

РОЛЬ ПРОТЕИНАЗ И АЛЬФА-1-ПРОТЕИНАЗНОГО ИНГИБИТОРА В РАЗВИТИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ SARS-COV-2-ПНЕВМОНИИ У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© О.Е. Акбашева, Д.А. Дьяков*, Л.В. Спирина, В.Н. Масунов, Е.Д. Меркулов

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

ОБОСНОВАНИЕ. SARS-CoV-2-пневмония у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) ассоциирована с тяжелым течением и высокой летальностью. Роль α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) в регуляции протеолитической активности при COVID-19 у этой категории лиц остается недостаточно изученной.

ЦЕЛЬ. Оценить активность α 1-ПИ, эластазо- (ЭПП) и трипсиноподобных протеиназ (ТПП) в плазме крови у пациентов с СД2, заболевших COVID-19, и разработать прогностическую модель риска дыхательной недостаточности (ДН).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено проспективное обсервационное исследование с участием 172 человек, разделенных на 4 группы: пациенты с SARS-CoV-2-пневмонией без СД2 (n=70), пациенты с СД2 без инфекции (n=32), пациенты с СД2 и пневмонией (n=15) и практически здоровые лица (n=30). Определяли активность α 1-ПИ, ЭПП, ТПП, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), концентрацию протеиназо-активируемый рецептор 4 типа (PAR-4), С-реактивного белка, глюкозы, С-пептида и тиобарбитуровой кислоты (ТБК)-активных продуктов. Использовали непараметрические методы, корреляционный анализ Спирмена и бинарную логистическую регрессию.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов без СД2 при тяжелой пневмонии выявлен дефицитный тип ответа: активность α 1-ПИ снижена на 21% (медиана 23,7 ИЕ/мл [15,1; 33,2] против 30,0 в контроле; $p=0,008$) на фоне умеренного роста ЭПП и ТПП. У пациентов с СД2 и COVID-19 — профицитный тип: активность α 1-ПИ повышена на 41% (42,4 ИЕ/мл [31,8; 53,4]; $p=0,023$) при выраженной активации ТПП (в 10,9 раза; $p<0,001$), ЭПП (в 4,3 раза; $p<0,001$), АПФ (в 2,7 раза) и PAR-4. При прогрессировании ДН содержание PAR-4 снижалось, особенно у пациентов с СД2 (до 0,8 нг/мл при ДН III степени против 6,8 при ее отсутствии; $p=0,010$). Бинарная логистическая регрессия показала: снижение α 1-ПИ у лиц без СД2 повышает риск пневмонии (OR=0,920; 95% ДИ 1,011–1,056; $p=0,003$), тогда как ее повышение у пациентов с СД2 также ассоциировано с увеличением риска (OR=1,033; 95% ДИ 0,849–0,997; $p=0,040$). Разработана прогностическая модель ДН (AUC=0,88), включающая активность ЭПП, ТПП, наличие СД2 и степень тяжести инфекции. Активность α 1-ПИ в модель не вошла ($p>0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с СД2 при COVID-19 наблюдается более выраженная активация протеиназ и двойственная реакция α 1-ПИ, что свидетельствует о неэффективности противовоспалительного ответа. Снижение PAR-4 коррелирует с тяжестью ДН. Прогностическая модель позволяет стратифицировать риск ДН у пациентов с СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дыхательная недостаточность; протеолиз; протеиназо-активируемый рецептор 4 типа; логистическая регрессия; COVID-19.

ROLE OF PROTEASES AND ALPHA-1-PROTEINASE INHIBITOR IN THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY FAILURE IN SARS-COV-2 PNEUMONIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

© Olga E. Akbasheva, Denis A. Dyakov*, Ludmila V. Spirina, Vladimir N. Masunov, Evgeniy D. Merkulov

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

BACKGROUND: SARS-CoV-2 pneumonia in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is linked to severe disease and high mortality. The role of alpha-1 protease inhibitor (α 1-PI) in regulating proteolytic activity in this population during COVID-19 remains poorly understood.

AIM: To evaluate the activity of alpha-1 protease inhibitor (α 1-PI), elastase-like proteases (ELP), and trypsin-like proteases (TLP) in the plasma of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) infected with SARS-CoV-2, and to develop a prognostic model for the risk of respiratory failure (RF).

MATERIALS AND METHODS: A prospective observational study included 172 participants divided into four groups: SARS-CoV-2 pneumonia without T2DM (n=70), T2DM without infection (n=32), T2DM with pneumonia (n=15), and healthy controls (n=30). Plasma levels of α 1-PI, elastase- and trypsin-like proteases (ELP, TLP), ACE, PAR-4, CRP, glucose, C-peptide, and TBARS were measured. Data were analyzed using non-parametric tests, Spearman's correlation, and binary logistic regression.

RESULTS: In patients without T2DM and severe pneumonia, α 1-PI activity was reduced by 21% (23.7 IU/mL [15.1; 33.2] vs. 30.0 in controls; $p=0.008$), with moderate increases in ELP and TLP. In contrast, T2DM patients with COVID-19 showed a 41% rise in α 1-PI (42.4 IU/mL [31.8; 53.4]; $p=0.023$) alongside marked activation of TLP (10.9-fold; $p<0.001$), ELP (4.3-fold; $p<0.001$), and PAR-4.



ACE (2.7-fold), and PAR-4. PAR-4 declined with worsening respiratory failure (RF), especially in T2DM (0.8 ng/mL in RF grade III vs. 6.8 without RF; $p=0.010$). Logistic regression showed that lower $\alpha 1$ -PI increased pneumonia risk in non-T2DM individuals (OR=0.092; 95% CI 1.011–1.056; $p=0.003$), while higher $\alpha 1$ -PI raised risk in T2DM (OR=1.033; 95% CI 0.849–0.997; $p=0.040$). A prognostic RF model (AUC=0.88) included ELP, TLP, T2DM status, and infection severity; $\alpha 1$ -PI was excluded ($p>0.05$).

CONCLUSION: In patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and COVID-19, a more pronounced protease activation and a dual response of $\alpha 1$ -protease inhibitor ($\alpha 1$ -PI) are observed, indicating an ineffective anti-inflammatory response. Decreased PAR-4 levels correlate with the severity of respiratory failure (RF). The prognostic model enables risk stratification for RF in T2DM patients.

KEYWORDS: *respiratory failure; proteolysis; protease-activated receptor 4; logistic regression; COVID-19.*

ОБОСНОВАНИЕ

Сочетание SARS-CoV-2-пневмонии и сахарного диабета 2 типа (СД2) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины, обусловленную высокой заболеваемостью, тяжелым течением инфекции и значительным социально-экономическим бременем. По статистике ВОЗ, более 537 млн человек в мире страдают СД, а его распространенность продолжает расти, достигая 11,3% среди взрослого населения. В России, по данным Национального регистра на 2024 год, число пациентов с СД2 превышает 5,5 млн, при этом до 30% случаев остаются недиагностированными [1].

SARS-CoV-2-инфекция у пациентов с СД2 ассоциирована с 2–3-кратным увеличением риска госпитализации, развития дыхательной недостаточности (ДН) и летальности по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [3, 4]. В исследовании ISARIC4C, включавшем более 60 000 пациентов, наличие СД2 было независимым фактором риска смерти при коронавирусной инфекции (OR=1,31; 95% ДИ 1,26–1,36) [5]. Это связано с хроническим воспалением, инсулинорезистентностью, эндотелиальной дисфункцией и нарушением иммунного ответа, создающими «праймированный фон» для тяжелого течения инфекционных заболеваний [6, 7]. С учетом того, что COVID-19 может стать рецидивирующим сезонным заболеванием [8], поиск диагностических показателей риска инфицирования и развития тяжелых форм коронавирусной инфекции остается актуальной проблемой медицины.

Одним из ключевых механизмов повреждения легочной ткани при пневмонии является дисбаланс протеиназно-ингибиторной активности, в котором центральное место занимает $\alpha 1$ протеиназный ингибитор ($\alpha 1$ -ПИ) — основной эндогенный регулятор нейтрофильных протеиназ, включая эластазу и трипсин [2, 9]. При бактериальной пневмонии на фоне СД2 наблюдается дефицитный тип реагирования $\alpha 1$ -ПИ, обусловленный его потреблением и/или инактивацией активного центра при окислительной и гликозильной модификации [10]. Однако при SARS-CoV-2-пневмонии картина может быть иной: массивная активация нейтрофилов и «цитокиновый шторм» могут стимулировать компенсаторное повышение синтеза $\alpha 1$ -ПИ как белка острой фазы [11].

Несмотря на растущее число исследований, пробелы в знаниях сохраняются. Большинство работ посвящены анализу $\alpha 1$ -ПИ при пневмонии или СД2, тогда как комплексное изучение его роли при коморбидном течении SARS-CoV-2-пневмонии и СД2 проведено недостаточно. Отсутствуют критерии, позволяющие прогно-

зировать риск тяжелого течения на основе показателей протеолиза, воспаления и метаболического статуса. Кроме того, существующие исследования ограничены небольшими выборками, неоднородными критериями оценки и недостаточным учетом взаимосвязи $\alpha 1$ -ПИ с маркерами окислительного стресса и углеводного обмена [6].

Таким образом, актуальность исследования обусловлена высокой клинической значимостью СД2 как коморбидной патологии при COVID-19 и необходимостью поиска новых биомаркеров и прогностических моделей. Научная новизна заключается в комплексной оценке роли активности $\alpha 1$ -ПИ, эластазо- и трипсиноподобных протеиназ и разработке математической модели прогнозирования риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с СД2, что позволит расширить понимание патогенеза и улучшить стратификацию пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить активность $\alpha 1$ -ПИ, эластазо- и трипсиноподобных протеиназ в плазме крови лиц с СД2, заболевших COVID-19, и разработать математическую модель прогнозирования риска развития дыхательной недостаточности при SARS-CoV-2-индуцированной пневмонии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование выполнено на базе кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, центральной научно-исследовательской лаборатории и госпитальными клиниками ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск) в период с октября 2018 г. по декабрь 2024 г.

Время исследования. Исследование проведено в период с октября 2018 г. по декабрь 2024 г.

Исследуемые популяции

Проспективное обсервационное одноцентровое исследование. Сравнение проведено между клиническими группами и практически здоровыми лицами.

Основную группу составили 15 пациентов с СД2, заболевших COVID-19 (поражение легочной ткани >50% по данным компьютерной томографии при поступлении): 8 мужчин и 7 женщин в возрасте 61 ± 7 лет. Течение заболевания было среднетяжелым у 11 человек и тяжелым у 4. Длительность СД2 составила $7,0 \pm 2,5$ года. Дыхательная недостаточность (ДН): I степени —

у 27% обследуемых, II степени — у 20%, III степени — у 20% пациентов. В зависимости от сопутствующих заболеваний, пациенты получали препараты на постоянной основе: гипотензивные (β 2-блокаторы, ингибиторы АПФ), дезагрегантные препараты, ингибиторы X фактора свертывания, сахаропонижающие препараты, статины. Инсулинотерапию получали 13 человек. Летальный исход составил 13%.

Группу сравнения 1 составили 70 пациентов с SARS-CoV-2-индуцированной пневмонией без СД2 (35 мужчин и 35 женщин) в возрасте $62,0 \pm 8,0$ года, из них у 55 человек течение было среднетяжелым, у 15 — тяжелым. ДН I степени выявлена у 24% обследуемых, II степени — у 11%, III степени — у 14% пациентов. Летальный исход составил 10%.

Группу сравнения 2 составили 32 пациента с СД2 (12 мужчин и 20 женщин) в возрасте $50,0 \pm 5,5$ года. Длительность заболевания составила 7 ± 2 года. Пациенты получали препараты на постоянной основе: гипотензивные (β 2-блокаторы, ингибиторы АПФ), дезагрегантные препараты, сахаропонижающие препараты, статины. Инсулинотерапию получал 21 человек.

Группа контроля включала 30 практически здоровых лиц (15 мужчин и 15 женщин) в возрасте $34,5 \pm 1,5$ года, проходивших профосмотр, и была сформирована в 2018 году.

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, подтвержденный диагноз SARS-CoV-2-пневмонии (клинические данные, полимеразная цепная реакция (ПЦР), компьютерная томография (КТ)), для группы сравнения 2 — наличие СД2 по критериям ВОЗ.

Критерии исключения: онкология, ВИЧ, аутоиммунные заболевания, беременность, психические расстройства, активные сопутствующие инфекции, курение, прием иммуносупрессантов или глюкокортикостероидов >10 мг преднизолона в эквивалентах.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции — непрерывный (сплошной) отбор с последующим распределением в группы по критериям включения. В 2018 г. набрана исследуемая группа с СД2; в 2019–2023 гг. — группы с SARS-CoV-2-пневмонией и в сочетании с СД2.

Выборка сформирована путем последовательного включения пациентов, соответствующих установленным критериям включения и не имеющих признаков исключения, на основании установленного диагноза (SARS-CoV-2-пневмония, СД2), в период с февраля 2018 г. по март 2023 г. Исследование проводилось в ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск). Все пациенты, поступавшие в профильные клинические подразделения с соответствующей нозологией и удовлетворяющие критериям отбора, были приглашены к участию в исследовании.

Диагноз внебольничной пневмонии устанавливался при наличии клинической симптоматики — лихорадки, кашля, одышки, ослабления дыхания и влажных хрипов при аускультации — в сочетании с рентгенологическими или КТ признаками инфильтрации легочной ткани, а также лабораторными признаками воспаления: повышением С-реактивного белка, лейкоцитозом или ускорением СОЭ, при отсутствии госпитального анамнеза за послед-

ние 48 часов. SARS-CoV-2-пневмония диагностировалась при положительном результате ПЦР-теста на РНК вируса, характерных клинических проявлениях (сухой кашель, лихорадка, одышка, потеря обоняния) и типичных изменениях на КТ органов грудной клетки, таких как билатеральные очаги «матового стекла» по периферии легких. Степень ДН оценивалась по пульсоксиметрии: I степень — SpO_2 93–95%, II степень — SpO_2 90–93%, III степень — $\text{SpO}_2 < 90\%$. Диагноз СД2 был ранее верифицирован и задокументирован в истории болезни; на момент включения в исследование пациенты принимали сахароснижающие препараты.

Таким образом, использован принцип сплошного (конвенционального) отбора — все подходящие пациенты из доступной популяции были включены в исследование в порядке их поступления в стационар, без применения случайной выборки или парного подбора. Группа практически здоровых лиц также сформирована сплошным отбором среди добровольцев, прошедших медицинское обследование и соответствующих критериям включения.

Данный подход позволил сформировать выборку, соответствующую условиям и задачам проведенного исследования, однако стоит ограничивать обобщаемость результатов на более широкие популяции из-за одноцентрового дизайна и возможного влияния региональных, социально-экономических и организационных факторов. Также стоит учитывать различия в возрасте между контрольной и клиническими группами. Контрольная группа была моложе пациентов клинических групп, что потенциально могло повлиять на выявленные различия исследуемых показателей.

Дизайн исследования

Одноцентровое, проспективное, наблюдательное, однократное, сравнительное, нерандомизированное, немаскированное исследование с несколькими группами.

Описание медицинского вмешательства

Кровь брали из локтевой вены; плазму и сыворотку получали центрифугированием. Сыворотка использовалась для определения концентрации глюкозы, С-пептида и СРБ в день взятия крови. Плазма крови замораживалась при температуре -80°C в аликвотах и хранилась до момента анализа. Все образцы подвергались однократному размораживанию непосредственно перед определением активности $\alpha 1$ -ПИ, трипсино- и эластазоподобных протеиназ (ТПП и ЭПП), ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), концентрации протеиназо-активируемого рецептора 4 типа (PAR-4), ТБК-АП (тиобарбитуровой кислоты — активные продукты). Все обследуемые подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Методы

Методы исследования включали спектрофотометрические, энзиматические, иммуноферментные и флуориметрические методы.

Активность $\alpha 1$ -ПИ определяли с использованием субстрата БАЭЭ (N-бензоил-DL-аргинин-этиловый эфир) и трипсина (Sigma-Aldrich, США). Результат выражали в международных единицах (ИЕ/мл).

Активность ЭПП и ТПП определяли с применением субстратов БАНЭ (N-бензоил-L-аргинин-нитроанилид) и БАЭЭ соответственно (Sigma-Aldrich, США). Измерения проводились на спектрофотометре Unico 2800 (США) при длине волны 410 нм.

Активность АПФ определяли по скорости гидролиза синтетического субстрата фурилакрилоилфенилаланил-глицилглицина (ФАПГГ) (Sigma-Aldrich, США).

Концентрация PAR-4 определялась методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов фирмы Cloud-Clone Corp. (США).

Концентрация ТБК-АП определялась колориметрически по взаимодействию малонового диальдегида с тиобарбитуровой кислотой.

Биохимические показатели: концентрации С-реактивного белка (СРБ), глюкозы и С-пептида определяли на биохимическом анализаторе FURUNO CA-270 (Япония) с использованием диагностических наборов фирмы АО «Диакон-ДС» (Россия).

Статистический анализ

Данные представлены в виде медианы и квартилей: Me [Q1; Q3]. Сравнение между группами проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Корреляционный анализ выполняли с применением коэффициента

ранговой корреляции Спирмена. Расчет функции бинарной логистической регрессии проводили для прогнозирования риска тяжелого течения. Порог статистической значимости $p < 0,05$. Анализ выполнялся в пакете IBM SPSS Statistics 26.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение № 8785 от 27.09.2018, заключение № 8785/1 от 12.04.2024), все участники дали информированное письменное согласие. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы, в которые были включены пациенты с СД2, были однородны по перечню сопутствующих патологий, за исключением ишемической болезни сердца (ИБС), которая в большей степени характерна для пациентов с СД2 и SARS-CoV-2-пневмонией (табл. 1). В группе пациентов без СД2, заболевших COVID-19, отсутствовала ретинопатия, а частота заболеваний сердечно-сосудистой, пищеварительной систем и почек была значимо ниже по сравнению с другими группами.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Сопутствующая патология	СД2 n=32	COVID-19 n=70	СД2 + COVID-19 n=15	p
Сахарный диабет 2 типа	100%	0	100%	$\chi^2=29,7$ $p=0,00$
Гипертоническая болезнь	34%	14%	53%	$\chi^2=5,23$ $p=0,02$
Ишемическая болезнь сердца	6%	26%	53%	$\chi^2=6,67$ $p=0,01$
Хроническая сердечная недостаточность	31%	14%	33%	$\chi^2=0,96$ $p=0,33$
Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания	6%	1%	33%	$\chi^2=2,22$ $p=0,14$
Дислипидемия	31%	6%	33%	$\chi^2=3,5$ $p=0,06$
Язвенная болезнь	19%	6%	13%	$\chi^2=0,0$ $p=1,0$
Хронический холецистит	9%	9%	13%	$\chi^2=0,0$ $p=1,0$
Хронический пиелонефрит	13%	0	0	$\chi^2=5,0$ $p=0,03$
Хроническая почечная болезнь	25%	3%	60%	$\chi^2=0,95$ $p=0,33$
Нефропатия	31%	3%	73%	$\chi^2=8,89$ $p=0,003$
Ретинопатия	38%	0	40%	$\chi^2=8,69$ $p=0,003$

Примечание. СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 2. Активность α 1-протеиназного ингибитора, трипсиноподобных протеиназ и эластазоподобных протеиназ плазмы крови при сахарном диабете 2 типа, SARS-CoV-2-пневмонии и сочетании патологий (Ме [Q₁; Q₃])

Группы	α 1-ПИ, ИЕ/мл	ТПП, нмоль БАЭЭ/мин*мл	ЭПП, нмоль БАНЭ/мин*мл)
Практически здоровые лица, n=30	30,0 [24,6; 37,2]	63,2 [44,9; 68,8]	68,4 [50,3; 90,3]
СД2 + SARS-CoV-2-пневмония, n=15	42,4 ^{##\$} [31,8; 53,4]	692,7 ^{##\$} [204,8; 1105,7]	291,4 ^{##} [225,2; 293,5]
SARS-CoV-2-пневмония, n=70	23,7 ^{**} [15,1; 33,2]	322,1 ^{**} [257,1; 471,2]	300,3 ^{**} [242,9; 360,4]
СД2, n=32	37,2 [*] [28,8; 42,4]	142,3 [*] [79,3; 167,1]	69,0 [41,0; 100,1]

Примечание. * — статистически значимое отличие по сравнению с контролем; # — по сравнению с СД2; \$ — по сравнению с SARS-CoV-2-пневмонией. α 1-ПИ — α 1-протеиназный ингибитор; ТПП — трипсиноподобные протеиназы; ЭПП — эластазоподобные протеиназы; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 3. Концентрация глюкозы, С-пептида, тиобарбитуровой кислоты-активных продуктов, индекс НОМА у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне SARS-CoV-2-пневмонии, Ме [Q₁; Q₃]

Показатель, референтные значения	SARS-CoV-2 пневмония n=70	СД2 + SARS-CoV-2 пневмония n=15	P
Глюкоза, 3,5–6,1 ммоль/л	6,6 [5,35; 7,35]	8,2 [6,0; 8,4]	0,03
С-пептид, 260–1730 пмоль/л	425,6 [121,2; 426,1]	161,7 [92,5; 165,2]	0,03
НОМА, <2,7	3,34 [0,46; 4,6]	4,21 [0,84; 6,9]	0,03
ТБК-АП, <3 мкмоль/мл	9,6 [3,21; 14,8]	9,9 [4,81; 15,63]	0,04

Примечание. НОМА — индекс инсулинорезистентности (The Homeostatic Model Assessment); СД2 — сахарный диабет 2 типа; ТБК-АП — тиобарбитуровой кислоты активные продукты.

Результаты определения активности α 1-ПИ, ЭПП и ТПП плазмы крови лиц с СД2, SARS-CoV-2-индуцированной пневмонией и при сочетании патологий представлены в таблице 2.

У пациентов с СД2 инфицирование SARS-CoV-2 сопровождалось максимальным увеличением активности ТПП (в 10,9 раза) и α 1-ПИ (в 1,4 раза) относительно практически здоровых лиц. В отличие от больных СД2, у лиц без СД2 SARS-CoV-2-инфекция вызывает, напротив, снижение активности α 1-ПИ на фоне умеренной активации ТПП (в 5 раз). Активность ЭПП при COVID19 возрастает в одинаковой степени и не зависит от наличия СД2. Исходный уровень протеолиза у лиц с СД2 характеризовался повышенной активностью α 1-ПИ (в 1,2 раза) и ТПП (в 2,3 раза) на фоне нормальной активности ЭПП. В целом, более выраженное увеличение протеиназно-ингибиторной активности у пациентов с СД2 на фоне коронавирусной инфекции, вероятно, связано с исходно высоким уровнем протеолиза плазмы крови в условиях метаболических нарушений.

Для подтверждения этого провели оценку ключевых показателей углеводного обмена (глюкоза, С-пептид, индекс инсулинорезистентности НОМА) и содержания ТБК-АП как маркера окислительного стресса, принимающего участие в патогенезе СД2. Результаты представлены в таблице 3. Действительно, у пациентов с СД2, заболев-

ших COVID-19, наблюдался более высокий уровень глюкозы, снижение С-пептида, повышение индекса НОМА и увеличение содержания ТБК-АП по сравнению с пациентами без СД2. У пациентов с СД2 уровень глюкозы был выше и составил 8,2 [6,0; 8,4] ммоль/л, а содержание ТБК-АП — ниже и было равно 9,9 [4,81; 15,63] мкмоль/мл по сравнению с лицами, заболевшими COVID19 ($p < 0,05$).

Обнаружены отрицательные коэффициенты корреляции активности α 1-ПИ и ТПП с концентрацией С-пептида, которые составили соответственно $-0,75$ ($p = 0,025$) и $-0,57$ ($p = 0,03$). Кроме того, активность α 1-ПИ обратно пропорционально коррелировала с концентрацией ТБК-активных продуктов ($r = -0,76$; $p = 0,023$).

Для оценки вклада изучаемых показателей в риск развития пневмонии при COVID-19 у пациентов с СД2 и у лиц без СД2 была проведена бинарная логистическая регрессия. У лиц с СД2 и SARS-CoV-2-пневмонией в уравнение регрессии вошли активность α 1-ПИ, ТПП и ЭПП, а у лиц без СД2 — только α 1-ПИ и ЭПП (табл. 4).

Уравнение логистической регрессии у лиц без СД2 при SARS-CoV-2-пневмонии имеет вид (1):

$$Y = 4,23 - 0,08 \cdot \alpha 1\text{-ПИ} + 0,004 \cdot \text{ЭПП} \quad (1)$$

Согласно математической модели, снижение активности α 1-ПИ на 1 ИЕ/мл повышает риск развития

SARS-CoV-2-пневмонии у лиц без СД2 на 8%, с учетом того, что активность α 1-ПИ снижается на 6,32 ИЕ/мл (табл. 2), риск увеличивается на 50,6%. Увеличение активности ЭПП на 1 нмоль БАНЭ/мин·мл увеличивает риск пневмонии на 0,4%, а с учетом изменения ЭПП на 231,9 нмоль БАНЭ/мин·мл (табл. 2) риск возрастает на 93%.

Функция логистической регрессии при СД2 + SARS-CoV-2-пневмонии имеет вид (2):

$$Y = -4,567 + 0,032 \cdot \alpha 1\text{-ПИ} + 0,0004 \cdot \text{ТПП} + 0,002 \cdot \text{ЭПП} \quad (2)$$

Согласно полученным данным, у лиц с СД2 увеличение активности α 1-ПИ, наряду с возрастанием активности

ЭПП и ТПП, увеличивает риск развития SARS-CoV-2-пневмонии на 40%, 25% и 44,6% соответственно (расчеты произведены с учетом коэффициентов в уравнении и данных в табл. 2).

Обобщая представленные выше данные, можно заключить, что как снижение (у лиц без СД2), так и увеличение (у лиц с СД2) активности α 1-ПИ являются патологическими реакциями и ассоциированы с риском развития пневмонии при COVID-19. Увеличение активности α 1-ПИ связано с активацией ТПП и ЭПП, а снижение — с активацией ЭПП.

В таблице 5 представлены результаты определения протеиназно-ингибиторной активности в зависимости от степени ДН при коронавирусной инфекции.

Таблица 4. Показатели логистической регрессии при сахарном диабете 2 типа на фоне SARS-CoV-2-пневмонии и группы сравнения

Показатель	Группа сравнения: SARS-CoV-2-пневмония				
	B	Среднекв. откл.	Wald	Exp(B)	p
Константа	4,23	0,5	73,9	-	<0,001
α 1-ПИ	-0,08	0,04	4,0	0,92	0,04
ТПП	-0,001	0,003	0,11	0,99	0,81
ЭПП	0,004	0,001	16,0	1,004	0,002
СД2 + SARS-CoV-2-пневмония					
Константа	-4,567	1,234	13,89	0,01	<0,001
α 1-ПИ	0,032	0,011	8,76	1,033	0,003
ТПП	0,0004	0,0001	16,78	1,0004	<0,001
ЭПП	0,002	0,001	12,45	1,002	<0,001

Примечание. α 1-ПИ — α 1-протеиназный ингибитор; ТПП — трипсиноподобные протеиназы; ЭПП — эластазоподобные протеиназы; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 5. Активность α 1-протеиназного ингибитора, трипсиноподобных протеиназ, эластазоподобных протеиназ плазмы крови при COVID-19 в зависимости от степени дыхательной недостаточности у лиц с сахарным диабетом 2 типа и группы сравнения (Me [Q₁; Q₃])

СД2 + SARS-CoV-2-пневмония					
Показатели	ДН: нет / I степень n=9		ДН II–III степени n=6		р
α ₁ -ПИ, ИЕ/мл	18,7* [10,2; 26,9]		40,1* [30,6; 79,9]		H=8,8, p=0,02
ЭПП, нмоль БАНЭ/мин*мл	309,9* [185,6; 569,8]		324,3* [204,8; 341,3]		H=5,9, p=0,04
ТПП, нмоль БАЭЭ/мин*мл	338,2* [273,3; 987,2]		696,31* [251,6; 885,7]		H=13,2, p=0,04
Группа сравнения: SARS-CoV-2-пневмония					
Показатели	ДН 0 степени n=35	ДН I степени n=17	ДН II степени n=8	ДН III степени n=10	р
α ₁ -ПИ	31,4 [20,3; 48,3]	48,9* [34,9; 63,9] p _{1–2} =0,32	48,8* [37,6; 59,9] p _{2–3} =0,04	43,9 [31,6; 55,6] p _{1–3} =0,04	H=9,8, p=0,03
ЭПП	256,6* [185,6; 382,2]	368,5* [249,1; 569,8]	256,6* [204,8; 341,3]	252,5* [235,4; 296,9]	H=2,9, p=0,4
ТПП	207,4* [72,3; 441,8]	672,9* [333,7; 887,2] p _{1–3} =0,036	559,6* [428,6; 875,7] p _{2–3} =0,039	514,6* [271,6; 621,1]	H=13,6, p=0,004

Примечание. H-критерий Краскела-Уолиса, U-критерий Манна-Уитни; * — p < 0,05 по сравнению с контролем. α 1-ПИ — α 1-протеиназный ингибитор; ТПП — трипсиноподобные протеиназы; ЭПП — эластазоподобные протеиназы; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ДН — дыхательная недостаточность.

Таблица 6. Активность ангиотензинпревращающего фермента и содержание протеиназо-активируемого рецептора 4 типа при COVID-19 в зависимости от степени дыхательной недостаточности у лиц с сахарным диабетом 2 типа и группы сравнения (Ме [Q₁; Q₃])

СД2 + SARS-CoV-2-пневмония			
Показатели	ДН отсутствует	ДН III степени	p
АПФ, мкмоль/(мин*л)	41,9* [22,0; 48,0]	32,2*# [29,9; 51,6]	0,03
PAR-4, нг/мл	6,8 [4,9; 8,3]	0,8# [0,3; 1,1]	0,01
Группа сравнения: SARS-CoV-2-пневмония			
АПФ, мкмоль/(мин*л)	33,0 [20,0; 35,0]	35,0 [29,9; 51,6]	0,35
PAR-4, нг/мл	0,25 [0,19; 0,3]	0,19# [0,18; 0,24] p ₂₋₃ = 0,048	0,05

Примечание. * — значимость отличий по сравнению с группой практически здоровых лиц; # — по сравнению с отсутствием ДН. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; PAR-4 — протеиназо-активируемый рецептор 4 типа; ДН — дыхательная недостаточность; СД2 — сахарный диабет 2 типа.

У пациентов с СД2 при отсутствии ДН или ДН I степени снижается активность α1-ПИ и повышается активность ЭПП и ТПП относительно контроля. По мере прогрессирования ДН увеличивается активность α1-ПИ и дополнительно возрастает активность ЭПП и ТПП. У пациентов без СД2 на ранних стадиях ДН увеличивается активность α1-ПИ, ТПП с последующим снижением (истощением) к III стадии ДН. Активность ЭПП была одинаково высокой независимо от наличия ДН, что указывает на устойчивую активацию нейтрофилов на всех этапах. В целом ДН у лиц с СД2 сопровождается тенденцией к дисбалансу протеиназно-ингибиторной активности: снижением активности α1-ПИ на ранних стадиях и увеличением активности ТПП и ЭПП.

Особенностью протеолиза у пациентов с СД2 при SARS-CoV-2-пневмонии является более выраженное изменение активности АПФ и концентрации PAR-4 в плазме крови по сравнению с пациентами без СД2 (табл. 6). При СД2 активность АПФ возрастает в 2,7 раза (контроль 15,7 [8,94; 19,06] мкмоль/(мин*л)), а по мере прогрессирования ДН снижается на 23%. Концентрация PAR-4 в плазме крови пациентов с СД2 снижалась в 8,5 раза при III степени ДН по сравнению с пациентами, у которых ДН не развивалась. В группе сравнения также концентрация PAR-4 снижалась (в 1,3 раза), но в меньшей степени, чем у пациентов с СД2.

Полученные результаты подтверждают более выраженное нарушение протеиназно-ингибиторной активности в условиях развития ДН при SARS-CoV-2-пневмонии у лиц с СД2.

Для оценки вероятности (P) развития ДН у больных с SARS-CoV-2-пневмонией с помощью регрессионной функции (H) было рассчитано уравнение (3):

$$P = 1/(1 + e^{-H}) \quad (3), \text{ где}$$

$$H = -3,370 + 0,003 \cdot \text{ЭПП} + 0,001 \cdot \text{ТПП} - 1,682 \cdot x_3 + 1,646 \cdot x_4 \quad (4)$$

x₃ — наличие СД2 = 1 (отсутствие = 0); x₄ — нетяжелое течение = 1, среднетяжелое = 3; тяжелое = 4.

При p ≤ 0,5 прогнозируют низкий риск развития ДН, при p > 0,5 — высокий риск развития ДН. Модель демонстрирует высокую прогностическую силу (AUC = 0,88).

Разработанная прогностическая модель подтверждает важность сочетания метаболического фона, тяжести инфекции и активности протеиназ для оценки риска дыхательной недостаточности, подчеркивая необходимость индивидуализированного подхода к ведению пациентов с СД2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют двойственную роль α1-ПИ в ответ на активацию протеиназ плазмы крови при коронавирусной инфекции. У пациентов с СД2 активность ингибитора увеличивается, а у пациентов без СД2, напротив, снижается. По данным литературы, несмотря на увеличение α1-ПИ, что традиционно рассматривается как защитная реакция, смертность от COVID-19 остается достаточно высокой [12]. Очевидно, что повышение активности α1-ПИ у пациентов с СД2 на фоне COVID-19 оказывается неэффективным в условиях хронического воспаления, метаболических нарушений и окислительного стресса (табл. 3). Это увеличение сопровождается максимальной (в 10,9 раз) активацией ТПП по сравнению с контролем (табл. 2) и повышением активности АПФ, что указывает на активацию гемостаза и развитие тромбовоспаления, характерных для коронавирусной инфекции [13].

Известно, что SARS-CoV-2 использует протеиназы человека, включая трипсиноподобные ферменты, для своей активации при расщеплении S-белка и проникновении в клетку через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [14]. Высокий уровень активности ТПП может быть связан с изменением протеолитического баланса, потенциально влияющего на процессы репликации вируса, а повышение активности α1-ПИ, вероятно, является запоздалой и/или недостаточной компенсаторной реакцией, не способной сдержать протеолитический каскад и цитокиновый шторм при COVID-19.

В то же время низкая концентрация $\alpha 1$ -ПИ при COVID-19 из-за генетического дефицита также сопровождается повышенной смертностью [10]. Снижение активности $\alpha 1$ -ПИ у пациентов без СД2 (табл. 2) может быть связано с потреблением ингибитора в условиях гиперпротеолиза и/или инактивацией под действием окислительного стресса, развитие которого подтверждается увеличением ТБК-АП (табл. 3). Последнее предположение подтверждается отрицательной корреляцией между активностью $\alpha 1$ ПИ и концентрацией ТБК-активных продуктов ($r=-0,76$; $p<0,05$). По данным литературы, окислительная модификация метионина в активном центре $\alpha 1$ -ПИ сопровождается потерей его ингибиторной активности [15], что приводит к неконтролируемому протеолизу и прогрессированию тканевого повреждения.

Двойственная роль $\alpha 1$ -ПИ подтверждена результатами логистической регрессии. И увеличение, и снижение активности $\alpha 1$ -ПИ сопровождаются повышением риска развития пневмонии (табл. 4, формулы 1, 2). Вероятно, реакция $\alpha 1$ -ПИ зависит от уровня активности протеиназ. Следует отметить, что снижение $\alpha 1$ -ПИ у пациентов без СД2 было ассоциировано с активацией ЭПП — маркера активации нейтрофилов при воспалении, тогда как при СД2 увеличение $\alpha 1$ -ПИ сопряжено с одновременным ростом активности ЭПП и, особенно, ТПП, что отражает паттерн реагирования протеиназно-ингибиторной активности, включающий не только воспаление, но и повышение коагуляции, цитокиновый шторм и вирусную инвазию. Данная двойственность подтверждается математическими моделями, которые демонстрируют, что как увеличение, так и снижение активности $\alpha 1$ -ПИ повышают риск развития пневмонии при COVID-19 (табл. 4). Полученные результаты обосновывают необходимость индивидуализированного подхода к оценке риска и терапии пациентов с коморбидными состояниями.

Одним из наиболее опасных осложнений коронавирусной инфекции является ДН, создающая предпосылки для развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), требующая перевода пациента в отделение интенсивной терапии и применения искусственной вентиляции легких. У пациентов с СД2 (табл. 5) при II–III степенях ДН прослеживается тенденция увеличения активности $\alpha 1$ -ПИ, ЭПП и ТПП по сравнению с группой без ДН или с ДН I степени, что может отражать компенсаторную активацию антипротеазной защиты в ответ на нарастающий протеолиз. Активность ЭПП оставалась стабильно высокой на всех стадиях ДН в обеих группах, что указывает на постоянную активацию нейтрофилов и устойчивое повреждение эластиновых структур легочной ткани независимо от метаболического фона.

У пациентов без СД2 (табл. 5) при I–II степенях ДН наблюдалось увеличение активности $\alpha 1$ -ПИ и ТПП по сравнению с группой без ДН, что может отражать компенсаторную активацию антипротеазной защиты в ответ на нарастающий протеолиз. При переходе к III степени ДН происходило снижение активности $\alpha 1$ -ПИ и ТПП, указывающее на истощение компенсаторных механизмов.

Развитие ДН у пациентов с СД2 и SARS-CoV-2-пневмонией сопровождается более выраженным истощением

компенсаторных механизмов. Ранее нами были опубликованы результаты исследования PAR4 и показателей протеолитической системы у пациентов с COVID-19 [16]. В отличие от указанной работы, настоящее исследование выполнено на другой выборке пациентов, характеризующейся иным профилем сочетанной патологии. Поэтому представленные в настоящей работе данные PAR4 являются самостоятельными результатами и позволяют оценить, что при прогрессировании ДН у пациентов с СД2 наблюдается наиболее значимое снижение концентрации PAR-4, тогда как у пациентов без СД2 это снижение менее выражено (табл. 6). PAR-4 играет важную роль в регуляции протеолитических процессов и воспалительного ответа [17], и его истощение может служить маркером дисрегуляции протеолиза, предшествующим развитию ОРДС и полиорганной недостаточности.

На основании полученных данных была разработана прогностическая модель, позволяющая оценить риск развития ДН у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией. Модель включала активность ТПП и ЭПП, наличие СД2 и степень тяжести заболевания, демонстрируя высокую прогностическую силу ($AUC=0,88$). Следует отметить, что в прогностической модели развития ДН активность $\alpha 1$ -ПИ была статистически незначимой и не была включена в уравнение регрессии. Это подчеркивает, что оценка протеолитической активности плазмы крови является более надежным инструментом прогноза, чем ориентация на активность ингибитора. В целом, полученные результаты демонстрируют важность комплексной оценки протеиназно-ингибиторного баланса, метаболического статуса и сопутствующей патологии для персонализированного прогноза течения COVID-19.

Таким образом, разработанные математические модели с высокой прогностической силой позволяют сформировать группу риска развития пневмонии и ДН при COVID-19, что открывает перспективы для раннего вмешательства и индивидуализации терапии при СД2. Применение подобных моделей в клинической практике может способствовать улучшению прогноза, снижению частоты осложнений коронавирусной инфекции и повышению эффективности лечения лиц с СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц с СД2 развитие SARS-CoV-2-пневмонии сопровождается более выраженным увеличением активности АПФ, ТПП и ЭПП, что связано с исходно высоким уровнем протеиназно-ингибиторной активности плазмы крови в условиях гипергликемии, инсулинорезистентности и окислительного стресса, по сравнению с пациентами без СД2.

Повышение активности $\alpha 1$ -ПИ при COVID-19 у лиц с СД2 и ее снижение у пациентов без СД2 сопровождаются активацией протеиназ, риском развития пневмонии и рассматриваются как неэффективный противовоспалительный ответ в условиях инфицирования SARS-CoV-2.

Разработаны математические модели оценки риска развития SARS-CoV-2-пневмонии и ДН при COVID-19 у лиц с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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

Участие авторов. Акбашева О.Е. — научная концепция, планирование исследования; Дьяков Д.А. — определение исследуемых

показателей в биологическом материале, проведение статистической обработки, анализ результатов, подготовка текста статьи; Спирина Л.В. — формирование групп, анализ данных и корректировка текста статьи; Масунов В.Н. — формирование групп больных, сбор клинико-анамнестической информации; Меркулов Е.Д. — организационное сопровождение методик. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — №10. — С. 4–13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: what has changed over the past decade? *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(10):4–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
2. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания // *Пульмонология*. — 2006. — №5. — С. 74–79. [Aver'yanov AV, Polivanova AE. Neytrofil'naya elastaza i bolezni organov dykhaniya. *Pul'monologiya*. 2006;(5):74–79. (In Russ.)]
3. Stockley RA. The multiple facets of alpha-1-antitrypsin. *Ann Transl Med*. 2015;3(10):130. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.25>
4. Zhao N, Di B, Xu LL. The NLRP3 inflammasome and COVID-19: Activation, pathogenesis and therapeutic strategies. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;61:2–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.06.002>
5. McElvaney OF, Fraughen DD, McElvaney OJ, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: current therapy and emerging targets. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(3):191–202. doi: <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2174973>
6. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — Т. 57. — № 6. — С. 52–56. [Ametov AS, Solov'eva OL. Oxidative stress in type 2 diabetes mellitus and methods for its correction. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(6):52–56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201157652-56>
7. Руслякова И.А., Шамсутдинова Э.З., Гайковская Л.Б. Связь фенотипов сепсиса с особенностями лечения пациентов с вирусной и бактериальной пневмонией // *Общая реаниматология*. — 2024. — Т. 20. — № 2. — С. 29–40. [Ruslyakova IA, Shamsutdinova EZ, Gaikovaya LB. Relationship Between Sepsis Phenotypes and Treatment Characteristics of Patients with Viral and Bacterial Pneumonia. *General Reanimatology*. 2024;20(2):29–40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-29-40>
8. Murray CJL, Piot P. The Potential Future of the COVID-19 Pandemic: Will SARS-CoV-2 Become a Recurrent Seasonal Infection? *JAMA*. 2021;325(13):1249–1250. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.2828>
9. Vandooren J, Itoh Y. Alpha-2-Macroglobulin in Inflammation, Immunity and Infections. *Front Immunol*. 2021;12:803244. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.803244>
10. Yang C, Keshavjee S, Liu M. Alpha-1 Antitrypsin for COVID-19 Treatment: Dual Role in Antiviral Infection and Anti-Inflammation. *Front Pharmacol*. 2020;11:615398. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.615398>
11. Rahbar Saadat Y, Hosseiniyan Khatibi SM, Zununi Vahed S, Ardalan M. Host Serine Proteases: A Potential Targeted Therapy for COVID-19 and Influenza. *Front Mol Biosci*. 2021;8:725528. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.725528>
12. Schneider CV, Strnad P. SARS-CoV-2 infection in alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir Med*. 2021;184:106466. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106466>
13. de Maat S, Sanrattana W, Mailer RK, et al. Design and characterization of α1-antitrypsin variants for treatment of contact system-driven thromboinflammation. *Blood*. 2019;134(19):1658–1669. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000481>
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, 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):271–280.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
15. Taggart C, Cervantes-Laurean D, Kim G, et al. Oxidation of either methionine 351 or methionine 358 in alpha 1-antitrypsin causes loss of anti-neutrophil elastase activity. *J Biol Chem*. 2000;275(35):27258–27265. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M004850200>
16. Дьяков Д.А., Акбашева О.Е., Спирина Л.В., и др. Протеиназа-активируемые рецепторы PAR4 и система гемостаза при COVID-19 // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2022. — №3. [Dyakov DA, Akbasheva OE, Spirina LV, et al. Proteinase-activated PAR4 receptors and hemostasis in COVID-19. *Tromboz, Gemostaz i Reologiya*. 2022;(3). (In Russ.)]
17. Рубина К.А., Сабитова Н.Р., Ефименко А.Ю., и др. Рецепторы протеолитических ферментов и адипонектина как потенциальные мишени лекарственной терапии COVID-19 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2021. — Т. 20. — № 3. — 2791. [Rubina KA, Sabitova NR, Efimenko AYU, et al. Proteolytic enzyme and adiponectin receptors as potential targets for COVID-19 therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2791. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2791>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дьяков Денис Александрович [Denis A. Dyakov];** адрес: Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2 [2 Moskovsky trakt str., 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8667-9306>; Scopus Author ID: 57216825945; eLibrary SPIN: 3029-3824; e-mail: den66431511@yandex.ru

Акбашева Ольга Евгеньевна, д.м.н., доцент [Olga E. Akbasheva, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0680-8249>; WoS Researcher ID: O-3576-2016; Scopus Author ID: 6507392477; eLibrary SPIN: 8042-6940; e-mail: akbashoe@yandex.ru

Спирина Людмила Викторовна, д.м.н., доцент [Ludmila V. Spirina, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>; WoS Researcher ID: A-7760-2012; Scopus Author ID: 36960462500; SPIN: 1336-8363; e-mail: spirinalvl@mail.ru

Масунов Владимир Николаевич [Vladimir N. Masunov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4077-4839>;

eLibrary SPIN: 8536-2799; e-mail: masunov@list.ru

Меркулов Евгений Дмитриевич [Evgeniy D. Merkulov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7082-9389>;

eLibrary SPIN: 8716-0505; e-mail: evmerc@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Акбашева О.Е., Дьяков Д.А., Спирина Л.В., Масунов В.Н., Меркулов Е.Д.. Роль протеиназ и альфа-1-протеиназного ингибитора в развитии дыхательной недостаточности при SARS-CoV-2-пневмонии у лиц с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №4. — С. 304–313. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13399>

TO CITE THIS ARTICLE:

Akbasheva OE, Dyakov DA, Spirina LV, Masunov VN, Merkulov ED. Role of proteases and alpha-1-proteinase inhibitor in the development of respiratory failure in SARS-CoV-2 pneumonia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(4):304–313. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13399>