

Рецепторы протеолитических ферментов и адипонектина как потенциальные мишени лекарственной терапии COVID-19

Рубина К. А.², Сабитова Н. Р.², Ефименко А. Ю.^{2,3}, Калинина Н. И.^{2,3}, Акопьян Ж. А.^{2,3}, Семина Е. В.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Москва; ²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины. Москва; ³Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Институт регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра. Москва Россия

Пандемическая ситуация с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) требует не только создания вакцин для предотвращения распространения заболевания, но и разработки новых лекарств, направленных на снижение вирусной нагрузки, подавление избыточного иммунного ответа и предотвращение развития тяжелых осложнений, таких как фиброз легких и острый респираторный дистресс-синдром. Одной из перспективных мишеней для изучения механизмов развития пневмонии, системного воспаления и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при COVID-19 является система активаторов плазминогена. У пациентов с тяжелым течением заболевания нарушение активности или экспрессии активаторов плазминогена значительно повышает уровень D-димера и фибриногена в крови, и коррелирует с внутрисосудистым свертыванием и тромбообразованием. Второй перспективной мишенью для изучения патогенеза заболевания при COVID-19 является система адипонектин-Т-кадгерин: адипонектин способен снижать содержание провоспалительных цитокинов, повышение которых характерно при COVID-19, и стимулировать продукцию противовоспалительного цитокина — интерлейкина-10. В обзоре описана роль активаторов плаз-

миногена и Т-кадгерина с точки зрения их возможного участия в развитии фиброза легких при COVID-19, в регуляции системы гемостаза, кардио- и васкуло-протективной функции адипонектина и его рецептора — Т-кадгерина.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, система активаторов плазминогена, урокиназа uPA, рецептор урокиназы uPAR, Т-кадгерин, адипонектин, фиброз легких.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 20-04-60029).

Поступила 02/02-2021

Рецензия получена 04/03-2021

Принята к публикации 13/03-2021



Для цитирования: Рубина К. А., Сабитова Н. Р., Ефименко А. Ю., Калинина Н. И., Акопьян Ж. А., Семина Е. В. Рецепторы протеолитических ферментов и адипонектина как потенциальные мишени лекарственной терапии COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(3):2791. doi:10.15829/1728-8800-2021-2791

Proteolytic enzyme and adiponectin receptors as potential targets for COVID-19 therapy

Rubina K. A.², Sabitova N. R.², Efimenko A. Yu.^{2,3}, Kalinina N. I.^{2,3}, Akopyan J. A.^{2,3}, Semina E. V.^{1,2}

¹National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine. Moscow;

³Lomonosov Moscow State University, Institute of Regenerative Medicine, Medical Research and Educational Center. Moscow, Russia

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic requires not only the creation of vaccines to prevent the spread of the disease, but also the development of novel drugs aimed at reducing viral load, suppressing an excessive immune response and preventing the severe complications such as lung fibrosis and acute respiratory distress syndrome. One of the promising targets for studying the development of pneumonia, systemic inflammation and disseminated intravascular coagulation in COVID-19 is the plasminogen activator system. In patients with a severe disease course, impaired activity or expression

of plasminogen activators significantly increases the blood level of D-dimer and fibrinogen, as well as correlates with intravascular coagulation and thrombus formation. The second promising target for studying the pathogenesis of COVID-19 is the adiponectin/T-cadherin system: adiponectin is able to reduce the content of pro-inflammatory cytokines, the increase of which is characteristic of COVID-19, and stimulate the production of an anti-inflammatory cytokine interleukin-10. The review describes the role of plasminogen and T-cadherin activators in their possible participation in the development of pulmonary

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: e-semina@yandex.ru

Тел.: +7 (905) 701-68-72

[Рубина К. А. — д.б.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной медицины, зав. лабораторией морфогенеза и репарации тканей, ORCID: 0000-0002-7166-7406, Сабитова Н. Р. — лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0002-0570-1880, Ефименко А. Ю. — к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной медицины, зав. лабораторией репарации и регенерации тканей, ORCID: 0000-0002-0696-1369, Калинина Н. И. — к.б.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной медицины, ORCID: 0000-0003-3497-9619, Акопьян Ж. А. — к.м.н., зав. кафедрой клинического моделирования и мануальных навыков, ORCID: 0000-0002-0989-7825, Семина Е. В.* — к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной эндокринологии, с.н.с. НИЛ генных и клеточных технологий по совместительству, ORCID: 0000-0002-3927-9286].

fibrosis in COVID-19 and hemostasis regulation, as well as cardio- and vasculoprotective function of adiponectin and its receptor, T-cadherin.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, plasminogen activator system, urokinase-type plasminogen activator, urokinase-type plasminogen activator receptor, T-cadherin, adiponectin, pulmonary fibrosis.

Relationships and Activities. This study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant № 20-04-60029).

Rubina K. A. ORCID: 0000-0002-7166-7406, Sabitova N. R. ORCID: 0000-0002-0570-1880, Efimenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0696-1369, Kalinina N. I. ORCID: 0000-0003-3497-9619, Akopyan J. A. ORCID: 0000-0002-0989-7825, Semina E. V.* ORCID: 0000-0002-3927-9286

*Corresponding author:
e-semina@yandex.ru

Received: 02/02-2020

Revision Received: 04/03-2020

Accepted: 13/03-2021

For citation: Rubina K. A., Sabitova N. R., Efimenko A. Yu., Kalinina N. I., Akopyan J. A., Semina E. V. Proteolytic enzyme and adiponectin receptors as potential targets for COVID-19 therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2791. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2791

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 типа, ЛПН — липопротеины низкой плотности, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, РНК — рибонуклеиновая кислота, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС — холестерин, COVID-19 — CoRoNaVirus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция, IFN — интерферон, IL — интерлейкин, MERS-CoV — Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, NF-κB — ядерный фактор κB, SARS-CoV — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, tPA — тканевый активатор плазминогена, uPA — урокиназный активатор плазминогена, uPAR — рецептор урокиназы, МНС — Major Histocompatibility Complex (основной комплекс гистосовместимости), TNF-α — фактор некроза опухоли-α, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β.

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является одним из наиболее серьезных симптомов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (CoRoNaVirus Disease 2019); у больных, имеющих ОРДС, высока вероятность летального исхода. Известно, что одним из основных путей проникновения вируса в клетки легких является высокая экспрессия альвеолоцитами мембранного белка — ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2). Массивное повреждение альвеолоцитов II типа провоцирует развитие фиброза легких, а бурная иммунная реакция, сменяемая лимфоцитопенией и последующим цитокиновым штормом, приводит к полиорганной недостаточности, вовлекая практически все ткани и органы в патогенез коронавирусной инфекции [1].

Помимо альвеолоцитов II типа, эндотелия, перицитов и кардиомиоцитов, относительно высокий уровень экспрессии АПФ2 обнаруживается в эпителии желудочно-кишечного тракта, желчном пузыре, почках, яичках, семенных канальцах, и надпочечниках как на уровне матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК), так и белка АПФ2 [2]. Использование вирусом АПФ2 для проникновения в клетки предопределяет органы и ткани, потенциально подверженные инфицированию и повреждению. Высокий уровень экспрессии АПФ2 на эндотелии и перицитах может приводить к микрососудистой дисфункции и острому коронарному синдрому, этим же обусловлен негативный прогноз у пациентов с гипертензией [2]. У пациентов с сердечной недостаточностью уровень экспрессии АПФ2 на кардиомиоцитах, как правило, повышен, что является возможным объяснением увеличения вирусной нагрузки и высокой смертности [2].

Лечение пациентов в критическом состоянии и реабилитация после острого периода заболевания остается одной из сложнейших и актуальных задач

в клинической практике COVID-19, поэтому исследования общих механизмов развития патологических состояний при коронавирусной инфекции, в т.ч. развития фиброза легких, лимфоцитопении, тромботического и цитокинового шторма, являются актуальными и перспективными для поиска новых диагностических и терапевтических мишеней.

В обзоре суммированы данные литературы, включающие клинические, научные и обзорные статьи, индексируемые в базах данных PubMed, WoS, Scopus и РИНЦ (Российский индекс научного цитирования). Проанализированы >70 статей, из них в список литературы включено 40 публикаций, которые посвящены изучению патогенеза COVID-19, молекулярных и клеточных мишеней коронавирусов, результатам исследований авторов обзора о роли активаторов плазминогена и Т-кадгерина в развитии фиброза, в регуляции системы гемостаза, кардио- и васкуло-протективной функции. Предпочтение отдано публикациям, которые были сделаны на основе анализа клинических данных профильных госпиталей, и опубликованы в высоко рейтинговых журналах.

Патогенез COVID-19

Коронавирусы семейства *Coronaviridae* представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы с положительной цепью и длиной 26 и 32 килобаз [2]. Существуют четыре рода в подсемействе *Orthocoronavirinae*, а именно: альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы; из них альфа- и бета-коронавирусы инфицируют млекопитающих, а гамма- и дельта-коронавирусы — птиц. Из семи коронавирусов, которые инфицируют людей, альфа-коронавирусы (HCoV-NL63 и 229E) обычно характеризуются легким течением заболевания у взрослых; бета-коронавирусы MERS (Middle East Respiratory Syndrome) и SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) вызывают тяжелый острый респираторный синдром, а коронавирусы OC43

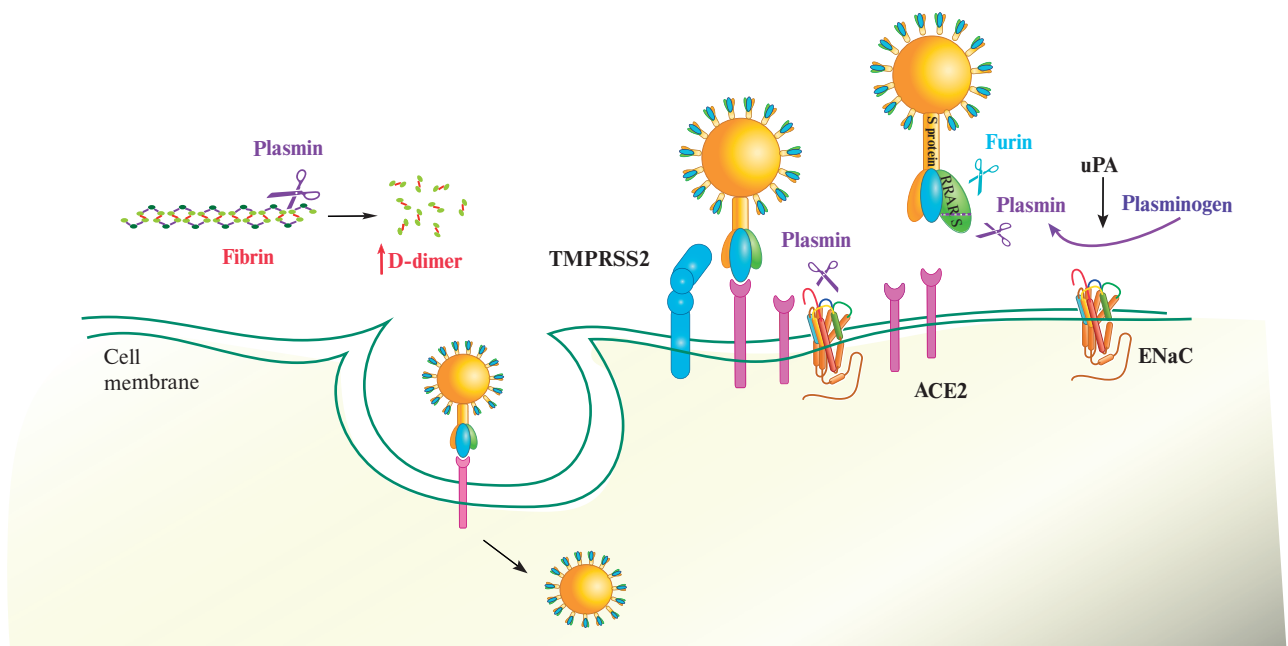


Рис. 1 Роль протеаз в патогенезе COVID-19 (Рубина К.А., Семина Е.В., 2021).

Примечание: плазмин (Plasmin), фурин (Furin) и трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2 расщепляют S белок (S protein) SARS-CoV-2 вируса, повышая его способность связываться с рецептором на мембране клетки-хозяина — АПФ2 (ACE2), таким образом обеспечивая возможность слияния двух мембран — вируса и клетки. Одним из основных активаторов плазминогена (plasminogen) является сериновая протеаза урокиназа (uPA). Протеолитически активный плазмин расщепляет избыток фибрина (Fibrin) с образованием высоких концентраций D-димера (D-dimer) как непосредственно в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, так и в плазме, что приводит к изменению фибринолитических свойств крови. Помимо этого, плазмин также протеолизует субъединицу эпителиального натриевого канала (ENaC), расположенную на апикальной поверхности мембран эпителиальных клеток легких и почек. Это увеличивает способность ионов Na проникать внутрь эпителиальных клеток и приводит к нарушению водно-солевого обмена в тканях.

Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

и HKU1 связаны с легким течением заболевания. COVID-19 вызывается новым бета-коронавирусом и, вероятно, происходит от летучих мышей после возникновения мутаций в рецептор-связывающем домене и приобретения сайта расщепления фуринпротеазой [2]. Слияние коронавиральной частицы с клеткой происходит благодаря S-белку (spike protein) в составе вирусного капсида [3], который на мембране клетки хозяина связывается с АПФ2 или CD209L (L-SIGN белком лектина С-типа) для коронавирусов SARS или с белком DPP4 (dipeptidyl-peptidase 4) для MERS [4].

Для слияния липидной оболочки вируса с мембраной клетки и для проникновения РНК вируса вместе с окружающей его оболочкой, содержащей белок N, необходимо протеолитическое расщепление S-белка сериновыми протеазами — плазмином и трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2 [5] (более подробно роль протеаз в патогенезе COVID-19 рассмотрена ниже). В случае трансмембранной протеазы TMPRSS2 для эффективного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus) необходима ко-экспрессия АПФ2 и TMPRSS2 на одних и тех же клетках (рисунок 1).

На сегодняшний день известен альтернативный путь проникновения вируса COVID-19, который минует АПФ2-зависимый механизм. Дей-

ствительно, в нескольких работах была показана способность коронавируса поражать клетки при связывании с GRP78 рецептором и с трансмембранным гликопротеином CD147 (альтернативное название Basigin). О важности данного пути свидетельствуют широкий паттерн экспрессии CD147 в разных органах и тканях и полиорганная недостаточность, возникающая при тяжелых формах течения COVID-19. Кроме того, использование в клинике препарата моноклональных антител меплазумаб, блокирующих CD147, приводит к достоверному снижению тяжести течения заболевания и ускоряет элиминацию вируса из организма [6].

За счет активности РНК-зависимой РНК-полимеразы в инфицированных SARS-CoV клетках транскрибируется 12 субгеномных РНК, которые кодируют 4 структурных S-белка, белки оболочки (E-proteins), мембранные белки (M-proteins), белки нуклеокапсида (N-proteins) и ряд других акцессорных белков, которые не участвуют непосредственно в репликации вирусных частиц, но влияют на врожденный иммунитет хозяина [3]. После слияния мембраны вируса либо с плазматической мембраной, либо с мембраной эндосом клетки-хозяина, вирусный РНК геном попадает в цитоплазму и освобождается от оболочки. В цитоплазме происходит трансляция с образованием двух по-

липотеинов (pp1a и pp1ab), транскрипция субгеномной РНК и репликация вирусного генома [3]. Вновь синтезированные гликопротеины вирусной оболочки транслоцируются в просвет шероховатого эндоплазматического ретикула клетки-хозяина и/или транспортируются в цистерны аппарата Гольджи; в результате комбинации геномной РНК вируса и белков капсида формируется нуклеокапсид, вирусные частицы отпочковываются от везикулярно-тубулярного компартмента (ER-Golgi intermediate compartment), уже покрытые липидной оболочкой, и сливаются с плазматической мембраной, обеспечивая высвобождение новых вирусных частиц из инфицированных клеток [3].

Презентация антигена при коронавирусной инфекции, развитие гуморального и клеточного иммунитета

При попадании вируса в организм его антигены представляют антиген-презентирующие клетки, которые играют центральную роль в противовирусном иммунитете организма. Антигенные пептиды представляются основным комплексом гистосовместимости МНС (Major Histocompatibility Complex или человеческий лейкоцитарный антиген HLA), и далее распознаются вирус-специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами. Схожие механизмы этиологии и патогенеза при заболеваниях, вызываемых SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus), позволяют предполагать общие механизмы, которые опосредуют развитие иммунных реакций и при COVID-19. Показано, что презентация антигена при SARS-CoV в основном зависит от молекул МНС I класса, и в меньшей степени от МНС II. Впоследствии презентация антигена запускает гуморальный и клеточный иммунитет, опосредуемый вирус-специфическими В- и Т-лимфоцитами. Аналогично другим вирусным инфекциям, антитела против вируса SARS-CoV имеют типичную картину формирования иммуноглобулинов IgM и IgG, причем последние имеют специфичность к двум типам белков коронавируса — S и N [7].

Помимо данных о формировании гуморального иммунитета, в литературе имеются сведения относительно формирования клеточного иммунитета при коронавирусной инфекции. На фоне развития COVID-19 показана значительная лимфоцитопения, сопровождаемая резким уменьшением количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов в периферической крови больных; в то же время, статус этих лимфоцитов характеризуется как активированный за счет увеличения субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, двойных положительных по маркерам HLA-DR⁺ (CD4 3,47%) и CD8⁺ (CD8 39,4%) [7]. Аналогичным образом наблюдается острая фаза ответа у пациентов с SARS-CoV, которая связа-

на с выраженным снижением содержания CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Исследования пациентов, переболевших SARS-CoV, показывают длительное присутствие (4 года) CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток памяти, реакцию гиперчувствительности замедленного типа и продукцию этими клетками интерферона (IFN)- γ . С использованием библиотеки S-пептидов вируса SARS-CoV у переболевших пациентов даже через 6 лет выявляли специфический Т-клеточный ответ [8]. Более того, у мышей, экспериментально зараженных MERS-CoV, были обнаружены аналогичные эффекты в отношении CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Развитие цитокинового шторма при COVID-19

Основной причиной смерти при COVID-19 является ОРДС. ОРДС — общее иммунопатологическое событие для всех коронавирусных инфекций, в т.ч. SARS-CoV и MERS-CoV [7]. Одним из основных механизмов развития тяжелого ОРДС является цитокиновый шторм, представляющий собой неконтролируемый системный воспалительный ответ, обусловленный выбросом иммунокомпетентными клетками большого количества провоспалительных цитокинов: INF- α и γ , интерлейкины (IL)-1b, -6, -12, -18, -33, фактор некроза опухоли (TNF- α), трансформирующий ростовой фактор (TGF- β -1b) и др., и хемокинов: CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др. В качестве компенсации повышается концентрация иммуносупрессивного цитокина IL-10. Аналогичным образом у пациентов с тяжелой формой течения при MERS-CoV и SARS-CoV в сыворотке обнаруживается повышенный уровень IL-6, INF- α и хемокинов CCL5, CXCL8, CXCL10 по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания и средней тяжести. IL-6 участвует в сигнальных каскадах, основными компонентами которых являются киназы, такие как, митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK), фосфоинозитид-3-киназа (PI3K/AKT) и транскрипционный фактор (STAT3), и является важным регулятором воспаления и пролиферации. IL-6-опосредованная активация STAT3 ведет к активации экспрессии различных белков, в т.ч. и антиапоптотического белка Mcl-1 [9, 10]. В конечном счете, неконтролируемый цитокиновый шторм вызывает ОРДС и полиорганную недостаточность, что и является причиной смерти [7]. Полностью причины инициации цитокинового шторма и дальнейшая картина его развития до сих пор неизвестны.

Роль протеаз и системы активаторов плазминогена в патогенезе коронавирусной инфекции

S-белок SARS-CoV-2 содержит два функциональных домена: домен, связывающий АПФ на клетке, и домен, который содержит последователь-

ности, обеспечивающие слияние вирусной оболочки и клеточной мембраны; для экспонирования этих последовательностей и проникновения нуклеокапсида внутрь клетки, необходимо расщепление S-белка под действием клеточных протеаз [11]. При этом благодаря рецептор-связывающему домену протеолизированный S-белок SARS-CoV-2 связывается с АПФ2 на мембране клеток (рисунок 1). Исследование полипептидной последовательности S-белка у SARS-CoV-2 показывает присутствие сайта узнавания протеазы фурина (682RRAR/S686). Поскольку фурин в высокой концентрации присутствует в клетках дыхательных путей, то S-белок может подвергаться фурин-зависимому протеолизу при выходе синтезированных вирусных частиц из пораженных эпителиальных клеток, и локально с высокой эффективностью инфицировать другие типы клеток легких (эндотелий, макрофаги, гладкомышечные клетки и др.), ухудшая, таким образом, течение COVID-19 [12].

Известно, что помимо фурина, S-белок расщепляется нефуриновыми протеазами, которые также экспрессируются в тканях дыхательных путей. Это трипсин, плазмин и трансмембранная сериновая протеаза 11a (TMPRSS11a). Аналогично фурину, протеолиз S-белка этими протеазами повышает взаимодействие вируса с эпителиальными клетками бронхов и альвеол через АПФ2. Анализ профиля экспрессии протеаз в тканях легких человека, который можно найти на портале LGE Web Portal (<https://research.cchmc.org/pbge/lunggens/mainportal.html>), показывает, что фурин преимущественно экспрессируется в альвеолоцитах II типа, в то время как плазминоген/плазмин, калликреин и трипсин экспрессируются, как в эпителиальных клетках бронхов, так и в альвеолоцитах, причем и I, и II типов. Плазминоген также экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудов, однако наибольший его синтез происходит в печени [13].

Результаты проведенного метаанализа показали, что средний возраст пациентов с SARS-CoV-2, составляет 46,62 года при относительно равномерном распределении по полу (55,6% мужчин). Более трети (35,6%) составляют коморбидные пациенты, в анамнезе у которых гипертоническая болезнь (18,3%), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (11,2%), сахарный диабет (СД) (10,3%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (3,9%) или онкология (1,1%) [14]. Следует отметить, что тяжелое течение заболевания наблюдается не только у пациентов с сопутствующими патологиями, но и у здоровых лиц молодого возраста. Более того, в последнее время появились данные о возможной наследственной предрасположенности к определенному варианту течения заболевания COVID-19 [15]. Эти данные делают особенно актуальным поиск новых мишеней и механизмов развития пато-

логических состояний и осложнений при коронавирусной инфекции.

Одной из перспективных мишеней для изучения общих механизмов развития легочной пневмонии и последующего фиброза, нарушений системы гемостаза и системного воспаления являются плазминоген и его активаторы. Активаторы плазминогена включают в себя группу белков, в числе которых: сериновые протеазы (активатор плазминогена урокиназного типа или урокиназа uPA, и тканевой активатор плазминогена tPA), рецептор урокиназы uPAR, а также ингибиторы активаторов плазминогена (plasminogen activator inhibitor, PAI-I и PAI-II). Активируемый урокиназой плазмин в свою очередь сам активирует урокиназу, и этот процесс, по принципу положительной обратной связи, постоянно поддерживается в активированном состоянии, пока не происходит его истощение или снижение концентрации uPA и/или плазмينا. Протеазы катализируют расщепление плазминогена с образованием плазмина — протеазы широкого спектра субстратной специфичности. Плазмин является важным активатором фибринолиза в крови — процесса деградации полимеров фибрина, образующихся при свертывании крови. В здоровом легком уровень фибрина во внеклеточном матриксе контролируется активностью плазмина и урокиназы [16].

Нарушения экспрессии или активности системы активаторов плазминогена ассоциированы с кровоизлиянием и накоплением фибрина в сосудах. Поскольку при COVID-19 происходит усиленное тромбообразование в сосудах мелкого калибра жизненно важных органов, блокада микроциркуляции, часто имеющая необратимый характер, есть основания полагать, что система активаторов плазминогена может играть решающую роль при неблагоприятном течении заболевания. Несмотря на то, что опосредованное плазмином ремоделирование внеклеточного матрикса является крайне важным этапом в регенерации легочной ткани, нарушение этого процесса может сместить баланс в сторону активации процессов фиброза, особенно в связи с патогенезом респираторной коронавирусной инфекции, т.к. решающую роль в проникновении вируса внутрь клетки играет плазмин-зависимый протеолиз вирусного S-белка [17].

В сосудах высокие концентрации урокиназы способны вызвать отрицательное ремоделирование и увеличение неоинтимы [18], тем самым уменьшая просвет сосудов. В основе этого процесса лежит взаимодействие урокиназы со своим рецептором uPAR, который является гликозилфосфатидилинозитол (GPI)-заякоренным белком. Было показано, что связывание uPA с uPAR на мембране клеток сосудов вызывает запуск внутриклеточной сигнализации с участием митоген-активируемых протеинкиназ, индукцию экспрессии НАДФ-оксидаз (Nox1/4),

которые увеличивают продукцию активных форм кислорода и оказывают стимулирующее влияние на пролиферацию клеток, хемотаксис нейтрофилов, а также транс-дифференцировку фибробластов в миофибробласты [19]. Накопленные данные о роли uPA и uPAR в сосудах говорят о том, что функции урокиназной системы выходят за пределы фибринолиза, и в тканях активная урокиназа и ее рецептор оказывают ряд эффектов, направленных на их регенерацию и восстановление, однако длительное присутствие uPA в системе или чрезмерная активация uPAR могут иметь ряд противоположных эффектов. Опубликованные данные [20] свидетельствуют в пользу предположения о том, что uPAR является ловушкой урокиназы на мембране, препятствуя ее транслокации в ядро и активации транскрипционного фактора NF- κ B, регулирующего эпителиально-мезенхимальный переход, как одного из маркеров фиброза. Кроме того, uPAR может регулировать продукцию клетками IL-6, а переходя в растворимую форму за счет частичного протеолиза, uPAR может функционировать как хемоаттрактант для клеток иммунной системы, связываясь с хемокиновым рецептором пептида fMLP (N-формил-метионил-лейцил-фенилаланина) [21]. Отсутствие uPAR у мышей приводит к значимому снижению количества T-reg лимфоцитов, подавляющих активацию иммунной системы [22]. Одновременно с этим у таких мышей увеличивается содержание цитотоксических (CD8+) T-лимфоцитов и активированных (CD25+/FOXP3+) T-лимфоцитов, что определяет роль uPAR в поддержании баланса различных типов T-лимфоцитов [22] и сдвигает равновесие в сторону провоспалительных реакций.

Урокиназа может опосредовать фиброз по другому механизму, не связанному с uPAR: у мышей, нокаутных по гену *PLAUR* (Plasminogen Activator Urokinase Receptor), урокиназа связывается с никотиновым ацетилхолиновым рецептором мышечного типа (nAChR α 1), который экспрессируется на фибробластах, макрофагах, эндотелиальных и эпителиальных клетках и опосредует его метаботропные эффекты — стимулирует пролиферацию фибробластов и провоцирует развитие тяжелого фиброза почек.

Известно, что острые и хронические заболевания легких характеризуются нарушением функции активаторов пламиногена. На модели блеомицин-индуцированного фиброза было показано, что у мышей отсутствие генов пламиногена и tPA вызывает увеличение содержания коллагена и усиление интерстициального фиброза в легких по сравнению с носителями дикого типа этих генов. При этом у мышей, нокаутных по генам, кодирующим uPA и uPAR, снижено геморрагическое повреждение легких [23]. Результаты этого единичного исследования указывают на вовлеченность активато-

ров пламиногена в патогенез фиброза легких, однако детально не раскрывают механизмов.

В пользу того, что uPA и uPAR играют важную роль в патогенезе COVID-19, указывают опубликованные в Critical Care данные о том, что высокие сывороточные концентрации растворимого uPAR (suPAR) — его растворимые формы появляются благодаря урокиназо-зависимому слущиванию (shedding) uPAR с мембраны клетки — являются ранним маркером тяжелой респираторной недостаточности при COVID-19 [24]. Несмотря на то, что авторы показали устойчивую взаимосвязь между высоким содержанием suPAR и развитием ОРДС, роль suPAR в патогенезе COVID-19 по-прежнему остается неизвестной. Высокие концентрации suPAR могут быть причиной развития фиброза не только легких, но и почек, что в совокупности свидетельствует о возможной роли урокиназной системы в развитии полиорганной недостаточности при COVID-19.

Инфицирование эндотелиальных клеток у пациентов с COVID-19

Эндотелий играет роль основного регулятора гомеостаза сосудов, поскольку осуществляет барьерную функцию в сосудах и способен отвечать на различные физические и химические стимулы путем выработки факторов, регулирующих межклеточные взаимодействия, пролиферацию, адгезию и миграцию клеток, тонус сосудов, воспаление в сосудистой стенке и формирование тромбов. Дисфункция эндотелия характеризует многие заболевания, такие как атеросклероз, артериальная гипертензия и СД. На физиологическом уровне при эндотелиальной дисфункции описывают изменение фенотипа эндотелиальных клеток, характеризующееся нарушением межклеточных контактов и увеличением проницаемости эндотелия.

Анализ постмортальных образцов пациентов с COVID-19 выявил наличие вирусных частиц в эндотелии сосудов, что сопровождалось инфильтрацией сосудистой стенки иммунными клетками, нарушением целостности эндотелиального монослоя и его адгезивных свойств, повышенным тромбообразованием, апоптозом и пироптозом эндотелиальных клеток. COVID-19-индуцируемый эндотелиит (васкулит) может быть причиной наблюдаемых системных нарушений микроциркуляторной функции сосудов различных органов и служить объяснением наблюдаемых клинических последствий у пациентов с COVID-19 [25]. Первоначально SARS-CoV-2 был описан как вирус, поражающий нижние дыхательные пути с последующей вирусной пневмонией, а также желудочно-кишечный тракт, сердце, почки, печень и центральную нервную систему. Однако в настоящее время ясно, что огромную роль в патогенезе COVID-19 играет и по-

ражение кровеносных сосудов. Эти данные обосновывают терапию, направленную на стабилизацию эндотелия при помощи противовоспалительных антицитокиновых препаратов, ингибиторов АПФ, антикоагулянтов и статинов, снижающих уровень холестерина (ХС) в крови, и объясняют тяжелое течение инфекции у больных с эндотелиальной дисфункцией (артериальная гипертензия, СД, ожирение, ССЗ).

Известно, что повышение содержания ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в крови является фактором риска, т.к. приводит к накоплению ХС в сосудистой стенке и коррелирует с развитием атеросклероза. Эндоцитоз ЛНП осуществляется за счет связывания ЛНП с “классическим” апо В, Е-рецептором. Однако для ЛНП описан ряд эффектов, опосредующих изменения фенотипа и функциональной активности целого ряда клеток, которые не связаны с эндоцитозом ЛНП [26]. Так, ЛНП могут активировать макрофаги, инициировать изменение формы тромбоцитов и вызывать их агрегацию, стимулировать секрецию сурфактанта альвеолоцитами, регулировать тонус сосудов, пролиферацию, адгезию и миграцию клеток крови и сосудистой стенки [27]. В основе этих изменений лежат быстрые, обратимые “гормоноподобные” эффекты ЛНП, а именно, активация фосфоинозитидного обмена, повышение концентрации ионов кальция $[Ca^{2+}]_{in}$ в цитоплазме и активация протеинкиназы С. В частности, рецептором, обуславливающим быстрые эффекты ЛНП, служит Т-кадгерин [28]. Т-кадгерин относится к суперсемейству кадгеринов, но в своей структуре не имеет цитоплазматического и трансмембранного доменов и заякорен через гликозилфосфатидилинозитольный якорь на плазматической мембране [29]. Общепринятой является точка зрения, что Т-кадгерин является сигнальной молекулой. Введение ЛНП в среду культивирования вызывает повышение внутриклеточного $[Ca^{2+}]_{in}$, усиление миграционной способности и пролиферативной активности клеток [28].

По данным лаборатории в норме Т-кадгерин экспрессируется в интима, меди и адвентиции аорты во всех слоях: в эндотелии, в гладкомышечных клетках и в перикардах. При ССЗ, таких как атеросклероз и рестеноз, экспрессия Т-кадгерина в клетках сосудов повышается [30]. Однако функция Т-кадгерина при этих патологиях остается не выявленной. Неизвестно, является ли повышение экспрессии Т-кадгерина при атеросклерозе компенсаторной защитной реакцией в ответ на повышенный уровень ХС ЛНП в плазме крови. Было показано, что содержание Т-кадгерина в крови пациентов с атеросклерозом повышено по сравнению с нормой [31], что может свидетельствовать об активации/дисфункции эндотелия и об участии

Т-кадгерина в этих процессах. В лаборатории с использованием модели для изучения проницаемости эндотелиального монослоя *in vitro* было показано, что при увеличении экспрессии Т-кадгерина снижается барьерная функция эндотелия за счет нарушения межклеточной адгезии, происходящей за счет клатрин-опосредованного эндоцитоза VE-кадгерина и его деградации в лизосомах. Интернализация VE-кадгерина обусловлена сигнализацией, идущей от Т-кадгерина, в результате которой происходит активация Rho ГТФаз и их нисходящих сигнальных посредников — киназ ROCK-II, LIMK и PAK1, фосфорилирование T731 цитоплазматического домена VE-кадгерина, сборка активных стресс-фибрилл и деполимеризация микротрубочек [32].

Понимание физиологической роли Т-кадгерина в организме осложняется данными о том, что Т-кадгерин служит рецептором сразу двух лигандов — ЛНП и высокомолекулярного адипонектина [26]. Адипонектин — гормон, секретируемый жировой тканью, оказывает протективное действие в сердечно-сосудистой системе [33]. Были получены данные, подтверждающие гипотезу о конкуренции между ЛНП и адипонектином на уровне сигнализации: адипонектин подавляет выход кальция из внутриклеточных депо, который вызывается ЛНП [34]. Была сформулирована гипотеза, что, являясь рецептором двух лигандов, Т-кадгерин, в зависимости от концентрации лигандов в плазме крови, может опосредовать как защитные свойства адипонектина, так и повреждающие эффекты ЛНП в сердечно-сосудистой системе. Экспрессируясь на клетках сосудов, Т-кадгерин может быть оккупирован ЛНП или адипонектином в зависимости от соотношения этих лигандов в плазме крови, которое различается у здоровых людей и при прогрессировании атеросклероза, при ожирении или онкологии.

Адипонектин является секретируемым гормоном жировой ткани, который обладает выраженным антиатерогенным, кардиопротективным и противовоспалительным системным действием, выполняет защитную функцию против гипергликемии и инсулинорезистентности [33]. Кроме того, снижение концентрации циркулирующего в крови адипонектина (норма составляет 5-30 мкг/мл) [35] ассоциировано с воспалительными заболеваниями легких и коррелирует с тяжестью состояния у больных с ХОБЛ. В ряде исследований было показано, что адипонектин способен снижать содержание провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6 и NF- κ B) [36] и стимулировать продукцию противовоспалительных цитокинов (IL-10 и др.). Изменения содержания сывороточного адипонектина связывают с нарушением экспрессии рецепторов адипонектина (AdipoR1, AdipoR2) и прежде всего

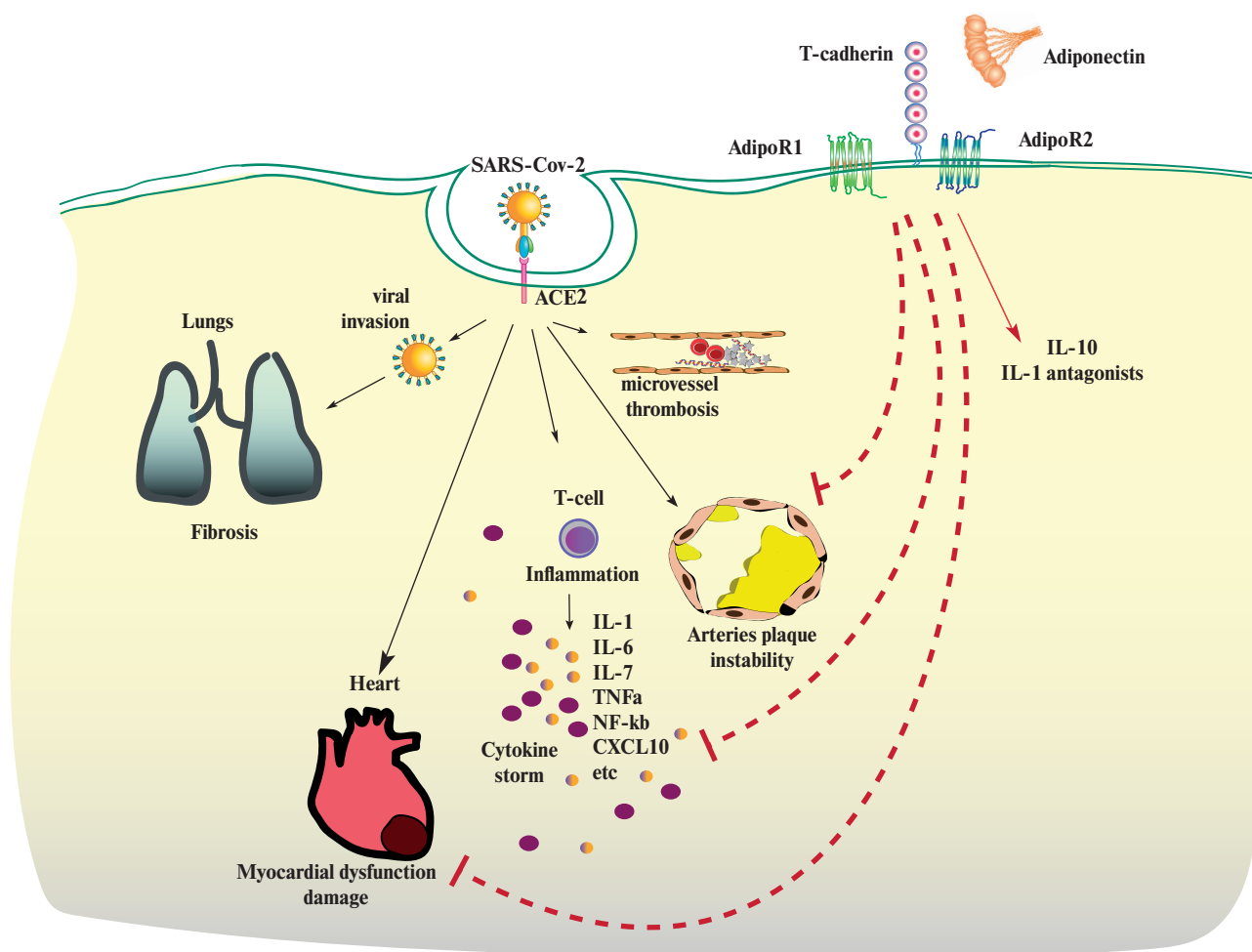


Рис. 2 Повреждение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 — ключевые участники патогенеза и механизмы развития (Рубина К. А., Семина Е. В., 2021).

Примечание: ACE2 — АПФ2, Т-кадгерин — T-cadherin, AdipoR1/2 — рецептор адипонектина 1/2, CXCL10 — C-X-C мотив хемокиновых лигандов 10.

Используя трансмембранный АПФ2 (ACE2) рецептор, SARS-Cov-2 способен проникать в различные клетки хозяина, включая альвеолоциты II типа легких, макрофаги, эндотелиальные клетки, перициты и кардиомиоциты, что приводит к развитию воспаления и полиорганной недостаточности. В частности, поражение эндотелиальных клеток вызывает дисфункцию эндотелия, дестабилизирует атеросклеротические бляшки и приводит к развитию острого коронарного синдрома. Повреждение дыхательных путей проявляется в прогрессировании системного воспаления и гиперактивации иммунных клеток, результатом которой является “цитокиновый шторм”. Рецепторы адипонектина — AdipoR1/2 и Т-кадгерин, реализуя сигнальные эффекты в эндотелии, могут оказывать протективные эффекты в сердце и сосудах за счет выброса противовоспалительного IL-10, антагонистов IL-1, а также подавлять гиперпродукцию цитокинов, снижая токсические эффекты в сердце и в сосудах.

Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

с Т-кадгерином. Поскольку изменение содержания адипонектина в крови ассоциировано с различными сердечно-сосудистыми и легочными патологиями, а также с воспалительными заболеваниями, нарушение продукции адипонектина или экспрессии/функционирования его рецепторов может способствовать негативному течению коронавирусной инфекции.

Помимо того, что Т-кадгерин является рецептором ЛНП и адипонектина, он способен опосредовать слабую Ca^{2+} -зависимую гомофильную адгезию клеток в суспензии. Т-кадгерин экспрессируется на клетках сосудов (в эндотелии, перицитах

и гладкомышечных клетках) и является молекулой, регулирующей процессы роста сосудов при физиологическом ангиогенезе [26], ревазуляризации тканей после повреждения и опухолевом неоангиогенезе [37]. Функция Т-кадгерина в сосудах обусловлена взаимодействием и гомофильным узнаванием между молекулами Т-кадгерина на мембранах контактирующих клеток [29]. Т-кадгерин функционирует как молекула негативного регулирования роста сосудов *in vivo* и *in vitro*, в основе эффектов Т-кадгерина лежит ингибирование начальных этапов ангиогенеза, обусловленное подавлением миграции эндотелиальных кле-

ток, инициации роста и ветвления капилляро-подобных структур [26].

Т-кадгерин — рецептор адипонектина, опосредующий защитную роль адипонектина при легочных и сердечно-сосудистых патологиях

В сосудистой стенке адипонектин обладает защитным антиатерогенным действием. Именно Т-кадгерин, а не два других рецептора адипонектина (AdipoR1 и AdipoR2), необходим для связывания адипонектина на поверхности кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток и обеспечения защитной функции адипонектина [33]. Адипонектин предотвращает формирование атеросклеротических поражений у мышей, дефицитных по гену *APOE*. В модельных экспериментах на нокаутных по Т-кадгерину мышцах было показано, что отсутствие Т-кадгерина приводит к развитию гипертрофии сердца и увеличению зоны инфаркта миокарда [38], а также тормозит реваскуляризацию ишемизированной конечности у этих мышей.

Т-кадгерин играет важную роль не только в патогенезе ССЗ, но и при легочных патологиях различного генеза. Т-кадгерин опосредует защитное противовоспалительное действие адипонектина, которое описано при ХОБЛ, астме, системных воспалительных реакциях, сепсисе, тяжелом ОРДС [39]. В большинстве исследований защитную функцию адипонектина связывают с подавлением продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, молекул адгезии эндотелиальных клеток ICAM-1 и VCAM-1, NF- κ B), и индукции противовоспалительных цитокинов IL-10 и антагонистов IL-1. При острой дыхательной недостаточности уровень содержания адипонектина в плазме крови пациентов напрямую коррелирует с системным уровнем противовоспалительного IL-10 и обратно коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов.

Протективное действие адипонектина, как правило, связывают именно с экспрессией Т-кадгерина и его способностью рекрутировать адипонектин из плазмы крови, тем самым фиксируя его на мембране клеток различных органов и тканей [33]. Результаты проведенного метаанализа показали наличие ассоциации между полиморфизмами в гене *CDH13* (Т-кадгерин) и изменением уровня циркулирующего адипонектина в плазме крови пациентов с ХОБЛ [40]. Известно, что полиморфизмы в гене Т-кадгерина могут изменять способность Т-кадгерина рекрутировать адипонектин из плазмы крови в органы и ткани, тем самым влияя на концентрацию циркулирующего в крови адипонекти-

на, что может отражаться на течении заболевания в острой и хронической фазе ХОБЛ [33].

Перечисленные данные указывают на участие Т-кадгерина в регуляции физиологического ответа клеток сосудов; нарушения в экспрессии или функционировании Т-кадгерина или связывания адипонектина с Т-кадгерином коррелируют с эндотелиальной дисфункцией и развитием легочных и сердечно-сосудистых патологий различного генеза. В этой связи второй перспективной мишенью для изучения механизмов развития легочной пневмонии, нарушений системы гемостаза, системного воспаления и осложнений, связанных с нарушением функционирования сердечно-сосудистой системы при COVID-19, является адипонектин и его рецептор Т-кадгерин (рисунок 2).

Заключение

Исследование общих механизмов развития патологических состояний при коронавирусной инфекции, таких как фиброз легких, лимфоцитопения, цитокиновый шторм, нарушение системы гемостаза являются актуальными и перспективными в связи с эпидемиологической обстановкой в мире и тяжестью течения заболевания. Фундаментальные исследования по изучению роли системы активаторов плазминогена и Т-кадгерина/адипонектина необходимы с точки зрения поиска новых диагностических и терапевтических мишеней COVID-19. Известно, что экспрессия Т-кадгерина необходима для обеспечения защитной функции эндотелия в сердечно-сосудистой системе, а изменение экспрессии Т-кадгерина и его лиганда адипонектина коррелирует с дисфункцией эндотелия и различными легочными патологиями. С другой стороны, активаторы плазминогена, урокиназа и ее рецептор uPAR, а также сам плазмин, могут способствовать инфицированию клеток вирусом за счет протеолиза S-белка и связывания его с АПФ2, и, тем самым, провоцировать развитие тромбозов легочных сосудов в результате истощения пула плазмина и накопления D-димеров фибрина. Ранняя диагностика с использованием данных по экспрессии Т-кадгерина, адипонектина, концентрации ХС ЛНП и белков-активаторов плазминогена в плазме крови может иметь важное значение для прогнозирования тяжелого течения и возможных осложнений в виде ОРДС и цитокинового шторма при COVID-19.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ № 20-04-60029).

Литература/References

- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529-39. doi:10.1007/s00281-017-0629-x.
- Guzik TG, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666-87. doi:10.1093/cvr/cvaa106.
- De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster V. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-34. doi:10.1038/nrmicro.2016.81.
- Medina-Enríquez M, Lopez-León S, Carlos-Escalante J, et al. ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2. *Cell Biosci.* 2020;10(148). doi:10.1186/s13578-020-00519-8.
- Hoffmann M, Kleine-Weber Y, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80. e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Bian H, Zheng ZH, We D, et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. *Medrxiv [Preprint]* 2020. Available from: doi:10.1101/2020.03.21.20040691.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Tang F, Quan Y, Xin ZT, et al. Lack of Peripheral Memory B Cell Responses in Recovered Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: A Six-Year Follow-Up Study. *J Immunol.* 2011;186(12):7264-8. doi:10.4049/jimmunol.0903490.
- Zhou J, Jin J, Patel E, et al. Interleukin-6 inhibits apoptosis of exocrine gland tissues under inflammatory conditions. *Cytokine.* 2015;76(2):244-52. doi:10.1016/j.cyt.2015.07.027.
- Nakajima W, Sharma K, Lee JY, et al. DNA damaging agent-induced apoptosis is regulated by MCL-1 phosphorylation and degradation mediated by the Noxa/MCL-1/CDK2 complex. *Oncotarget.* 2016;7(24):36353-65. doi:10.18632/oncotarget.9217.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell.* 2020;78(4):779-84.e5. doi:10.1016/j.molcel.2020.04.022.
- Raum D, Marcus D, Alpe CA, et al. Synthesis of human plasminogen by the liver. *Science.* 1980;208(4447):1036-7. doi:10.1126/science.6990488.
- Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(9):1449-59. doi:10.1002/jmv.25822.
- Williams FMK, Freydin M, Mangino M, et al. Clinical and molecular characterization of COVID-19 hospitalized patients. *medRxiv [Preprint]* 2020. doi:10.1101/2020.05.22.20108845.
- Schuliga M, Grainge C, Westall G, et al. The fibrogenic actions of the coagulant and plasminogen activation systems in pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018;97:108-17. doi:10.1016/j.biocel.2018.02.016.
- Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1065-75. doi:10.1152/physrev.00013.2020.
- Tkachuk V, Plekhanova O, Beloglazova I, Parfenova E. Role of multidomain structure of urokinase in regulation of growth and remodeling of vessels. *Ukr Biochem. J.* 2013;85(6):18-45. doi:10.15407/ubj85.06.018.
- Tkachuk VA, Parfyonova YeV, Plekhanova OS, et al. Fibrinolytics: from the thrombolysis to the processes of blood vessels growth and remodeling, neurogenesis, carcinogenesis and fibrosis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2019;91(9):4-9. (In Russ.) Ткачук В.А., Парфенова Е.В., Плеханова О.С. и др. Фибринолитики: от разрушения тромбов до процессов роста и ремоделирования сосудов, нейрогенеза, канцерогенеза и фиброза. *Терапевтический архив.* 2019;91(9):4-9. doi:10.26442/00403660.2019.09.000411.
- Semina EV, Rubina KA, Shmakova AA, et al. Downregulation of uPAR promotes urokinase translocation into the nucleus and epithelial to mesenchymal transition in neuroblastoma. *J Cell Physiol.* 2020;235(9):6268-86. doi:10.1002/jcp.29555.
- Klimovich PS, Semina EV. Mechanisms of Participation of the Urokinase Receptor in Directed Axonal Growth. *Molecular Biology.* 2020;54(1):103-13. (In Russ.) Климович П.С., Семина Е.В. Механизмы участия урокиназного рецептора в направленном росте аксонов. *Молекулярная биология.* 2020;54(1):103-13. doi:10.31857/S0026898420010097.
- Kulebyakina MA, Dyikanov DT, Rubtsov YP, et al. The components of the urokinase system have a reciprocal effect on the accumulation of anti-inflammatory regulatory and pro-inflammatory cytotoxic T-lymphocytes in the spleen. *Immunology.* 2018;329(1):38-43. (In Russ.) Кулебякина М.А., Дыйканов Д.Т., Рубцов Ю.П. и др. Компоненты урокиназной системы оказывают реципрокное влияние на накопление противовоспалительных регуляторных и провоспалительных цитотоксических Т-лимфоцитов в селезенке. *Иммунология.* 2018;39(1):38-43. doi:10.18821/0206-4952-2018-39-1-38-43.
- Swaigood CM, French EL, Noga C, et al. The development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice deficient for components of the fibrinolytic system. *Am J Pathol.* 2000;157(1):177-87. doi:10.1016/S0002-9440(10)64529-4.
- Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2020;24(1):187. doi:10.1186/s13054-020-02897-4.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Rubina KA, Kalinina NI, Parfenova EV, Tkachuk VA. T-cadherin as a receptor involved in the regulation of angiogenesis and remodeling of blood vessels. *Biologicheskie Membrany.* 2007;24(1):65-72. (In Russ.) Рубина К.А., Калинина Н.И., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Т-кадгерин как рецептор, участвующий в регуляции ангиогенеза и ремоделировании кровеносных сосудов. *Биологические мембраны.* 2007;24(1):65-72.
- Liu J, Ren Y, Kang L, et al. Oxidized low-density lipoprotein increases the proliferation and migration of human coronary artery smooth muscle cells through the upregulation of osteopontin. *Int J Mol Med.* 2014;33:1341-7. doi:10.3892/ijmm.2014.1681.
- Rubina K, Talovskaya E, Cherenkov V, et al. LDL induces intracellular signalling and cell migration via atypical LDL-binding protein T-cadherin. *Mol Cell Biochem.* 2005;273(1-2):33-41. doi:10.1007/s11010-005-0250-5.

29. Rubina KA, Tkachuk VA. Molecular and cellular mechanisms of physiological and tumor growth of blood vessels. Russian Journal of Physiology im. I. M. Sechenova. 2017;2017(2):121-37. (In Russ.) Рубина К.А., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы физиологического и опухолевого роста кровеносных сосудов. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2017;103(2):121-37.
30. Frismantien A, Pfaff D, Frachet A, et al. Regulation of contractile signaling and matrix remodeling by T-cadherin in vascular smooth muscle cells: constitutive and insulin-dependent effects. Cell Signal. 2014;26(9):1897-908. doi:10.1016/j.cellsig.2014.05.001.
31. Philippova M, Suter Y, Toggweiler S, et al. T-cadherin is present on endothelial microparticles and is elevated in plasma in early atherosclerosis. Eur Heart J. 2011;32(6):760-71. doi:10.1093/eurheartj/ehq206.
32. Semina EV, Rubina KA, Sysoeva VY, et al. Novel mechanism regulating endothelial permeability via T-cadherin-dependent VE-cadherin phosphorylation and clathrin-mediated endocytosis. Mol Cell Biochem. 2014;387(1-2):39-53. doi:10.1007/s11010-013-1867-4.
33. Rubina KA, Semina EV, Balatskaya MN, et al. Mechanisms of regulation of directed growth of nerves and blood vessels by components of the fibrinolytic system and GPI-anchored navigation receptors. Russian Journal of Physiology im. I. M. Sechenova. 2018;104(9):1001-26. (In Russ.) Рубина К.А., Семина Е.В., Балацкая М.Н. и др. Механизмы регуляции направленного роста нервов и сосудов компонентами фибринолитической системы и GPI-заякоренными навигационными рецепторами. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2018;104(9):1001-26. doi:10.7868/S0869813918090010.
34. Balatskaya M, Sharonov G, Baglay A, et al. One receptor, two ligands, different responses: T-cadherin as a receptor for low density lipoprotein and adiponectin. FEBS J. 2017;284:153. doi:10.1111/febs.14174.
35. Min X, Lemon B, Tang J, et al. Crystal structure of a single-chain trimer of human adiponectin globular domain. FEBS Lett. 2012;586(6):912-7. doi:10.1016/j.febslet.2012.02.024.
36. Choi H, Doss H, Kim K. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. Int J Mol Sci. 2020;21(4):1219. doi:10.3390/ijms21041219.
37. Rubina KA, Sysoeva VYu, Semina EV, et al. Features of T-cadherin expression in keratinocytes and vessels of epithelial skin tumors. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2013;2013(1):9-14. (In Russ.) Рубина К.А., Сысоева В.Ю., Семина Е.В. и др. Особенности экспрессии Т-кадгерина в кератиноцитах и сосудах эпителиальных опухолей кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013;2013(1):9-14.
38. Clark L, Taylor C, Zahradka P. Exploring the Cardio-metabolic Relevance of T-cadherin: A Pleiotropic Adiponectin Receptor. Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. 2017;17(3):200-6. doi:10.2174/1871530317666170818120224.
39. Nigro E, Matteis M, Roviezzo F, et al. Role of adiponectin in sphingosine-1-phosphate induced airway hyperresponsiveness and inflammation. Pharmacol Res. 2016;103:114-22. doi:10.1016/j.phrs.2015.10.004.
40. Zhong YH, Peng H, Cheng HZ, Wang P. Quantitative assessment of the diagnostic role of CDH13 promoter methylation in lung cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(3):1139-43. doi:10.7314/apjcp.2015.16.3.1139.