© Гуцин И.С., 2021

Гуцин И.С.

Рецепторы специализированных проразрешающих медиаторов – вероятная мишень фармакологического восстановления гомеостаза при аллергическом воспалении

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

Резюме

Действие большинства существующих противоаллергических приемов и средств направлено на устранение клеточных и молекулярных участников аллергического воспаления, помимо проаллергических, выполняющих в организме различные важные гомеостатические функции. К немногочисленным исключениям относятся 2. Во-первых, аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), переключающая аллергический ответ, предназначенный для распознавания низких доз аллергена, поступающего в организм при недостаточности барьерных тканей, на иной тип иммунного ответа, предназначенный для распознавания высоких доз антигена (аллергена), но без повреждения самих участников аллергического воспаления. Во-вторых, восполнение нарушенной функции гистогематических барьеров, также не затрагивающее участников патогенеза аллергии, но исключающее необходимость самого аллергического ответа. В последние десятилетия внимание обращено на изучение механизмов разрешения воспаления в целом и его аллергической формы в частности. Признанным стало представление о разрешении воспаления как об активном процессе, в который вовлечены различные противовоспалительные посредники и специализированные для выполнения разрешения липидные медиаторы (специализированные проразрешающие медиаторы – specialized proresolving mediators, SPMs). Нарушение механизмов разрешения аллергического воспаления приводит к утяжелению его течения, переходу в хроническое состояние, ремоделированию тканей и развитию вторичной патологии. Этим обоснованы расширенные исследования, направленные на восстановление механизмов разрешения без поражения важных для гомеостаза морфофункциональных элементов. Перспективным направлением этих исследований является использование рецепторов SPMs в качестве мишеней воздействий, восстанавливающих гомеостатические функции. В работе рассмотрены существующие сведения о видах рецепторов SPMs и оправданных способах их целевого использования для фармакологически индуцированного разрешения аллергического воспаления. Эти исследования позволят создать третий, принципиально новый подход к контролю аллергического воспаления без повреждения участников поддержания гомеостаза.

Ключевые слова: аллергия; аллергическое воспаление; гомеостаз; разрешение воспаления; специализированные проразрешающие медиаторы; рецепторы специализированных проразрешающих медиаторов; фармакология рецепторов; обзор

Статья получена 29.01.2021. Принята в печать 16.03.2021.

Для цитирования: Гуцин И.С. Рецепторы специализированных проразрешающих медиаторов – вероятная мишень фармакологического восстановления гомеостаза при аллергическом воспалении. Иммунология. 2021; 42 (3): 277–292. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Гуцин Игорь Сергеевич –
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
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.

Receptors of specialized pro-resolving mediators – a probable target of pharmacological restoration of homeostasis in allergic inflammation

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

Abstract

The action of most of the existing antiallergic methods and means is aimed at eliminating the cellular and molecular participants in allergic inflammation, in addition to the pro-allergic ones, performing various important homeostatic functions in the body. The few exceptions are 2. First, allergen-specific immunotherapy (ASIT), which switches the allergic response, designed to recognize low doses of an allergen entering the body in case of insufficiency of barrier tissues, to a different type of immune response, designed to recognize high doses of antigen (allergen), but without damage the participants in allergic inflammation themselves. Secondly, the replenishment of the impaired function of histohematic barriers, which also did not affect the participants in the pathogenesis of allergy, but excludes the need for the allergic response itself. In recent decades, attention has been paid to the study of the mechanisms of resolution of inflammation and its allergic form, in particular. The concept of resolution of inflammation as an active process has become recognized, in which various anti-inflammatory mediators and lipid mediators (specialized pro-resolving mediators, SPMs) specialized for resolution are involved. Violation of the mechanisms for resolving allergic inflammation leads to an aggravation of its course, transition to a chronic state, tissue remodeling and the development of secondary pathology. This justified extensive studies aimed at restoring the resolution mechanisms without affecting the morphofunctional elements important for homeostasis. A promising direction of these studies is the use of SPMs receptors as targets for effects that restore homeostatic functions. The paper considers the existing information on the types of SPMs receptors and justified ways of their targeted use for pharmacologically induced resolution of allergic inflammation. These studies will create a third, fundamentally new approach to controlling allergic inflammation without damaging the participants in maintaining homeostasis.

Keywords: allergy; allergic inflammation; homeostasis; resolution of inflammation; specialized pro-resolving mediators; receptors for specialized pro-resolving mediators; receptor pharmacology; review

Received 29.01.2021. Accepted 16.03.2021.

For citation: Gushchin I.S. Receptors of specialized pro-resolving mediators – a probable target of pharmacological restoration of homeostasis in allergic inflammation. *Immunologiya*. 2021; 42 (3): 277–92. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-277-292> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

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

Введение

Ранее было выдвинуто, обосновано и в последующем подкреплено новым фактическим материалом представление о том, что аллергия является эволюционно сформированной биологически целесообразной формой реактивности, направленной на распознавание низких концентраций аллергена, поступающего в определенном временном режиме в организм, и состоит в организации аллергического воспаления, предназначенного для элиминации чужеродного антигенного материала, не распознаваемого другими иммунологическими способами [1, 2]. Признание биологической

целесообразности аллергической реактивности находится в согласии с недавно высказанным в доступной для широкой аудитории форме заключением о том, «что аллергический фенотип спас жизнь значительно большего числа млекопитающих, чем когда-либо погибших от аллергии, обосновывая тем самым положительную роль IgE в нашей эволюции» [3].

Проникновение аллергена во внутреннюю среду организма становится возможным вследствие патологии барьерных тканей (повышение их проницаемости и проводимости по отношению к аллергену) [1, 4, 5], а потому акцент в устранении аллергических реакций

For correspondence

Igor S. Gushchin –
Corresponding member of RAS,
MD, PhD, Professor,
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>

в первую очередь должен быть сосредоточен на устранении патологии гистогематических барьеров и переключении реакции организма на другие иммунологические механизмы, обеспечивающие распознавание высокодозовых антигенных стимулов. Такое представление, естественно, включает принятие того, что в самом механизме аллергического ответа заложены способы его остановки и обратного развития [1]. Это подтверждалось известными данными о вовлечении в аллергический ответ клеток и их продуктов, которые оказывали антагонистическое действие по отношению к медиаторам и клеткам аллергического воспаления, тем самым участвуя в разрешении процесса воспаления при прекращении аллергенной стимуляции.

Система специализированных проразрешающих медиаторов – объект противоаллергического действия, ускоряющего достижение гомеостаза

В предыдущем сообщении изложены сведения о широком перечне эндогенных биологически активных веществ, обладающих способностью инактивировать медиаторы аллергии, тормозить функцию клеток, участвующих в аллергической реакции, ограничивать их рекрутирование в аллергическое воспаление, а затем после устранения действия аллергена обеспечивать обратное развитие процесса и инициировать тканевую репарацию [6]. Значительный вклад в понимание механизма разрешения воспаления, в частности аллергического воспаления, внесли работы, установившие существование медиаторов, являющихся продуктами липидного обмена, специально предназначенных для разрешения воспаления и получивших название специализированные проразрешающие медиаторы (specialized pro-resolving lipid mediators – SPMs). Представление о SPMs, опосредующих разрешение воспаления, было сформулировано после открытия первых представителей этих медиаторов – липоксинов [7–9], а вслед за этим и других метаболитов полиненасыщенных жирных кислот [10–12] с противовоспалительным действием. SPMs включают производные арахидоновой кислоты (AA) – липоксины (LXs), эйкозапентаеновой кислоты (EPA) – резолвины серии E (RvE), докозагексаеновой кислоты (DHA) – резолвины серии D (RvD), протектины серии D (PD), марезины (MaR) и докозапентаеновой кислоты (DPA) – резолвины серии T (RvT) [13]. Биохимические свойства и физиологические эффекты SPMs были рассмотрены подробно ранее во многих работах, к которым можно адресовать читателя [6, 13–15 и др.]. К этим соединениям привлечено огромное внимание разных групп исследователей: на май 2021 г. только резолвинам (по данным PubMed) посвящено около 1300 публикаций, подтверждающих их выраженную проразрешающую активность.

Итогом выполненного в ряде фундаментальных работ анализа богатого экспериментального материала, накопленного за последнее двадцатилетие, стало по-

строение модели временной характеристики вовлечения SPMs в разрешение воспаления. Такая модель в разных вариантах представлена во многих работах [13, 15–21]. Она предусматривает, что воспаление характеризуется скоординированной последовательностью событий, началом которых является согласованное вовлечение в процесс разных групп хемокинов, цитокинов, провоспалительных медиаторов. Это сопровождается при полноценном гомеостатическом течении активного разрешения включением специфических клеточных механизмов под контролем проразрешающих медиаторов; такое развитие событий способствует разрешению воспаления, заживлению и структурно-физиологическому восстановлению ткани. Нарушение полноценности проразрешающих механизмов ведет к утяжелению и удлинению патологического процесса, переходу его в хроническое течение, ремоделированию ткани и повторным обострениям, а также к снижению эффективности лечебного действия существующих противовоспалительных терапевтических приемов. Наглядным свидетельством оправданности этой модели является бронхиальная астма тяжелого течения [13, 16–18].

Такая модель рассматривается как обоснование направленного поиска фармакологических способов восстановления нарушенных гомеостатических проразрешающих механизмов.

Среди всех существующих лечебных и лечебно-профилактических противоаллергических средств и способов лишь некоторые могут быть отнесены к индуцирующим проразрешающим функциям. Действие большинства терапевтических приемов направлено на подавление (а в наиболее «желаемом» варианте – на устранение) активности молекулярных и клеточных участников аллергического процесса, которые, однако, что следует особо подчеркнуть, одновременно важны для установления и поддержания гомеостаза. Сказанное касается как давно используемых противоаллергических средств (антагонистов медиаторов аллергического процесса, например противогистаминных препаратов), так и высокоэффективных в угнетении симптомов аллергии средств последнего поколения (биопрепаратов с антицитокиновым действием и способностью радикально устранять активность клеток – участников аллергического воспаления) [22–25]. В период, когда перечень и продолжительность использования противоаллергических фармакологических препаратов были ограничены, не ставился вопрос о возможных нежелательных последствиях длительного использования «антигомеостатических» средств. Однако в последнее время приводятся косвенные аргументы в пользу возможности возникновения таких последствий при выключении важных для гомеостаза механизмов, причем не только у самих пациентов, но и у их потомства [2, 26, 27]. Недавно было установлено, что даже такое «безобидное» воздействие, как длительная блокада H_1/H_2 -рецепторов, сопровождается нарушением важных гомеостатических функций [28]. Заметное исключение из «антигомео-

статических» противоаллергических мер пока что составляют ограниченные приемы, направленные на компенсацию или восстановление утраченной функции гистогематических барьеров, и аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ).

АСИТ во всех ее принятых вариантах восстанавливает гомеостаз, как было отмечено выше, за счет переключения реакции организма на другие иммунологические механизмы, обеспечивающие распознавание высокодозовых антигенных стимулов и стойкое поддержание состояния, которое можно определить как противоаллергический гомеостаз, когда исчезает потребность в индукции аллергического ответа.

Учение о SPMs дает основание надеяться на создание новых классов противоаллергических средств, действие которых будет направлено не на устранение компонентов, поддерживающих гомеостаз, а на индукцию гомеостатической функции за счет активации проразрешающих механизмов.

Гомеостатические функции SPMs осуществляются за счет их действия на разнообразные рецепторы. Именно эти рецепторы могут стать целевым объектом воздействия новых лекарственных средств, облегчающих переход аллергического процесса в гомеостатическое состояние после прекращения аллергенной стимуляции, тем самым снижающих вероятность перехода острой реакции в хроническую и предотвращающих утяжеление течения аллергического заболевания. Этим оправдывается более подробное рассмотрение природы и свойств рецепторов SPMs. Однако предварительно будет целесообразным напомнить некоторые понятия, используемые в настоящее время для объяснения способов физиологического действия агонистов рецепторов, повышения их аффинитета и специфичности при поиске механизмов снижения нежелательных побочных действий фармакологических препаратов.

Ортостерические и аллостерические сайты, смещенный агонизм

Тот главный участок рецептора, в частности GPCRs (G protein coupled receptors), который связывается с эндогенным лигандом, в результате чего происходит активация рецептора, принято называть ортостерическим (от *греч.* *ortho* – правильно). Ортостерические сайты в большинстве GPCRs расположены в трансмембранной области рецептора [29]. Помимо ортостерических участков, GPCRs содержат дополнительные сайты, связывающие белковые и небелковые соединения. За счет взаимодействия лиганда с таким альтернативным участком возможна активация рецептора в обход ортостерического сайта. Такие альтернативные сайты связывания лигандов с GPCRs называют аллостерическими (от *греч.* *allo* – иное, отличающееся) [29]. Аллостерические сайты расположены во внеклеточных и плазматических звеньях белковой рецепторной молекулы. В разных подтипах рецепторов аллостерические сайты различаются в большей степени, чем ортостерические, и потому характеризуются более высокой специ-

фичностью связывания, чем ортостерические сайты. Сказанное позволяет допустить, что соединения, связывающиеся с аллостерическими сайтами, будут обладать более избирательным действием, выражающимся либо активацией, либо торможением активности определенных подтипов GPCRs [30].

Поскольку конфигурация ортостерического сайта сходна в нескольких подтипах рецепторных белков, выполняющих похожие функции, лекарственное вещество, взаимодействующее с таким сайтом, обладает относительной и даже низкой специфичностью, поэтому оно будет иметь связанные с этим нежелательные побочные действия. Аллостерические сайты расположены в участках иных, чем ортостерические, но их связывание с определенным лигандом (в том числе с лекарственным соединением) может изменять макромолекулярную конформацию, либо усиливая (положительная модуляция), либо снижая (отрицательная модуляция) реакции, проводимые ортостатическим сайтом [29, 31, 32]. Иначе говоря, аллостерический сайт – дополнительный участок связывания на рецепторах, который отличен от участка связывания эндогенного агониста, но может модулировать активность рецептора [29].

Понятие «смещенный (предвзятый) агонизм» (*biased agonism*) означает способность разных лигандов стабилизировать различные конформации данного рецептора таким образом, что только часть сигнальных возможностей, опосредуемых данным рецептором, вовлекается в ответ при относительном исключении других. Тем самым агонист сдвигает конечный эффект предпочтительно в пользу конкретного преобразователя (трансдюсера), смещая репертуар реагирования рецептора на ограниченную и специфическую функцию. Таким образом, смещенный агонизм характеризуется функциональной избирательностью, описываемой в модели: «разные лиганды → один рецептор → разные сигнальные пути». Сказанное в наглядной форме поясняет приведенный рисунок (по [33]).

До последнего времени теория смещенного агонизма активно использовалась при изучении физиологии рецепторов, в первую очередь огромного семейства GPCRs, поскольку эти активированные лигандом рецепторные белки связывают дополнительные белки передачи сигнала, участвующие в запуске разнообразных и иногда противоположных по физиологической и фармакологической направленности сигнальных путей. Перспектива использования этой теории в фармакологии заключается в возможности создавать такие лиганды, которые избирательно могут вовлекать сигнальные пути, опосредующие соответствующий лечебный эффект, избавляясь от вовлечения в ответ сигнальных путей, осуществляющих нежелательные побочные действия [34–36].

В известной бинарной модели рецепторной активации/рецепторного торможения рецептор рассматривают как выключатель, который переключается агонистом в состояние «включен» и антагонистом в положение «выключен». В такой бинарной модели эффективность

Сигналинг под действием смещающих агонистов

В большинстве случаев агонисты относятся к несмещающим/сбалансированным, которые одновременно эффективно активируют G-белок- и аррестин-зависимый сигналинг. По отношению к ним смещающие агонисты преимущественно активируют либо G-белок-зависимый, либо аррестин-зависимый сигналинг (показано широкими стрелками). Различающиеся лиганды GPCR помечены овальными выпуклыми символами (по [33]).

агониста определяют как способность лиганда модифицировать рецептор в состояние сигналинга за счет стабилизации активной рецепторной конформации. Феномен смещенного агонизма показывает, что рецепторы не функционируют как простые выключатели, которые ставятся агонистом и антагонистом в положение активации или торможения каскада сигналинга. При смещенном агонизме связывание с лигандом приводит к активации или торможению различающихся эффекторов, опосредуемых GPCRs. Эти эффекторы представляют собою своего рода определенные четкие фазы сигналинга, опосредуемого G-белком, GRK (G protein-coupled receptor kinases – киназы рецепторов, связанных с G-белком) и β -аррестином. Вместо бинарной модели «включено/выключено» более подходящей моделью смещенного агонизма оказывается такая, при которой GPCR функционирует как аллостерический микропроцессор с множественной и разнонаправленной эффективностью, отвечая на разные молекулы, имеющие различную эффективность сопряжения с преобразователями (трансдюсерами). Любой участок рецепторной поверхности, способный связывать какую-то молекулу, теоретически может стабилизировать четкую рецепторную конформацию и вызывать специфическое фармакологическое действие. Таким образом, физиологическая активность разрабатываемого лекарственного средства не обязательно должна быть связана с взаимодействием с ортостатическим участком связывания [36].

Рецепторы специализированных проразрешающих медиаторов

Рецепторы SPMs в основном принадлежат к суперсемейству сопряженных с G-белком рецепторов (GPCR), имеющих 7 трансмембранных доменов (7-трансмембранные рецепторы – 7-TM рецепторы) и выполняющих функцию активации внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к развитию клеточного ответа.

GPCRs могут быть активированы разными способами: взаимодействием с орто- или аллостерическими сайтами. Орто- и аллостерические лиганды могут быть агонистами, т. е. стимулирующими рецептор, или антагонистами, стабилизирующими рецептор в неактивной конформации и тем самым блокирующими (тормозящими) функцию рецептора.

Говоря о естественных способах взаимодействия SPMs и их рецепторов, следует обратить внимание на следующие обстоятельства. Во-первых, один SPM может быть лигандом нескольких рецепторов. Во-вторых, один тип рецептора может взаимодействовать с различными SPMs. В-третьих, SPMs являются короткоживущими медиаторами, которые имеют короткодистантное действие. Все это позволяет считать, что система SPMs и их рецепторов оказывается очень пластичной, активируется на разных клетках, поступающих в очаг воспаления, и не обладает системным действием, а потому не имеет связанных с этим нежелательных побочных эффектов.

Ключевым рецептором, посредством которого осуществляются проразрешающие функции, является **FPR2/ALX** (N-formyl peptide receptor 2/lipoxin A4 receptor – N-формилпептидный рецептор 2-го типа/рецептор липоксина A4). Сначала этот рецептор имел название FPR2, поскольку его активация могла быть осуществлена низкоаффинным эндогенным N-формилметионилпептидом митохондриального происхождения, по строению сходным с пептидом бактериального происхождения N-формилметионил-лейцилфенилаланином (fMLP), известным как хемоаттрактант нейтрофилов. В последующем оказалось, что липоксин A₄ (LXA₄) имел наиболее высокую аффинность к этому рецептору и эффективность стимуляции рецептора по сравнению с другими агонистами эндогенного происхождения, и потому рецептор получил обозначение FPR2/ALX [37, 38]. Другие ранее использовавшиеся и встречающиеся в литературе названия этого рецептора: ALX, LXA4R, FPRL1, FMLPX, formyl peptide receptor 2.

Этот рецептор преимущественно представлен на разных типах клеток иммунной системы, включая нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, макрофаги, натуральные клетки-киллеры (НК-клетки), дендритные клетки (ДК), врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), наивные CD4⁺-Т-клетки и Th1-, Th2-, Th17-клетки [16, 39–43]. Таким образом, вовлечением в процесс многих типов клеток иммунной системы может объясняться (не без участия других факторов) решающая роль FPR2/ALX в разрешении воспалительного процесса.

FPR2/ALX экспрессируется также на резидентных клетках, не относящихся к системе иммунитета, включая эндотелиальные, эпителиальные клетки (в том числе воздухоносных путей), кератиноциты и мезенхимальные стволовые клетки [40, 44]. FPR2/ALX обнаружен и в центральной нервной системе (в гиппокампе и в префронтальной области коры головного мозга), что свидетельствует о его возможном участии в процессах обучения, памяти и других функций [45].

Поверхностная экспрессия FPR2/ALX на клетках регулируется в очаге воспаления и значительно усиливается, когда возникают провоспалительные стимулы, например, фактор некроза опухоли (ФНО) α , фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и интерлейкин (ИЛ)-8 [16, 46]. Можно заметить, что гомологи FPR2/ALX присутствуют и у человека, и у грызунов [18, 47, 48].

FPR2/ALX с разной степенью аффинности может связывать более 30 лигандов, которые включают липиды, пептиды и белки. Среди этих лигандов есть те, которые активируют противовоспалительные функции, и те, которые активируют провоспалительное действие [16, 30, 49, 50]. С наибольшей аффинностью рецептор связывает SPMs: LXA₄, образование которого вызвано аспирином (aspirin-triggered LXA₄ – AT-LXA₄, или 15-epi-LXA₄), RvD1, образование которого вызвано аспирином (aspirin-triggered RvD1 – AT-RvD1, или 17-epi-RvD1), а также известный противовоспалительный белок аннексин A1 (ANXA1), синтезируемый в иммунных клетках под воздействием глюкокортикоидов, и действием которого объясняют противовоспалительные свойства этих гормонов. ANXA1 активирует FPR2/ALX в наномолярных концентрациях, стимулируя сигналинг, опосредуемый протеинкиназой, активируемой митогеном (mitogen-activated protein kinase – MAPK) и фосфорилированием внеклеточной рецепторной киназы (extracellular receptor kinase – ERK) [18].

RvD1 связывается и активирует FPR2/ALX с той же аффинностью и активирующей способностью, что и LXA₄ [51]. Это связывание сопровождается активацией разнообразных проразрешающих функций. Показано, в частности, что RvD1 защищает макрофаги от апоптоза, вызванного во время эффероцитоза окислительным стрессом, посредством опосредованного протеинкиназой А подавления активации НАДФН-оксидазы и повышения экспрессии антиапоптотического белка [52]. Упоминания заслуживают сведения о том, что активация FPR2/ALX резолвином RvD1 регулирует специфические микроРНК (мкРНК) [13, 53, 54]. RvD1

ограничивает рекрутирование полиморфноядерных лейкоцитов в участок воспаления способом, зависимым от рецепторного действия [55].

FPR2/ALX может также связывать антимикробный пептид LL-37, его мышинный аналог CRAMP (Cathelin-Related Anti-Microbial Peptide), человеческий естественный короткий митохондриальный полипептид с антиапоптотическим и нейропротективным действиями Humanin, фрагмент прионного белка PrP^{108–126}, человеческий сывороточный амилоид А (serum amyloid A – SAA), fMLP и другие, но с гораздо меньшей аффинностью и активностью, чем указанные выше SPMs и ANXA1 [56]. Приведенный материал иллюстрирует полифункциональный потенциал FPR2/ALX, который реализуется разным способом в зависимости от складывающейся обстановки микроокружения.

При анализе существующих данных о механизме взаимодействия лигандов с рецептором FPR2/ALX специально обращено внимание на то, что LXA₄ связывается с 7-м трансмембранным доменом и 3-й экстраклеточной петлей FPR2/ALX [18]. Такие участки связывания LXA₄ оказываются необычными по сравнению с сайтами связывания агонистов многих GPCRs. В последнем случае ортостерические участки находятся в 3-м или 5-м трансмембранных доменах. Эти сведения позволяли предположить, что FPR2/ALX может одновременно связывать несколько лигандов. Высвобождаемый в процессе воспаления провоспалительный пептидный лиганд SAA связывается с FPR2/ALX, активируя фосфорилирование ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase1/2) и фосфоинозитид 3-киназу (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) и усиливая экспрессию транскрипционного фактора NF- κ B, результатом чего является активация полиморфноядерных лейкоцитов, дифференцировки, подвижности и выживания клеток [57].

Как приведено выше, FPR2/ALX связывает липидные (липоксины, резолвины) и белковые лиганды (SAA, ANXA1, N-концевой пептид молекулы ANXA1 – Ac2-26). Хотя SAA и LXA₄ являются агонистами одного и того же рецептора FPR2/ALX, но они за счет аллостерического торможения оказывают антагонистическое действие одного по отношению к другому. Эти противоположные эффекты осуществляются реципрокным способом: связывание одного агониста, например, SAA, тормозит аффинность и сигналинг, осуществляемый другим агонистом, например, LXA₄ [13, 18, 58, 59].

GPR32 имеет около 30 % гомологии с FPR2/ALX и филогенетически близок к нему [18]. У человека GPR32 преимущественно экспрессируется на полиморфноядерных лейкоцитах, моноцитах, в жировой ткани, на эндотелиальных клетках сосудов [18, 60]. RvD1 проявляет свойства потенциального агониста, активирующего GPR32. Меченный изотопом RvD1 связывался с лейкоцитами человека и снижал NF- κ B-сигналинг, стимулированный ФНО α , в клетках с повышенной экспрессией GPR32 [51]. RvD1 имеет значительно большее сродство к GPR32, чем к FPR2/ALX,

но его взаимодействие с GPR32 изучено недостаточно [61]. Недостаточную изученность взаимодействия RvD1 с GPR32 связывают с тем, что нельзя использовать подходящую экспериментальную модель для исследования у животных, так как у грызунов GPR32 существует как псевдоген, т. е. нефункциональный аналог структурного гена, утративший способность кодировать белок [19]. Поэтому любой эффект, вызванный RvD1, может быть истолкован исключительно как FPR2/ALX-опосредованное действие.

Обработка воспалительных макрофагов резолвином RvD1 усиливает проразрешающий фенотип, характеризующийся усилением фагоцитарной функции и подавлением секреции провоспалительных цитокинов [62]. Активация GPR32 резолвинами RvD3, AT-RvD3 и RvD5 показана с использованием системы оценки рекрутирования β -аррестина (система «GPCR- β -аррестин») [50, 63, 64]. Кроме того, показано, что обработка клеток анти-GPR32-антителами устраняла подавленную использованием RvD1 миграцию полиморфноядерных лейкоцитов [65]. Однако сведения последнего времени требуют более пристального изучения взаимодействия этого лиганда с рецептором, основанного на открывшихся возможностях скринирования эффектов RvD1-миметиков по парному связыванию «лиганд-рецептор» [66].

GPR18 как рецептор для RvD2 был обнаружен в ходе скринирования, проводимого с использованием метода определения зависимого от активации GPCR-сигналинга β -аррестина [15, 67], и получил название DRV2/GPR18. RvD2 проявляет свойства агониста GPR18 в наномолярных концентрациях [18]. Однако оказалось, что активация этого рецептора может осуществляться не только RvD2, но и другими лигандами, например N-арахидонилглицином (N-arachidonylglycine – NAGly), метаболитом эндоканнабиноида анантамида, синтетическими соединениями аномальным каннабидиолом (Abn-CBL) и неполным (частичным) агонистом O-1918, который может быть использован в качестве ингибитора DRV2/GPR18-сигналинга [68, 69]. В литературе обращают специальное внимание на то обстоятельство, что, помимо участия в проразрешающей функции, GPR18, имеющий низкую структурную аналогию с каннабиноидными рецепторами CB1, CB2 и GPR55, отвечает на действие эндогенных и синтетических каннабиноидов [19, 70]. Представляет также интерес упоминание того, что GPR18 структурно подобен рецептору, индуцируемому вирусом Эпштейна–Барр. Экспрессия этого рецептора (также принадлежащего к суперсемейству GPCRs) 20-кратно возрастает в клетках, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр, причем оба рецептора находятся в одном и том же кластере 13q32 [19].

Присутствие GPR18 в тканях характеризуется следующими 4 уровнями. 1-й уровень (отсутствие) – в миндалевидном теле мозжечка, во фронтальной области коры больших полушарий, гиппокампе, печени и мышцах. 2-й уровень (низкий) – кора, таламус, надпочечники,

толстый и тонкий кишечник, почки, простата, кожа, селезенка, желудок и матка. 3-й уровень (выраженная экспрессия) – стриатум, легкие, яичники, тестикулы и тимус. 4-й уровень (сильная экспрессия) – гипоталамус, щитовидная железа, мозжечок и ствол мозга. В высокой степени экспрессия GPR18 определяется на нейтрофилах, моноцитах/макрофагах, CD8⁺-Т-клетках человека и мыши [16, 71–73], причем на макрофагах мыши – на M1-, но не на M2-типе [74]. Выраженная экспрессия GPR18 обнаружена на В-лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль, и этот показатель использовался как прогностический признак [75]. Спектр противовоспалительных проразрешающих эффектов рассмотрен ранее [6, 14, 17, 18].

CMKLR1 (Chemokine like receptor 1) – хемокин-подобный рецептор 1. Во многих работах до последнего времени используют различные синонимы названия этого рецептора: Chemerin1, G-protein coupled receptor ChemR23 – ChemR23, Resolvin E1 receptor – RVER1, ERV1, CHEMERINR, Gpcr27, G-protein coupled receptor DEZ, Tazarotene induced gene 2 receptor – TIG receptor. [76, 77]. На основании данных, полученных в поисковой работе на мышах, показано, что этот рецептор ChemR23 (ERV1) представлен на многих клетках иммунной системы: моноцитах, макрофагах, НК-клетках, костномозговых клетках, ДК; кроме того, этот рецептор обнаружен на жировых и эндотелиальных клетках [78], причем подчеркнута высокая гомология рецептора человека и мыши. Этим обоснована возможность использования модели на мышах для изучения противовоспалительной функции этого рецептора. Сначала ChemR23 (ERV1) был описан как орфанный рецептор (т. е. не имевший установленного эндогенного лиганда) с высокой гомологией с формилпептидным рецептором и рецепторами для анафилатоксина, а именно компонентов системы комплемента C3 и C5a, а затем выявлено, что рецептор связывает белок хемерин, обладающий способностью вызывать хемотаксис [79]. Немногим позже обнаружено, что помимо хемерина способностью связываться с рецептором обладает RvE1. В наномолярных концентрациях RvE1 вызывал у мышей сильное подавление воспаления кожи, перитонита, миграции ДК и образования ИЛ-12. На основании результатов скринирования GPCRs был идентифицирован рецептор, известный как ChemR23. Этот рецептор опосредовал эффекты, вызываемые RvE1. Специфическое связывание RvE1 с рецептором подтверждено в опытах с использованием меченного тритием RvE1. Обработка клеток специфичной по отношению к рецептору малой интерферирующей РНК подавляла угнетающее действие RvE1 на образование ИЛ-12 [80]. Также было показано, что только RvE1, избирательно связывая и активируя ChemR23, блокирует провоспалительный сигнал, состоящий в активации транскрипционного фактора NF- κ B, вызванной ФНО α . Позже выявлен более сложный опосредованный рецептором ChemR23 противовоспалительный эффект, который осуществляется за счет взаимодействия активности этого рецептора с таковой другого рецеп-

тора (BLT1, см. ниже), связывающегося с RvE1 [81]. При сравнении опубликованных данных оказывается, что сродство ChymR23 к RvE1 [81] выше, чем к хемерину, при оценке активности нонапептида (149)YFGQFAFS(157), соответствующего С-концевому участку хемерина, ответственному за активность этого пептида [82]. В ряде исследований иллюстрированы разнообразные формы проразрешающей активности рецептора CMKLR1, опосредующего угнетение миграции нейтрофилов [83, 84], подавление образования провоспалительных цитокинов и повышение фагоцитоза макрофагами подвергнутых апоптозу нейтрофилов [85].

BLT1 (leukotriene B₄ receptor 1 – рецептор для лейкотриена B₄ 1-го типа). История обнаружения и функция рецепторов для лейкотриена B₄ кратко и достаточно полно описаны в специальной работе [86]. Известно, что LTB₄ является сильным липидным хемоаттрактантом, чем и обусловлено его провоспалительное действие. Для него обнаружено 2 типа рецепторов, принадлежащих к суперсемейству GPCRs: высокоаффинный рецептор (BLT1) и низкоаффинный (BLT2) [86, 87]. Представительство BLT1 установлено на нейтрофилах, эозинофилах, макрофагах, Th1-, Th2-, CD8⁺-Т-клетках, ДК, остеокластах [87].

Несмотря на то что BLT1 имеет незначительную гомологию с CMKLR1 (~21%) [18], с которым с высокой аффинностью связывается RvE1, этот лейкотриеновый рецептор способен связываться также с RvE1, оказывающим, как известно, выраженное проразрешающее противовоспалительное действие. RvE1 тормозит трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов человека, а у мышей на модели перитонита инфильтрацию ткани полиморфноядерными лейкоцитами. Для исследования противовоспалительного действия RvE1 на полиморфноядерные лейкоциты использовали меченный радиоизотопом RvE1 и оценивали его взаимодействие с полиморфноядерными лейкоцитами человека. Связывание меченого RvE1 с клетками подавлялось LTB₄ и специфическим антагонистом BLT1 – U-75302, но не хемерином (как описано выше, лигандом CMKLR1). RvE1 избирательно тормозил аденилатциклазу при взаимодействии с BLT1, но не с BLT2. В мононуклеарных клетках периферической крови человека RvE1 частично индуцировал мобилизацию кальция, а предварительная обработка клеток этим резолвином блокировала кальциевый ответ, вызванный LTB₄. RvE1 также уменьшал вызванную LTB₄ активацию NF-κB в BLT1-трансфицированных клетках. *In vivo* на модели перитонита противовоспалительное действие низких доз RvE1 (до 0,1 мкг внутривенно) было существенно подавлено у мышей с нокаутом BLT1. Все это подтверждало, что BLT1 является рецептором для RvE1. В противоположность этому RvE1 в высоких дозах (1 мкг внутривенно) подавлял инфильтрацию полиморфноядерными лейкоцитами независимым от BLT1 способом. Таким образом, эти результаты свидетельствовали, с одной стороны, о том, что RvE1 связывается с BLT1 как частичный агонист, выполняющий функцию свое-

образного демпфера BLT1-опосредованных провоспалительных сигналов, и одновременно с взаимодействиями с другими рецепторами (CMLK1) осуществляет разрешающее действие при воспалении [81], а с другой – что в высоких концентрациях он может активировать иной (иные) неидентифицированные рецепторы.

Сказанное следует дополнить тем, что RvE1 обладает также механизмом обратной связи с действиями других SPMs. Это относится, например, к усилению посредством RvE1 образования LXA₄ в ходе FPR2/ALX-опосредуемого разрешения аллергического воспаления в легких [88], чем усиливается проразрешающий эффект.

Как оказалось, помимо RvE1, RvE2 может быть другим дополнительным агонистом BLT1. Описаны некоторые механизмы проразрешающего действия RvE2, которые могут осуществляться BLT1-зависимым способом. Это относится к регуляции инфильтрации ткани полиморфноядерными лейкоцитами и усилению образованию ИЛ-10 [89]. С использованием G-белок сопряженной рецепторной β-аррестинового системы показано, что RvE2 блокирует LTB₄-опосредованный β-аррестинный сигналинг подобно тому, как это осуществляет RvE1, что свидетельствовало о существовании прямой конкуренции с LTB₄ и, соответственно, о возможности такого механизма противовоспалительного действия [89].

Вместе с тем существуют пока что не разъясненные различия действия резолвинов серии E, осуществляемого через BLT1. Так, в то время как RvE1 за счет связывания с BLT1 способствует опосредуемой NADPH-оксидазой продукции активных форм кислорода, RvE2 и RvE3 таким свойством не обладают [90].

GPR37, или Parkin-related endothelin-like ресептор – Pael-R, описан в 1997 г. Известным лигандом его является белок паркин. Мутации гена этого белка обуславливают возникновение ювенильной аутосомно-рецессивной формы болезни Паркинсона [76, 77, 91]. GPR37 выраженно экспрессирован у человека и у грызунов в центральной нервной системе, особенно в мозолистом теле и черной субстанции, а также в спинном мозге. В меньшей степени он представлен в периферических органах: в желудке, селезенке, семенниках, плаценте [92]. Что касается сведений о представительстве в других периферических органах, они довольно неопределенны [92]. Функция GPR37 связана с другими неврологическими расстройствами (депрессивные состояния, аутизм), а также с некоторыми злокачественными новообразованиями, развитием семенников, процессом обратного захвата клетками дофамина, дифференцировкой олигодендроцитов [93–95].

На основании ограниченного числа экспериментальных работ полагают, что проразрешающий PD1 является функционально значимым лигандом GPR37. Такое заключение следует из того, что продукт обмена докозагексаеновой кислоты PD1 вызывает значительное возрастание внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺ в клетках линии HEK293, повышенно экспрессирующих GPR37, и в перитонеальных макрофагах мышей.

PD1 усиливает фагоцитоз макрофагами мышей частиц зимозана и нейтрофилов в зоне индуцированного воспаления задних лапок, снижает болевое ощущение, вызванное воспалением, участвуя таким образом в разрешении воспаления [96]. У мышей, лишенных GPR37 (Gpr37^{-/-}), зарегистрировано угнетение таких проразрезающих функций, как фагоцитоз макрофагами, и разрешение вызванного воспалением чувства боли, а адоптивный перенос макрофагов мышей дикого типа (но не от Gpr37^{-/-}-мышей) дефицитным по GPR37 мышам обеспечивал разрешение болевого симптома, вызванного воспалением [96]. На модели ишемии головного мозга у мышей показано, что у дефицитных по GPR37 животных была увеличена зона инфаркта и гибели клеток мозга по сравнению с мышами дикого типа. Выявлен также более высокий уровень провоспалительных факторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, моноцитарного белка хемоаттракции, макрофагального воспалительного белка-1 α) у Gpr37^{-/-}-мышей после ишемии [97].

Учитывая, однако, важную роль GPR37 в функции нервной системы, пока что трудно предусмотреть избирательные способы активации и поддержания проразрезающей функции этого рецептора. В поиске решений такой задачи могут быть обоснованы подходы, основанные на учете приведенных выше представлений об орто-, аллостерическом и смещенном агонизме.

LGR6 (human leucine-rich repeat containing G-protein coupled receptor 6 – богатый лейцином сопряженный с G-белком рецептор), а также LGR4 и LGR5 были сначала идентифицированы как семейство особых 7-ТМ рецепторов, гомологичных гликопротеиновым гормональным рецепторам. Предположительным эндогенным лигандом рецептора считают R-спондины (секретируемые белки, играющие важную роль в эмбриональном развитии и в самообновлении и поддержании стволовых клеток). Однако в последующем оказалось, что LGR6, LGR4 и LGR5 не сопряжены ни с G-белками, ни с β -аррестином, что свидетельствует о том, что эти рецепторы не функционируют как известные GPCRs [76].

Более 10 лет тому назад установлено, что *Lgr6* является маркером особой популяции стволовых клеток, дающих рост всем клеточным линиям кожи, и *Lgr6*⁺-клетки кожи имеют отношение к заживлению поврежденной ткани [98]. Недавно при скринировании более 200 GPCRs обнаружено, что MaR1 проявляет свойства стереоизбирательного активатора LGR6, экспрессированного на фагоцитах человека. Специфичность вызванной MaR1 активации рекомбинантного человеческого LGR6 установлена в опытах с репортерными клетками, экспрессирующими LGR6. Специфичность связывания MaR1 с LGR6 подтверждена в экспериментах с использованием меченного тритием MaR1. В фагоцитах человека и мыши MaR1 в субнанолярных концентрациях (0,01–10 нМ) усиливал фагоцитоз, эффероцитоз и фосфорилирование панели белков, включавшей ERK-киназу (extracellular signal-regulated kinase), участника ключевого сигнального пути MAPK,

и CREB (cAMP response element-binding protein), внутриклеточного белка, регулирующего экспрессию генов. Эффекты MaR1 значительно усиливались на клетках с повышенной экспрессией LGR6 и снижались при подавлении гена рецептора (сайленсинг гена) в фагоцитах. Таким образом, удалось показать, что MaR1 выполняет функцию эндогенного активатора LGR6, а сам рецептор участвует в MaR1-зависимой проразрезающей функции фагоцитов [99].

Упоминания заслуживают недавно полученные данные, указывающие на возможность вовлечения в разрешение воспаления еще одного орфанного рецептора из семейства GPCRs. Производное N-3-докозопентаеновой кислоты (DPA) резолвин D5 (RvD5n-3 DPA) обладает проразрезающими свойствами, что показано на примере воспалительного артрита. Рецептором этого медиатора является **GPR101** (орфанный рецептор семейства GPCRs, класс A [76]), который связывает RvD5n-3 DPA с высокой избирательностью и стереоспецифичностью [199]. Подавление этого рецептора на лейкоцитах человека и мыши устраняет проразрезающее действие RvD5n-3 DPA, и нокдаун рецептора отменяет *in vivo* защитное действие медиатора, ограничивающее воспаление [100].

Существуют ограниченные сведения о том, что, помимо GPCRs, различные SPMs активируют другие (не GPCRs) рецепторы, в частности **ядерные рецепторы**. Последние, как известно, представляют класс внутриклеточных белков, регулирующих транскрипцию генов в определенных последовательностях ДНК генома, активирующих синтез ферментов и различных белков, управляющих эмбриональным развитием, дифференцировкой клеток, апоптозом, иммунным ответом и пр. [101].

Примером ядерного рецептора, взаимодействующего с SPMs, является активируемый пероксисомным пролифератором рецептор γ (PPAR γ – peroxisome proliferator-activated receptor γ) [18, 19], т. е. рецептор, индуцирующий пролиферацию пероксисом в клетке при действии на него активирующих лигандов (например, тиазолидиндионов) и обладающий функцией фактора транскрипции. Показана возможность взаимодействия PD1 с PPAR γ . Проразрезающий эффект взаимодействия PD1 с PPAR γ на воспаление установлен в экспериментах с использованием агониста PPAR γ розиглитазона, необратимого антагониста PPAR γ – GW9662 и повышения экспрессии PPAR γ [102]. Возможность взаимодействия с PPAR γ обнаружена и у RvD1. На мышах установлено, что RvD1 подавляет острое легочное поражение, вызванное липополисахаридом (ЛПС), за счет угнетения активности NF- κ B, осуществляемого механизмом, зависимым от активации PPAR γ [103].

Проразрезающее действие одного из ключевых SPMs – LXA₄ – может включать и взаимодействие с ядерным рецептором ароматических углеводородов (nuclear aryl hydrocarbon receptor – AhR) [104].

У MaR1 допускают взаимодействие с ROR α (retinoid orphan receptor alpha – ретиноидный орфанный

рецептор альфа) [19], который вовлекается в транскрипционную регуляцию циркадного ритма, регуляцию процессов воспаления и развития, в частности созревания ILC2; неонатальные легочные ILC2 способствуют, с одной стороны, развитию аллергического воспаления, а с другой – тканевой репарации [105].

Для ряда SPMs пока что не установлены рецепторы: для LXB4, RvD4, RvD6, RvE3, RvTs. Рецепторы для последних из указанных медиаторов могут представлять особый интерес в связи с их выраженной проразрешающей активностью. Эти медиаторы включают 4 недавно открытые протективные молекулы, образуемые при сокультивировании нейтрофилов и эндотелиальных клеток и определяющиеся в тканях человека и мыши в конечных стадиях асептического или инфекционного воспаления. Эти молекулы, обозначенные как RvT (RvT1-4), являются продуктами метаболизма n-3-докозапентаеновой кислоты (DPA, C22:5), выполняемым межклеточным биосинтезом и усиливаемым аторвастатином. RvTs оказывает заметное защитное действие, повышая выживаемость мышей при инфекции, вызванной *Escherichia coli*, и регулируя ответ фагоцитов человека и мышей, проявляя регуляторные свойства в отношении ключевых защитных механизмов врожденного иммунитета и разрешения воспаления [106]. В последние годы осуществлен синтез этих проразрешающих медиаторов [107, 108], что облегчает выявление в ближайшем будущем их рецепторов.

В приведенной таблице обобщены представленные выше сведения о взаимодействии SPMs и их рецепторов, которые подтверждают высказанные в начале этого раздела статьи 2 важных соображения, обосновывающие выбор рецепторов в качестве мишеней для активации или восполнения утраченных проразрешающих («прогомеостатических») функций:

1) существуют ключевые рецепторы (в первую очередь FPR2/ALX), опосредующие действие нескольких проразрешающих медиаторов;

2) разные медиаторы способны взаимодействовать с несколькими видами рецепторов.

Рецепторы SPMs как объект прогомеостатического клинического фармакотерапевтического действия

Можно допустить несколько принципиальных путей вовлечения рецепторов SPMs в прогомеостатическую активность с терапевтической целью восполнения и активации механизмов разрешения воспаления, в том числе аллергического:

1) диетические подходы – включение в диету продуктов и использование отдельных компонентов, обеспечивающих повышение концентрации эндогенных активаторов этих рецепторов [13, 16, 17];

2) достижение оптимального уровня и видов физической активности [17];

3) снижение стрессовых нагрузок [17];

Специализированные липидные проразрешающие медиаторы и взаимодействующие с ними рецепторы

GPCR ₁ :	Липидный специализированный проразрешающий медиатор												
	LXA ₄	AT-LXA ₄	RvD1	AT-RvD1	RvD2	RvD3	AT-RvD3	RvD5	PD1	MaR1	RvE1	RvE2	RvD 5n-3 DPA
FPR2/ALX	+	+	+	+	+								
GPR32			+			+	+	+					
GPR18					+								
CMKLR1											+		
BLT1											+	+	
GPR37									+				
LGR6										+			
GPR101													+
Ядерные рецепторы:													
PPAR γ			+						+				
AhR	+												
ROR α										+			

Примечание. FPR2/ALX (N-formyl peptide receptor 2/lipoxin A4 receptor – N-формилпептидный рецептор 2-го типа/рецептор липоксина A4) является также рецептором для белковых медиаторов, разнонаправленно регулирующих воспаление – противовоспалительный ANXA1 (аннексин A1) и провоспалительный SAA (serum amyloid A); AhR – nuclear aryl hydrocarbon receptor (ядерный рецептор ароматических углеводородов); AT – aspirin-triggered (вызванный аспирином); BLT – leukotriene B₄ receptor (рецептор для лейкотриена B₄); CMKLR1 – chemokine like receptor (хемокин-подобный рецептор); DPA – docosapentaenoic acid (докозапентаеновая кислота); GPR, orphan receptor (орфанный рецептор); LGR – human leucine-rich repeat containing G-protein coupled receptor (богатый лейцином сопряженный с G-белком рецептор); LXA – lipoxin A (липоксин A); MaR – maresin (марезин); P – protectin (протектин); PPAR- γ (PPAR – peroxisome proliferator-activated receptor (активируемый пероксисомным пролифератором рецептор); ROR – retinoid orphan receptor (ретиноидный орфанный рецептор); Rv – resolvins (резолвины); «+» означает наличие взаимодействия.

4) фармакологическая регуляция уровня продукции SPMs [16, 109];

5) стимуляция в зоне воспалительной реакции избыточной клеточной экспрессии рецепторов SPMs, что сейчас вообще не изучается;

6) фармакологическое использование эндогенных или синтетических аналогов SPMs.

Последнее направление представляется наиболее доступным (осуществимым) в настоящее время фармакологическим подходом, который, однако, в наиболее подходящем варианте требует учета нескольких важных обстоятельств. Прежде всего фармакологические препараты должны воспроизводить короткодистантное действие при сведении до минимума системного эффекта. Кроме того, в отличие от эндогенных SPMs, их синтетические аналоги должны быть не короткоживущими соединениями, а обладать пролонгированным действием, т. е. быть устойчивыми к метаболическим превращениям. Наконец при создании таких средств придется учитывать описанные выше принципы аллостерии и смещенного агонизма для повышения специфичности действия и снижения нежелательных побочных эффектов.

Положительные аллостерические модуляторы (PAMs – positive allosteric modulators) усиливают ответ на действие ортостерического агониста, в то время как отрицательные аллостерические модуляторы (NAMs – negative allosteric modulators) часто действуют, модулируя аффинность ортостерического лиганда. Таким образом, PAM может повышать аффинность эндогенного медиатора по отношению к GPCR, в то время как NAM может снижать аффинность. Вместе с тем аллостерические модуляторы могут модулировать и механизмы сопряжения GPCR с механизмами сигналинга независимо от аффинности ортостерического агониста [110]. Уникальная характеристика аллостерических модуляторов делает такой способ регуляции GPCRs привлекательным, с одной стороны, для создания соединений, используя которые, можно исследовать физиологические функции отдельных типов GPCRs, а с другой – для разработки новых направлений создания фармакологических средств.

Направление исследований в рамках фармакологического контроля функции рецепторов SPMs представляется очень перспективным для создания нового класса фармакологических средств восстановления механизмов разрешения воспаления, в том числе аллергического. Такое представление подкрепляется усилиями значительного числа фармацевтических компаний, ориентированными на решение этой задачи. Уже к 2015 г. насчитывалось около 10 фармацевтических фирм, а также много университетских центров и групп исследователей, занимающихся поиском и разработкой синтетических соединений, регулирующих активность проразрешающих рецепторов. В ходе этих работ были рассмотрены десятки тысяч кандидатов таких фармакологических средств. Понятно, что большее внимание было обращено на FPR2/ALX как на узловой рецеп-

тор, задействованный в осуществление активного процесса разрешения воспаления [111, 112]. Одним из первых соединений такого рода было низкомолекулярное и устойчивое к метаболическому превращению вещество AR234245 (структура не раскрывается), которое подавляло гиперреактивность воздухоносных путей, вызванную разрешающим действием *in vivo* аллергена (овальбумина), а также уменьшало смертность мышей с вызванным блеомицином фиброзом легких. Эти данные позволяли надеяться, что такая новая серия агонистов рецепторов FPR2/ALX окажется эффективным средством для лечения больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [111], но до сих пор не появились результаты клинических испытаний соединения. Вслед за этим были синтезированы различные агонисты FPR2/ALX, но до клинических испытаний доведены были лишь единичные соединения. В частности, перспективным может оказаться новый класс термо- и метаболически устойчивых бензо-LXA₄-аналогов, которые обладали противовоспалительной активностью и могли быть легко синтезированы, в нанограммовых концентрациях обладали выраженным зависимым от времени угнетением инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами и образования цитокинов *in vivo* на модели перитонита у мышей и протективным действием при легочном поражении, вызванном ишемией (в течение 1 ч) – реперфузией задних лапок [113].

Эффективность стимуляции FPR2/ALX в клинических условиях у человека продемонстрирована в двучетном плацебо контролируемом рандомизированном сравнительном исследовании с участием 60 пациентов (дети в возрасте от 1 до 12 мес) с экземой (атопическим дерматитом). Показано, что местное 10-дневное использование синтетического 15(R/S)-метил-LXA₄ в форме крема было столь же клинически эффективным при лечении экземы (атопического дерматита), как и мометазона фуората, и не имело нежелательных побочных действий [114].

С участием 50 больных бронхиальной астмой (в возрасте от 5 до 12 лет) исследовали эффективность и безопасность ингаляционных форм других синтетических аналогов LXA₄, 5(S),6(R)-LXA₄ метилового эфира, и BML-111 (синтетического агониста LXA₄-рецептора) в лечении острых средней тяжести эпизодов заболевания в сравнении с действием пульмикорта или вентолина. Лечебная эффективность 5(S),6(R)-LXA₄ метилового эфира и BML-111 оказалась выше, чем пульмикорта, но несколько ниже, чем вентолина [115].

Прошла I фаза клинических испытаний низкомолекулярного агониста (ACT-389949) рецептора FPR2/ALX, показавших хорошую переносимость препарата здоровыми добровольцами. Однако подавляющее действие ACT-389949 на воспалительную реакцию, вызванную ингаляцией ЛПС, было кратковременным и выявлялось лишь при испытании 1-й дозы препарата. Кратковременность эффекта была связана, вероятно, с тем, что восстановление чувствительности рецептора

к агонисту не происходило достаточно быстро из-за его стойкой интернализации и развивающейся десенсибилизации [116]. Показано, что АСТ-389949 рекрутирует β -аррестин, который вовлекается в сигнальный путь, обеспечивающий интернализацию рецептора [117]. На основании этих материалов сделано заключение, что использование этого низкомолекулярного избирательного агониста FPR2/ALX как противовоспалительного агента вряд ли перспективно, но он представляет интерес для разработки нового поколения противовоспалительных терапевтических средств, регулирующих рецептор-опосредованную передачу сигналов [118].

Активация FPR2/ALX достигается и другим высокоэффективным проразрешающим медиатором – RvD1, имеющим одновременно и высокую (даже более выраженную) аффиность к GPR32. Поэтому можно полагать, что двойное фармакологическое вовлечение в проразрешающую функцию обоих рецепторов может оказаться предпочтительным приемом. К сожалению, клинических исследований, подтверждающих справедливость такого предположения, пока нет. Вместе с тем есть 1 наблюдение, свидетельствующее о том, что в скором времени могут появиться доступные для клинических испытаний синтетические аналоги RvD1, устойчивые к действию ферментов и потому обладающие необходимым свойством сохранения длительной активирующей способности. Синтетический аналог RvD1 и AT-RvD1, бензодиацетилен-17-RvD1-метилэфир (BDA-RvD1), синтезированный сравнительно простым методом, был устойчив к ферменту 15-простагландин-дегидрогеназе, метаболизирующей RvD1. Этот фермент является главным естественным инактиватором RvD1. На модели органного поражения ишемией-реперфузией BDA-RvD1 был более эффективен, чем естественный, в разрешении признаков воспаления в легких и в пикомолярных концентрациях стимулировал фагоцитоз частиц зимозана клетками человека. В зависимости от дозы BDA-RvD1 повышал активность рекомбинантного человеческого GPR32. Таким образом, в условиях *in vivo* на мышах и *in vitro* на изолированных клетках человека BDA-RvD1 воспроизводил проразрешающее действие RvD1 и мог быть кандидатом на создание нового проразрешающего лекарственного средства [119].

Есть клинические свидетельства лечебной эффективности взаимодействия CMKLR1 и BLT1 с синтетическим агонистом рецепторов. На модели синдрома сухого глаза на мышах местное нанесение метаболита EPA (RvE1) повышало слезоотделение, способствовало восстановлению эпителия, подавляло инфильтрацию макрофагами. Далее оказалось, что синтетический аналог RvE1 (RX-100045) в ходе клинических испытаний II фазы при лечении хронического воспаления при

синдроме сухого глаза (28-дневное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 232 пациентов) в зависимости от дозы оказывал лечебное действие и при местном нанесении хорошо переносился пациентами. Эти данные подтверждали мнение о том, что стимуляция проразрешающих рецепторов (CMKLR1) и взаимодействие в качестве частичного агониста с BLT1 в клинических условиях оказывает лечебное действие при хроническом воспалительном процессе [120].

Настоящий этап исследований по поиску и клиническому применению модуляторов рецепторов SPMs является начальным, но уже сейчас удалось провести единичные испытания потенциальных препаратов этой группы при лечении аллергической и иной патологии, в которой возмещение или усиление разрешения воспаления могут быть оправданы [13].

Наконец, можно заметить, что не только мембранные рецепторы SPMs, но их внутриклеточные рецепторы могут оказаться подходящей мишенью для стимуляции проразрешающей функции. В одной из недавно выполненных работ [121] показано, что агонист PPAR β (GW501516) был самым сильным из числа испытанных индуктором проразрешающих субстанций. Все испытанные в работе лиганды PPARs подавляли высвобождение провоспалительного цитокина ФНО α . Агонист PPAR β (GW501516) и агонист PPAR γ (розиглитазон) вызывали высвобождение противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Лиганды PPAR β оказались активными проразрешающими и противовоспалительными веществами, которые могут обладать потенциалом проразрешающих фармакологических средств.

Несмотря на ограниченность сведений о клинических возможностях активации медиторов SPMs, уже те, что приведены выше, свидетельствуют о перспективности выбранного пути, претендующего на создание нового направления фармакологии: фармакология разрешения воспаления [122] при сохранности (без поражения) морфофункциональных элементов гомеостаза. В настоящее время реальной стала возможность разработки усовершенствованных и новых фармакологических средств с учетом теории смещенного агонизма [35] и аллостерических сайтов в суперсемействах белков (в том числе GPCRs) с использованием современных методов компьютерной биологии [29, 34, 123–125]. Использование такого подхода дает уверенность, что надежды на успешный перенос в клиническую практику экспериментальных разработок новых лекарственных средств, восполняющих функцию разрешения аллергического процесса при сохранении всех необходимых гомеостатических функций, в скором времени оправдываются.

■ Литература/References

1. Гушин И.С. Об элементах биологической целесообразности аллергической реактивности. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1979; (4): 3–11. [Gushchin I.S. On the elements of biological expediency of allergic reactivity. Pato-

logicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 1979; (4): 3–11. (in Russian)]

2. Гушин И.С. Аллергия – поздний продукт эволюции иммунной системы. Иммунология. 2019, 40 (2): 43–57. DOI:

- https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-12007 [Gushchin I.S. Allergy – late product of the immune system evolution. *Immunologiya*. 2019; 40 (2): 43–57. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-12007> (in Russian)]
3. Pritchard D.I., Falcone F.H., Mitchell P.D. The evolution of IgE-mediated type I hypersensitivity and its immunological value. *Allergy*. 2021; 76 (4): 1024–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14570>
4. Гущин И.С. Эпидермальный барьер и аллергия. *Российский аллергологический журнал*. 2007; 4 (2): 3–16. [Gushchin I.S. Epidermal barrier and allergy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2007; 4 (2): 3–16. (in Russian)]
5. Гущин И.С. IgE-опосредованная гиперчувствительность как ответ на нарушение барьерной функции тканей. *Иммунология*. 2015; 36 (1): 45–52. [Gushchin I.S. IgE-mediated hypersensitivity as a response to the barrier tissue dysfunction. *Immunologiya*. 2015; 36 (1): 45–52. (in Russian)]
6. Гущин И.С. Самоограничение и разрешение аллергического процесса. *Иммунология*. 2020; 41 (6): 557–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-557-580> [Gushchin I.S. Autorestriction and resolution of allergic process. *Immunologiya*. 2019; 41 (6): 557–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-557-580> (in Russian)]
7. 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>
8. 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>
9. 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)
10. Serhan C.N., Chiang N., Dall J., Levy B.D. Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 7 (2): a016311. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016311>
11. 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.06-722rev>
12. 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>
13. Krishnamoorthy N., Abdounour R.E., Walker K.H., Engstrom B.D., Levy B.D. Specialized pro-resolving 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>
14. Chiang N., Serhan C.N. Specialized pro-resolving mediator network: an update on production and actions. *Essays Biochem.* 2020; 64 (3): 443–62. DOI: <https://doi.org/10.1042/EBC20200018>
15. Chiang N., Serhan C.N. Structural elucidation and physiological functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Mol. Aspects Med.* 2017; 58: 114–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.03.005>
16. 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>
17. Barnig C., Bezema T., Calder P.C., Charloux A., Frossard N., Garssen J., Haworth O., Dilevskaya K., Levi-Schaffer F., Lonsdorfer E., Wauben M., Kraneveld A.D., Te Velde A.A. Activation of resolution pathways to prevent and fight chronic inflammation: lessons from asthma and inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1699. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01699>
18. 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. DOI: <https://doi.org/10.1021/acspstci.9b00075>
19. Lee C.H. Role of specialized pro-resolving lipid mediators and their receptors in virus infection: a promising therapeutic strategy for SARS-CoV-2 cytokine storm. *Arch. Pharm. Res.* 2021; Jan 4: 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01299-y>
20. 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>
21. Fullerton J.N., Gilroy D.W. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15 (8): 551–67. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.39>
22. Patel S.V., Khan D.A. Adverse reactions to biologic therapy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2017; 37 (2): 397–412. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.01.012>
23. Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., Mullol J., Bjermer L., Bousquet J., Canonica G.W., Deneyer L., Desrosiers M., Diamant Z., Han J., Heffler E., Hopkins C., Jankowski R., Joos G., Knill A., Lee J., Lee S.E., Mariën G., Pugin B., Senior B., Seys S.F., Hellings P.W. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019; 74 (12): 2312–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13875>
24. McGregor M.C., Krings J.G., Nair P., Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (4): 433–45. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1944CI>
25. Just J., Deschildre A., Lejeune S., Amat F. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019; 30 (2): 159–71. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13007>
26. Jung Y., Rothenberg M.E. Roles and regulation of gastrointestinal eosinophils in immunity and disease. *J. Immunol.* 2014; 193 (3): 999–1005. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400413>
27. Simon H.U., Yousefi S., Germic N., et al. The cellular functions of eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (1): 11–23. DOI: <https://doi.org/10.1159/000504847>
28. Van der Stede T., Blancaquart L., Stassen F., Everaert I., Van Thienen R., Vervaeke C., Gliemann L., Hellsten Y., Derave W. Histamine H1 and H2 receptors are essential transducers of the integrative exercise training response in humans. *Sci. Adv.* 2021; 7 (16): eabf2856. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf2856> PMID: 33853781
29. Christopoulos A., Kenakin T. G protein-coupled receptor allostery and complexing. *Pharmacol. Rev.* 2002; 54 (2): 323–74. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.323>
30. Бахтыков А.А., Шпаков А.О. Низкомолекулярные аллостерические регуляторы G-белок-связанных рецепторов полипептидных гормонов. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. 2019; 105 (3): 269–83. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0869813919030014> [Bakhtuykov A.A., Shpakov A.O. The low-molecular-weight allosteric regulators of g-proteincoupled receptors of the polypeptide hormones. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2019; 105 (3): 269–83. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0869813919030014> (in Russian)]
31. Grover A.K. Use of allosteric targets in the discovery of safer drugs. *Med. Princ. Pract.* 2013; 22 (5): 418–26. DOI: <https://doi.org/10.1159/000350417>
32. Christopoulos A. Allosteric binding sites on cell-surface receptors: novel targets for drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002; 1 (3): 198–210. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd746>
33. Conibear A.E., Kelly E. A biased view of μ -opioid receptors? *Mol. Pharmacol.* 2019; 96 (5): 542–9. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.119.115956>
34. Violin J.D., Crombie A.L., Soergel D.G., Lark M.W. Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress. *Trends Pharmacol. Sci.* 2014; 35 (7): 308–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.04.007>
35. Kenakin T. The effective application of biased signaling to new drug discovery. *Mol. Pharmacol.* 2015; 88 (6): 1055–61. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.115.099770>
36. Smith J.S., Lefkowitz R.J., Rajagopal S. Biased signalling: from simple switches to allosteric microprocessors. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018; 17 (4): 243–60. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.229>
37. Brink C., Dahlén S.E., Drazen J., Evans J.F., Hay D.W., Nicosia S., Serhan C.N., Shimizu T., Yokomizo T.; International Union of Pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors. *Pharmacol. Rev.* 2003; 55 (1): 195–227. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.55.1.8>
38. Maderna P., Cottell D.C., Toivonen T., Dufton N., Dall J., Perretti M., Godson C. FPR2/ALX receptor expression and internalization are critical for lipoxin A4 and annexin-derived peptide-stimulated phagocytosis. *FASEB J.* 2010; 24 (11): 4240–9. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.10-159913>
39. Barnig C., Cernadas M., Dutile S., Liu X., Perrella M.A., Kazani S., Wechsler M.E., Israel E., Levy B.D. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (174): 174ra26. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004812>
40. Chen K., Bao Z., Gong W., Tang P., Yoshimura T., Wang J.M. Regulation of inflammation by members of the formyl-peptide receptor

family. *J Autoimmun.* 2017; 85: 64–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.06.012>

41. Devosse T., Guillaubert A., D'Haene N., Berton A., De Nadai P., Noel S., Brait M., Franssen J.D., Sozzani S., Salmon I., Parmentier M. Formyl peptide receptor-like 2 is expressed and functional in plasmacytoid dendritic cells, tissue-specific macrophage subpopulations, and eosinophils. *J. Immunol.* 2009; 182 (8): 4974–84. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803128>

42. Fiore S., Ryeom S.W., Weller P.F., Serhan C.N. Lipoxin recognition sites. Specific binding of labeled lipoxin A4 with human neutrophils. *J. Biol. Chem.* 1992; 267 (23): 16 168–76. PMID: 1322894.

43. Kim S.D., Kim J.M., Jo S.H., Lee H.Y., Lee S.Y., Shim J.W., Seo S.K., Yun J., Bae Y.S. Functional expression of formyl peptide receptor family in human NK cells. *J. Immunol.* 2009; 183 (9): 5511–7. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802986>

44. 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>

45. Ho C.F., Ismail N.B., Koh J.K., Gunaseelan S., Low Y.H., Ng Y.K., Chua J.J., Ong W.Y. Localisation of formyl-peptide receptor 2 in the rat central nervous system and its role in axonal and dendritic outgrowth. *Neurochem. Res.* 2018; 43 (8): 1587–98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2573-0>

46. Norling L.V., Dalli J., Flower R.J., Serhan C.N., Perretti M. Resolvin D1 limits polymorphonuclear leukocyte recruitment to inflammatory loci: receptor-dependent actions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32 (8): 1970–8. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.249508>

47. 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>

48. Takano T., Fiore S., Maddox J.F., Brady H.R., Petasis N.A., Serhan C.N. Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 (LXA4) and LXA4 stable analogues are potent inhibitors of acute inflammation: evidence for anti-inflammatory receptors. *J. Exp. Med.* 1997; 185 (9): 1693–704. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.185.9.1693>

49. Cooray S.N., Gobbetti T., Montero-Melendez T., McArthur S., Thompson D., Clark A.J., Flower R.J., Perretti M. Ligand-specific conformational change of the G-protein-coupled receptor ALX/FPR2 determines proresolving functional responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (45): 18 232–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1308253110>

50. Filep J.G. Biasing the lipoxin A4/formyl peptide receptor 2 pushes inflammatory resolution. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (45): 18 033–4. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1317798110>

51. Krishnamoorthy S., Recchiuti A., Chiang N., Yacoubian S., Lee C.H., Yang R., Petasis N.A., Serhan C.N. 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>

52. Lee H.N., Surh Y.J. Resolvin D1-mediated NOX2 inactivation rescues macrophages undertaking efferocytosis from oxidative stress-induced apoptosis. *Biochem. Pharmacol.* 2013; 86 (6): 759–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.07.002>

53. 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>

54. Li Y., Dalli J., Chiang N., Baron R.M., Quintana C., Serhan C.N. Plasticity of leukocytic exudates in resolving acute inflammation is regulated by MicroRNA and proresolving mediators. *Immunity.* 2013; 39 (5): 885–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.011>

55. Norling L.V., Dalli J., Flower R.J., Serhan C.N., Perretti M. Resolvin D1 limits polymorphonuclear leukocyte recruitment to inflammatory loci: receptor-dependent actions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32 (8): 1970–8. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.249508>

56. Alexander S.P., Christopoulos A., Davenport A.P., Kelly E., Marrión N.V., Peters J.A., Faccenda E., Harding S.D., Pawson A.J., Sharman J.L., Southan C., Davies J.A.; CGTP Collaborators. The concise guide to pharmacology 2017/18: G protein-coupled receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174 (suppl 1): S17–129. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.13878>

57. Bena S., Brancaleone V., Wang J.M., Perretti M., Flower R.J. Annexin A1 interaction with the FPR2/ALX receptor: identification of distinct domains and downstream associated signaling. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (29): 24 690–7. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.377101>

58. Filep J.G., Sekheri M., El Kebir D. Targeting formyl peptide receptors to facilitate the resolution of inflammation. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 833: 339–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.06.025>

59. Chiang N., Fierro I.M., Gronert K., Serhan C.N. Activation of lipoxin A(4) receptors by aspirin-triggered lipoxins and select peptides evokes ligand-specific responses in inflammation. *J. Exp. Med.* 2000; 191 (7): 1197–208. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.191.7.1197>

60. Sansbury B.E., Spite M. Resolution of acute inflammation and the role of resolvins in immunity, thrombosis, and vascular biology. *Circ. Res.* 2016; 119 (1): 113–30. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307308>

61. Norling L.V., Dalli J., Flower R.J., Serhan C.N., Perretti M. Resolvin D1 limits polymorphonuclear leukocyte recruitment to inflammatory loci: receptor-dependent actions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32 (8): 1970–8. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.249508>

62. Schmid M., Gemperle C., Rimann N., Hersberger M. Resolvin D1 Polarizes primary human macrophages toward a proresolution phenotype through GPR32. *J. Immunol.* 2016; 196 (8): 3429–37. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501701>

63. Dalli J., Winkler J.W., Colas R.A., Arnardottir H., Cheng C.Y., Chiang N., Petasis N.A., Serhan C.N. Resolvin D3 and aspirin-triggered resolvin D3 are potent immunoresolvents. *Chem. Biol.* 2013; 20 (2): 188–201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2012.11.010>

64. Chiang N., Fredman G., Bäckhed F., Oh S.F., Vickery T., Schmidt B.A., Serhan C.N. Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements. *Nature.* 2012; 484 (7395): 524–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11042>

65. Norling L.V., Dalli J., Flower R.J., Serhan C.N., Perretti M. Resolvin D1 limits polymorphonuclear leukocyte recruitment to inflammatory loci: receptor-dependent actions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32 (8): 1970–8. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.249508>

66. Chiang N., Barnaeva E., Hu X., Marugan J., Southall N., Ferrer M., Serhan C.N. Identification of chemotype agonists for human resolvin D1 receptor DRV1 with pro-resolving functions. *Cell Chem. Biol.* 2019; 26 (2): 244–54.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.10.023>

67. Chiang N., de la Rosa X., Libreros S., Serhan C.N. Novel resolvin D2 receptor axis in infectious inflammation. *J. Immunol.* 2017; 198 (2): 842–51. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601650>

68. Kohno M., Hasegawa H., Inoue A., Muraoka M., Miyazaki T., Oka K., Yasukawa M. Identification of N-arachidonylglycine as the endogenous ligand for orphan G-protein-coupled receptor GPR18. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 347 (3): 827–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.06.175>

69. Offertáler L., Mo F.M., Bátkai S., Liu J., Begg M., Razdan R.K., Martin B.R., Bukoski R.D., Kunos G. Selective ligands and cellular effectors of a G protein-coupled endothelial cannabinoid receptor. *Mol. Pharmacol.* 2003; 63 (3): 699–705. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.63.3.699>

70. McHugh D. GPR18 in microglia: implications for the CNS and endocannabinoid system signalling. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167 (8): 1575–82. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02019.x>

71. Wang X., Sumida H., Cyster J.G. GPR18 is required for a normal CD8 α intestinal intraepithelial lymphocyte compartment. *J. Exp. Med.* 2014; 211 (12): 2351–9. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20140646> Epub 2014 Oct 27.

72. Zhang L., Qiu C., Yang L., Zhang Z., Zhang Q., Wang B., Wang X. GPR18 expression on PMNs as biomarker for outcome in patient with sepsis. *Life Sci.* 2019; 217: 49–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.11.061>

73. Pirault J., Bäck M. Lipoxin and resolvin receptors transducing the resolution of inflammation in cardiovascular disease. *Front. Pharmacol.* 2018; 9: 1273. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01273>

74. Jablonski K.A., Amici S.A., Webb L.M., Ruiz-Rosado J. de D., Popovich P.G., Partida-Sanchez S., Guerau-de-Arellano M. Novel markers to delineate murine M1 and M2 macrophages. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0145342. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145342>

75. Liu Y., Wang L., Lo K.W., Lui V.W.Y. Omics-wide quantitative B-cell infiltration analyses identify GPR18 for human cancer prognosis with superiority over CD20. *Commun. Biol.* 2020; 3 (1): 234. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0964-7>
76. Davenport A.P., Alexander S.P., Sharman J.L., Pawson A.J., Benson H.E., Monaghan A.E., Liew W.C., Mpamhanga C.P., Bonner T.I., Neubig R.R., Pin J.P., Spedding M., Harmar A.J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVIII. G protein-coupled receptor list: recommendations for new pairings with cognate ligands. *Pharmacol. Rev.* 2013; 65 (3): 967–86. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.112.007179>
77. Alexander S.P.H., Christopoulos A., Davenport A.P., Kelly E., Mathie A., Peters J.A., Veale E.L., Armstrong J.F., Faccenda E., Harding S.D., Pawson A.J., Sharman J.L., Southan C., Davies J.A.; CGTP Collaborators. The concise guide to pharmacology 2019/20: G protein-coupled receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2019; 176 (suppl 1): S21–141. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.14748>
78. Luangsay S., Wittamer V., Bondue B., De Henau O., Rouger L., Brait M., Franssen J.D., de Nadai P., Huaux F., Parmentier M. Mouse ChemR23 is expressed in dendritic cell subsets and macrophages, and mediates an anti-inflammatory activity of chemerin in a lung disease model. *J. Immunol.* 2009; 183 (10): 6489–99. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901037>
79. Meder W., Wendland M., Busmann A., Kutzleb C., Spodsborg N., John H., Richter R., Schleuder D., Meyer M., Forssmann W.G. Characterization of human circulating TIG2 as a ligand for the orphan receptor ChemR23. *FEBS Lett.* 2003; 555 (3): 495–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)01312-7](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)01312-7)
80. Arita M., Bianchini F., Aliberti J., Sher A., Chiang N., Hong S., Yang R., Petasis N.A., Serhan C.N. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J. Exp. Med.* 2005; 201 (5): 713–22. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20042031>
81. 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>
82. Wittamer V., Grégoire F., Robberecht P., Vassart G., Communi D., Parmentier M. The C-terminal nonapeptide of mature chemerin activates the chemerin receptor with low nanomolar potency. *J. Biol. Chem.* 2004; 279 (11): 9956–62. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M313016200>
83. Serhan C.N., Chiang N., Van Dyke T.E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (5): 349–61. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2294>
84. Herrera B.S., Hasturk H., Kantarci A., Freire M.O., Nguyen O., Kansal S., Van Dyke T.E. Impact of resolvin E1 on murine neutrophil phagocytosis in type 2 diabetes. *Infect. Immun.* 2015; 83 (2): 792–801. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.02444-14>
85. Oh S.F., Pillai P.S., Recchiuti A., Yang R., Serhan C.N. Pro-resolving actions and stereoselective biosynthesis of 18S E-series resolvins in human leukocytes and murine inflammation. *J. Clin. Invest.* 2011; 121 (2): 569–81. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI42545>
86. Saeki K., Yokomizo T. Identification, signaling, and functions of LTB4 receptors. *Semin. Immunol.* 2017; 33: 30–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.07.010>
87. Yokomizo T. Two distinct leukotriene B4 receptors, BLT1 and BLT2. *J. Biochem.* 2015; 157 (2): 65–71. DOI: <https://doi.org/10.1093/jb/mvu078>
88. 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>
89. Oh S.F., Dona M., Fredman G., Krishnamoorthy S., Irimia D., Serhan C.N. Resolvin E2 formation and impact in inflammation resolution. *J. Immunol.* 2012; 188 (9): 4527–34. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103652>
90. Unno Y., Sato Y., Fukuda H., Ishimura K., Ikeda H., Watanabe M., Tansho-Nagakawa S., Ubagai T., Shuto S., Ono Y. Resolvin E1, but not resolvins E2 and E3, promotes fMLF-induced ROS generation in human neutrophils. *FEBS Lett.* 2018; 592 (16): 2706–15. DOI: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13215>
91. Zhu M., Cortese G.P., Waites C.L. Parkinson's disease-linked Parkin mutations impair glutamatergic signaling in hippocampal neurons. *BMC Biol.* 2018; 16 (1): 100. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12915-018-0567-7>
92. Smith N.J. Drug discovery opportunities at the endothelin B receptor-related orphan G protein-coupled receptors, GPR37 and GPR37L1. *Front. Pharmacol.* 2015; 6: 275. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00275>
93. Yang H.J., Vainshtein A., Maik-Rachline G., Peles E. G protein-coupled receptor 37 is a negative regulator of oligodendrocyte differentiation and myelination. *Nat. Commun.* 2016; 7: 10884. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms10884>
94. Marazziti D., Mandillo S., Di Pietro C., Golini E., Matteoni R., Tocchini-Valentini G.P. GPR37 associates with the dopamine transporter to modulate dopamine uptake and behavioral responses to dopaminergic drugs. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007; 104 (23): 9846–51. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0703368104>
95. Fujita-Jimbo E., Yu Z.L., Li H., Yamagata T., Mori M., Momoi T., Momoi M.Y. Mutation in Parkinson disease-associated, G-protein-coupled receptor 37 (GPR37/PaelR) is related to autism spectrum disorder. *PLoS One.* 2012; 7 (12): e51155. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051155>
96. Bang S., Xie Y.K., Zhang Z.J., Wang Z., Xu Z.Z., Ji R.R. GPR37 regulates macrophage phagocytosis and resolution of inflammatory pain. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (8): 3568–82. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI99888>
97. McCrary M.R., Jiang M.Q., Giddens M.M., Zhang J.Y., Owino S., Wei Z.Z., Zhong W., Gu X., Xin H., Hall R.A., Wei L., Yu S.P. Protective effects of GPR37 via regulation of inflammation and multiple cell death pathways after ischemic stroke in mice. *FASEB J.* 2019; 33 (10): 10 680–91. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201900070R>
98. Snippet H.J., Haegbarth A., Kasper M., Jaks V., van Es J.H., Barker N., van de Wetering M., van den Born M., Begthel H., Vries R.G., Stange D.E., Toftgard R., Clevers H. Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin. *Science.* 2010; 327 (5971): 1385–9. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1184733>
99. 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>
100. Flak M.B., Koenis D.S., Sobrino A., Smith J., Pistorius K., Palmas F., Dalli J. GPR101 mediates the pro-resolving actions of RvD5n-3 DPA in arthritis and infections. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (1): 359–73. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI131609>
101. Балан Г.М., Бубало Н.Н., Лепешкин И.В., Бубало В.А. Ядерные рецепторы – ключевые регуляторы биотрансформации ксенобиотиков. Часть 2. Ядерные ксено- и гормональные рецепторы: структура, номенклатура и роль в метаболизме и гомеостазе. Украинский журнал современных проблем токсикологии. 2016; 1: 24–42. [Balan G., Bubalo N., Lepeshkin I., Bubalo V. The nuclear receptors – a key regulator of biotransformation of xenobiotics. Part 2. The nuclear xeno- and hormonal receptors: structure, nomenclature and role in the metabolism and homeostasis. *Ukrainskiy zhurnal sovremennykh problem toksikologii.* 2016; 1: 24–42 (in Russian)]
102. Zhao Y., Calon F., Julien C., Winkler J.W., Petasis N.A., Lukiw W.J., Bazan N.G. Docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 induces neuronal survival via secretase- and PPAR γ -mediated mechanisms in Alzheimer's disease models. *PLoS One.* 2011; 6 (1): e15816. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015816>
103. Liao Z., Dong J., Wu W., Yang T., Wang T., Guo L., Chen L., Xu D., Wen F. Resolvin D1 attenuates inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury through a process involving the PPAR γ /NF- κ B pathway. *Respir. Res.* 2012; 13 (1): 110. DOI: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-110>
104. Asha K., Balfe N., Sharma-Walia N. Concurrent control of the kaposi's sarcoma-associated herpesvirus life cycle through chromatin modulation and host hedgehog signaling: a new prospect for the therapeutic potential of lipoxin A4. *J. Virol.* 2020; 94 (9): e02177-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02177-19>
105. Ghaedi M., Shen Z.Y., Orangi M., Martinez-Gonzalez I., Wei L., Lu X., Das A., Heravi-Moussavi A., Marra M.A., Bhandoola A., Takei F. Single-cell analysis of ROR α tracer mouse lung reveals ILC progenitors and effector ILC2 subsets. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (3): jem.20182293. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20182293>
106. Dalli J., Chiang N., Serhan C.N. Elucidation of novel 13-series resolvins that increase with atorvastatin and clear infections. *Nat. Med.* 2015; 21 (9): 1071–5. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3911>
107. Rodriguez A.R., Spur B.W. First total syntheses of the pro-resolving lipid mediators 7(S),13(R),20(S)-Resolvin T1 and

7(S),13(R)-Resolvin T4. *Tetrahedron Lett.* 2020; 61 (6): 151473. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151473>

108. Rodriguez A.R., Spur B.W. First total synthesis of the pro-resolving lipid mediator 7(S),12(R),13(S)-Resolvin T2 and its 13(R)-epimer. *Tetrahedron Lett.* 2020; 61 (20): 151857. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151857>

109. Körner A., Zhou E., Müller C., Mohammed Y., Herceg S., Bracher F., Rensen P.C.N., Wang Y., Mirakaj V., Giera M. Inhibition of $\Delta 24$ -dehydrocholesterol reductase activates pro-resolving lipid mediator biosynthesis and inflammation resolution. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2019; 116 (41): 20 623–34. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1911992116>

110. Wootten D., Christopoulos A., Sexton P.M. Emerging paradigms in GPCR allostery: implications for drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2013; 12 (8): 630–44. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd4052>

111. Corminboeuf O., Leroy X. FPR2/ALXR agonists and the resolution of inflammation. *J. Med. Chem.* 2015; 58 (2): 537–59. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm501051x>

112. Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I., Giovannoni M.P., Kirpotina L.N., Cilibrizzi A., Quinn M.T. Development of small molecule non-peptide formyl peptide receptor (FPR) ligands and molecular modeling of their recognition. *Curr. Med. Chem.* 2014; 21 (13): 1478–504. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867321666131218095521>

113. Sun Y.P., Tjonahen E., Keledjian R., Zhu M., Yang R., Recchiuti A., Pillai P.S., Petasis N.A., Serhan C.N. Anti-inflammatory and pro-resolving properties of benzo-lipoxin A(4) analogs. *Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids.* 2009; 81 (5–6): 357–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.09.004>

114. Wu S.H., Chen X.Q., Liu B., Wu H.J., Dong L. Efficacy and safety of 15(R/S)-methyl-lipoxin A(4) in topical treatment of infantile eczema. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168 (1): 172–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11177.x>

115. Kong X., Wu S.H., Zhang L., Chen X.Q. Pilot application of lipoxin A4 analog and lipoxin A4 receptor agonist in asthmatic children with acute episodes. *Exp. Ther. Med.* 2017; 14 (3): 2284–90. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4787>

116. Stalder A.K., Lott D., Strasser D.S., Cruz H.G., Krause A., Groenen P.M., Dingemans J. Biomarker-guided clinical develop-

ment of the first-in-class anti-inflammatory FPR2/ALX agonist ACT-389949. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017; 83 (3): 476–86. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.13149>

117. Ferguson S.S., Downey W.E. 3rd, Colapietro A.M., Barak L.S., Ménard L., Caron M.G. Role of beta-arrestin in mediating agonist-promoted G protein-coupled receptor internalization. *Science.* 1996; 271 (5247): 363–6. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.271.5247.363>

118. Lind S., Sundqvist M., Holmdahl R., Dahlgren C., Forsman H., Olofsson P. Functional and signaling characterization of the neutrophil FPR2 selective agonist Act-389949. *Biochem. Pharmacol.* 2019; 166: 163–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.04.030>

119. Orr S.K., Colas R.A., Dalli J., Chiang N., Serhan C.N. Pro-resolving actions of a new resolvin D1 analog mimetic qualifies as an immunoresolvent. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 308 (9): L904–11. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00370.2014>

120. Cortina M.S., Bazan H.E. Docosahexaenoic acid, protectins and dry eye. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2011; 14 (2): 132–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32832842b1a>

121. Chistyakov D.V., Astakhova A.A., Goriainov S.V., Sergeeva M.G. Comparison of PPAR ligands as modulators of resolution of inflammation, via their influence on cytokines and oxylipins release in astrocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (24): 9577. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21249577>

122. Perretti M., Godson C. Formyl peptide receptor type 2 agonists to kick-start resolution pharmacology. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177 (20): 4595–600. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15212>

123. Kenakin T., Miller L.J. Seven transmembrane receptors as shapeshifting proteins: the impact of allosteric modulation and functional selectivity on new drug discovery. *Pharmacol. Rev.* 2010; 62 (2): 265–304. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.108.000992>

124. Kenakin T. Functional selectivity and biased receptor signaling. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 336 (2): 296–302. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.110.173948>

125. Суплатов Д.А., Швядас В.К. Изучение функциональных и аллостерических сайтов в суперсемействах белков. *Acta Naturae.* 2015; 7 (4): 39–52. [Suplatov D.A., Shvyadas V.K. Study of functional and allosteric sites in protein superfamilies. *Acta Naturae.* 2015; 7 (4): 39–52. (in Russian)]

Сведения об авторе

Гушин Игорь Сергеевич – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. 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>

Author's information

Igor S. Gushchin – Corresponding member of RAS, MD, PhD, Prof., 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>