принимает участие во внутриклеточной деградации белка. Экспрессия катепсина H повышается при таких патологических состояниях, как рак предстательной железы, карцинома молочной железы, меланома [75]. Также свой вклад вносит при многочисленных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, бактериальных, вирусных, паразитарных, нейродегенеративных заболеваниях [76].

На протяжении долгого времени цистеиновые катепсины считали протеазами, играющими важную роль для неспецифического объёмного протеолиза в эндолизосомальной системе [77]. Однако в настоящее время показано, что катепсины бывают ведущим звеном в патологических процессах при таких заболеваниях, как рак, ревматоидный артрит и различные воспалительные заболевания [78]. В настоящее время эти лизосомальные протеазы всё больше

привлекают внимание как важные факторы развития сердечно-сосудистых заболеваний [79].

В последнее время встречается всё больше данных, свидетельствующих о том, что катепсины играют важную роль в различных заболеваниях артерий, связанных с атеросклерозом, но мало что известно о функциональной значимости этого семейства протеаз в патогенезе варикозного расширения вен [80, 81].

Однако N. Xu в своей статье продемонстрировал участие цистеиновых протеаз в патогенезе варикозного расширения вен [56]. Иммуногистохимическим методом были исследованы образцы варикозных и нормальных вен человека. Он описывал, что ремоделирование вен приводит к увеличению экспрессии катепсинов L, V и K и снижению количества цистатина C при варикозном расширении вен человека.

Повышенная экспрессия и активность катепсинов обеспечивают протеолитический механизм ремоделирования вен. Он связан с активацией IL-1 и фактора некроза опухоли α , которые, в свою очередь, регулируют экспрессию катепсинов в случае варикозного расширения вен. Повышение протеолиза, связанного с воспалением, можно подтвердить повышением активности трипсазы и химазы, а также обилием тучных клеток и CD3⁺-T-клеток, которые служат важным источником катепсинов. Следовательно, активация катепсинов и их ингибиторов может способствовать процессу ремоделирования вен за счёт эффективной деградации матрикса.

Большое количество цистеинил-катепсинов обнаружено в T-клетках при варикозном расширении вен. Благодаря своей эластолитической и коллагенолитической активности протеазы могут опосредовать ремоделирование внеклеточного матрикса венозной стенки, инфильтрацию воспалительных клеток, перестройку и миграцию гладкомышечных клеток [56, 82].

Заключение

Таким образом, IL-13 может участвовать в патогенезе трансформации венозной стенки через взаимосвязь с TGF- β_1 , являясь активатором фибробластов и медиатором сосудистого фиброза. Он индуцирует фиброз путём активации миофибробластов и чрезмерного синтеза внеклеточного матрикса, что приводит к нарушению структуры и функционирования сосудистой стенки и даёт старт для прогрессирования варикозной патологии. Ремоделирование сосудистой стенки приводит к увеличению экспрессии цистеиновых катепсинов, что обеспечивает протеолитический механизм повреждения

варикозных вен с участием воспалительных процессов.

IL-13 и TGF- β_1 можно использовать в разработке новых потенциальных биомаркёров варикозного расширения вен нижних конечностей, что окажет положительное влияние на диагностические и терапевтические возможности при варикозной болезни вен нижних конечностей.

Участие авторов. Р.Е.К. и И.А.С. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование; М.Г.К., Н.В.К. и Н.Д.М. — анализ данных, подготовка текста, редактирование.

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Busse WW, Viswanathan R. What has been learned by cytokine targeting of asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(2):235–249. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.06.010.
2. Propper DJ, Balkwill FR. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(4):237–253. DOI: 10.1038/s41571-021-00588-9.
3. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From clinical significance to quantification. *Adv Sci.* 2021;8(15):2004433. DOI: 10.1002/advs.202004433.
4. Burian EA, Sabah L, Karlsmark T, Kirketerp-Møller K, Moffatt CJ, Thyssen JP, Ågren MS. Cytokines and venous leg ulcer healing — a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6526. DOI: 10.3390/ijms23126526.
5. Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции. *Медицинские новости.* 2017;(9):3–7. [Kashtalyan OA, Ushakova LYU. Cytokines as universal regulation system. *Medical news.* 2017;(9):3–7. (In Russ.)] EDN: ZHRKTB.
6. Junttila IS. Tuning the cytokine responses: An update on interleukin (IL)-4 and IL-13 receptor complexes. *Front Immunol.* 2018;9:888. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00888.
7. Mao YM, Zhao CN, Leng J, Leng RX, Ye DQ, Zheng SG, Pan HF. Interleukin-13: A promising therapeutic target for autoimmune disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019;45:9–23. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.12.001.
8. Iwaszko M, Biały S, Bogunia-Kubik K. Significance of interleukin (IL)-4 and IL-13 in inflammatory arthritis. *Cells.* 2021;10(11):3000. DOI: 10.3390/cells10113000.
9. Akdis M, Burgler S, Crameri R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, Klunker S, Meyer N, O'Mahony L, Palomares O, Rhyner C, Ouaked N, Schaffartzik A, Van De Veer W, Zeller S, Zimmermann M, Akdis CA. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):701–721. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.050.
10. Hussein MS, El-Barbary AM, Nada DW, Gaber RA, Elkolaly RM, Aboelhawa MA. Identification of serum interleukin-13 and interleukin-13 receptor subunit expressions: Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(4):591–598. DOI: 10.1111/1756-185X.14084.

11. Passalacqua G, Mincarini M, Colombo D, Troisi G, Ferrari M, Bagnasco D, Balbi F, Riccio A, Canonica GW. IL-13 and idiopathic pulmonary fibrosis: Possible links and new therapeutic strategies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017;45:95–100. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.05.007.
12. Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Gharibi T, Babaloo Z. Interleukin-13 as an important cytokine: A review on its roles in some human diseases. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2015;62(4):341–378. DOI: 10.1556/030.62.2015.4.2.
13. Bajbouj K, Hachim MY, Ramakrishnan RK, Fazl H, Mustafa J, Alzaghari S, Eladl M, Shafarin J, Olivenstein R, Hamid Q. IL-13 augments histone demethylase JMJD2B/KDM4B expression levels, activity, and nuclear translocation in airway fibroblasts in asthma. *J Immunol Res.* 2021;2021:6629844. DOI: 10.1155/2021/6629844.
14. Ranasinghe C, Trivedi S, Wijesundara DK, Jackson RJ. IL-4 and IL-13 receptors: Roles in immunity and powerful vaccine adjuvants. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25(4):437–442. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.010.
15. Qian N, Gao Y, Wang J, Wang Y. Emerging role of interleukin-13 in cardiovascular diseases: A ray of hope. *J Cell Mol Med.* 2021;25(12):5351–5357. DOI: 10.1111/jcmm.16566.
16. Amit U, Kain D, Wagner A, Sahu A, Nevo-Caspi Y, Gonen N, Molotski N, Konfino T, Landa N, Naftali-Shani N, Blum G, Merquiol E, Karo-Atar D, Kanfi Y, Paret G, Munitz A, Cohen HY, Ruppin E, Hannenhalli S, Leor J. New role for interleukin-13 receptor α_1 in myocardial homeostasis and heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):005108. DOI: 10.1161/JAHA.116.005108.
17. O'Reilly S. Role of interleukin-13 in fibrosis, particularly systemic sclerosis. *Biofactors.* 2013;39(6):593–596. DOI: 10.1002/biof.1117.
18. Wang L, Tang Z, Huang J. Interleukin-13 contributes to the occurrence of oral submucosal fibrosis. *J Cell Mol Med.* 2023;27(13):1797–1805. DOI: 10.1111/jcmm.17761.
19. Ramalingam TR, Gieseck RL, Acciani TH, Hart K, Cheever AW, Mentink-Kane MM, Vannella KM, Wynn TA. Enhanced protection from fibrosis and inflammation in the combined absence of IL-13 and IFN- γ . *J Pathol.* 2016;239(3):344–354. DOI: 10.1002/path.4733.
20. Fichtner-Feigl S, Fuss IJ, Young CA, Watanabe T, Geissler EK, Schlitt HJ, Kitani A, Strober W. Induction of IL-13 triggers TGF- β -dependent tissue fibrosis in chronic 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid colitis. *J Immunol.* 2007;178(9):5859–5870. DOI: 10.4049/jimmunol.178.9.5859.
21. Lee CG, Kang HR, Homer RJ, Chupp G, Elias JA. Transgenic modeling of transforming growth factor- β (1): Role of apoptosis in fibrosis and alveolar remodeling. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(5):418–423. DOI: 10.1513/pats.200602-017AW.
22. Serralheiro P, Soares A, Costa Almeida CM, Verde I. TGF- β in vascular wall pathology: Unraveling chronic venous insufficiency pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2534. DOI: 10.3390/ijms18122534.
23. Головина В.И., Селиверстов Е.И., Ефремова О.И., Золотухин И.А. Роль цитокинов в патогенезе варикозной болезни. *Флебология.* 2021;15(2):117–126. [Golovina VI, Seliverstov EI, Efremova OI, Zolotukhin IA. Cytokines in pathogenesis of varicose veins. *Flebologiya.* 2021;15(2):117–126. (In Russ.)] DOI: 10.17116/flebo202115021117.
24. Ligi D, Croce L, Mosti G, Raffetto JD, Mannello F. Chronic venous insufficiency: Transforming growth factor- β isoforms and soluble endoglin concentration in different states of wound healing. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2206. DOI: 10.3390/ijms18102206.
25. Kowalewski R, Malkowski A, Sobolewski K, Gacko M. Evaluation of transforming growth factor- β signaling pathway in the wall of normal and varicose veins. *Pathobiology.* 2010;77(1):1–6. DOI: 10.1159/000272948.
26. Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications. *Mol Aspects Med.* 2019;65:2–15. DOI: 10.1016/j.mam.2018.06.003.
27. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(6):325–338. DOI: 10.1038/nrneph.2016.48.
28. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montoro C, Álvarez-Mon MA, Chaowen C, Ruiz-Grande F, Pe-karek L, Monserrat J, Asúnolo A, García-Honduvilla N, Álvarez-Mon M, Bujan J. Understanding chronic venous disease: A critical overview of its pathophysiology and medical management. *J Clin Med.* 2021;10(15):3239. DOI: 10.3390/jcm10153239.
29. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., Шанаев И.Н., Хашумов Р.М., Корбут В.С. Два редких варианта анатомии сосудов бедренного треугольника у одного пациента: клиническое наблюдение. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2023;31(1):127–136. [Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, Shanaev IN, Khashumov RM, Korbut VS. Two rare anatomical variants of femoral triangle vessels in one patient: case report. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2023; 31(1):127–136. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PAVLOVJ109525.
30. Kowalewski R, Malkowski A, Gacko M, Sobolewski K. Influence of thrombophlebitis on TGF- β_1 and its signaling pathway in the vein wall. *Folia Histochem Cytobiol.* 2010;48(4):542–548. DOI: 10.2478/v10042-010-0041-z.
31. Hamdan A. Management of varicose veins and venous insufficiency. *JAMA.* 2012;308(24):2612–2621. DOI: 10.1001/jama.2012.111352.
32. Raetz J, Wilson M, Collins K. Varicose veins: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2019;99(11):682–688. PMID: 31150188.
33. Jacobs BN, Andraska EA, Obi AT, Wakefield TW. Pathophysiology of varicose veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(3):460–467. DOI: 10.1016/j.jvsv.2016.12.014.
34. Segiet OA, Brzozowa-Zasada M, Piecuch A, Dudek D, Reichman-Warmusz E, Wojnicz R. Biomolecular mechanisms in varicose veins development. *Ann Vasc Surg.* 2015;29(2):377–384. DOI: 10.1016/j.avsg.2014.10.009.
35. Raffetto JD. Pathophysiology of chronic venous disease and venous ulcers. *Surg Clin North Am.* 2018;98(2):337–347. DOI: 10.1016/j.suc.2017.11.002.
36. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg.* 2018;46:380–393. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.06.131.
37. Аскерханов Р.П. Вопросы этиологии и патогенеза варикозного расширения вен нижних конечностей. *Флебология.* 2010;4(4):45–47. [Askerkhanov RP. Problems of etiology and pathogenesis of varicose veins of the lower extremities. *Flebologiya.* 2010;4(4):45–47. (In Russ.)] EDN: NDYQAX.
38. Naoum JJ, Hunter GC. Pathogenesis of varicose veins and implications for clinical management. *Vascular.* 2007;15(5):242–249. DOI: 10.2310/6670.2007.00069.
39. Labropoulos N. How does chronic venous disease progress from the first symptoms to the advanced stages? A review. *Adv Ther.* 2019;36(1):13–19. DOI: 10.1007/s12325-019-0885-3.

40. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Шанаев И.Н., Юдин В.А. Гемодинамические нарушения при варикозной болезни. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(1):68–76. [Kalinin RE, Suchkov IA, Shanaev IN, Yudin VA. Hemodynamic disorders in varicose vein disease. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(1):68–76. (In Russ.)] DOI: 10.23888/HMJ20219168-76.
41. Birdina J, Pilmane M, Ligera A. The morphofunctional changes in the wall of varicose veins. *Ann Vasc Surg*. 2017;42:274–284. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.10.064.
42. Сушков С.А., Мяделец О.Д., Самсонова И.В., Небылицин Ю.С., Сушкова О.С., Кугаев М.И. Морфологические изменения в стенке задних большеберцовых вен при варикозной болезни нижних конечностей. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2006;5(2):73–79. [Sushkov SA, Myadelets OD, Samsonova IV, Nebylitsin YuS, Sushkova OS, Kugaev MI. Morphological changes in the wall of the posterior tibial veins in varicose veins of the lower extremities. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2006;5(2):73–79. (In Russ.)] EDN: JXEDAF.
43. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of lower extremity vein dysfunction in chronic venous disease and implications in management of varicose veins. *Vessel Plus*. 2021;5:36. DOI: 10.20517/2574-1209.2021.16.
44. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Черняго Т.Ю. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2020;15(1):107–112. [Shevchenko YuL, Stojko YuM, Gudymovich VG, Chernyago TYu. Endothelial glycocalyx in ensuring the function of the cardiovascular system. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15(1):107–112. (In Russ.)] DOI: 10.25881/BPNMSC.2020.60.73.019.
45. Solá Ldel R, Aceves M, Dueñas AI, González-Fajardo JA, Vaquero C, Crespo MS, García-Rodríguez C. Varicose veins show enhanced chemokine expression. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(5):635–641. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.07.021.
46. Tiwary SK, Kumar A, Mishra SP, Kumar P, Khanna AK. Study of association of varicose veins and inflammation by inflammatory markers. *Phlebology*. 2020;35(9):679–685. DOI: 10.1177/0268355520932410.
47. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(1):34–41. [Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popyhova EB, Lagutina DD. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Russian clinical laboratory diagnostics*. 2019;64(1):34–41. (In Russ.)] DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41.
48. Sachdev U, Vodovotz L, Bitner J, Barclay D, Zamora R, Yin J, Simmons RL, Vodovotz Y. Suppressed networks of inflammatory mediators characterize chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(3):358–366. DOI: 10.1016/j.jvsv.2017.11.009.
49. Pfisterer L, König G, Hecker M, Korff T. Pathogenesis of varicose veins — lessons from biomechanics. *Vasa*. 2014;43(2):88–99. DOI: 10.1024/0301-1526/a000335.
50. Студенникова В.В., Севергина Л.О., Коровин И.А., Рапопорт Л.М., Крупинов Г.Е., Новиков И.А. Ультраструктурная характеристика механизмов варикозной трансформации вен различной локализации. *Архив патологии*. 2020;82(6):16–23. [Studennikova VV, Severgina LO, Korovin IA, Rapoport LM, Krupinov GE, Novikov IA. Ultrastructural characteristics of the mechanisms of varicose transformation of veins of different localization. *Arkhiv patologii*. 2020;82(6):16–23. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol20208206116.
51. Швальб П.Г., Ухов Ю.И. *Патология венозного возврата из нижних конечностей*. Рязань: Полиграфический комплекс «Тигель»; 2009. 152 с. [Shvalb PG, Ukhov YuI. *Patologiya venoznogo vozvrata iz nizhnikh konechnostey*. (Abnormal venous return from the lower extremities.) Ryazan: Poligraficheskiy kompleks “Tigel”; 2009. 152 p. (In Russ.)]
52. Dhanarak N, Kanchanabat B. Comparative histopathological study of the venous wall of chronic venous insufficiency and varicose disease. *Phlebology*. 2016;31(9):649–653. DOI: 10.1177/0268355515610709.
53. Kuo CJ, Liang SS, Hsi E, Chiou SH, Lin SD. Quantitative proteomics analysis of varicose veins: Identification of a set of differentially expressed proteins related to ATP generation and utilization. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013;29(11):594–605. DOI: 10.1016/j.kjms.2013.04.001.
54. Barallobre-Barreiro J, Oklu R, Lynch M, Fava M, Baig F, Yin X, Barwari T, Potier DN, Albadawi H, Jahangiri M, Porter KE, Watkins MT, Misra S, Stoughton J, Mayr M. Extracellular matrix remodelling in response to venous hypertension: proteomics of human varicose veins. *Cardiovasc Res*. 2016;110(3):419–430. DOI: 10.1093/cvr/cvw075.
55. Студенникова В.В., Севергина Л.О., Синявин Г.В., Рапопорт Л.М., Коровин И.А. Патогенез несостоятельности стенки вены при варикозной болезни. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(10):69–74. [Studennikova VV, Severgina LO, Sinyavin GV, Rapoport LM, Korovin IA. Venous wall weakness pathogenesis in varicose vein disease. *Pirogov Journal of Surgery*. 2019;(10):69–74. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia201910169.
56. Xu N, Zhang YY, Lin Y, Bao B, Zheng L, Shi GP, Liu J. Increased levels of lysosomal cysteinyl cathepsins in human varicose veins: A histology study. *Thromb Haemost*. 2014;111(2):333–44. DOI: 10.1160/TH13-04-0309.
57. Kocarslan S, Kocarslan A, Doganer A, Yasim A. What is the relationship of varicose vein pathogenesis with collagen fibers? *Niger J Clin Pract*. 2022;25(3):304–309. DOI: 10.4103/njcp.njcp_1505_21.
58. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(1):113–125. [Yarmolinskaya MI, Molotkov AS, Denisova VM. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012;61(1):113–125. (In Russ.)] EDN: PAIYTX.
59. Каширских Д.А., Хотина В.А., Сухоруков В.Н., Собенин И.А., Орехов А.Н. Клеточные и тканевые маркеры атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):102–113. [Kashirskikh DA, Khotina VA, Sukhorukov VN, Sobenin IA, Orekhov AN. Cell and tissue markers of atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):102–113. (In Russ.)] DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-102-113.
60. Лукьянова Ю.С., Покровский М.В. Основные патфизиологические и молекулярные механизмы хронических заболеваний вен и их фармакологическая коррекция. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;(3):52–61. [Lukyanova YuS, Pokrovskii MV. Ва-

sis pathophysiological and molecular mechanisms of chronic venous diseases and their pharmacological correction. *Clinical pharmacology and therapy*. 2019;(3):52–61. (In Russ.)] DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-52-61.

61. Barrett AJ. Proteases. *Curr Protoc Protein Sci*. 2001; 21(21):1. DOI: 10.1002/0471140864.ps2101s21.

62. Scarcella M, d'Angelo D, Ciampa M, Tafuri S, Avalone L, Pavone LM, De Pasquale V. The key role of lysosomal protease cathepsins in viral infections. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9089. DOI: 10.3390/ijms23169089.

63. Patel S, Homaei A, El-Seedi HR, 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.

64. Brix K, Dunkhorst A, Mayer K, Jordans S. Cysteine cathepsins: cellular roadmap to different functions. *Biochimie*. 2008;90(2):194–207. DOI: 10.1016/j.biochi.2007.07.024.

65. Большая медицинская энциклопедия (БМЭ). Под ред. Б.В. Петровского. Изд. 3-е. Т. 10. М.: Советская энциклопедия; 1979. 528 с. [Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya (BME)]. (The Great Medical Encyclopedia (GME)). Edited by BV Petrovsky. 3rd edition. Vol. 10. M.: Sovetskaya entsiklopediya; 1979. 528 p. (In Russ.)]

66. Mijanovich O, Petushkova AI, Brankovich A, Terk B, Soloviova AB, Nikitkina AI, Bolevich S, Timashev PS, Parodi A, Zamyatnin AA Jr. Cathepsin D — managing the delicate balance. *Pharmaceutics*. 2021;13:837. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060837.

67. 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.

68. Lutgens SP, Cleutjens KB, Daemen MJ, Heene S. Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease. *FASEB J*. 2007;21(12):3029–3041. DOI: 10.1096/fj.06-7924com.

69. Schmitz J, Gilberg E, Löser R, Bajorath J, Bartz U, Gütschow M. Cathepsin B: Active site mapping with peptidic substrates and inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2019;27(1):1–15. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.10.017.

70. Frlan R, Gobec S. Inhibitors of cathepsin B. *Curr Med Chem*. 2006;13(19):2309–2327. DOI: 10.2174/092986706777935122.

71. Korenč M, Lenarčič B, Novinec M. Human cathepsin L, a papain-like collagenase without proline specificity. *FEBS J*. 2015;282(22):4328–4340. DOI: 10.1111/febs.13499.

72. Shi X, Zhang Y. A humanized antibody inhibitor for cathepsin L. *Protein Sci*. 2020;29(9):1924–1930. DOI: 10.1002/pro.3913.

73. Rojnik M, Jevnikar Z, Mirkovic B, Janes D, Zidar N, Kikelj D, Kos J. Cathepsin H indirectly regulates morphogenetic protein-4 (BMP-4) in various human cell lines. *Radiol Oncol*. 2011;45(4):259–266. DOI: 10.2478/v10019-011-0034-3.

74. Hao Y, Purtha W, Cortesio C, Rui H, Gu Y, Chen H, Sickmier EA, Manzanillo P, Huang X. Crystal structures of human procathepsin H. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200374. DOI: 10.1371/journal.pone.0200374.

75. Wang Y, Zhao J, Gu Y, Wang H, Jiang M, Zhao S, Qing H, Ni J. Cathepsin H: Molecular characteristics and clues to function and mechanism. *Biochem Pharmacol*. 2023;212:115585. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115585.

76. Singh S, Sharma S, Agarwal SK. A simple purification procedure of buffalo lung cathepsin H, its properties and influence of buffer constituents on the enzyme activity. *Biochem Biophys Rep*. 2020;22:100739. DOI: 10.1016/j.bbrep.2020.100739.

77. Vizovišek M, Fonović M, Turk B. Cysteine cathepsins in extracellular matrix remodeling: Extracellular matrix degradation and beyond. *Matrix Biol*. 2019;75–76:141–159. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.024.

78. Vidak E, Javoršek U, Vizovišek M, Turk B. Cysteine cathepsins and their extracellular roles: Shaping the microenvironment. *Cells*. 2019;8(3):264. DOI: 10.3390/cells8030264.

79. Головкин А.С., Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Великанова Е.А. Значение катепсинов в патогенезе и прогрессировании атеросклероза. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;5(4):9–12. [Golovkin AS, Grigor'ev EV, Matveeva VG, Velikanova EA. Role of cathepsins in pathogenesis and progressing of atherosclerosis. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2012;5(4):9–12. (In Russ.)] EDN: PDXRTR.

80. Cheng XW, Sasaki T, Kuzuya M. The role of cysteinyl cathepsins in venous disorders. *Thromb Haemost*. 2014;112(1):216–218. DOI: 10.1160/TH13-10-0889.

81. Qin Y, Shi GP. Cysteinyl cathepsins and mast cell proteases in the pathogenesis and therapeutics of cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther*. 2011;131(3):338–350. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.04.010.

82. Michel JB. Anokis in the cardiovascular system: known and unknown extracellular mediators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(12):2146–2154. DOI: 10.1161/01.ATV.0000099882.52647.E4.

Сведения об авторах

Калинин Роман Евгеньевич, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, г. Рязань, Россия; kalinin-re@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Коноплева Мария Григорьевна, старший лаборант-исследователь, ЦНИЛ, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, г. Рязань, Россия; mari.konopleva.97@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-1430>

Сучков Игорь Александрович, докт. мед. наук, проф., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, г. Рязань, Россия; i.suchkov@rsgmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Короткова Наталья Васильевна, канд. мед. наук, доц., каф. биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО, старший научный сотрудник, ЦНИЛ, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, г. Рязань, Россия; n.kortkova@rsgmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

ственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, г. Рязань, Россия; fnv8@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7974-2450>

Мжаванадзе Нина Джансуговна, докт. мед. наук, проф., каф. сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, старший научный сотрудник, ЦНИЛ, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, г. Рязань, Россия; nina_mzhavanadze@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5437-1112>

Author details

Roman E. Kalinin, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Head of Depart., Depart. of Cardiovascular, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; kalinin-re@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Maria G. Konopleva, Senior Laboratory Assistant-Researcher, Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; mari.konopleva.97@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-1430>

Igor A. Suchkov, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Cardiovascular, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; i.suchkov@rzgmu.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Natalya V. Korotkova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Biological Chemistry with Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Continuing Professional Education Faculty, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; fnv8@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7974-2450>

Nina D. Mzhavanadze, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Depart. of Cardiovascular, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; nina_mzhavanadze@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5437-1112>