Обзоры

© Гушин И.С., 2020

Гушин И.С.

Самоограничение и разрешение аллергического процесса

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Аллерген-специфическое воспаление является частным проявлением воспаления, универсальной формы реактивности, направленной на устранение повреждения и восстановление гомеостаза. Приведены современные данные, подтверждающие представление о том, что естественное разрешение воспаления является активным процессом, совершаемым скоординированными между собой клеточными реакциями. Этот процесс индуцируется и осуществляется действием противовоспалительных посредников разной химической природы и специализированных липидных медиаторов. Механизм ограничения и разрешения воспаления включает инактивацию провоспалительных медиаторов, ограничение дальнейшего рекрутирования и активации клеток воспаления, их апоптоза, переключение макрофагов с M1- на M2-тип, усиление эффероцитоза, способствует возвращению в лимфатические и кровеносные сосуды не прошедших апоптоз клеток и инициацию тканевой репарации. Недостаточность или утрата противовоспалительных и проразрешающих функций приводит к утяжелению и затягиванию воспалительной реакции, переходу ее в хронический процесс, ремоделированию тканей и аллерген-неспецифической тканевой гиперреактивности. Восстановление недостаточной или утраченной разрешающей функции является стратегически оправданной задачей создания новых терапевтических подходов.

Ключевые слова: аллергия; аллергическое воспаление; разрешение воспаления; противовоспалительные медиаторы; эйкозаноиды; обзор

Статья поступила 29.09.2020. Принята в печать 16.10.2020.

Для цитирования: Гушин И.С. Самоограничение и разрешение аллергического процесса. Иммунология. 2020; 41 (6): 557–580. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-557-580>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Гушин Игорь Сергеевич –
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН,
заведующий отделом клинической
иммунологии и аллергологии
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России, Москва,
Российская Федерация
E-mail: igushchin@yandex.ru
<http://orcid.com/0000-0002-4465-6509>

Gushchin I.S.

Autorestriction and resolution of allergic process

National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

Abstract

Allergen-specific inflammation is a particular manifestation of inflammation, a universal form of reactivity aimed at eliminating damage and restoring homeostasis. Modern data are presented that confirm the idea that the natural resolution of inflammation is an active process performed by coordinated cellular reactions. This process is induced and carried out by the action of anti-inflammatory mediators of various chemical nature and specialized lipid mediators. The mechanism for restriction and resolving inflammation includes inactivation of pro-inflammatory mediators, limitation of further recruitment and activation of inflammatory cells, apoptosis of these cells, switching of macrophages from M1 to M2 type, enhancement of efferocytosis, promoting the return of cells that have not undergone apoptosis to lymphatic and blood vessels, and initiation of tissue repair. Insufficiency or loss of anti-inflammatory and pro-

For correspondence
Igor S. Gushchin –
MD, PhD, Professor,
Corresponding member
of Russian Academy of Sciences,
Head of the Department of Clinical
Immunology and Allergology,
NRC Institute of Immunology FMBA
of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: igushchin@yandex.ru
<http://orcid.com/0000-0002-4465-6509>

resolving functions leads to prolongation of the inflammatory reaction, chronic inflammation, tissue remodeling and allergen-nonspecific tissue hyperreactivity. Restoration of insufficient or lost resolving function is a strategically justified task of creating new therapeutic approaches.

Keywords: allergy; allergic inflammation; resolution; anti-inflammatory mediators; eicosanoids, review

Received 29.09.2020. Accepted 16.10.2020.

For citation: Gushchin I.S. Autorestriction and resolution of allergic process. *Immunologiya*. 2020; 41 (6): 557–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-557-580> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interests.

Взгляд на аллергию как воспаление особого типа (форма гиперергического воспаления) был широко распространен среди отечественных и зарубежных исследователей в 30-е гг. XX в. [1]. Затем такое представление долгое время находилось в тени бурно накапливающихся частных сведений, характеризующих отдельные звенья аллергического процесса. Лишь в 1970-е гг. произошло обновление принципиального толкования сущности аллергии как воспаления, что было представлено как новый этап в понимании этого явления. Происходившее обусловлено, по крайней мере, двумя обстоятельствами. Во-первых, интересами фармацевтического рынка противоаллергических средств, имеющих в качестве точек приложения своего действия разные клеточные и молекулярные участники воспаления, задействованные в аллергическом процессе. Во-вторых, пополнением новым фактическим материалом знания патогенеза аллергического процесса [2, 3], свидетельствующим о сходстве двух форм реактивности – аллергии и воспаления. Принято считать, что аллергическое воспаление можно классифицировать как процесс, имеющий три временные фазы. Реакции ранней фазы возникают в течение нескольких секунд или минут после воздействия аллергена на сенсибилизированный к нему организм. Реакции отсроченной (поздней) фазы наступают через несколько часов после аллергенной стимуляции. При неоднократно повторяющихся экспозициях аллергена в зоне его действия формируется хроническое (персистирующее) аллергическое воспаление [4].

В свое время было высказано представление об аллергии как о самоорганизующемся процессе, включающем его торможение и обратное развитие, что составляет основу его разрешения и восстановления гомеостатического состояния [5]. Такое представление принципиально отличалось от взгляда на то, что завершение аллергической реакции является результатом прекращения воздействия аллергена и/или истощения отдельных звеньев ее механизма, в первую очередь межклеточных взаимодействий и секреции медиаторов аллергии. Очевидно, что нарушение механизмов разрешения аллергической реакции должно приводить к переходу процесса в хроническое состояние со всеми вытекающими из этого последствиями. Этим объясняется возрастающее в последнее время внимание к изуче-

нию механизмов разрешения аллергического процесса и обоснованию принципиально новых способов лечения аллергии [6–13].

Основные составляющие процесса разрешения воспаления

После открытия липоксинов (lipoxins, LXs – от англ. lipoxygenase interaction products) [14–16], а вслед за ними и других ранее неизвестных метаболитов полиненасыщенных жирных кислот было сформулировано представление о специализированных липидных медиаторах, опосредующих разрешение воспаления (specialized pro-resolving lipid mediators – SPMs) и выдвинута обновленная гипотеза механизма разрешения воспаления [7, 17, 18]. Эта гипотеза подчеркивает, что разрешение воспаления является активным процессом, обеспечивающим удаление лейкоцитов и продуктов повреждения ткани из зоны воспаления, что способствует восстановлению гомеостаза. Необходимым условием остановки воспалительного процесса является подавление активности, синтеза и высвобождения провоспалительных медиаторов, нормализация градиента концентрации хемокинов, что ограничивает вовлечение в реакцию клеток воспаления. Вслед за этим происходит привлечение в зону воспаления моноцитов, дифференцирующихся в макрофаги [19] и участвующих в освобождении очага воспаления от отработавших клеток воспаления и их остатков.

Удаление эффекторных клеток из очага воспаления осуществляется за счет апоптоза и последующего фагоцитоза апоптотического материала макрофагами (эффероцитозом). Одним из обстоятельств, объясняющих вступление клеток в апоптоз, является снижение в участке воспаления концентрации цитокинов, способствующих выживанию таких клеток [20]. Уменьшение содержания других клеток, например, тучных клеток, может быть связано со снижением степени их дифференцировки, созревания и пролиферации в очаге воспаления [21]. Кроме того, клетки воспаления могут эмигрировать из этой зоны [22].

Поскольку эозинофилы являются важнейшими участниками аллергического воспаления, следует особо подчеркнуть, что апоптоз эозинофилов в очаге этого процесса и их поглощение фагоцитами рассматривается

как необходимый механизм разрешения аллергического воспаления. В пользу такой точки зрения приводятся данные о том, что задержка удаления эозинофилов может вызвать вторичный некроз с последующим высвобождением токсического клеточного содержимого, ведущим к повреждению ткани и персистенции воспаления [11, 23].

Значение естественных киллеров в выведении эффекторных клеток из аллергической реакции показано в ряде исследований. На модели аллергической астмы мышей иллюстрировано, что удаление из легких эозинофилов и CD4⁺-Т-клеток совпадает с увеличением содержания НК-клеток [24]. Эти клетки индуцируют апоптоз эозинофилов путем прямого межклеточного контакта, что показано на примере бронхиальной астмы человека [25, 26], но могут вовлекаться в патогенез астмы и за счет их прямого цитотоксического действия, о чем свидетельствовало переключение НК-клеток на CD56^{dim}-НК-клетки и значительное возрастание в бронхоальвеолярной жидкости больных тяжелой астмой концентрации цитотоксического медиатора гранзима А [27].

Итак, успешное разрешение воспаления зависит от удаления отработавших клеток воспаления прежде всего фагоцитирующими клетками, в частности макрофагами. Известно, что макрофаги классифицируют по разным фенотипам. Такая классификация не очень-то точная. Ее авторы подчеркивают, что макрофаги очень пластичны и могут меняться в зависимости от микроокружения, происхождения и состояния их активности. Они могут иметь провоспалительный фенотип (часто обозначаемый как M1, или классические макрофаги), противовоспалительный (обозначаемый как M2, или альтернативные макрофаги; M2-подобные макрофаги имеют собственно проразрешающий фенотип) [6, 28–30]. Переключение на определенный фенотип макрофагов зависит прежде всего от природы действующего на клетки внешнего стимула. Переключение на M1 может быть вызвано внутриклеточными патогенами, компонентами оболочки бактериальных клеток, такими как липополисахарид, липопотеины и растворимые медиаторы, например интерферон(ИФН)- γ и фактор некроза опухоли (ФНО), которые в свою очередь приводят к высвобождению цитокинов/медиаторов, в частности, интерлейкин(ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, ИФН- γ , лейкотриен B₄ (LTB₄), усиливая тем самым воспаление, а также образование оксида азота (NO), который эффективен в повреждении микроорганизмов [31]. Переключение на M2 может быть вызвано альтернативными стимулами: различными паразитами и грибами, иммунными комплексами, растворимыми медиаторами, включая макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ), ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 и трансформирующий фактор роста бета (ТФР β) [32]. M2-макрофаги подавляют высвобождение провоспалительных факторов и высвобождают прорепаративные и противовоспалительные цитокины/медиаторы, например ИЛ-10, ТФР β и простагландин E₂ (PGE₂). Более того, M2-макрофаги

обладают особыми фагоцитирующими способностями, среди которых важной является функция клиренса подвергнутых апоптозу клеток [33], что и необходимо для успешного разрешения воспаления [34].

Недавно появились сведения о том, что регуляторные Т-клетки (Treg), так же как и супрессорные клетки миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells – MDSCs), являются дополнительными участниками разрешения воспаления за счет усиления способности макрофагов выполнять функцию эффероцитоза. Следует заметить, что им приписывается свойство связывающего звена между врожденным и приобретенным иммунитетом в воспалительном процессе [11]. Роль недостаточности Treg в переходе в хроническое воспаление воздухоносных путей пока еще недостаточно ясна, но недавно была продемонстрирована способность Treg тормозить активацию врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ИЛК2) и сдерживать воспаление, что проиллюстрировано на экспериментальной модели аллергического воспаления у мышей [35].

Антимедиаторная противовоспалительная функция

Само по себе обнаружение противовоспалительных свойств у эндогенных соединений предполагает их участие в завершении и разрешении аллергического воспаления. Ближе всего к обоснованию такой роли имеют сведения о продуктах, источником которых являются обязательные клетки – участники этого процесса. В первую очередь это касается эозинофилов, непосредственно участвующих как в организации аллергического воспаления, с одной стороны, так и в его торможении, с другой, за счет содержащихся в них продуктах с антимедиаторной противовоспалительной активностью.

Противовоспалительный потенциал эозинофилов реализуется, в частности, высвобождением из них продуктов, имеющих антагонистическое действие по отношению к провоспалительным медиаторам, секретируемым тучными клетками и самими эозинофилами. На такое свойство эозинофилов давно было обращено внимание как на способ ограничения и завершения аллергической реакции [5].

Еще в 1970-е годы было показано участие в этих процессах гистаминазы (диаминоксидазы), инактивирующей важнейший проаллергический медиатор – гистамин. Представлены свидетельства того, что опсонизированный зимозан и кальциевый ионофор (A23187) вызывают высвобождение гистаминазы из гранулоцитов человека. Высвобождение было специфическим, зависело от дозы активатора, было нецитотоксическим, т. к. подавлялось ингибиторами метаболизма и колхицином и зависело от ионов Ca²⁺ [36]. Ответственными за такую активность были именно эозинофилы. Оказалось, что фагоцитоз человеческими эозинофилами опсонизированных частиц зимозана приводил к зависящему от дозы, нецитотоксическому высвобождению гистаминазы, а также арилсульфатазы и β -глюкуронидазы.

Кальциевый ионофор A23187 тоже вызывал зависимое от дозы высвобождение гистаминазы и в незначительной степени арилсульфатазы и β -глюкуронидазы. Вызванное зимозаном высвобождение гистаминазы из эозинофилов, но не из нейтрофилов, значительно подавлялось цитохалазином В, что свидетельствовало о различии механизмов высвобождения гистаминазы из гранулоцитарных клеток двух типов [37]. В последующем продемонстрировано, что эозинофильная диаминооксидаза (гистаминаза) является звеном механизма контроля воспалительного процесса, протекающего с участием гистамина, при таких патологиях, как бронхиальная астма, холодовая крапивница, паразитарная инфекция [38].

Высвобождаемые активированными эозинофилами ферменты представлены довольно широким перечнем. На перитонеальных эозинофилах морской свинки, выделенных после внутрибрюшинного введения материала личинок *Trichinella spiralis*, полученного замораживанием-оттаиванием, определяли спектр ферментов, высвобождаемых из эозинофилов (пероксидаза, арилсульфатаза В, β -глюкуронидаза, аминопептидаза, гистаминаза, цитохром С оксидаза, кислая фосфатаза, аденозинтрифосфатаза, глюкозо-6-фосфатаза), и высвобождение главного белка со свойством основания (major basic protein – MBP). При этом оказалось, что эозинофилы обладают избирательной способностью высвобождать MBP и ферменты в зависимости от вида используемого стимула. Кальциевый ионофор и вещество 48/80 вызывали высвобождение MBP, отчасти высвобождение пероксидазы и активацию лейцинаминопептидазы. Гепарин и кальциевый ионофор вызывали высвобождение MBP и гистаминазы. Таким образом, были получены данные, которые можно истолковать так, что эозинофилы обладают провоспалительными, цитотоксическими свойствами или противовоспалительным действием в зависимости от способа стимуляции клеток [39].

Арилсульфатаза В-эозинофилов была получена в очищенной форме. Среди лейкоцитов арилсульфатаза содержится преимущественно в эозинофилах. Она инактивирует медленнодействующее вещество анафилактики (SRS-A) человека [40], т. е. конечные продукты липоксигеназного пути обмена арахидоновой кислоты (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4), являющиеся, как хорошо известно, одними из главных медиаторов аллергической реакции. Антимедиаторные свойства эозинофилов обеспечиваются эозинофильной пероксидазой, которая инактивирует LTB_4 , LTC_4 и LTD_4 [41, 42].

Другой продукт обмена арахидоновой кислоты – фактор активации тромбоцитов (ФАТ) – также подвергается инактивирующему действию эозинофилов. Фосфолипаза D по сравнению с другими лейкоцитами человека содержится главным образом в эозинофилах и инактивирует очищенный ФАТ крыс [43]. Как хорошо известно, тучные клетки образуют этот фактор, к которому эозинофилы не только высокочувствительны, но и сами способны его продуцировать [44].

Помимо антимедиаторного действия эозинофилы могут непосредственно тормозить секрецию медиаторов из тучных клеток. За это могли быть ответственны PGE_1 и PGE_2 эозинофилов человека, которые тормозили вызванное аллергеном высвобождение гистамина [45].

В связи со сказанным не удивительно, что эозинофилы проявляют заметную способность осуществлять обратное развитие аллергического воспаления и возникающей при нем тканевой гиперреактивности. В опытах на дефицитных по эозинофилам мышцах получены сведения, указывающие на то, что эозинофилы не являются обязательными для развития гиперреактивности воздухоносных путей (ГВП) и легочного воспаления, но способствуют обратному развитию ГВП и воспаления за счет продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [46]. Протектин D1 (PD1) – противовоспалительный и способствующий разрешению воспаления липидный медиатор, синтезируемый из ω -3-докозагексаеновой кислоты [47] (подробнее о протектинах см. далее). Установлено, что основным источником образования PD1 у человека являются активированные эозинофилы [48]. Как показано в цитируемой работе, PD1 выполняет функцию разрешения эозинофильного воспаления. У пациентов с тяжелой бронхиальной астмой выявлено нарушение продукции PD1, что может принимать участие в патогенезе этой формы заболевания.

Таким образом, высвобождаемые в ходе реакции активные соединения эозинофильного происхождения, имеющие, по крайней мере, антимедиаторные свойства, способствуют подавлению и завершению процесса аллергического воспаления. Такой взгляд на форму участия эозинофилов в завершении аллергического воспаления обосновывает определение сопряженной кинетики высвобождения из эозинофилов проаллергических медиаторов и образования эозинофилами соединений, имеющих противоаллергическую активность. К сожалению, такие исследования, необходимость которых становится очевидной, до настоящего времени не проводились.

Продукты со свойствами противовоспалительных медиаторов

Довольно многим продуктам эндогенного происхождения может приписываться способность оказывать противовоспалительное действие. Однако реальная картина их вовлечения в противовоспалительное действие, относительное значение в противовоспалительном результате и сопряженность с определенными этапами именно аллергического воспаления далеки от полного понимания. Поэтому приводимые ниже сведения могут быть использованы лишь в качестве примеров, нуждающихся в дальнейшем изучении.

Противовоспалительный контроль может формироваться на этапах антигенной стимуляции организма и зависеть от силы и продолжительности аллергенного воздействия в условиях недостаточной функции гистогематических барьеров. IgG может вовлекаться в процесс разрешения аллергии. Известно, что аллер-

ген-специфические антитела изотипа IgG4 образуются при довольно продолжительном воздействии высоких доз аллергена и в ряде случаев его концентрация коррелирует с аллерген-специфической десенсибилизацией при проведении аллерген-специфической иммунотерапии. Но, кроме этого, вполне вероятно, что IgG4 вовлекается и в естественные механизмы разрешения аллергии (в частности, у пчеловодов, подвергающихся длительному действию высоких доз яда пчел [49]). В отличие от других подклассов IgG, антитела изотипа IgG4 в плазме крови присутствуют в моновалентной функциональной форме, механизм образования которых изучен в отдельной работе [50]. Поэтому, являясь нестабильной структурой, антитела изотипа IgG4 могут «вычищать» аллерген из крови в виде моновалентного белка и уменьшать содержание свободного аллергена, способного стимулировать IgE на сенсibilизированных тучных клетках и базофилах. Кроме того, IgG4 взаимодействует с рецептором для Fc_γIIb, ингибиторным иммуноглобулиновым рецептором, представленным на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, и подавляет аллергические реакции за счет образования ИЛ-10, выступающего в роли противовоспалительного медиатора [51].

Целый ряд цитокинов может выполнять функцию противовоспалительных медиаторов. На моделях аллергического контактного дерматита показано, что продукция тучными клетками ИЛ-10 ответственна за подавление этими клетками признаков воспаления в участке поражения [52]. Что касается возможности такого же противовоспалительного действия тучных клеток, активируемых IgE-зависимым способом, то оно пока что остается недостаточно ясным.

Разные клетки врожденного и приобретенного иммунитета, включая эозинофилы и различные популяции регуляторных Т-клеток, инфильтрирующие участки аллергического воспаления, образуют противовоспалительные медиаторы, функцию которых выполняют цитокины, хемокины и факторы роста: ИЛ-4 (который может проявлять противовоспалительное действие [53–55]), ТФРβ [54, 55], ТФРα [56], ИЛ-10 [4, 52, 53, 57], ИЛ-35 [57].

В последнее время довольно большое внимание уделялось сравнительно недавно открытому ИЛ-37 (известному ранее как ИЛ-1F7), одному из противовоспалительных медиаторов, участвующих в сдерживании воспаления разных типов, включая аллергическое. Этому посвящены специальные обзорные работы, в том числе и отечественных авторов [58]. ИЛ-37 первично образуется макрофагами при активации Toll-подобных рецепторов. Он принадлежит к большому ИЛ-1-семейству цитокинов и является естественным супрессором иммунитета и воспаления [59–61]. Известно 5 изоформ (a – e) этого цитокина [59]. Изоформа «b» наиболее часто упоминается, но изоформа «d» тоже ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови [62]. Специфический рецептор для ИЛ-37 пока не выявлен, но существует

много работ, устанавливающих связывание внеклеточного ИЛ-37 с IL-18R [63, 64], однако в меньшей степени, чем ИЛ-18 [65]. С этим рецептором связывается как предшественник, так и зрелая форма ИЛ-37 [65]. ИЛ-37 связывается также с ИЛ-18-связывающим белком [66] и с рецептором IL-1R8 (известным также как TIR8, или SIGIRR) [60, 67], через который внеклеточная форма ИЛ-37 тормозит врожденный иммунитет как *in vitro*, так и *in vivo* [68]. Внеклеточный мономер ИЛ-37 представляет собою активную форму, вовлекаемую в угнетение врожденного иммунитета [69]. Напротив, гомодимеризация ИЛ-37 уменьшает его противовоспалительную активность [69]. Точный механизм действия ИЛ-37 пока что не известен. Во всяком случае, показано, что ИЛ-37 тормозит образование провоспалительных цитокинов *in vitro* [70] и *in vivo* [71], что, по-видимому, осуществляется через IL-1R8 [72].

Проявление функциональной активности ИЛ-37 зависит от тканевого микроокружения, в частности от тучных клеток, что следует принимать во внимание при обсуждении участия этого цитокина в аллергическом воспалении. Тучные клетки секретируют гепарин, который взаимодействует с ИЛ-37 и способствует образованию неактивных гомодимеров. Тучные клетки секретируют также протеолитический фермент триптазу, которая существует в гомотетрамерной форме, связанной с гепарином, и способствует проявлению воспаления, действуя на активируемые протеазой рецепторы (protease-activated receptors – PARs). В отсутствие гепарина биологически активные мономеры триптазы могут генерировать формы ИЛ-37 с повышенной противовоспалительной активностью [61].

Основной противовоспалительный потенциал цитокинов, обобщенный в обзорной работе [6], проиллюстрирован данными табл. 1.

Действие медиаторов, у которых обнаруживается противовоспалительная активность, в большинстве случаев не является специализированно направленным против тех или иных патогенетических звеньев воспаления. Характер эффектов зависит от типа рецепторов, с которыми медиаторы могут взаимодействовать, предпочтительной экспрессии определенного подтипа рецептора, характера вовлекаемых клеток в определенные периоды процесса воспаления, подтипа посредника, входящего в данную группу медиаторов.

Примером тому может быть аденозин. С одной стороны, аденозин может выполнять функцию противовоспалительного медиатора [73, 74]. Он является важной молекулой, которая участвует в регуляции многих физиологических процессов посредством активации четырех типов G-белок сопряженных аденозиновых рецепторов: рецепторы A₁, A_{2A}, A_{2B} и A₃. Адениновые нуклеотиды, такие как аденозинтрифосфат (АТФ) и аденозиндифосфат (АДФ), высвобождаются из поврежденных клеток в воспаленном участке ткани. После высвобождения АТФ и АДФ подвергаются катаболизму последовательно эктоферментами CD39 и CD73, что приводит к повышению внеклеточной

Таблица 1. Противовоспалительные свойства цитокинов (по материалам [6])

Цитокин	Источник цитокинов	Противовоспалительные свойства
ИЛ-1RA	Моноциты/ макрофаги, Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки	Специфически тормозит активность провоспалительных ИЛ-1 α , ИЛ-1 β
ИЛ-2	Th-клетки	Модулирует клеточный и гуморальный ответы при хроническом воспалении, усиливает Т-клеточную пролиферацию, секрецию лимфокинов и повышает экспрессию молекул МНС 2-го класса
ИЛ-4	Th2-клетки, В-клетки, тучные клетки, базофилы	Тормозит образование в макрофагах провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, MIP-1 α ; подавляет цитотоксичность макрофагов и образование NO; стимулирует синтез ИЛ-1RA; усиливает экспрессию МНС 2-го класса на В-клетках; способствует развитию В- и Т-клеток, тучных клеток
ИЛ-6	Т-клетки, В-клетки, нейтрофилы, моноциты/макрофаги, гранулоциты, фибробласты	Тормозит образование провоспалительных цитокинов ФНО, ИЛ-1, ГМ-КСФ, ИФН- γ , MIP-2; усиливает синтез глюкокортикоидов и ИЛ-1RA
ИЛ-10	Моноциты/макрофаги, Th2-клетки, В-клетки	Тормозит образование в макрофагах провоспалительных цитокинов ФНО, ГМ-КСФ, MIP-1 α , MIP-2 α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12; уменьшает образование провоспалительных цитокинов в нейтрофилах и тучных клетках
ИЛ-11	Стромальные клетки, фибробласты, эпителиальные клетки, остеобласты	Тормозит образование провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО в макрофагах и стимулирует Th2-ответ
ИЛ-13	Th2-клетки	Тормозит образование провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО моноцитами и повышает дифференцировку и пролиферацию моноцитов и В-клеток
ИЛ-22	Т-клетки, НК-клетки, дендритные клетки	Индуктирует пролиферацию клеток и образование противомикробных пептидов, что уменьшает тканевые повреждения и поддерживает репарацию тканей; модулирует тканевые ответы при воспалении кишечника
ИЛ-27	Т-клетки, моноциты, нейтрофилы, НК-клетки, тучные клетки, эпителиальные клетки бронхов	Регулирует Т-клеточные ответы и уменьшает образование провоспалительных цитокинов
ИЛ-35	Регуляторные В- и Т-клетки	Стимулирует пролиферацию Т-клеток и образование противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и TFR β
ИЛ-37	Макрофаги, эпителиальные клетки	Снижает образование провоспалительных цитокинов
ИЛ-38	Мононуклеарные клетки	Снижает образование ИЛ-8, Т-клеточных цитокинов
TFR β	Т-клетки, моноциты/макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, альвеолярные эпителиальные/эндотелиальные клетки, фибробласты	Тормозит прилипание лейкоцитов и образование моноцитами/макрофагами провоспалительных цитокинов; способствует заживлению/ангиогенезу
ИФН- α	Моноциты/макрофаги, гранулоциты, плазматикоидные дендритные клетки, альвеолярные эпителиальные клетки, фибробласты	Индуктирует образование противовоспалительных цитокинов ИЛ-1RA, ИЛ-10; тормозит образование провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО

Примечание. ИЛ-1RA – антагонист рецептора интерлейкина 1; Th – Т-хелперы; МНС – главный комплекс гистосовместимости; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; MIP-1 α – макрофагальный воспалительный белок 1 α ; NO – оксид азота. Расшифровка остальных аббревиатур дана в тексте.

концентрации аденозина. Этот аденозин обладает потенциальными иммуносупрессивными действиями, блокирующими воспалительный ответ. Более 30 лет тому назад была описана противовоспалительная активность аденозина, опосредованная действием на нейтрофилы, а затем на моноциты/макрофаги. Аденозин через рецептор A_{2A} уменьшает высвобождение провоспалительных медиаторов. Помимо противовоспалительного действия, аденозин способствует репарации ткани и заживлению. Стимуляция аденозином рецепторов A_{2A} повышает экспрессию Foxp3 и угнетает образование Th17-клеток. Данные, полученные

на больных бронхиальной астмой, показали, что мРНК Foxp3, TFR β и форсированный экспираторный объем легких положительно коррелировали со степенью экспрессии мРНК рецептора A_{2A}, а количество ROR- γ (по мРНК) и ИЛ-17, напротив, имели отрицательную связь с мРНК рецептора A_{2A}. Эти данные указывают на то, что рецептор A_{2A} может регулировать баланс Treg/Th17 и тем самым аллергическое воспаление при бронхиальной астме [75]. Избирательные агонисты рецептора A_{2A} эффективно ограничивают воспаление. У человека и рецептор A₃ выполняет противовоспалительную функцию, тормозя хемотаксис клеток, что послужило

поводом для исследования противоастматического действия избирательных агонистов этого типа рецептора [76].

С другой стороны, давно известно проаллергическое действие аденозина, подтвержденное данными последних лет. Проаллергическая активность аденозина иллюстрирована на модели экспериментальной астмы, вызванной пылью амброзии у мышей [77], а содержащийся в аллергене (в пыльце амброзии) аденозин, как показано на мышах, может быть важным фактором развития и усиления воспаления воздухоносных путей, вызванного пылью амброзии [78].

Вызванная аденозином бронхоконстрикция у человека опосредуется активацией рецепторов A_{2B} , и этот рецептор играет главную роль в вызванном аденозином усилении воспаления дыхательных путей и гиперреактивности бронхов. Избирательные антагонисты этого рецептора ограничивают провоспалительное действие аденозина. Рецептору A_1 человека также приписывают проаллергическое действие, чем обосновывают испытание противовоспалительного действия избирательных антагонистов этого рецептора [76]. Есть сообщение о том, что у мышей проаллергическое действие, помимо A_{2B} , опосредуется (в отличие от человека) и A_3 -подтипом рецепторов [79].

Противовоспалительное действие обнаруживается у полифункционального посредника – пептида химерина. Он экспрессируется в высокой степени в белой жировой ткани, печени и легких. Его основной рецептор – CMKLR1 (Chemokine like receptor 1), известный также как ChemR23 (Chemerin Receptor 23); RVER1; DEZ и CHEMERINR [80], преимущественно представлен на адипоцитах и иммунных клетках [81]. Химерин, помимо иных видов активностей, проявляет противовоспалительное действие при аллергическом воспалении. Оказалось, что кроме CMKLR1 химерин связывается и с другим рецептором [CCRL2 – chemerin receptor chemokine (C-C motif) receptor-like 2], который вовлекается в миграцию легочных дендритных клеток в регионарные лимфатические узлы и в индукцию Th2-опосредуемого аллергического воспаления [82]. Эпителиальные клетки экспрессируют рецепторы химерина, включая CMKLR1 и CCRL2, причем в большей степени экспрессируют мРНК для CCRL2 [83]. Таким образом, легочные эпителиальные клетки могут быть непосредственной мишенью для химерина. Показано, что химерин тормозит продукцию хемокина CCL2 (из группы CC-хемокинов) эпителиальными клетками легких, вызванную низкими дозами липополисахарида. Оказалось, что экзогенный химерин подавляет аллергическое воспаление воздухоносных путей и гиперреактивность бронхов у мышей на модели вызванной овальбумином астмы, возможно, за счет торможения продукции CCL2 эпителиальными клетками легких и, соответственно, подавления рекрутирования воспалительных дендритных клеток, что ведет к нарушению привлечения Th2-клеток [83].

Галектины (Gals), семейство 15 эволюционно консервативных белков, выполняют роль лигандов угле-

водородных рецепторов и присутствуют в различных тканях разных видов животных. Все члены этого семейства были клонированы и на основе их структуры представлены тремя подсемействами: прото-, химерным и тандемным типами. Прото-тип Gals (Gals 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14 и 15) состоит из одного высококонсервативного распознающего домена (carbohydrate-recognition domain – CRD), который способен к димеризации. Gal-3 – единственный член химерного подсемейства; он состоит из одного C-концевого CRD, соединенного с N-концевым доменом. Третье подсемейство состоит из тандемных Gals (Gals-4, 6, 8, 9 и 12) с двумя CRD, соединенными гибким пептидным линкером. После секреции во внеклеточную среду Gals могут перекрестно связывать поверхностные клеточные рецепторы, что ведет к активации сигнальных путей, вовлекаемых в модуляцию разнообразных клеточных процессов, включая пролиферацию, хемотаксис, апоптоз, секрецию цитокинов. Поэтому Gals рассматриваются как важные регуляторы многих физиологических и патологических процессов, в том числе и воспаления. Противовоспалительные свойства наиболее полно изучены у Gals-1 и 9. Эти Gals экспрессируются в большинстве клеток иммунной системы, что часто определяется во время их активации. На модели вызванного каррагинаном отека подушечек лап мышей показано, что пик экспрессии этих пептидов совпадает с пиком воспалительной реакции непосредственно перед началом этапа разрешения воспаления [84]. Эти материалы указывают на участие Gals в противовоспалительном и проразрешающем действии. Возможные механизмы противовоспалительной активности Gals обобщены в специальной работе [85]. Как и ряд других медиаторов одного семейства, участвующих в контроле воспаления, члены семейства Gals могут обладать, в зависимости от складывающихся обстоятельств, про- либо противовоспалительным действием.

Gal-3 – белок, обнаруженный в тех типах клеток, которые выполняют главные функции в воспалении: нейтрофилах, тучных клетках, моноцитах/макрофагах, лимфоцитах и эозинофилах. В воспалении Gal-3 описан как провоспалительный медиатор, действующий посредством активации тучных клеток, регуляции рекрутирования лейкоцитов и высвобождения цитокинов из моноцитов/макрофагов, хемотаксиса и фагоцитоза. Несмотря на хорошо известные данные о провоспалительном действии Gal-3 в Th1-воспалительном ответе, следует обратить внимание на то, что роль этого Gal при аллергии (Th2-зависимом ответе) неоднозначна. На экспериментальных моделях атопического дерматита [86–88], вызванного овальбумином, показано, что при отсутствии эндогенного Gal-3 (на мышах Gal-3^{-/-}) воспалительный ответ характеризуется менее выраженными клиническими проявлениями, подавлением поступления в органы-мишени (кожу и легкие), бронхоальвеолярную жидкость эозинофилов, снижением содержания моноклеарных клеток, лимфоцитов по сравнению с этими показателями у «дикого» типа мышей. У мы-

шей Gal-3^{-/-} с воспроизведенной моделью бронхиальной астмы были признаки переключения с Th2- на Th1-ответ (снижение уровня ИЛ-5 и ИЛ-13, но не ИФН- γ , ИЛ-2 и ИЛ-4).

Вместе с этими данными существуют свидетельства того, что Gal-3 обладает противоаллергическим действием [89–91]. Так, защитный эффект Gal-3 показан на модели бронхиальной астмы у сенсibilизированных овальбумином мышей, получавших генотерапию. У мышей, обработанных плазмидой, кодирующей Gal-3, была более высокая экспрессия белка Gal-3 в легких и менее выраженное поступление эозинофилов и лимфоцитов в бронхоальвеолярную жидкость, слабее был выражен фиброз, более низким был уровень ИЛ-5 и ИЛ-10, чем у необработанных плазмидой мышей [89, 90]. Кроме того, подвергнутые разрешающим воздействиям овальбумина мыши имели более высокую экспрессию мРНК супрессоров цитокинового сигналинга (SOCS-1 и SOCS-3) и ИЛ-17 в легких, чем у мышей, получивших плазмидный Gal-3 [91]. На модели экспериментального аллергического конъюнктивита показано, что недостаток Gal-3 (у мышей Gal-3^{-/-}) повышал местный воспалительный ответ, усиливал привлечение эозинофилов и активацию тучных клеток. В гомогенате ткани глаза, полученной от сенсibilизированных овальбумином мышей Gal-3^{-/-}, обнаруживалась повышенная экспрессия CD4, а в слезной жидкости – повышенный уровень эотаксина, ИЛ-4, ИЛ-13 и ИФН- γ по сравнению с этими показателями у мышей «дикого» типа [92].

Различия данных работ, касающихся роли Gal-3 в аллергическом воспалении, пока остаются без удовлетворительного объяснения. Возможно, они связаны с оценкой действия Gal-3 в разные периоды аллергического процесса и по отношению к разной степени выраженности аллергического ответа.

На различных экспериментальных моделях установлено противоаллергическое действие Gal-1. Внутривентральное введение рекомбинантного Gal-1 (rGal-1) подавляло клинические проявления экспериментального атопического дерматита у сенсibilизированных овальбумином мышей, воспроизводимого разрешающими воздействиями аллергена на 11, 14–18 и 21–24-й дни сенсibilизации, приводило к снижению местного (в коже) содержания эотаксина и ИФН- γ и повышению уровня ИЛ-10 [93]. Ранее было показано, что ИФН- γ усиливает высвобождение гистамина из тучных клеток. Поэтому высказано предположение, что за счет действия Gal-1 на местное содержание ИФН- γ регулируется активность тучных клеток и тем самым клинические проявления атопического дерматита [93].

Орально-интестинальный синдром, воспроизводимый на мышах, сенсibilизированных аллергеном арахиса, подавлялся одновременным использованием Gal-1 в период сенсibilизации вместе с аллергеном; мышей сенсibilизировали нанесением аллергена без или совместно с Gal-1 на слизистую щечной области полости рта 3 раза в день в течение 14 дней [94].

Противоаллергическое действие Gal-1 показано и на примере аллергического конъюнктивита. Внутривентральное введение мышам rGal-1 подавляло внешние проявления аллергической реакции, воспроизводимой разрешающими закапываниями аллергена (овальбумина) в глаза на 14-й и 16-й дни сенсibilизации, снижало при этом содержание в плазме крови противоальбуминового IgE, Th2-цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-13) и уменьшало содержание эотаксина/RANTES в лимфоузлах [95].

Есть упоминание о том, что Gal-1 в некоторых случаях может оказывать провоспалительное действие, активируя кислородный взрыв в нейтрофилах. Однако эти сведения пока не получили удовлетворительного объяснения, и трудно предсказать проявление в определенных условиях про- или противовоспалительного действия этого посредника [96].

Gal-9, представитель 3-го семейства галектинов, вызывает отчетливое угнетение вовлечения в процесс эозинофилов и торможение бронхиальной гиперреактивности, вызванных внутривенным введением разрешающей дозы аллергена мышам, сенсibilизированным аллергеном клещей домашней пыли [97].

На мышах и образцах ткани человека показано, что достигнутое специальным диетическим режимом повышение экспрессии Gal-9 в эпителиальных интестинальных клетках и уровня Gal-9 в сыворотке крови коррелировало с подавлением дегрануляции тучных клеток и внешних проявлений острой кожной аллергической реакции. Кроме того, использование пищевой добавки усиливало дифференцировку Th1- и Treg-клеток в брыжеечных лимфоузлах и в культуре мононуклеарных клеток периферической крови. На основании этих данных сделано заключение о том, что повышение уровня Gal-9 может предупредить развитие сенсibilизации к аллергену [98]. Сказанное можно дополнить тем, что Gal-10, принадлежащий к 1-му семейству Gals и экспрессируемый преимущественно на эозинофилах человека (но не мышей), был обнаружен и на CD25⁺-Treg-клетках, где он способствует выполнению эндогенной супрессорной функции [99].

Нейропептиды пополняют перечень эндогенных веществ, которым приписывают противовоспалительные свойства. Получены сведения, свидетельствующие об образовании нейропептидов в ходе развития воспалительного ответа и включении их в процессы, ведущие к разрешению воспаления [100]. Противовоспалительные нейропептиды и гормоны, такие как вазоактивный интестинальный пептид (VIP), урокортин, адреномедуллин (PAMP), α -меланоцит-стимулирующий гормон (α MSH), гипофизарный активирующий аденилатциклазу пептид (PACAP) и кортистатин (CST) проявляют противовоспалительную активность на различных экспериментальных моделях воспаления и аутоиммунных процессов [100–102]. Фармакологическое действие этих веществ может объясняться их способностью тормозить функцию врожденного иммунитета, угнетать антиген-специфические Th1-зависимые ответные реакции и генерировать Treg-клетки [100]. Источником образования

этих пептидов, помимо нервной системы и соответствующих эндокринных желез, могут быть разные клетки иммунной системы, на которых имеются и рецепторы к этим медиаторам [101].

Нельзя не упомянуть о связи разных этапов воспаления с нейроиммунными взаимодействиями, чему уделялось и уделяется специальное внимание [103]. Многие клетки иммунной системы экспрессируют рецепторы для адреналина и норадреналина (α - и β -адренорецепторы) и могут непосредственно стимулироваться катехоламинами. Стимуляция симпатических нервов способствует воспалению в его начальной стадии, в то время как в позднюю фазу тормозит воспаление [104]. Специфическим образом адреналин и норадреналин через β -адренорецепторы подавляют активность таких клеток, как нейтрофилы, НК-клетки и моноциты. Кроме того, нейромедиаторы поддерживают дендритные клетки, что сопровождается подавлением дифференцировки Th1-клеток, и способствуют дифференцировке Th2-клеток [105]. Однако характер действия медиаторов зависит от микроокружения, концентрации катехоламинов, уровня экспрессии рецепторов и костимулирующих факторов [104].

Ацетилхолин непосредственно воздействует на клетки иммунной системы через мускариновые и никотиновые рецепторы. Этот медиатор проявляет противовоспалительное действие и подавляет активность макрофагов, базофилов, тучных клеток посредством действия на $\alpha 7$ -никотиновые рецепторы [106]. Однако ацетилхолин стимулирует также мускариновые рецепторы, способствуя поляризации в сторону Th2-ответа. Таким образом, действие парасимпатических нервов и их медиаторов, как и симпатических, связано с характером микроокружения и экспрессии рецепторов на клетках-мишенях, что, вероятно, может зависеть от стадии воспалительной реакции.

В противовоспалительном действии принимает заметное участие аннексин A1 (ANXA1), известный также как липокортин-1, являющийся белком (37 кДа), связывающим ионы Ca^{2+} и фосфолипиды [107]. Недостаток эндогенного ANXA1 усиливает проявления вызванного овалбумином экспериментального atopического дерматита у мышей, повышает уровень IgE, эозинофилию и усиливает активацию тучных клеток [108], что подтверждает участие медиатора в угнетении аллергического воспаления. Он экспрессируется в моноцитах, макрофагах, нейтрофилах и эпителиальных клетках и индуцируется глюкокортикоидами (ГК), опосредуя их противовоспалительную активность. ГК не только индуцируют ген *ANXA1*, но и усиливают секрецию белка ANXA1 из внутриклеточных источников за счет стимуляции активности протеинкиназы C. ANXA1 осуществляет свои биологические функции посредством активации формил-пептидных рецепторов (formyl peptide receptors – FPRs). Три типа FPRs (FPR1, FPR2/ALX и FPR3) являются G-белок-сопряженными рецепторами и имеют высокую гомологию. Различные про- и противовоспалительные лиганды связывают FPR1 и FPR2/

ALX. Биологические реакции, опосредованные белком ANXA1 и продуктом его переваривания (пептидом Ac2-26), обеспечиваются связыванием FPR1 и FPR2/ALX. Недавно показано, что ANXA1 высвобождается в виде компонентов внеклеточных везикул, образуемых интестинальными эпителиальными клетками. Эти везикулы, содержащие ANXA1, активируют процессы репарации поврежденной слизистой [109]. Внеклеточные везикулы участвуют в механизме межклеточных взаимодействий переносом белков и других клеточных компонентов в клетки-мишени. Таким образом, ANXA1, продуцируемый клетками, ассоциированными с очагом повреждения (лейкоциты и эпителиальные клетки), оказывает паракринное и аутокринное действие на эпителий, что облегчает заживление участков повреждения и восстановление барьерной функции ткани [110].

ANXA1 облегчает разрешение воспаления и репарацию разными механизмами, которые включают торможение рекрутирования лейкоцитов. Прямых сведений о формах участия ANXA1 в разрешении аллергического воспаления явно недостаточно. Однако обращают на себя внимание данные о том, что такие известные противоаллергические соединения, как кромоны, вызывают высвобождение ANXA1, который, в свою очередь, тормозит привлечение нейтрофилов [111]. Сероводород (H_2S), известный газообразный противовоспалительный эндогенный продукт, концентрация которого возрастает при сепсисе и воспалительных реакциях, также способствует мобилизации ANXA1, контролирующего подвижность лейкоцитов [112]. Существование такой положительной связи между ANXA1 и H_2S объясняет механизм противовоспалительного действия этого газообразного медиатора.

Сравнительно недавно выяснен механизм, которым ANXA1, высвобождаемый из апоптотических нейтрофилов, рекрутирует моноциты, поглощающие лейкоциты, подвергнутые апоптозу. В связи с этими данными находятся сведения о том, что ANXA1 подавляет активацию M1-макрофагов. ANXA1 переключает M1-макрофаги на противовоспалительные, M2-подобные клетки. Это осуществляется подавлением экспрессии ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО α [113]. Кроме того, ANXA1 и его рецептор FPR2/ALX способствуют переходу провоспалительных M1-макрофагов, активных в период острой фазы воспаления, в противовоспалительные M2-макрофаги в период перехода воспаления в хроническое состояние [114]. ANXA1 усиливает клиренс апоптотических клеток (эффероцитозом) макрофагами [115]. Кроме всего этого, ANXA1 способен подавлять активацию тучных клеток [116], что представляет интерес при обсуждении действия ANXA1, подавляющего аллергическое воспаление. Таким образом, ANXA1 и его рецепторы на эпителиальных клетках, макрофагах, нейтрофилах, эндотелиальных и тучных клетках представляют собою важные элементы противовоспалительного действия и репаративных процессов.

Противовоспалительную активность можно выявить и у других эндогенных биологически активных

веществ, которые, обладая разными биологическими эффектами, могут в определенных условиях проявлять противовоспалительное действие.

Специализированные липидные медиаторы, опосредующие разрешение воспаления

Концепция специализированных проразрешающих медиаторов (SPMs) исходит из того, что в самом процессе воспаления заложены способы его усиления или, напротив, торможения и завершения: «воспалительные реакции генерируют собственные регуляторы в тандеме с более известными провоспалительными медиаторами» [17]. Недостаточность функции таких регуляторов должна приводить к усилению и утяжелению проявлений воспаления в большей степени, чем избыточная активация провоспалительных каскадов [17]. За последние два десятилетия были определены представители ранее не известного семейства SPMs, образующиеся из полиненасыщенных жирных кислот (polyunsaturated fatty acids – PUFAs) и включающие липоксины, резолвины, протектины и марезины, а также выяснены метаболические пути их образования, источники продукции, рецепторы и клетки-мишени их действия [18, 117]. Этим продуктам, ответственным за разрешение воспалительного ответа, посвящены обобщающие работы авторов-разработчиков проблемы, всесторонне рассматривающих богатый накопленный экспериментальный материал по биохимии, патофизиологии, перспективам фармакотерапевтического использования SPMs [6–12, 118]. Для более полного знакомства с проблемой читатель может обратиться к этим литературным источникам. В настоящем сообщении использованы лишь основные материалы, иллюстрирующие существование многообразных способов самоконтроля, завершения и разрешения, заложенных в самом механизме воспаления и аллергического воспаления, в частности.

Метаболиты арахидоновой кислоты с противовоспалительными и проразрешающими свойствами

Липоксины (LXs), как уже отмечено выше, были первыми открытыми липидными метаболитами PUFA, у которых в последующем обнаружено свойство способствовать процессу разрешения воспаления. LXs образуются из ω -6-арахидоновой кислоты (*cis*-5,8,11,14-эйкозатетраеновая кислота), имеющей 20 углеродных атомов и 4 ненасыщенные межуглеродные связи (20:4n). Арахидоновая кислота входит в состав фосфолипидов клеточных мембран. При активации клетки под действием фермента фосфолипазы A₂ (PLA₂) из этих фосфолипидов высвобождается арахидоновая кислота. С одной стороны, арахидоновая кислота может превращаться в LXs, а с другой – в провоспалительные медиаторы – простагландины и лейкотриены. Следует заметить, что липоксигеназа (LOX), ответственная за синтез LXs, содержится в определенных типах клеток, и LXs

образуются преимущественно в участках межклеточных взаимодействий, возникающих в ходе воспалительного процесса, в частности аллергического воспаления. Эти процессы систематически были изучены на примере воспаления воздухоносных путей. Главный способ образования LXs запускается ферментом 15-LOX, преимущественно экспрессируемой бронхиальными эпителиальными клетками и в меньшей степени легочными макрофагами, подвергнутыми действию цитокинов [10, 11] (рис. 1). Эозинофилы человека в большом количестве экспрессируют 15-LOX и тоже могут участвовать в образовании LXs. 15-LOX превращает арахидоновую кислоту в нестабильный промежуточный метаболит – 15(S)-гидропероксиэйкозатетраеновую кислоту [15(S)-hydroperoxyeicosatetraenoic acid (15(S)-HPETE)], которая служит субстратом для 5-LOX, превращающей этот промежуточный метаболит в LXA₄ [5S,6R,15S-тригидрокси-7,9,11,13-эйкозатетраеновая кислота (5S,6R,15S-trihydroxy-7,9,11,13-eicosatetraenoic acid)] или в LXB₄ [5S,14R,15S-тригидрокси-6,8,10,12-эйкозатетраеновая кислота (5S,14R,15S-trihydroxy-6,8,10,12-eicosatetraenoic acid)] (см. рис. 1). Экспрессия 15-LOX в воспаленной легочной ткани проявляется главным образом в лейкоцитах.

Второй путь образования LXs включает использование взаимодействий нейтрофилов с тромбоцитами в пределах кровеносного русла. Агрегаты, состоящие из нейтрофилов с тромбоцитами, способствуют вторичному поступлению нейтрофилов в воспаленную ткань. Интересно, что 5-LOX нейтрофилов может превращать арахидоновую кислоту в лейкотриен (LT) A₄, который переносится в тромбоциты, где он превращается под действием 12-LOX в LXA₄ или LXB₄ (см. рис. 1).

В некоторых условиях может происходить изменение метаболизма в сторону преимущественного образования 15(R)-HETE [15(R)-hydroxyeicosatetraenoic acid]. Это наблюдается при действии некоторых фармакологических препаратов. Так, ацетилсалициловая кислота (ASA) за счет ацетилирования циклооксигеназы (COX)-2 тормозит синтез простагландинов, но способствует превращению арахидоновой кислоты в 15(R)-HETE, которая может быть субстратом для 5-LOX-опосредованного превращения в 15-эпимерный вариант липоксинов (что известно под названием «запускаемый аспирином синтез липоксинов» – aspirin-triggered lipoxins, ATL) [11, 119]. Подобно ASA, статины также могут способствовать образованию 15-эпимера-липоксина, в том числе в воздухоносных путях, через S-нитрозилирование COX-2 [120]. Следует заметить, что 15(R)-HETE также может продуцироваться за счет действия ферментов (гидролаз) системы цитохрома P450 (CYP гидролаз) [119] (см. рис. 1).

В низких концентрациях LXs обнаруживаются в начальной фазе острого воспаления, но их продукция существенно возрастает во время переключения синтеза на новый класс липидных медиаторов. При этом PGE₂ и PGD₂ активируют образование LXs переключением преимущественной активности LOX в лейкоцитах

Рис. 1. Биосинтез липоксинов (по материалам [10, 11])

ASA – ацетилсалициловая кислота; COX – циклооксигеназа; LOX – липоксигеназа; HETE – гидроксййкозатетраеновая кислота; HPETE – гидропероксййкозатетраеновая кислота; LX – липоксин.

с 5-LOX на 15-LOX [121]. Действительно, все больше появляется данных, позволяющих считать, что события ранней провоспалительной стадии регулируют синтез SPMs, способствующих разрешению воспаления.

Очень важным является то, что LXs действуют местно и быстро инактивируются ферментами [15-гидрокси-простагландиндегидрогеназой – 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) и 15-оксипростагландин-13-редуктазой – 15-oxoprostaglandin 13-reductase] в очаге воспаления вместе с другими эйкозаноидами, включая простагландины и лейкотриены [122]. Метаболизм LXs является стереоспецифическим, поэтому 15-epi-LXs метаболизируются менее эффективно, что увеличивает полупериод их распада приблизительно в 2 раза [123].

По современным данным, физиологические эффекты LXA₄ обусловлены действием на различные типы рецепторов: рецепторы цистеиниловых лейкотриенов, рецептор, сопряженный с G-белком 32, некоторые ядерные рецепторы и липоксин A₄/формил пептидный рецептор 2-го типа [the lipoxin A₄/formyl peptide type 2 receptor (ALX/FPR2)]. Последнему приписывается решающая роль в осуществлении проразрешающего действия. Этот рецептор относится к N-формил-пептидному семейству сопряженных с G-белком 7-доменных трансмембранных рецепторов. Помимо связывания LXA₄ и 15-эпи-LXA₄ рецептор ALX/FPR2 проявляет сродство к другим лигандам. Он с разной степенью аффинности может связывать более 30 лигандов. Этот рецептор был первым идентифицированным рецептором, связывающим как биологически активные липиды, так и пептиды, включая аннексин A₄. Таким образом, лиганды этого

рецептора могут проявлять различные типы физиологической активности, способствующие либо воспалительной реакции, либо разрешению воспаления [11]. Рецептор ALX/FPR2 может образовывать как гомо-, так и гетеродимеры, и такие образовавшиеся комплексы определяют развитие провоспалительных или проразрешающих ответов на действие агониста [124].

Рецептор ALX/FPR2 представлен на разных типах клеток, включая нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, Т-клетки, НК-клетки и ИЛК2, а также на таких тканевых резидентных клетках, как эпителиальные клетки (в частности, воздухоносных путей) и фибробласты [11, 26, 125]. Выполняющий ту же функцию, что и ALX/FPR2, рецептор ALX экспрессирован у мышей и крыс [126]. Экспрессия ALX/FPR2 регулируется в очаге воспаления образующимися в нем воспалительными медиаторами [11], что может обеспечить сосредоточение проразрешающего действия медиатора локально, именно в зоне повреждения.

Как отмечено выше, помимо сигналов, осуществляемых через ALX/FPR2, LXA₄ (ATL) оказывает антагонистическое действие по отношению к LTD₄, конкурентно связывая CysLT1-рецептор (рецептор для LTD₄) [127] (табл. 2). Что касается рецептора для LXB₄, то он пока что не идентифицирован.

К обсуждению проразрешающего действия липоксинов имеют отношение данные о противовоспалительном действии и других метаболитов арахидоновой кислоты – эпоксиэйкозатриеновых кислот (EETs). Как описано выше, CYP-гидролазы участвуют в образовании гидроксййкозатетраеновых кислот (HETEs) (см. рис. 1). Существует другой ферментативный путь

Таблица 2. Рецепторы для SPMs (по материалам [11, 80, 118, 127])

SPMs	Рецептор	Человек	Мышь
LXA ₄	ALX/FPR2	+	+
	GPR32	+	н.у.
	CysLT1-рецептор	+	н.у.
RvD1	ALX/FPR2	+	+
	GPR32	+	н.у.
RvD2	GPR18	+	+
RvD3	ALX/FPR2	+	+
	GPR32	+	+
RvE1	BLT1	+	+
	CMKLR1	+	+
PD1	GPR37	+	+
MaR1	LGR6	+	+

Примечание. ALX/FPR2 – липоксин A₄/формилпептидный рецептор 2-го типа; BLT1 – рецептор 1 для лейкотриена B₄; CMKLR1 – хемокин-подобный рецептор 1 (Chemokine like receptor 1), известный также как ChemR23, RVER1, DEZ или CHEMERINR; CysLT1-R – рецептор 1 для цистеиниловых лейкотриенов; GPR – сопряженный с G-белком рецептор; LGR6 – богатый лейцином сопряженный с G-белком рецептор 6; LXA₄ – липоксин A₄; MaR – марезин; PD – протектин D; Rv – резолвин; н.у. – не установлен.

метаболизма арахидоновой кислоты, в который вовлекаются CYP-эпоксигеназы и который состоит в том, что действие CYP-эпоксигеназ приводит к образованию EETs. CYP эпоксигеназы содержатся в эндоплазматическом ретикулуме и обеспечивают присоединение эпоксида к арахидоновой кислоте, что ведет к образованию серии региоизомеров (5-EET, 8,9-EET, 11,12-EET и 14,15-EET). 14,15-EET в больших количествах содержится в легких. Она вызывает гиперполяризацию гладкомышечных клеток дыхательных путей и расслабляет находящуюся в сокращенном состоянии бронхиальную мускулатуру. 14,15-EET проявляет противовоспалительное действие, обусловленное угнетением ядерного транскрипционного фактора NF-κB и взаимодействием с пероксисомным активируемым пролифератором рецептором-γ. 11,12-EET подавляет вызванную ФНОα активацию NF-κB и, соответственно, экспрессию сосудистой молекулы адгезии-1 (VCAM-1) у мышей [128, 129].

Медиаторы EETs способствуют очищению от клеточного дебриса и активации противовоспалительных клеточных программ, что ингибирует образование некоторых ключевых провоспалительных цитокинов [128, 130]. Кроме того, EETs и другие эпокси-жирные кислоты специфически способствуют образованию SPMs, таких как LXs, переключением метаболизма арахидоновой кислоты в пользу осуществления разрешения воспаления [131].

EETs, как и другие эйкозаноиды, являются медиаторами местного действия и короткоживущими соединениями, так как подвергаются быстрому разрушению. Главный путь катаболизма EETs состоит в их превращении в диолы под действием фермента растворимой

эпоксидгидролазы (soluble epoxide hydrolase, sEH) до дигидроксиэйкозатриеновых кислот (DHETs). Раньше считали, что DHETs не являются биологически активными формами, но затем были получены свидетельства их провоспалительного действия. Таким образом, в случае блокады действия sEH должны сохраняться активность EETs и уменьшаться образование DHETs. Для подтверждения этого могли быть использованы полученные в последнее время избирательные ингибиторы sEH, что позволяет продлить действие EETs. Такие ингибиторы получены для контроля многих патологических состояний (гипертензии, атеросклероза, боли при воспалительных процессах и пр.). В экспериментах на животных показано, что использование избирательных ингибиторов sEH [AUDA-BE – 12, -(3-adamantan-1-yl-ureido)-dodecanoic acid butyl ester] стабилизирует уровень EETs и препятствует развитию воспаления в легких и улучшает функцию легких [131].

С этим согласуются и сведения, полученные у человека. На примере бронхиальной астмы показано, что образование LX в дыхательных путях находится под контролем угнетающего действия sEH, в особенности при тяжелой астме [132]. Специфические ингибиторы sEH, такие как AUDA, *t*-TUCB [(trans-4-{4-[3-(4-trifluoromethoxyphenyl)-ureido] cyclohexyloxy} benzoic acid)] и др., увеличивали образование 14,15-EET и 15-эпи-LXA₄ в цельной крови больных тяжелой астмой и в клетках, полученных бронхоальвеолярным лаважом. 15-эпи-LXA₄ подавлял вызванное фактором агрегации тромбоцитов образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов и опосредуемое ФНОα повышение сократимости бронхиальных гладких мышц.

Таким образом, материалы этих работ раскрывают дополнительные механизмы вовлечения LX в разрешение воспалительного процесса, связанные с метаболизмом EETs, и обосновывают возможность усиления противовоспалительного действия и LX, и EETs угнетением активности sEH [133].

Метаболиты цервоновой (докозагексаеновой) и тимнодоновой (эйкозапентаеновой) кислот с противовоспалительными и проразрешающими свойствами

Еще несколько групп проразрешающих медиаторов (SPMs) образуются из ω-3-полиненасыщенных жирных кислот. Во-первых, дериваты цервоновой кислоты [докозагексаеновая кислота (DHA), имеющая 22 углеродных атома и 6 двойных связей; 22 : 6n-3], включающие резолвины группы D (RvD1-6), нейротектин/протектины (NPD1/PD1) и марезины (MarR1-2). Буква «D» означает метаболиты DHA. Во-вторых, дериваты тимнодоновой кислоты [эйкозапентаеновая кислота (EPA), имеющая 20 углеродных атомов и 5 двойных связей; 20 : 5n-3], представленные резолвинами группы E (RvE1-3). Буква «E» означает метаболиты EPA.

Находящиеся в кровотоке ω-3-жирные кислоты (EPA и DHA) вскоре после индукции воспаления появляются

Рис. 2. Биосинтез резолвинов серии D, протектинов и марезинов (по материалам [7, 9, 11, 118])

16,17-e-P – 16, 17-эпоксипротектин; *13S,14S-e-MaR* – 13S, 14S-эпоксимарезин; *MaR* – марезин; *AT-RvD* – резолвины D, образование которых вызвано аспирином (*aspirin-triggered resolvins*); *AT-PD* – протектины D, образование которых вызвано аспирином; *DHA* – докозагексаеновая кислота; *17S-HpDHA* – 17S-гидропероксиDHA; *e-17S-h-DHA* – эпокси-17S-гидроксиDHA; *RvD* – резолвин D; *PD* – протектин D. Остальные сокращения те же, что на рис. 1.

в его очаге, где превращаются в резолвины, которые контролируют чрезмерную инфильтрацию нейтрофилами, защищают органы и способствуют разрешению воспаления [134]. Источником EPA и DHA могут также служить и клеточные мембраны, из которых они высвобождаются с участием растворимой изоформы фосфолипазы A_2 [135]. Подобно липоксинам, противовоспалительные метаболиты EPA и DHA продуцируются реакциями, катализируемыми LOX во время межклеточных взаимодействий и вызванного кислотой усиления образования эпимерных форм этих SPMs [11].

Резолвины D. На модели воспаления воздухоносных путей показано, что 15-LOX превращает DHA в эпителиальных клетках в 17(S)-гидроперокси-DHA, которая затем под действием 5-LOX нейтрофилов превращается через промежуточные метаболиты в резолвины D [136] (рис. 2). В присутствии ASA DHA может превращаться в эндотелиальных клетках в эпоксидные промежуточные метаболиты с последующим образованием 17-эпимер RvD1-6 [137] (см. рис. 2).

Принципиально связывание Rv (прежде всего RvD1, как наиболее полно охарактеризованного) с клеточными рецепторами имеет те же особенности, что

и связывание LXA_4 с рецепторами. Во-первых, RvD1 связывается с тем же самым рецептором, что и LXA_4 , а именно с ALX/FPR2. Причем имеется очень высокое сродство к этому рецептору, для которого существует большое число лигандов эндогенного происхождения, на что обращено внимание выше. Список этих лигандов включает, помимо LXA_4 и RvD1, и другие, среди которых медиаторы с выраженным противовоспалительным действием, в частности аннексин A_4 . Поэтому вполне оправданно рассматривать ALX/FPR2 как «узловой» рецептор, через который выполняется функция обратного развития и разрешения воспаления [11].

Во-вторых, из приведенного выше следует, что отдельные SPMs обладают перекрывающей способностью подкреплять биологическую активность друг друга (на примере аннексина A_4 , LXA_4 и RvD1), чем должно обеспечиваться поддержание исполнения функции разрешения воспалительной реакции.

В-третьих, один и тот же SPM может взаимодействовать с различными типами рецепторов, чем подтверждается сделанным выше заключением и обосновывается возможность вовлечения в процесс различных типов клеток, не исключено, что и в различные стадии его

развития. RvD1, его эпимер AT-RvD1 (форма, индуцируемая ASA), а также RvD3 и RvD5 могут связываться с рецептором GPR32 (G protein-coupled receptor 32), экспрессируемым на различных иммунных и резидентных клетках человека: нейтрофилах, лимфоцитах, моноцитах/макрофагах, в сосудистой ткани (на гладкомышечных и эндотелиальных клетках) [11, 138–141]. RvD1 взаимодействует с GPR32 в гомеостатическом состоянии, а с рецептором ALX/FPR2 в фазе разрешения воспаления [11]. GPR32 может активироваться также резолвином D5 (RvD5) [141]. RvD2 связывается с рецептором GPR18, экспрессируемым на нейтрофилах, моноцитах/макрофагах, CD8⁺-Т-клетках человека и мыши [11, 141, 142].

Природа рецепторов для RvD4 и RvD6 пока не установлена.

Протектины образуются реакцией, зависимой от 15-LOX, которая превращает DHA в протектин D1 (PD1) через промежуточное соединение 16,17-эпоксипротектин [142]. PD1 представляет собою противовоспалительное и поразрешающее соединение, синтезируемое клетками, экспрессирующими 15-LOX, в частности гранулоцитами, макрофагами, эозинофилами [118]. Эпимерные формы протектинов могут также образовываться в присутствии ацетилсалициловой кислоты [118] (см. рис. 2).

Рис. 3. Биосинтез резолвинов серии E (по материалам [7, 9, 11])
 18R-HpEPE – 18R-гидропероксиэйкозапентаеновая кислота;
 5S-Hp-18-EPE – 5S-гидроперокси-18-EPE; 5S(6)-e-18-h-EPE –
 5S(6)-эпокси-18-гидрокси-EPE; EPA – эйкозапентаеновая кислота;
 ферм. гидролиз – ферментативный гидролиз. Остальные сокращения те же, что на рис. 1 и 2.

GPR37 недавно был идентифицирован как рецептор для PD1. Вызванная PD1 активация рецептора на макрофагах мышей усиливала фагоцитоз, меняла высвобождение цитокинов, способствовала разрешению симптома боли при экспериментальном воспроизведении воспаления [143] (см. табл. 2).

Марезины (MaRs) рассматриваются как третье важное семейство SPMs, образуемое из DHA. MaRs образуются тканевыми макрофагами с участием фермента 12-LOX через промежуточный 13,14-эпоксидный метаболит. MaRs продуцируются у человека, и их четко проявляющейся биологической активностью является ограничение инфильтрации гранулоцитами (на модели перитонита у мышей) и усиление поглощения макрофагами гранулоцитов, подвергнутых апоптозу [143]. MaR1 может образовываться в участках сосудистого воспаления в ходе взаимодействия тромбоцитов с нейтрофилами через превращение DHA с участием фермента тромбоцитов 12-LOX в 13S,14S-эпоксимарезин, который затем превращается в MaR1 [144] (см. рис. 2).

В последнее время получены сведения о рецепторах, взаимодействующих с MaR1. В результате скрининга более 200 GPCRs, идентифицировали рецептор для MaR1, который оказался стереоизбирательным активатором, принадлежащим к богатому лейцином сопряженному с G-белком рецептору 6 (LGR6), экспрессируемому фагоцитами. В дозах 0,012 – 10 нМ MaR1 усиливал такие функции фагоцитов человека и мышей, как фагоцитоз, эффероцитоз, фосфорилирование ряда белков. Эти эффекты, вызванные MaR1, значительно усиливались при повышении экспрессии LGR6 [143].

Резолвины E синтезируются из EPA в эндотелиальных клетках сосудов. Синтез этот осуществляется реакцией, запускаемой ферментами COX2 и CYP450. Эндотелиальные клетки, экспрессирующие COX2, при действии на них низких доз ацетилсалициловой кислоты приобретают способность превращать EPA в 18R-HEPE, которая затем может превращаться с участием нейтрофильной 5-LOX в RvE2 [155, 18R-дигидрокси-гидроксиэйкозапентаеновую кислоту – 15S,18R-dihydroxy-hydroxy eicosapentaenoic acid (EPE)] [10, 11] (рис. 3).

Альтернативным образом промежуточный продукт 18R-HEPE1 может превращаться ферментом 5-LOX в гранулоцитах человека в 5,6-эпокси-жирную кислоту и, возможно, ферментативным гидролизом – в RvE1. В отсутствие аспирина биосинтез RvE1 может быть запущен CYP450 ферментативным превращением EPA [11].

Биосинтез RvE3 отличается от других резолвинов серии E, так как он образуется непосредственно из 18R-HEPE скорее с участием 15-LOX эозинофилов, а не нейтрофилов [145].

RvE1 и RvE2 являются агонистами рецептора CMKLR1. Этот рецептор широко представлен в легких на лейкоцитах, НК-клетках, ИЛК2, моноцитах/макрофагах, плазматцитоидных дендритных клетках и эпите-

лиальных клетках легких [11]. Впервые CMKLR1 был идентифицирован как рецептор для белка химерина. Таким образом, подобно ALX/FPR2 рецептор CMKLR1 распознает как липидные, так и пептидные лиганды. Помимо этого, RvE1 связывает, как частичный агонист, рецептор лейкотриена B₄ (BLT1), потенциально выступая в качестве «демпфера» сигналов, осуществляемых через BLT1 на лейкоцитах вместе с другими рецепторами, и опосредуя процесс разрешения воспаления [146]. RvE1 ограничивает миграцию нейтрофилов и вызывает аккумуляцию и стимуляцию моноцитов/макрофагов, включая их фагоцитарную функцию по отношению к подвергнутым апоптозу нейтрофилам [147]. Рецептор для RvE3 пока не идентифицирован.

Наиболее важные клеточные и тканевые мишени SRMs и виды их биологической активности были систематизированы в серии работ и представлены в табл. 3. Эти сведения характеризуют противовоспалительный и проразрешающий воспаление потенциал SRMs и являются обоснованием их участия в аллергической форме воспаления.

Возможности SRMs в торможении и разрешении аллергического воспаления

Формы участия SRMs в подавлении и обратном развитии аллергических поражений проиллюстрированы данными, полученными на экспериментальных животных. На модели аллергического ответа воздухоносных путей у мышей показана способность аналога LXA₄ уменьшать тканевую гиперреактивность, привлечение в легкие лейкоцитов и образование Th2-цитокинов, включая ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [148]. Исследовано участие LXA₄ и его рецептора в воспалении легочной ткани на модели астмы у мышей. Разрешающее действие аллергена (овальбумина) инициировало биосинтез LXA₄ в дыхательном тракте и повышало экспрессию его рецептора. Внутривенное введение стабильного аналога LXA₄ блокировало гиперреактивность и легочное воспаление, что характеризовалось снижением поступления лейкоцитов, уровней ИЛ-5, ИЛ-13, эотаксина, простаноидов, цистеиниловых лейкотриенов. Трансгенная экспрессия рецептора LXA₄ (ALX/FPR2) человека в лейкоцитах мыши приводила к торможению легочного воспаления и вызванной эйкозаноидами инфильтрации ткани эозинофилами [149]. Концентрация эндогенного LXA₄ возрастала с момента пика воспалительной реакции (18-й день) до фазы разрешения (21-й день) [150].

Противоаллергическое действие описано и у LXB₄ на модели аллергического ринита и астмы у мышей, sensibilizированных овальбумином. LXB₄, снижая содержание ИЛ-4 и аллерген-специфического IgE, проявлял проразрешающее действие при мукозальном аллергическом ответе верхних и нижних дыхательных путей [151].

RvD1 и 17-эпи-RvD1 снижают гиперреактивность воздухоносных путей мышей, привлечение в легкие лейкоцитов и образование Th2-цитокинов [152].

RvE1 обладает сходным действием, уменьшая гиперреактивность, привлечение лимфоцитов в легкие, образование ИЛ-13 и секрецию аллерген-специфического IgE [153, 154]. В различных работах показано защитное действие RvE1 на эозинофильное воспаление *in vivo*. На вызванной сенсibilизацией овальбумином модели астмы у мышей продемонстрировано, что внутрибрюшинное введение RvE1 в период сенсibilизации, во время разрешающего введения аллергена или в оба периода тормозило образование аллерген-специфического IgE, накопление клеток воспаления в дыхательных путях, бронхиальную гиперреактивность, образование слизи и Th2-цитокинов (ИЛ-5 и ИЛ-13). Кроме того, внутривенное введение RvE1 в фазу восстановления (разрешения воспаления) также останавливало накопление клеток воспаления в дыхательных путях, бронхиальную гиперреактивность и образование слизи [10].

RvE1 проявляет выраженное угнетающее действие на аллергические поражения разной органолокализации. На модели атопического дерматита, вызванного 2,4-динитрофлуоробензеном (DNFB), показано, что внутрибрюшинное введение RvE1 в течение 1 нед угнетало внешние проявления дерматита (отек и кожное повреждение) и образование ИФН γ и ИЛ-4 активированными CD4⁺-Т-клетками, полученными из регионарных лимфоузлов, а также снижало сывороточные уровни общего и аллерген-специфического IgE. Противоаллергическое действие RvE1 проявлялось подавлением инфильтрации поврежденной кожи эозинофилами, тучными клетками, CD4⁺-Т-клетками и CD8⁺-Т-клетками [155].

Кроме того, RvE1 при внутривенном введении мышам с воспроизведенным контактным дерматитом подавлял внешние проявления кожного воспаления, снижал примирование Т-клеток в регионарных лимфоузлах и активацию эффекторных Т-клеток в коже. Помимо этого, RvE1 обрывал вызванные лейкотриеном B₄ реорганизацию актиновых филаментов в дендритных клетках и повышение их подвижности. Таким образом, влияние RvE1 на кожную реакцию связано с торможением подвижности дендритных клеток, возможно, за счет блокады сигнального пути, запускаемого действием LT_{B4} на его рецепторы BLT1 [156].

RvE3 также тормозит воспаление дыхательных путей через сигнальный путь, обеспечиваемый ИЛ-23/ИЛ-17A [157].

MaRs тоже вносят вклад в разрешение аллергического воспаления. В легких мышей обнаружены ограниченные во времени изменения образования MaR1 в период самоограничения аллергического воспаления. Экзогенный MaR1 подавлял аллергическое воспаление в легких, экспрессию ИЛ-5 и ИЛ-13 на ИЛК2 и увеличивал образование амфигулина (представитель семейства факторов роста эпителиальных клеток). MaR1 усиливал образование *de novo* Treg-клеток, взаимодействующих с ИЛК2, подавлял образование ими цитокинов TФР β -зависимым способом. Антитела, на-

Таблица 3. Противовоспалительный потенциал липидных молекулярных факторов разрешения воспаления (по материалам [6, 9–12])

Молекулы	Субстрат	Мишени и биологическая активность
Липоксины	АА	
Липоксин А ₄		Нейтрофилы: угнетение хемотаксиса, привлечения, трансэндотелиальной и трансэпителиальной миграции, образования O ₂ ⁻ , дегрануляции. Моноциты: стимуляция хемотаксиса, адгезии; подавление образования OONO ⁻ . Макрофаги: усиление эффероцитоза нейтрофилов. Эозинофилы: подавление хемотаксиса и миграции, образования IL-5 и эотаксина. НК-клетки: снижение цитотоксичности; усиление апоптоза гранулоцитов. Дендритные клетки: подавление образования ИЛ-12. Эндотелиальные клетки: подавление образования ROS и миграции, вызванной фактором роста эндотелия сосудов. Эпителиальные клетки: уменьшение высвобождения ИЛ-6 и ИЛ-8. Сосуды: снижение повышенной проницаемости и адгезивных свойств по отношению к лейкоцитам
Липоксин В ₄		Нейтрофилы: модуляция адгезии и подвижности. Моноциты: модуляция адгезии и подвижности, стимуляция привлечения
Резолвины D	DHA	
Резолвин D1		Нейтрофилы: подавление привлечения и трансмиграции. Макрофаги: стимуляция фагоцитоза апоптотических клеток и аллергенов, индукция M2-макрофагов и подавление вызванного ЛПС высвобождения ФНО
Резолвин D2		Лейкоциты: подавление инфильтрации нейтрофилами и лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий
Резолвин D3		Нейтрофилы: подавление трансмиграции. Макрофаги: усиление фагоцитоза и эффероцитоза
Резолвин D4		Нейтрофилы: подавление инфильтрации. Макрофаги: усиление эффероцитоза нейтрофилов и фагоцитоза <i>Staphylococcus aureus</i> . Фибробласты: усиление эффероцитоза нейтрофилов
Протектины	DHA	
Протектин D1		Нейтрофилы: подавление инфильтрации, трансмиграции и образования ФНО и ИФН-γ. Макрофаги: модуляция функции и стимуляция эффероцитоза гранулоцитов. Эозинофилы: подавление хемотаксиса и адгезии
Марезины	DHA	
Марезин 1		Нейтрофилы: снижение числа в экссудате при перитоните. Макрофаги: усиление фагоцитарной функции и эффероцитоза. Эпителиальные клетки (бронхов): торможение индуцированного образования цитокинов, способствование регенерации
Резолвины E	EPA	
Резолвин E1		Нейтрофилы: подавление образования O ₂ ⁻ и трансмиграции. Моноциты: уменьшение числа. Макрофаги: усиление эффероцитоза нейтрофилов. Эозинофилы и лимфоциты: подавление привлечения. Дендритные клетки: подавление миграции и образования ИЛ-12. Тканевые структуры: стимуляция репаративных процессов в воспаленной ткани
Резолвин E2		Нейтрофилы: модуляция хемотаксиса, усиление фагоцитоза, повышение образования противовоспалительных цитокинов, снижение поверхностной экспрессии интегринов и торможение ответа на ФАТ
Резолвин E3		Нейтрофилы: угнетение инфильтрации

Примечание. АА – арахидоновая кислота; O₂⁻ – супероксид; EPA – эйкозапентаеновая кислота; DHA – докозагексаеновая кислота; ЛПС – липополисахарид; ФАТ – фактор активации (агрегации) тромбоцитов.

правленные против Тreg-клеток, устраняли контроль, осуществляемый MaR1, экспрессии ИЛ-13 врожденными лимфоидными клетками 2-го типа [35].

Участие протектина D1 (PD1) в разрешении аллергического воспаления подтверждается тем, что обработка мышей этим медиатором перед провокационной ингаляцией аллергена подавляла привлечение эозинофилов,

Т-лимфоцитов, образование слизи, уменьшала уровень провоспалительных медиаторов (ИЛ-13, цистеиниловых лейкотриенов, простагландина D₂), снижала гиперреактивность (на ингаляцию метахолина). Обработка животных протектином D1 после провокационной ингаляции аллергена ускоряла разрешение аллергического воспаления [158].

Следует обратить внимание на интересные данные, полученные при изучении влияния одного SPM на образование SPM другого типа. Так, оказалось, что обработка мышей резолвином E1 в низких (нанogramмовых) дозах усиливала образование другого SPM – LXA₄, что имело прямую связь с подавлением воспаления дыхательных путей и уменьшением продукции ИЛ-23, ИЛ-6, ИЛ-17 [150]. Если такие сведения будут подтверждены, то можно будет говорить о важном патогенетическом механизме – о поддержании одним противовоспалительным медиатором образования другого той же биохимической и функциональной группы.

Клинические исследования позволили получить однозначные результаты, подтверждающие важную роль SPMs в эндогенном механизме противовоспалительного контроля и процессе разрешения аллергического воспаления у человека. Так, показано, что уровень SPMs у больных астмой оказывается сниженным по сравнению с этим показателем у здоровых лиц. Это продемонстрировано на примере определения LXA₄ в крови, мокроте, бронхиальных смывах и конденсате выдыхаемого воздуха. Причем степень снижения содержания LXA₄ была связана со степенью тяжести бронхиальной астмы: чем выше была тяжесть заболевания, тем большее снижение содержания медиатора регистрировалось [159–162].

Уровень LXA₄ был положительно связан с величиной форсированного объема выдоха за первую секунду [163, 164], что свидетельствовало о связи дефицита LXA₄ с нарушением функции внешнего дыхания. Ингаляция LXA₄ снижала у больных астмой выраженность спровоцированной реакции, вызванной LTC₄ [163]. При обсуждении влияния SPMs на гиперреактивность дыхательных путей при астме упоминаются данные о том, что в условиях *in vitro* на легочных препаратах человека 15-эпи-LXA₄ подавляет усиленные действием ФНОα сократительные ответы бронхов на метахолин, гистамин и аналог тромбосана [163].

Содержание PD1 в конденсате выдыхаемого воздуха больных также было ниже этого показателя у здоровых лиц, и разница была наиболее выраженной при сравнении с показателями больных, находящихся в астматическом состоянии [158]. То, что в период обострения аллергического процесса тканевое представительство медиаторов характеризуется преимущественным присутствием провоспалительных факторов, проиллюстрировано на примере атопического дерматита. Кожа больных атопическим дерматитом (пораженных и в меньшей степени непораженных участков) имела усиленный провоспалительный профиль липидных ме-

таболитов арахидоновой кислоты, докозагексаеновой кислоты и эйкозапентаеновой кислоты, а не проразрешающий [165].

Подавление противовоспалительного контроля проявлялось не только снижением образования SPMs, но и снижением экспрессии рецепторов этих медиаторов. Обнаружена меньшая экспрессия рецептора ALX/FPR2 на гранулоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой по сравнению с практически здоровыми лицами, а у больных тяжелой астмой экспрессия рецептора оказывалась подавленной в большей степени, чем у пациентов с меньшей степенью тяжести заболевания [161].

Приведенные выше сведения раскрывают природу заложенных в самом процессе воспаления эндогенных механизмов ограничения, сдерживания, обратного развития и разрешения воспаления, благодаря чему восстанавливается нарушенный гомеостаз. Эти сведения, полученные преимущественно за последние два десятилетия, являются поводом для обоснования нового направления в противовоспалительной/противоаллергической фармакотерапии. При этом следует иметь в виду, по крайней мере, следующие важные обстоятельства. Во-первых, недостаточность механизмов разрешения воспалительного процесса может быть причиной утяжеления течения заболевания и перехода его в хроническое состояние. Во-вторых, механизм разрешения характеризуется существованием разнообразных звеньев и исполняющих функцию разрешения посредников, перекрывающих действие друг друга. Этим, по-видимому, обусловлена способность обеспечивать надежность системы разрешения, потенциал его пластичности и взаимного страхования возможных проявлений его недостаточности. В-третьих, проразрешающие медиаторы являются, как правило, короткоживущими соединениями короткодистантного действия, благодаря чему осуществляется их направленная активность по отношению к тканевым структурам, непосредственно вовлеченным в воспаление, с ограниченным системным эффектом.

Принятие во внимание этих принципиальных особенностей, а также преодоление связанных с ними трудностей позволит получить новый класс противовоспалительных/противоаллергических средств, обеспечивающих гомеостатическое разрешение воспалительного процесса. В настоящее же время в этом направлении делаются лишь ограниченные экспериментальные попытки [166, 167].

■ Литература

1. Аллергия. Киев : Изд-во Академии наук УССР, 1938.
2. Kay A.B. Allergy and allergic diseases. First of two parts. N. Engl. J. Med. 2001; 344 (1): 30–7. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440106>
3. Kay A.B. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. N. Engl. J. Med. 2001; 344 (2): 109–13. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200101113440206>
4. Galli S.J., Tsai M., Piliponsky A.M. The development of allergic inflammation. Nature. 2008; 454 (7203): 445–54. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07204>
5. Гущин И.С. Об элементах биологической целесообразности аллергической реактивности. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1979; (4): 3–11.
6. Robb C.T., Regan K.H., Dorward D.A., Rossi A.G. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. Semin. Immunopathol. 2016; 38 (4): 425–48. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0560-6>
7. Serhan C.N., Levy B.D. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. J. Clin. Invest. 2018; 128 (7): 2657–69. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI97943>

8. Wendell S.G., Baffi C., Holguin F. Fatty acids, inflammation, and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1255–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1087>
9. Barnig C., Bezema T., Calder P.C. et al. Activation of resolution pathways to prevent and fight chronic inflammation: lessons from asthma and inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1699. Published 2019 Jul 23. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01699>
10. Miyata J., Arita M. Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergol. Int.* 2015; 64 (1): 27–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2014.08.003>
11. Barnig C., Frossard N., Levy B.D. Towards targeting resolution pathways of airway inflammation in asthma. *Pharmacol. Ther.* 2018; 186: 98–113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.004>
12. Chatterjee A., Komshian S., Sansbury B.E. et al. Biosynthesis of proresolving lipid mediators by vascular cells and tissues. *FASEB J.* 2017; 31 (8): 3393–402. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201700082R>
13. Kytikova O., Novgorodtseva T., Denisenko Y., Antonyuk M., Gvozdenko T. Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (6): 284. Published 2019 Jun 18. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55060284>
14. Samuelsson B., Dahlén S.E., Lindgren J.A., Rouzer C.A., Serhan C.N. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science*. 1987; 237 (4819): 1171–6. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2820055>
15. Serhan C.N., Hamberg M., Samuelsson B. Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1984; 81 (17): 5335–9. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.81.17.5335>
16. Serhan C.N., Hamberg M., Samuelsson B. Trihydroxytetraenes: a novel series of compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984; 118 (3): 943–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(84\)91486-4](https://doi.org/10.1016/0006-291x(84)91486-4)
17. Serhan C.N., Brain S.D., Buckley C.D. et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J.* 2007; 21 (2): 325–32. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.06-7227rev>
18. Serhan C.N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014; 510 (7503): 92–101. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature13479>
19. Henson P.M. Dampening inflammation. *Nat. Immunol.* 2005; 6 (12): 1179–81. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri1205-1179>
20. Akdis C.A., Blaser K., Akdis M. Apoptosis in tissue inflammation and allergic disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2004; 16 (6): 717–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2004.09.004>
21. Ryan J.J., Kashyap M., Bailey D. et al. Mast cell homeostasis: a fundamental aspect of allergic disease. *Crit. Rev. Immunol.* 2007; 27 (1): 15–32. DOI: <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v27.i1.20>
22. Medoff B.D., Thomas S.Y., Luster A.D. T cell trafficking in allergic asthma: the ins and outs. *Annu. Rev. Immunol.* 2008; 26: 205–32. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090312>
23. Savill J., Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*. 2000; 407 (6805): 784–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/35037722>
24. Haworth O., Cernadas M., Levy B.D. NK cells are effectors for resolvin E1 in the timely resolution of allergic airway inflammation. *J. Immunol.* 2011; 186 (11): 6129–35. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004007>
25. Awad A., Yassine H., Barrier M. et al. Natural killer cells induce eosinophil activation and apoptosis. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e94492. Published 2014 Apr 11. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094492>
26. Barnig C., Cernadas M., Dutile S. et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (174): 174ra26
27. Duvall M.G., Barnig C., Cernadas M. et al. Natural killer cell-mediated inflammation resolution is disabled in severe asthma. *Sci. Immunol.* 2017; 2 (9): eaam5446. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aam5446>
28. Motwani M.P., Gilroy D.W. Macrophage development and polarization in chronic inflammation. *Semin. Immunol.* 2015; 27 (4): 257–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.07.002>
29. Gordon S., Plüddemann A., Estrada F. Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions. *Immunol. Rev.* 2014; 262 (1): 36–55. DOI: <https://doi.org/10.1111/immr.12223>
30. Russell T., Bell T.J. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14 (2): 81–93. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3600>
31. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 13. Published 2014 Mar 3. DOI: <https://doi.org/10.12703/P6-13>
32. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K. et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014; 41 (1): 14–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>
33. Savill J. Recognition and phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *Br. Med. Bull.* 1997; 53 (3): 491–508. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a011626>
34. Savill J. Apoptosis in resolution of inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 1997; 61 (4): 375–80. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlb.61.4.375>
35. Krishnamoorthy N., Burkett P.R., Dalli J. et al. Cutting edge: maresin-1 engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation. *J. Immunol.* 2015; 194 (3): 863–7. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402534>
36. Zeiger R.S., Twarog F.J., Colten H.R. Histaminase release from human granulocytes. *J. Exp. Med.* 1976; 144 (4): 1049–61. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.144.4.1049>
37. Zeiger R.S., Colten H.R. Histaminase release from human eosinophils. *J. Immunol.* 1977; 118 (2): 540–3.
38. Herman J.J. Eosinophil diamine oxidase activity in acute inflammation in humans. *Agents Actions*. 1982; 12 (1–2): 46–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf01965105>
39. Popper H., Knipping G., Czarnetzki B.M., Steiner R., Helleis G., Auer H. Activation and release of enzymes and major basic protein from guinea pig eosinophil granulocytes induced by different inflammatory stimuli and other substances. A histochemical, biochemical, and electron microscopic study. *Inflammation*. 1989; 13 (2): 147–62. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00924786>
40. Wasserman S.I., Goetzl E.J., Austen K.F. Inactivation of slow reacting substance of anaphylaxis by human eosinophil arylsulfatase. *J. Immunol.* 1975; 114 (2 Pt 1): 645–9.
41. Henderson W.R., Jörg A., Klebanoff S.J. Eosinophil peroxidase-mediated inactivation of leukotrienes B₄, C₄, and D₄. *J. Immunol.* 1982; 128 (6): 2609–13.
42. Henderson W.R., Jong E.C., Klebanoff S.J. Binding of eosinophil peroxidase to mast cell granules with retention of peroxidatic activity. *J. Immunol.* 1980; 124 (3): 1383–8.
43. Kater L.A., Goetzl E.J., Austen K.F. Isolation of human eosinophil phospholipase D. *J. Clin. Invest.* 1976; 57 (5): 1173–80. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI108385>
44. Bartemes K.R., McKinney S., Gleich G.J., Kita H. Endogenous platelet-activating factor is critically involved in effector functions of eosinophils stimulated with IL-5 or IgG. *J. Immunol.* 1999; 162 (5): 2982–9.
45. Hubscher T. Role of the eosinophil in the allergic reactions. II. Release of prostaglandins from human eosinophilic leukocytes. *J. Immunol.* 1975; 114 (4): 1389–93.
46. Takeda K., Shiraishi Y., Ashino S. et al. Eosinophils contribute to the resolution of lung-allergic responses following repeated allergen challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (2): 451–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.014>
47. Arita M. Mediator lipidomics in acute inflammation and resolution. *J. Biochem.* 2012; 152 (4): 313–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/jb/mvs092>
48. Miyata J., Fukunaga K., Iwamoto R. et al. Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (2): 353–60.e1–2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.048>
49. Гушин И.С., Читаева В.Г. Аллергия к насекомым. Москва : Фармарус Принт, 2003.
50. Schuurman J., Perdok G.J., Gorter A.D., Aalberse R.C. The inter-heavy chain disulfide bonds of IgG4 are in equilibrium with intra-chain disulfide bonds. *Mol. Immunol.* 2001; 38 (1): 1–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0161-5890\(01\)00050-5](https://doi.org/10.1016/s0161-5890(01)00050-5)
51. Scott-Taylor T.H., Axinia S.C., Amin S., Pettengell R. Immunoglobulin G; structure and functional implications of different subclass modifications in initiation and resolution of allergy. *Immun. Inflamm. Dis.* 2018; 6 (1): 13–33. DOI: <https://doi.org/10.1002/iid3.192>
52. Grimbaldston M.A., Nakae S., Kalesnikoff J., Tsai M., Galli S.J. Mast cell-derived interleukin-10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat. Immunol.* 2007; 8 (10): 1095–104. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni1503>
53. Opal S.M., DePalo V.A. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000; 117 (4): 1162–72. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.117.4.1162>
54. Li M.O., Flavell R.A. Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor-beta and interleukin-10. *Immunity*. 2008; 28 (4): 468–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.03.003>
55. Letterio J.J., Roberts A.B. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu. Rev. Immunol.* 1998; 16: 137–61. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.137>
56. Burgel P.R., Lazarus S.C., Tam D.C. et al. Human eosinophils induce mucin production in airway epithelial cells via epidermal growth factor receptor activation. *J. Immunol.* 2001; 167 (10): 5948–54. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.10.5948>
57. Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T cells work. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (7): 523–32. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2343>
58. Shilovskiy I.P., Dyneva M.E., Kurbacheva O.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. The role of interleukin-37 in the pathogenesis of allergic diseases. *Acta Naturae*. 2019; 11 (4): 54–64. DOI: <https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-54-64>
59. Dinarello C.A., Bufler P. Interleukin-37. *Semin. Immunol.* 2013; 25 (6): 466–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.10.004>
60. Molgora M., Supino D., Mantovani A., Garlanda C. Tuning inflammation and immunity by the negative regulators IL-1R2 and IL-1R8. *Immunol. Rev.* 2018; 281 (1): 233–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/immr.12609>
61. Theoharides T.C., Tsilioni I., Conti P. Mast cells may regulate the anti-inflammatory activity of IL-37. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (15): 3701. Published 2019 Jul 29. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20153701>
62. Zhao M., Li Y., Guo C. et al. IL-37 isoform D downregulates pro-inflammatory cytokines expression in a Smad3-dependent manner. *Cell Death Dis.* 2018; 9 (6): 582. Published 2018 May 22. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0664-0>
63. Pan G., Risser P., Mao W. et al. IL-1H, an interleukin 1-related protein that binds IL-18 receptor/IL-1Rr. *Cytokine*. 2001; 13 (1): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1006/cyto.2000.0799>

64. Kumar S., Hanning C.R., Brigham-Burke M.R. et al. Interleukin-1F7B (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7B binds to the IL-18 receptor but does not induce IFN-gamma production. *Cytokine*. 2002; 18 (2): 61–71. DOI: <https://doi.org/10.1006/cyto.2002.0873>
65. Jia H., Liu J., Han B. Reviews of interleukin-37: functions, receptors, and roles in diseases. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 3058640. Published 2018 Apr 1. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/3058640>
66. Bufler P., Azam T., Gamboni-Robertson F. et al. A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2002; 99 (21): 13 723–8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.212519099>
67. Cavalli G., Justice J.N., Boyle K.E. et al. Interleukin 37 reverses the metabolic cost of inflammation, increases oxidative respiration, and improves exercise tolerance. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2017; 114 (9): 2313–8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1619011114>
68. Dinarello C.A., Nold-Petry C., Nold M. et al. Suppression of innate inflammation and immunity by interleukin-37. *Eur. J. Immunol.* 2016; 46 (5): 1067–81. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201545828>
69. Eisenmesser E.Z., Gottschlich A., Redzic J.S. et al. Interleukin-37 monomer is the active form for reducing innate immunity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2019; 116 (12): 5514–22. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1819672116>
70. Abulkhir A., Samarani S., Amre D. et al. A protective role of IL-37 in cancer: a new hope for cancer patients. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 101 (2): 395–406. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.5RU0816-341R>
71. Cavalli G., Koenders M., Kalabokis V. et al. Treating experimental arthritis with the innate immune inhibitor interleukin-37 reduces joint and systemic inflammation [published correction appears in *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56 (12): 2256]. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55 (12): 2220–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew325>
72. Li S., Neff C.P., Barber K. et al. Extracellular forms of IL-37 inhibit innate inflammation in vitro and in vivo but require the IL-1 family decoy receptor IL-1R8. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2015; 112 (8): 2497–502. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1424626112>
73. Haskó G., Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Front. Immunol.* 2013; 4: 85. Published 2013 Apr 8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00085>
74. Ohashi E., Kohno K., Arai N., Harashima A., Ariyasu T., Ushio S. Adenosine N1-oxide exerts anti-inflammatory effects through the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway and promotes osteogenic and adipocyte differentiation. *Biol. Pharm. Bull.* 2019; 42 (6): 968–76. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00988>
75. Wang L., Wan H., Tang W. et al. Critical roles of adenosine A2A receptor in regulating the balance of Treg/Th17 cells in allergic asthma. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (1): 149–57. DOI: <https://doi.org/10.1111/crj.12503>
76. Cicala C., Ialenti A. Adenosine signaling in airways: toward a promising antiasthmatic approach. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 714 (1–3): 522–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.06.033>
77. Fan M., Jamal Mustafa S. Role of adenosine in airway inflammation in an allergic mouse model of asthma. *Int. Immunopharmacol.* 2006; 6 (1): 36–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.07.008>
78. Wimmer M., Alessandrini F., Gilles S. et al. Pollen-derived adenosine is a necessary cofactor for ragweed allergy. *Allergy*. 2015; 70 (8): 944–54. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.12642>
79. Fan M., Qin W., Mustafa S.J. Characterization of adenosine receptor(s) involved in adenosine-induced bronchoconstriction in an allergic mouse model. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2003; 284 (6): L1012–9. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00353.2002>
80. CMKLR1 chemerin chemokine-like receptor 1 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1240> (date of access September 08, 2020)
81. Helfer G., Wu Q.F. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *J. Endocrinol.* 2018; 238 (2): R79–94. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0174>
82. Otero K., Vecchi A., Hirsch E. et al. Nonredundant role of CCRL2 in lung dendritic cell trafficking. *Blood*. 2010; 116 (16): 2942–9. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-259903>
83. Zhao L., Yang W., Yang X. et al. Chemerin suppresses murine allergic asthma by inhibiting CCL2 production and subsequent airway recruitment of inflammatory dendritic cells. *Allergy*. 2014; 69 (6): 763–74. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.12408>
84. Iqbal A.J., Sampaio A.L., Maione F. et al. Endogenous galectin-1 and acute inflammation: emerging notion of a galectin-9 pro-resolving effect. *Am. J. Pathol.* 2011; 178 (3): 1201–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.11.073>
85. Ahmed T.J., Kaneva M.K., Pitzalis C., Cooper D., Perretti M. Resolution of inflammation: examples of peptidergic players and pathways. *Drug Discov. Today*. 2014; 19 (8): 1166–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.05.020>
86. Saegusa J., Hsu D.K., Chen H.Y. et al. Galectin-3 is critical for the development of the allergic inflammatory response in a mouse model of atopic dermatitis. *Am. J. Pathol.* 2009; 174 (3): 922–31. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080500>
87. Ge X.N., Bahaie N.S., Kang B.N. et al. Allergen-induced airway remodeling is impaired in galectin-3-deficient mice. *J. Immunol.* 2010; 185 (2): 1205–14. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000039>
88. Ge X.N., Ha S.G., Liu F.T., Rao S.P., Sriramarao P. Eosinophil-expressed galectin-3 regulates cell trafficking and migration. *Front. Pharmacol.* 2013; 4: 37. Published 2013 Apr 5. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00037>
89. del Pozo V., Rojo M., Rubio M.L. et al. Gene therapy with galectin-3 inhibits bronchial obstruction and inflammation in antigen-challenged rats through interleukin-5 gene down-regulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (5): 732–7. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.2111031>
90. López E., del Pozo V., Miguel T. et al. Inhibition of chronic airway inflammation and remodeling by galectin-3 gene therapy in a murine model. *J. Immunol.* 2006; 176 (3): 1943–50. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.3.1943>
91. López E., Zafra M.P., Sastre B., Gámez C., Lahoz C., del Pozo V. Gene expression profiling in lungs of chronic asthmatic mice treated with galectin-3: down-regulation of inflammatory and regulatory genes. *Mediators Inflamm.* 2011; 2011: 823279. DOI: <https://doi.org/10.1155/2011/823279>
92. Andrade F.E.C., Corrêa M.P., Gimenes A.D. et al. Galectin-3: role in ocular allergy and potential as a predictive biomarker. *Br. J. Ophthalmol.* 2018; 102 (7): 1003–10. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311473>
93. Corrêa M.P., Andrade F.E.C., Gimenes A.D., Gil C.D. Anti-inflammatory effect of galectin-1 in a murine model of atopic dermatitis. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2017; 95 (9): 1005–15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-017-1566-9>
94. Xie R.D., Xu L.Z., Yang L.T. et al. Galectin-1 inhibits oral-intestinal allergy syndrome. *Oncotarget*. 2017; 8 (8): 13 214–22. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14571>
95. Mello C.B., Ramos L., Gimenes A.D., Andrade T.R., Oliani S.M., Gil C.D. Immunomodulatory effects of galectin-1 on an IgE-mediated allergic conjunctivitis model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56 (2): 693–704. Published 2015 Jan 8. DOI: <https://doi.org/10.1167/iov.14-15100>
96. Rosenberg H.F., Druey K.M. Eosinophils, galectins, and a reason to breathe. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2016; 113 (33): 9139–41. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1610644113>
97. Katoh S., Ishii N., Nobumoto A. et al. Galectin-9 inhibits CD44-hyaluronan interaction and suppresses a murine model of allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (1): 27–35. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200608-1243OC>
98. de Kivit S., Saeland E., Kraneveld A.D. et al. Galectin-9 induced by dietary synbiotics is involved in suppression of allergic symptoms in mice and humans. *Allergy*. 2012; 67 (3): 343–52. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02771.x>
99. Kubach J., Lutter P., Bopp T. et al. Human CD4+CD25+ regulatory T cells: proteome analysis identifies galectin-10 as a novel marker essential for their anergy and suppressive function. *Blood*. 2007; 110 (5): 1550–8. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-0692>
100. Delgado M., Ganea D. Anti-inflammatory neuropeptides: a new class of endogenous immunoregulatory agents. *Brain Behav. Immun.* 2008; 22 (8): 1146–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.06.001>
101. Anderson P., Delgado M. Endogenous anti-inflammatory neuropeptides and pro-resolving lipid mediators: a new therapeutic approach for immune disorders. *J. Cell. Mol. Med.* 2008; 12 (5B): 1830–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00387.x>
102. Abad C., Tan Y.V. Immunomodulatory roles of PACAP and VIP: lessons from knockout mice. *J. Mol. Neurosci.* 2018; 66 (1): 102–13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1150-y>
103. Kabata H., Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (4): 1475–82. Published 2019 Mar 4. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI124609>
104. Pongratz G., Straub R.H. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res. Ther.* 2014; 16 (6): 504. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0504-2>
105. Scanzano A., Cosentino M. Adrenergic regulation of innate immunity: a review. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 171. Published 2015 Aug 13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00171>
106. Bosmans G., Shimizu Bassi G., Florens M., Gonzalez-Dominguez E., Matteoli G., Boeckxstaens G.E. Cholinergic modulation of type 2 immune responses. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1873. Published 2017 Dec 19. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01873>
107. Leoni G., Nusrat A. Annexin A1: shifting the balance towards resolution and repair. *Biol. Chem.* 2016; 397 (10): 971–9. DOI: <https://doi.org/10.1515/hsz-2016-0180>
108. Parisi J.D.S., Corrêa M.P., Gil C.D. Lack of endogenous annexin A1 increases mast cell activation and exacerbates experimental atopic dermatitis. *Cells*. 2019; 8 (1): 51. Published 2019 Jan 15. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8010051>
109. Leoni G., Neumann P.A., Kamaly N. et al. Annexin A1-containing extracellular vesicles and polymeric nanoparticles promote epithelial wound repair. *J. Clin. Invest.* 2015; 125 (3): 1215–27. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI76693>
110. Leoni G., Alam A., Neumann P.A. et al. Annexin A1, formyl peptide receptor, and NOX1 orchestrate epithelial repair. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (1): 443–54. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI65831>
111. Yazid S., Leoni G., Getting S.J. et al. Antiallergic cromones inhibit neutrophil recruitment onto vascular endothelium via annexin-A1 mobilization. *Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 1718–24.
112. Brancialeone V., Mitidieri E., Flower R.J., Cirino G., Perretti M. Annexin A1 mediates hydrogen sulfide properties in the control of inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014; 351 (1): 96–104. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.114.217034>
113. Li Y., Cai L., Wang H. et al. Pleiotropic regulation of macrophage polarization and tumorigenesis by formyl peptide receptor-2 [published correction appears in *Oncogene*. 2011; 30 (42): 4373–4]. *Oncogene*. 2011; 30 (36): 3887–99. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2011.112>

114. Locatelli I, Sutti S, Jindal A. et al. Endogenous annexin A1 is a novel protective determinant in nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology*. 2014; 60 (2): 531–44. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.27141>
115. Blume K.E., Soeroes S., Keppeler H. et al. Cleavage of annexin A1 by ADAM10 during secondary necrosis generates a monocyctic «find-me» signal. *J. Immunol.* 2012; 188 (1): 135–45. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004073>
116. Sinniah A., Yazid S., Perretti M., Solito E., Flower R.J. The role of the Annexin-A1/FPR2 system in the regulation of mast cell degranulation provoked by compound 48/80 and in the inhibitory action of nedocromil. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 32: 87–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.01.003>
117. Serhan C.N. Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology. *Mol. Aspects Med.* 2017; 58: 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.03.001>
118. Hansen T.V., Vik A., Serhan C.N. The protectin family of specialized pro-resolving mediators: potent immunoresolvents enabling innovative approaches to target obesity and diabetes. *Front Pharmacol.* 2019; 9: 1582. Published 2019 Jan 17. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01582>
119. Clària J., Lee M.H., Serhan C.N. Aspirin-triggered lipoxins (15-epi-LX) are generated by the human lung adenocarcinoma cell line (A549)-neutrophil interactions and are potent inhibitors of cell proliferation. *Mol. Med.* 1996; 2 (5): 583–96.
120. Planagumà A., Pfeffer M.A., Rubin G. et al. Lovastatin decreases acute mucosal inflammation via 15-epi-lipoxin A4. *Mucosal Immunol.* 2010; 3 (3): 270–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2009.141>
121. Ortega-Gómez A., Perretti M., Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5 (5): 661–74. DOI: <https://doi.org/10.1002/emmm.201202382>
122. Clish C.B., Levy B.D., Chiang N., Tai H.H., Serhan C.N. Oxidoreductases in lipoxin A4 metabolic inactivation: a novel role for 15-onoprostaglandin 13-reductase/leukotriene B4 12-hydroxydehydrogenase in inflammation. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (33): 25 372–80. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M002863200>
123. Serhan C.N., Maddox J.F., Petasis N.A. et al. Design of lipoxin A4 stable analogs that block transmigration and adhesion of human neutrophils. *Biochemistry*. 1995; 34 (44): 14 609–15. DOI: <https://doi.org/10.1021/bi00044a041>
124. Cooray S.N., Gobbetti T., Montero-Melendez T. et al. Ligand-specific conformational change of the G-protein-coupled receptor ALX/FPR2 determines pro-resolving functional responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (45): 18 232–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1308253110>
125. Bonnans C., Fukunaga K., Levy M.A., Levy B.D. Lipoxin A(4) regulates bronchial epithelial cell responses to acid injury. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (4): 1064–72. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051056>
126. Chiang N., Takano T., Arita M., Watanabe S., Serhan C.N. A novel rat lipoxin A4 receptor that is conserved in structure and function. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 139 (1): 89–98. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705220>
127. Gronert K., Martinsson-Niskanen T., Ravasi S., Chiang N., Serhan C.N. Selectivity of recombinant human leukotriene D(4), leukotriene B(4), and lipoxin A(4) receptors with aspirin-triggered 15-epi-LXA(4) and regulation of vascular and inflammatory responses. *Am. J. Pathol.* 2001; 158 (1): 3–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63937-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63937-5)
128. Node K., Huo Y., Ruan X. et al. Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science*. 1999; 285 (5431): 1276–9. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.285.5431.1276>
129. Chung K.F. Lipoxins and epoxyeicosatrienoic acids. Potential for inhibitors of soluble epoxide hydrolase in severe asthma? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (8): 848–50. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1659ED>
130. Gilroy D.W., Edin M.L., De Maeyer R.P. et al. CYP450-derived oxylipins mediate inflammatory resolution. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2016; 113 (23): E3240–9. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1521453113>
131. Schmelzer K.R., Kubala L., Newman J.W., Kim I.H., Eiserich J.P., Hammock B.D. Soluble epoxide hydrolase is a therapeutic target for acute inflammation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005; 102 (28): 9772–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0503279102>
132. Ono E., Dutile S., Kazani S. et al. Lipoxin generation is related to soluble epoxide hydrolase activity in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (8): 886–97. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0544OC>
133. Panigrahy D., Gilligan M.M., Huang S. et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev.* 2020; 39 (2): 337–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09889-4>
134. Kasuga K., Yang R., Porter T.F. et al. Rapid appearance of resolvin precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. *J. Immunol.* 2008; 181 (12): 8677–87. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.12.8>
135. Murakami M., Taketomi Y., Sato H., Yamamoto K. Secreted phospholipase A2 revisited. *J. Biochem.* 2011; 150 (3): 233–55. DOI: <https://doi.org/10.1093/jb/mvr088>
136. Duvall M.G., Levy B.D. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 785: 144–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.11.001>
137. Serhan C.N., Hong S., Gronert K. et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J. Exp. Med.* 2002; 196 (8): 1025–37. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20020760>
138. Krishnamoorthy S., Recchiuti A., Chiang N. et al. Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2010; 107 (4): 1660–5. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0907342107>
139. Krishnamoorthy S., Recchiuti A., Chiang N., Fredman G., Serhan C.N. Resolvin D1 receptor stereoselectivity and regulation of inflammation and proresolving microRNAs. *Am. J. Pathol.* 2012; 180 (5): 2018–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.01.028>
140. Miyahara T., Runge S., Chatterjee A. et al. D-series resolvin attenuates vascular smooth muscle cell activation and neointimal hyperplasia following vascular injury. *FASEB J.* 2013; 27 (6): 2220–32. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.12-225615>
141. Pirault J., Bäck M. Lipoxin and resolvin receptors transducing the resolution of inflammation in cardiovascular disease. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1273. Published 2018 Nov 14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01273>
142. Hong S., Tjonahen E., Morgan E.L., Lu Y., Serhan C.N., Rowley A.F. Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) brain cells biosynthesize novel docosaheptaenoic acid-derived resolvins and protectins-Mediator lipidomic analysis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2005; 78 (1–4): 107–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2005.04.004>
143. Chiang N., Libreros S., Norris P.C., de la Rosa X., Serhan C.N. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (12): 5294–311. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI129448>
144. Abdounour R.E., Dalli J., Colby J.K. et al. Maresin 1 biosynthesis during platelet-neutrophil interactions is organ-protective. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2014; 111 (46): 16 526–31. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1407123111>
145. Isobe Y., Arita M., Matsueda S. et al. Identification and structure determination of novel anti-inflammatory mediator resolvin E3, 17,18-dihydroxyeicosapentaenoic acid. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (13): 10 525–34. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.340612>
146. Arita M., Ohira T., Sun Y.P., Elangovan S., Chiang N., Serhan C.N. Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation. *J. Immunol.* 2007; 178 (6): 3912–7. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3912>
147. Freire M.O., Dalli J., Serhan C.N., Van Dyke T.E. Neutrophil resolvin E1 receptor expression and function in type 2 diabetes. *J. Immunol.* 2017; 198 (2): 718–28. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601543>
148. Levy B.D., Lukacs N.W., Berlin A.A. et al. Lipoxin A4 stable analogs reduce allergic airway responses via mechanisms distinct from CysLT1 receptor antagonism. *FASEB J.* 2007; 21 (14): 3877–84. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.07-8653com>
149. Levy B.D., De Sanctis G.T., Devchand P.R. et al. Multi-pronged inhibition of airway hyper-responsiveness and inflammation by lipoxin A(4). *Nat. Med.* 2002; 8 (9): 1018–23. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm748>
150. Haworth O., Cernadas M., Yang R., Serhan C.N., Levy B.D. Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon-gamma and lipoxin A4 to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nat. Immunol.* 2008; 9 (8): 873–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.1627>
151. Karra L., Haworth O., Priluck R., Levy B.D., Levi-Schaffer F. Lipoxin B₄ promotes the resolution of allergic inflammation in the upper and lower airways of mice. *Mucosal Immunol.* 2015; 8 (4): 852–62. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2014.116>
152. Rogerio A.P., Haworth O., Croze R. et al. Resolvin D1 and aspirin-triggered resolvin D1 promote resolution of allergic airways responses. *J. Immunol.* 2012; 189 (4): 1983–91. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101665>
153. Aoki H., Hisada T., Ishizuka T. et al. Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 367 (2): 509–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.01.012>
154. Flesher R.P., Herbert C., Kumar R.K. Resolvin E1 promotes resolution of inflammation in a mouse model of an acute exacerbation of allergic asthma. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2014; 126 (11): 805–14. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20130623>
155. Kim T.H., Kim G.D., Jin Y.H., Park Y.S., Park C.S. Omega-3 fatty acid-derived mediator, Resolvin E1, ameliorates 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Int. Immunopharmacol.* 2012; 14 (4): 384–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.08.005>
156. Sawada Y., Honda T., Hanakawa S. et al. Resolvin E1 inhibits dendritic cell migration in the skin and attenuates contact hypersensitivity responses. *J. Exp. Med.* 2015; 212 (11): 1921–30. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20150381>
157. Sato M., Aoki-Saito H., Fukuda H. et al. Resolvin E3 attenuates allergic airway inflammation via the interleukin-23-interleukin-17A pathway. *FASEB J.* 2019; 33 (11): 12 750–9. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201900283R>
158. Levy B.D., Kohli P., Gotlinger K. et al. Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. *J. Immunol.* 2007; 178 (1): 496–502. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.1.496>
159. Vachier I., Bonnans C., Chavis C. et al. Severe asthma is associated with a loss of LX4, an endogenous anti-inflammatory compound. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (1): 55–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.09.038>
160. Levy B.D., Bonnans C., Silverman E.S. et al. Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (7): 824–30. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200410-1413OC>
161. Planagumà A., Kazani S., Marigowda G. et al. Airway lipoxin A4 generation and lipoxin A4 receptor expression are decreased in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (6): 574–82. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-061OC>
162. Kazani S., Planagumà A., Ono E. et al. Exhaled breath condensate eicosanoid levels associate with asthma and its severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (3): 547–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.058>
163. Krishnamoorthy N., Abdounour R.E., Walker K.H., Engstrom B.D., Levy B.D. Specialized proresolving mediators in innate and adaptive immune responses in air-

way diseases. *Physiol. Rev.* 2018; 98 (3): 1335–70. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2017>

164. Ricklefs I., Barkas I., Duvall M.G. et al. ALX receptor ligands define a biochemical endotype for severe asthma [published correction appears in *JCI Insight*. 2018; 3 (6)]. *JCI Insight*. 2017; 2 (14): e93534. Published 2017 Jul 20. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93534>

165. Töröcsik D., Weise C., Gericke J. et al. Transcriptomic and lipidomic profiling of eicosanoid/docosanoid signalling in affected and non-affected skin of human atopic dermatitis patients. *Exp. Dermatol.* 2019; 28 (2): 177–89. DOI: <https://doi.org/10.1111/exd.13867>

■ References

1. Allergie. Kiev: Publè par l'académie des science de la RSS d'Ukraine, 1938. [Allergy. Kiev: Izdatel'stvo Akademii nauk USSR, 1938.] (in French; in Russian)
2. Kay A.B. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (1): 30–7. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440106>
3. Kay A.B. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (2): 109–13. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200101113440206>
4. Galli S.J., Tsai M., Piliponsky A.M. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008; 454 (7203): 445–54. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07204>
5. Gushchin I.S. On the elements of biological expediency of allergic reactivity. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 1979; (4): 3–11. (in Russian)
6. Robb C.T., Regan K.H., Dorward D.A., Rossi A.G. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. *Semin. Immunopathol.* 2016; 38 (4): 425–48. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0560-6>
7. Serhan C.N., Levy B.D. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (7): 2657–69. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI97943>
8. Wendell S.G., Baffi C., Holguin F. Fatty acids, inflammation, and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1255–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1087>
9. Barnig C., Bezema T., Calder P.C., et al. Activation of resolution pathways to prevent and fight chronic inflammation: lessons from asthma and inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1699. Published 2019 Jul 23. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01699>
10. Miyata J., Arita M. Role of omega-3 fatty acids and their metabolites in asthma and allergic diseases. *Allergol. Int.* 2015; 64 (1): 27–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2014.08.003>
11. Barnig C., Frossard N., Levy B.D. Towards targeting resolution pathways of airway inflammation in asthma. *Pharmacol. Ther.* 2018; 186: 98–113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.004>
12. Chatterjee A., Komshian S., Sansbury B.E., et al. Biosynthesis of proresolving lipid mediators by vascular cells and tissues. *FASEB J.* 2017; 31 (8): 3393–402. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201700082R>
13. Kytikova O., Novgorodtseva T., Denisenko Y., Antonyuk M., Gvozdenko T. Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (6): 284. Published 2019 Jun 18. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55060284>
14. Samuelsson B., Dahlén S.E., Lindgren J.A., Rouzer C.A., Serhan C.N. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science*. 1987; 237 (4819): 1171–6. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2820055>
15. Serhan C.N., Hamberg M., Samuelsson B. Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1984; 81 (17): 5335–9. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.81.17.5335>
16. Serhan C.N., Hamberg M., Samuelsson B. Trihydroxytetraenes: a novel series of compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984; 118 (3): 943–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(84\)91486-4](https://doi.org/10.1016/0006-291x(84)91486-4)
17. Serhan C.N., Brain S.D., Buckley C.D., et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J.* 2007; 21 (2): 325–32. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.06-7227rev>
18. Serhan C.N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014; 510 (7503): 92–101. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature13479>
19. Henson P.M. Dampening inflammation. *Nat. Immunol.* 2005; 6 (12): 1179–81. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni1205-1179>
20. Akdis C.A., Blaser K., Akdis M. Apoptosis in tissue inflammation and allergic disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2004; 16 (6): 717–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2004.09.004>
21. Ryan J.J., Kashyap M., Bailey D., et al. Mast cell homeostasis: a fundamental aspect of allergic disease. *Crit. Rev. Immunol.* 2007; 27 (1): 15–32. DOI: <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v27.i1.20>
22. Medoff B.D., Thomas S.Y., Luster A.D. T cell trafficking in allergic asthma: the ins and outs. *Annu. Rev. Immunol.* 2008; 26: 205–32. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090312>
23. Savill J., Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*. 2000; 407 (6805): 784–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/35037722>
24. Haworth O., Cernadas M., Levy B.D. NK cells are effectors for resolvins E1 in the timely resolution of allergic airway inflammation. *J. Immunol.* 2011; 186 (11): 6129–35. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004007>

166. Park J., Langmead C.J., Riddy D.M. New advances in targeting the resolution of inflammation: implications for specialized pro-resolving mediator GPCR Drug Discovery. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 2020; 3 (1): 88–106. Published 2020 Jan 20. DOI: <https://doi.org/10.1021/acspsci.9b00075>

167. Mastromarino M., Lacivita E., Colabufo N.A., Leopoldo M. G-protein coupled receptors involved in the resolution of inflammation: ligands and therapeutic perspectives. *Mini Rev. Med. Chem.* 2020; 2020: 10.2174/1389557520666200719014433. Published 2020 Jul 18. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389557520666200719014433>

25. Awad A., Yassine H., Barrier M., et al. Natural killer cells induce eosinophil activation and apoptosis. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e94492. Published 2014 Apr 11. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094492>

26. Barnig C., Cernadas M., Dutilleul S., et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (174): 174ra26

27. Duvall M.G., Barnig C., Cernadas M., et al. Natural killer cell-mediated inflammation resolution is disabled in severe asthma. *Sci. Immunol.* 2017; 2 (9): eaam5446. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aam5446>

28. Motwani M.P., Gilroy D.W. Macrophage development and polarization in chronic inflammation. *Semin. Immunol.* 2015; 27 (4): 257–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.07.002>

29. Gordon S., Plüddemann A., Estrada F. Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions. *Immunol. Rev.* 2014; 262 (1): 36–55. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12223>

30. Hessel T., Bell T.J. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14 (2): 81–93. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3600>

31. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 13. Published 2014 Mar 3. DOI: <https://doi.org/10.12703/P6-13>

32. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K., et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014; 41 (1): 14–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>

33. Savill J. Recognition and phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *Br. Med. Bull.* 1997; 53 (3): 491–508. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a011626>

34. Savill J. Apoptosis in resolution of inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 1997; 61 (4): 375–80. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlb.61.4.375>

35. Krishnamoorthy N., Burkett P.R., Dalli J., et al. Cutting edge: maresin-1 engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation. *J. Immunol.* 2015; 194 (3): 863–7. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402534>

36. Zeiger R.S., Twarog F.J., Colten H.R. Histaminase release from human granulocytes. *J. Exp. Med.* 1976; 144 (4): 1049–61. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.144.4.1049>

37. Zeiger R.S., Colten H.R. Histaminase release from human eosinophils. *J. Immunol.* 1977; 118 (2): 540–3.

38. Herman J.J. Eosinophil diamine oxidase activity in acute inflammation in humans. *Agents Actions*. 1982; 12 (1–2): 46–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf01965105>

39. Popper H., Knipping G., Czarnetzki B.M., Steiner R., Helleis G., Auer H. Activation and release of enzymes and major basic protein from guinea pig eosinophil granulocytes induced by different inflammatory stimuli and other substances. A histochemical, biochemical, and electron microscopic study. *Inflammation*. 1989; 13 (2): 147–62. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00924786>

40. Wasserman S.I., Goetzl E.J., Austen K.F. Inactivation of slow reacting substance of anaphylaxis by human eosinophil arylsulfatase. *J. Immunol.* 1975; 114 (2 Pt 1): 645–9.

41. Henderson W.R., Jörg A., Klebanoff S.J. Eosinophil peroxidase-mediated inactivation of leukotrienes B4, C4, and D4. *J. Immunol.* 1982; 128 (6): 2609–13.

42. Henderson W.R., Jong E.C., Klebanoff S.J. Binding of eosinophil peroxidase to mast cell granules with retention of peroxidatic activity. *J. Immunol.* 1980; 124 (3): 1383–8.

43. Kater L.A., Goetzl E.J., Austen K.F. Isolation of human eosinophil phospholipase D. *J. Clin. Invest.* 1976; 57 (5): 1173–80. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI108385>

44. Bartemes K.R., McKinney S., Gleich G.J., Kita H. Endogenous platelet-activating factor is critically involved in effector functions of eosinophils stimulated with IL-5 or IgG. *J. Immunol.* 1999; 162 (5): 2982–9.

45. Hubscher T. Role of the eosinophil in the allergic reactions. II. Release of prostaglandins from human eosinophilic leukocytes. *J. Immunol.* 1975; 114 (4): 1389–93.

46. Takeda K., Shiraishi Y., Ashino S., et al. Eosinophils contribute to the resolution of lung-allergic responses following repeated allergen challenge. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (2): 451–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.014>

47. Arita M. Mediator lipidomics in acute inflammation and resolution. *J. Biochem.* 2012; 152 (4): 313–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/jb/mvs092>

48. Miyata J., Fukunaga K., Iwamoto R., et al. Dysregulated synthesis of pro-*tectin* D1 in eosinophils from patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (2): 353–60.e1–2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.048>
49. Gushchin I.S., Chitayeva V.G. Allergy to insects. Moscow: Farmarus Print, 2003. (in Russian)
50. Schuurman J., Perdok G.J., Gorter A.D., Aalberse R.C. The inter-heavy chain disulfide bonds of IgG4 are in equilibrium with intra-chain disulfide bonds. *Mol. Immunol.* 2001; 38 (1): 1–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0161-5890\(01\)00050-5](https://doi.org/10.1016/s0161-5890(01)00050-5)
51. Scott-Taylor T.H., Axinia S.C., Amin S., Pettengell R. Immunoglobulin G; structure and functional implications of different subclass modifications in initiation and resolution of allergy. *Immun. Inflamm. Dis.* 2018; 6 (1): 13–33. DOI: <https://doi.org/10.1002/iid3.192>
52. Grimbaldston M.A., Nakae S., Kalesnikoff J., Tsai M., Galli S.J. Mast cell-derived interleukin 10 limits skin pathology in contact dermatitis and chronic irradiation with ultraviolet B. *Nat. Immunol.* 2007; 8 (10): 1095–104. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni1503>
53. Opal S.M., DePalo V.A. Anti-inflammatory cytokines. *Chest.* 2000; 117 (4): 1162–72. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.117.4.1162>
54. Li M.O., Flavell R.A. Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor-beta and interleukin-10. *Immunity.* 2008; 28 (4): 468–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.03.003>
55. Letterio J.J., Roberts A.B. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu. Rev. Immunol.* 1998; 16: 137–61. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.137>
56. Burgel P.R., Lazarus S.C., Tam D.C., et al. Human eosinophils induce mucin production in airway epithelial cells via epidermal growth factor receptor activation. *J. Immunol.* 2001; 167 (10): 5948–54. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.10.5948>
57. Vignali D.A., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T cells work. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (7): 523–32. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2343>
58. Shilovskiy I.P., Dyneva M.E., Kurbacheva O.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. The role of interleukin-37 in the pathogenesis of allergic diseases. *Acta Naturae.* 2019; 11 (4): 54–64. DOI: <https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-54-64>
59. Dinarello C.A., Bufler P. Interleukin-37. *Semin. Immunol.* 2013; 25 (6): 466–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.10.004>
60. Molgora M., Supino D., Mantovani A., Garlanda C. Tuning inflammation and immunity by the negative regulators IL-1R2 and IL-1R8. *Immunol. Rev.* 2018; 281 (1): 233–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12609>
61. Theoharides T.C., Tsilioni I., Conti P. Mast cells may regulate the anti-inflammatory activity of IL-37. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (15): 3701. Published 2019 Jul 29. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20153701>
62. Zhao M., Li Y., Guo C., et al. IL-37 isoform D downregulates pro-inflammatory cytokines expression in a Smad3-dependent manner. *Cell Death Dis.* 2018; 9 (6): 582. Published 2018 May 22. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0664-0>
63. Pan G., Risser P., Mao W., et al. IL-1H, an interleukin 1-related protein that binds IL-18 receptor/IL-1Rr. *Cytokine.* 2001; 13 (1): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1006/cyto.2000.0799>
64. Kumar S., Hanning C.R., Brigham-Burke M.R., et al. Interleukin-1F7B (IL-1H4/IL-1F7) is processed by caspase-1 and mature IL-1F7B binds to the IL-18 receptor but does not induce IFN-gamma production. *Cytokine.* 2002; 18 (2): 61–71. DOI: <https://doi.org/10.1006/cyto.2002.0873>
65. Jia H., Liu J., Han B. Reviews of interleukin-37: functions, receptors, and roles in diseases. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 3058640. Published 2018 Apr 1. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/3058640>
66. Bufler P., Azam T., Gamboni-Robertson F., et al. A complex of the IL-1 homologue IL-1F7b and IL-18-binding protein reduces IL-18 activity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (21): 13 723–8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.212519099>
67. Cavalli G., Justice J.N., Boyle K.E., et al. Interleukin 37 reverses the metabolic cost of inflammation, increases oxidative respiration, and improves exercise tolerance. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2017; 114 (9): 2313–8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1619011114>
68. Dinarello C.A., Nold-Petry C., Nold M., et al. Suppression of innate inflammation and immunity by interleukin-37. *Eur. J. Immunol.* 2016; 46 (5): 1067–81. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201545828>
69. Eisenmesser E.Z., Gottschlich A., Redzic J.S., et al. Interleukin-37 monomer is the active form for reducing innate immunity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2019; 116 (12): 5514–22. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1819672116>
70. Abulkhir A., Samarani S., Amre D., et al. A protective role of IL-37 in cancer: a new hope for cancer patients. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 101 (2): 395–406. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.5RU0816-341R>
71. Cavalli G., Koenders M., Kalabokis V., et al. Treating experimental arthritis with the innate immune inhibitor interleukin-37 reduces joint and systemic inflammation [published correction appears in *Rheumatology* (Oxford). 2017; 56 (12): 2256]. *Rheumatology* (Oxford). 2016; 55 (12): 2220–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew325>
72. Li S., Neff C.P., Barber K., et al. Extracellular forms of IL-37 inhibit innate inflammation in vitro and in vivo but require the IL-1 family decoy receptor IL-1R8. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2015; 112 (8): 2497–502. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1424626112>
73. Haskó G., Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Front. Immunol.* 2013; 4: 85. Published 2013 Apr 8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00085>
74. Ohashi E., Kohno K., Arai N., Harashima A., Ariyasu T., Ushio S. Adenosine N1-oxide exerts anti-inflammatory effects through the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway and promotes osteogenic and adipocyte differentiation. *Biol. Pharm. Bull.* 2019; 42 (6): 968–76. DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00988>
75. Wang L., Wan H., Tang W., et al. Critical roles of adenosine A2A receptor in regulating the balance of Treg/Th17 cells in allergic asthma. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (1): 149–57. DOI: <https://doi.org/10.1111/crj.12503>
76. Cicala C., Ialenti A. Adenosine signaling in airways: toward a promising antiasthmatic approach. *Eur. J. Pharmacol.* 2013; 714 (1–3): 522–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.06.033>
77. Fan M., Jamal Mustafa S. Role of adenosine in airway inflammation in an allergic mouse model of asthma. *Int. Immunopharmacol.* 2006; 6 (1): 36–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.07.008>
78. Wimmer M., Alessandrini F., Gilles S., et al. Pollen-derived adenosine is a necessary cofactor for ragweed allergy. *Allergy.* 2015; 70 (8): 944–54. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.12642>
79. Fan M., Qin W., Mustafa S.J. Characterization of adenosine receptor(s) involved in adenosine-induced bronchoconstriction in an allergic mouse model. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2003; 284 (6): L1012–9. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00353.2002>
80. CMKLR1 chemerin chemokine-like receptor 1 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1240> (date of access September 08, 2020)
81. Helfer G., Wu Q.F. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *J. Endocrinol.* 2018; 238 (2): R79–94. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0174>
82. Otero K., Vecchi A., Hirsch E., et al. Nonredundant role of CCRL2 in lung dendritic cell trafficking. *Blood.* 2010; 116 (16): 2942–9. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-259903>
83. Zhao L., Yang W., Yang X., et al. Chemerin suppresses murine allergic asthma by inhibiting CCL2 production and subsequent airway recruitment of inflammatory dendritic cells. *Allergy.* 2014; 69 (6): 763–74. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.12408>
84. Iqbal A.J., Sampaio A.L., Maione F., et al. Endogenous galectin-1 and acute inflammation: emerging notion of a galectin-9 pro-resolving effect. *Am. J. Pathol.* 2011; 178 (3): 1201–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.11.073>
85. Ahmed T.J., Kaneva M.K., Pitzalis C., Cooper D., Perretti M. Resolution of inflammation: examples of peptidic players and pathways. *Drug Discov. Today.* 2014; 19 (8): 1166–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.05.020>
86. Saegusa J., Hsu D.K., Chen H.Y., et al. Galectin-3 is critical for the development of the allergic inflammatory response in a mouse model of atopic dermatitis. *Am. J. Pathol.* 2009; 174 (3): 922–31. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080500>
87. Ge X.N., Bahaie N.S., Kang B.N., et al. Allergen-induced airway remodeling is impaired in galectin-3-deficient mice. *J. Immunol.* 2010; 185 (2): 1205–14. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000039>
88. Ge X.N., Ha S.G., Liu F.T., Rao S.P., Sriramapao P. Eosinophil-expressed galectin-3 regulates cell trafficking and migration. *Front. Pharmacol.* 2013; 4: 37. Published 2013 Apr 5. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00037>
89. del Pozo V., Rojo M., Rubio M.L., et al. Gene therapy with galectin-3 inhibits bronchial obstruction and inflammation in antigen-challenged rats through interleukin-5 gene down-regulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (5): 732–7. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.2111031>
90. López E., del Pozo V., Miguel T., et al. Inhibition of chronic airway inflammation and remodeling by galectin-3 gene therapy in a murine model. *J. Immunol.* 2006; 176 (3): 1943–50. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.3.1943>
91. López E., Zafra M.P., Sastre B., Gámez C., Lahoz C., del Pozo V. Gene expression profiling in lungs of chronic asthmatic mice treated with galectin-3: down-regulation of inflammatory and regulatory genes. *Mediators Inflamm.* 2011; 2011: 823279. DOI: <https://doi.org/10.1155/2011/823279>
92. Andrade F.E.C., Corrêa M.P., Gimenes A.D., et al. Galectin-3: role in ocular allergy and potential as a predictive biomarker. *Br. J. Ophthalmol.* 2018; 102 (7): 1003–10. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311473>
93. Corrêa M.P., Andrade F.E.C., Gimenes A.D., Gil C.D. Anti-inflammatory effect of galectin-1 in a murine model of atopic dermatitis. *J. Mol. Med. (Berl.)* 2017; 95 (9): 1005–15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-017-1566-9>
94. Xie R.D., Xu L.Z., Yang L.T., et al. Galectin-1 inhibits oral-intestinal allergy syndrome. *Oncotarget.* 2017; 8 (8): 13 214–22. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14571>
95. Mello C.B., Ramos L., Gimenes A.D., Andrade T.R., Oliani S.M., Gil C.D. Immunomodulatory effects of galectin-1 on an IgE-mediated allergic conjunctivitis model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56 (2): 693–704. Published 2015 Jan 8. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15100>
96. Rosenberg H.F., Druey K.M. Eosinophils, galectins, and a reason to breathe. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2016; 113 (33): 9139–41. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1610644113>
97. Katoh S., Ishii N., Nobumoto A., et al. Galectin-9 inhibits CD44-hyaluronan interaction and suppresses a murine model of allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (1): 27–35. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200608-1243OC>
98. de Kivit S., Saeland E., Kraneveld A.D., et al. Galectin-9 induced by dietary synbiotics is involved in suppression of allergic symptoms in mice and humans. *Allergy.* 2012; 67 (3): 343–52. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02771.x>
99. Kubach J., Lutter P., Bopp T., et al. Human CD4+CD25+ regulatory T cells: proteome analysis identifies galectin-10 as a novel marker essential for their

- energy and suppressive function. *Blood*. 2007; 110 (5): 1550–8. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-0692>
100. Delgado M., Ganea D. Anti-inflammatory neuropeptides: a new class of endogenous immunoregulatory agents. *Brain Behav. Immun.* 2008; 22 (8): 1146–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.06.001>
101. Anderson P., Delgado M. Endogenous anti-inflammatory neuropeptides and pro-resolving lipid mediators: a new therapeutic approach for immune disorders. *J. Cell. Mol. Med.* 2008; 12 (5B): 1830–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00387.x>
102. Abad C., Tan Y.V. Immunomodulatory roles of PACAP and VIP: lessons from knockout mice. *J. Mol. Neurosci.* 2018; 66 (1): 102–13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1150-y>
103. Kabata H., Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (4): 1475–82. Published 2019 Mar 4. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI124609>
104. Pongratz G., Straub R.H. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res. Ther.* 2014; 16 (6): 504. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0504-2>
105. Scanzano A., Cosentino M. Adrenergic regulation of innate immunity: a review. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 171. Published 2015 Aug 13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00171>
106. Bosmans G., Shimizu Bassi G., Florens M., Gonzalez-Dominguez E., Matteoli G., Boeckxstaens G.E. Cholinergic modulation of type 2 immune responses. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1873. Published 2017 Dec 19. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01873>
107. Leoni G., Nusrat A. Annexin A1: shifting the balance towards resolution and repair. *Biol. Chem.* 2016; 397 (10): 971–9. DOI: <https://doi.org/10.1515/hsz-2016-0180>
108. Parisi J.D.S., Corrêa M.P., Gil C.D. Lack of endogenous annexin A1 increases mast cell activation and exacerbates experimental atopic dermatitis. *Cells*. 2019; 8 (1): 51. Published 2019 Jan 15. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8010051>
109. Leoni G., Neumann P.A., Kamaly N., et al. Annexin A1-containing extracellular vesicles and polymeric nanoparticles promote epithelial wound repair. *J. Clin. Invest.* 2015; 125 (3): 1215–27. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI76693>
110. Leoni G., Alam A., Neumann P.A., et al. Annexin A1, formyl peptide receptor, and NOX1 orchestrate epithelial repair. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (1): 443–54. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI65831>
111. Yazid S., Leoni G., Getting S.J., et al. Antiallergic cromones inhibit neutrophil recruitment onto vascular endothelium via annexin-A1 mobilization. *Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 1718–24.
112. Brancalione V., Mitidieri E., Flower R.J., Cirino G., Perretti M. Annexin A1 mediates hydrogen sulfide properties in the control of inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014; 351 (1): 96–104. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.114.217034>
113. Li Y., Cai L., Wang H., et al. Pleiotropic regulation of macrophage polarization and tumorigenesis by formyl peptide receptor-2 [published correction appears in *Oncogene*. 2011; 30 (42): 4373–4]. *Oncogene*. 2011; 30 (36): 3887–99. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2011.112>
114. Locatelli I., Sutti S., Jindal A., et al. Endogenous annexin A1 is a novel protective determinant in nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Hepatology*. 2014; 60 (2): 531–44. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.27141>
115. Blume K.E., Soeroes S., Keppeler H., et al. Cleavage of annexin A1 by ADAM10 during secondary necrosis generates a monocyte «find-me» signal. *J. Immunol.* 2012; 188 (1): 135–45. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004073>
116. Sinniah A., Yazid S., Perretti M., Solito E., Flower R.J. The role of the Annexin-A1/FPR2 system in the regulation of mast cell degranulation provoked by compound 48/80 and in the inhibitory action of nedocromil. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 32: 87–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.01.003>
117. Serhan C.N. Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology. *Mol. Aspects Med.* 2017; 58: 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.03.001>
118. Hansen T.V., Vik A., Serhan C.N. The protectin family of specialized pro-resolving mediators: potent immunoresolvents enabling innovative approaches to target obesity and diabetes. *Front Pharmacol.* 2019; 9: 1582. Published 2019 Jan 17. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01582>
119. Clària J., Lee M.H., Serhan C.N. Aspirin-triggered lipoxins (15-epi-LX) are generated by the human lung adenocarcinoma cell line (A549)-neutrophil interactions and are potent inhibitors of cell proliferation. *Mol. Med.* 1996; 2 (5): 583–96.
120. Planagumà A., Pfeffer M.A., Rubin G., et al. Lovastatin decreases acute mucosal inflammation via 15-epi-lipoxin A4. *Mucosal Immunol.* 2010; 3 (3): 270–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2009.141>
121. Ortega-Gómez A., Perretti M., Soehnlein O. Resolution of inflammation: an integrated view. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5 (5): 661–74. DOI: <https://doi.org/10.1002/emmm.201202382>
122. Clish C.B., Levy B.D., Chiang N., Tai H.H., Serhan C.N. Oxidoreductases in lipoxin A4 metabolic inactivation: a novel role for 15-onoprostaglandin 13-reductase/leukotriene B4 12-hydroxydehydrogenase in inflammation. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (33): 25 372–80. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M002863200>
123. Serhan C.N., Maddox J.F., Petasis N.A., et al. Design of lipoxin A4 stable analogs that block transmigration and adhesion of human neutrophils. *Biochemistry*. 1995; 34 (44): 14 609–15. DOI: <https://doi.org/10.1021/bi00044a041>
124. Cooray S.N., Gobetti T., Montero-Melendez T., et al. Ligand-specific conformational change of the G-protein-coupled receptor ALX/FPR2 determines pro-resolving functional responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (45): 18 232–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1308253110>
125. Bonnans C., Fukunaga K., Levy M.A., Levy B.D. Lipoxin A(4) regulates bronchial epithelial cell responses to acid injury. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (4): 1064–72. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.051056>
126. Chiang N., Takano T., Arita M., Watanabe S., Serhan C.N. A novel rat lipoxin A4 receptor that is conserved in structure and function. *Br. J. Pharmacol.* 2003; 139 (1): 89–98. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705220>
127. Gronert K., Martinsson-Niskanen T., Ravasi S., Chiang N., Serhan C.N. Selectivity of recombinant human leukotriene D(4), leukotriene B(4), and lipoxin A(4) receptors with aspirin-triggered 15-epi-LXA(4) and regulation of vascular and inflammatory responses. *Am. J. Pathol.* 2001; 158 (1): 3–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63937-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63937-5)
128. Node K., Huo Y., Ruan X., et al. Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxide hydrolase-derived eicosanoids. *Science*. 1999; 285 (5431): 1276–9. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.285.5431.1276>
129. Chung K.F. Lipoxins and epoxyeicosatrienoic acids. Potential for inhibitors of soluble epoxide hydrolase in severe asthma? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (8): 848–50. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1659ED>
130. Gilroy D.W., Edin M.L., De Maeyer R.P., et al. CYP450-derived oxylipins mediate inflammatory resolution. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2016; 113 (23): E3240–9. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1521453113>
131. Schmelzer K.R., Kubala L., Newman J.W., Kim I.H., Eiserich J.P., Hammock B.D. Soluble epoxide hydrolase is a therapeutic target for acute inflammation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005; 102 (28): 9772–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0503279102>
132. Ono E., Dutilleul S., Kazani S., et al. Lipoxin generation is related to soluble epoxide hydrolase activity in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (8): 886–97. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0544OC>
133. Panigrahy D., Gilligan M.M., Huang S., et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev.* 2020; 39 (2): 337–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09889-4>
134. Kasuga K., Yang R., Porter T.F., et al. Rapid appearance of resolvin precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. *J. Immunol.* 2008; 181 (12): 8677–87. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.12.8>
135. Murakami M., Taketomi Y., Sato H., Yamamoto K. Secreted phospholipase A2 revisited. *J. Biochem.* 2011; 150 (3): 233–55. DOI: <https://doi.org/10.1093/jb/mvr088>
136. Duvall M.G., Levy B.D. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 785: 144–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.11.001>
137. Serhan C.N., Hong S., Gronert K., et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J. Exp. Med.* 2002; 196 (8): 1025–37. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20020760>
138. Krishnamoorthy S., Recchiuti A., Chiang N., et al. Resolvin D1 binds human phagocytes with evidence for proresolving receptors. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2010; 107 (4): 1660–5. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0907342107>
139. Krishnamoorthy S., Recchiuti A., Chiang N., Fredman G., Serhan C.N. Resolvin D1 receptor stereoselectivity and regulation of inflammation and proresolving microRNAs. *Am. J. Pathol.* 2012; 180 (5): 2018–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.01.028>
140. Miyahara T., Runge S., Chatterjee A., et al. D-series resolvin attenuates vascular smooth muscle cell activation and neointimal hyperplasia following vascular injury. *FASEB J.* 2013; 27 (6): 2220–32. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.12-225615>
141. Pirault J., Bäck M. Lipoxin and resolvin receptors transducing the resolution of inflammation in cardiovascular disease. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1273. Published 2018 Nov 14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01273>
142. Hong S., Tjonahen E., Morgan E.L., Lu Y., Serhan C.N., Rowley A.F. Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) brain cells biosynthesize novel docosahexaenoic acid-derived resolvins and protectins-Mediator lipidomic analysis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2005; 78 (1–4): 107–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2005.04.004>
143. Chiang N., Liberos S., Norris P.C., de la Rosa X., Serhan C.N. Maresin 1 activates LGR6 receptor promoting phagocyte immunoresolvent functions. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (12): 5294–311. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI129448>
144. Abdounour R.E., Dalli J., Colby J.K., et al. Maresin 1 biosynthesis during platelet-neutrophil interactions is organ-protective. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2014; 111 (46): 16 526–31. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1407123111>
145. Isobe Y., Arita M., Matsueda S., et al. Identification and structure determination of novel anti-inflammatory mediator resolvin E3, 17,18-dihydroxyeicosapentaenoic acid. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (13): 10 525–34. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.340612>
146. Arita M., Ohira T., Sun Y.P., Elangovan S., Chiang N., Serhan C.N. Resolvin E1 selectively interacts with leukotriene B4 receptor BLT1 and ChemR23 to regulate inflammation. *J. Immunol.* 2007; 178 (6): 3912–7. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3912>
147. Freire M.O., Dalli J., Serhan C.N., Van Dyke T.E. Neutrophil resolvin E1 receptor expression and function in type 2 diabetes. *J. Immunol.* 2017; 198 (2): 718–28. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601543>
148. Levy B.D., Lukacs N.W., Berlin A.A., et al. Lipoxin A4 stable analogs reduce allergic airway responses via mechanisms distinct from CysLT1 receptor antagonism. *FASEB J.* 2007; 21 (14): 3877–84. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.07-8653com>

149. Levy B.D., De Sanctis G.T., Devchand P.R., et al. Multi-pronged inhibition of airway hyper-responsiveness and inflammation by lipoxin A(4). *Nat. Med.* 2002; 8 (9): 1018–23. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm748>
150. Haworth O., Cernadas M., Yang R., Serhan C.N., Levy B.D. Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon-gamma and lipoxin A4 to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nat. Immunol.* 2008; 9 (8): 873–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.1627>
151. Karra L., Haworth O., Priluck R., Levy B.D., Levi-Schaffer F. Lipoxin B₄ promotes the resolution of allergic inflammation in the upper and lower airways of mice. *Mucosal Immunol.* 2015; 8 (4): 852–62. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2014.116>
152. Rogerio A.P., Haworth O., Croze R., et al. Resolvin D1 and aspirin-triggered resolvin D1 promote resolution of allergic airways responses. *J. Immunol.* 2012; 189 (4): 1983–91. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101665>
153. Aoki H., Hisada T., Ishizuka T., et al. Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 367 (2): 509–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.01.012>
154. Flesher R.P., Herbert C., Kumar R.K. Resolvin E1 promotes resolution of inflammation in a mouse model of an acute exacerbation of allergic asthma. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2014; 126 (11): 805–14. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20130623>
155. Kim T.H., Kim G.D., Jin Y.H., Park Y.S., Park C.S. Omega-3 fatty acid-derived mediator, Resolvin E1, ameliorates 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Int. Immunopharmacol.* 2012; 14 (4): 384–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.08.005>
156. Sawada Y., Honda T., Hanakawa S., et al. Resolvin E1 inhibits dendritic cell migration in the skin and attenuates contact hypersensitivity responses. *J. Exp. Med.* 2015; 212 (11): 1921–30. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20150381>
157. Sato M., Aoki-Saito H., Fukuda H., et al. Resolvin E3 attenuates allergic airway inflammation via the interleukin-23-interleukin-17A pathway. *FASEB J.* 2019; 33 (11): 12 750–9. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201900283R>
158. Levy B.D., Kohli P., Gotlinger K., et al. Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. *J. Immunol.* 2007; 178 (1): 496–502. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.1.496>
159. Vachier I., Bonnans C., Chavis C., et al. Severe asthma is associated with a loss of LX4, an endogenous anti-inflammatory compound. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (1): 55–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.09.038>
160. Levy B.D., Bonnans C., Silverman E.S., et al. Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (7): 824–30. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200410-1413OC>
161. Planagumà A., Kazani S., Marigowda G., et al. Airway lipoxin A4 generation and lipoxin A4 receptor expression are decreased in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (6): 574–82. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200801-061OC>
162. Kazani S., Planaguma A., Ono E., et al. Exhaled breath condensate eicosanoid levels associate with asthma and its severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (3): 547–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.058>
163. Krishnamoorthy N., Abdunnour R.E., Walker K.H., Engstrom B.D., Levy B.D. Specialized proresolving mediators in innate and adaptive immune responses in airway diseases. *Physiol. Rev.* 2018; 98 (3): 1335–70. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2017>
164. Ricklefs I., Barkas I., Duvall M.G., et al. ALX receptor ligands define a biochemical endotype for severe asthma [published correction appears in *JCI Insight*. 2018; 3 (6)]. *JCI Insight*. 2017; 2 (14): e93534. Published 2017 Jul 20. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93534>
165. Töröcsik D., Weise C., Gericke J., et al. Transcriptomic and lipidomic profiling of eicosanoid/docosanoid signalling in affected and non-affected skin of human atopic dermatitis patients. *Exp. Dermatol.* 2019; 28 (2): 177–89. DOI: <https://doi.org/10.1111/exd.13867>
166. Park J., Langmead C.J., Riddy D.M. New advances in targeting the resolution of inflammation: implications for specialized pro-resolving mediator GPCR Drug Discovery. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 2020; 3 (1): 88–106. Published 2020 Jan 20. DOI: <https://doi.org/10.1021/acspstsci.9b00075>
167. Mastromarino M., Lacivita E., Colabufo N.A., Leopoldo M. G-protein coupled receptors involved in the resolution of inflammation: ligands and therapeutic perspectives. *Mini Rev. Med. Chem.* 2020; 2020: 10.2174/1389557520666200719014433. Published 2020 Jul 18. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389557520666200719014433>

Сведения об авторе

Гущин Игорь Сергеевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, заведующий отделом клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Москва, Российская Федерация; e-mail: igushchin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4465-6509>

Author's information

Igor S. Gushchin – MD, prof., corresponding member of RAS, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: igushchin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4465-6509>