

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

РОЛЬ ЛИЗОФОСФАТИДНОЙ КИСЛОТЫ И ЕЁ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Кытикова О.Ю.,
Новгородцева Т.П.,
Денисенко Ю.К.

Владивостокский филиал ФГБНУ
«Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания» –
Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии
и восстановительного лечения
(690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Кытикова Оксана Юрьевна,
e-mail: kytikova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Лизофосфатидная кислота (LPA, lysophosphatidic acid) является биологически активным липидным медиатором, регулирующим ряд сигнальных путей, вовлечённых в патогенез бронхиальной астмы (БА). Интерес к изучению взаимоотношений LPA с LPA-рецепторами (LPARs, lysophosphatidic acid receptors) и ионными каналами с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP, transient receptor potential) обусловлен их ролью в инициации и развитии бронхиальной обструкции, что предполагает разработку новых эффективных стратегий лечения БА через блокирование синтеза LPA и/или регуляции активности лиганд-рецепторного взаимоотношения.

Цель обзора. Обобщить представления о роли лизофосфатидной кислоты и её рецепторов в патогенезе бронхиальной астмы на основании анализа статей, опубликованных на английском языке в период с 2020 по 2023 г. в базе данных PubMed.

Заключение. В данном обзоре обобщены последние литературные данные о химической структуре, путях биосинтеза и рецепторах LPA. Представлена информация о роли LPA, LPARs и TRP-каналов в патогенезе БА. Обобщены терапевтические стратегии БА, нацеленные на LPA, LPARs и TRP-каналы. Данный обзор подчёркивает не только новый взгляд на понимание механизмов инициации астматических реакций, но и возможные способы управления ими на этапе коррекции их развития.

Ключевые слова: лизофосфатидная кислота, рецепторы лизофосфатидной кислоты, ионные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом, бронхиальная астма

Статья поступила: 30.05.2023
Статья принята: 25.01.2024
Статья опубликована: 26.03.2024

Для цитирования: Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Роль лизофосфатидной кислоты и её рецепторов в патогенезе бронхиальной астмы. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 12-22. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.2

LYSOPHOSPHATIDIC ACID AND ITS RECEPTORS: ROLE IN BRONCHIAL ASTHMA PATHOGENESIS

Kytikova O.Yu.,
Novgorodtseva T.P.,
Denisenko Yu.K.

Vladivostok Branch, Far Eastern
Scientific Centre of Physiology
and Pathology of Respiration –
Research Institute of Medical Climatology
and Rehabilitation Treatment
(Russkaya str. 73G, Vladivostok 690105,
Russian Federation)

Corresponding author:
Oxana Yu. Kytikova,
e-mail: kytikova@yandex.ru

ABSTRACT

Lysophosphatidic acid (LPA) is a biologically active lipid mediator that regulates a number of signaling pathways involved in the pathogenesis of bronchial asthma. Attention to studying the relationship of LPA with LPA receptors (LPARs) and ion channels with transient receptor potential (TRP) is caused by their role in the initiation and development of bronchial obstruction, which suggests the development of new effective strategies for the treatment of bronchial asthma through blocking LPA synthesis and/or regulation of the activity of the ligand-receptor relationship.

The aim of the review. To summarize ideas on the role of lysophosphatidic acid and its receptors in the pathogenesis of bronchial asthma based on the analysis of articles published in English in 2020–2023 from the PubMed database.

Conclusion. The review summarizes recent literature data on the chemical structure, biosynthetic pathways and LPA receptors. It presents the information on the role of LPA, LPARs and TRP channels in the pathogenesis of bronchial asthma; summarizes the bronchial asthma therapeutic strategies targeting LPA, LPARs, and TRP channels. The review highlights not only a new perspective on understanding the mechanisms of initiation of asthmatic reactions, but also possible ways to manage them at the stage of correction of their development.

Key words: lysophosphatidic acid, lysophosphatidic acid receptors, transient receptor potential channels, bronchial asthma

Received: 30.05.2023
Accepted: 25.01.2024
Published: 26.03.2024

For citation: Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K. Lysophosphatidic acid and its receptors: Role in bronchial asthma pathogenesis. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 12–22. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.2

ВВЕДЕНИЕ

Лизофосфолипиды являются биоактивными липидными медиаторами, локализованными в мембранах клеток [1]. Они влияют на пролиферацию, дифференцировку, выживаемость, миграцию, адгезию, инвазию и морфогенез клеток, а также связаны с нейрогенезом, ангиогенезом, фиброгенезом и онкогенезом [2]. В последние годы активно изучается сигнальная функция лизофосфолипидов, в частности лизофосфатидной кислоты (LPA, lysophosphatidic acid), при различных заболеваниях и патологических состояниях. В то же время не так много внимания уделено изучению роли LPA в патогенезе бронхолегочных заболеваний, в частности бронхиальной астмы (БА) [3–5].

Известно, что LPA взаимодействует с LPA-рецепторами 1–6 (LPARs, lysophosphatidic acid receptors), ядерными рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом (PPARs, peroxisome proliferator-activated receptors), актин-связывающими белками (ABP, actin-binding proteins) и, как недавно выяснилось, с рецепторами ионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP, transient receptor potential), что resultsруется в активации множества сигнальных путей [2, 4, 6, 7].

Роль рецепторов LPA в патогенезе астматических реакций активно изучается [3], однако в последние годы фокус исследований заметно сместился на взаимодействие LPA с рецепторами TRP-каналов [8, 9]. Известно, что нарушение функционирования данных каналов играет важную роль в патогенезе бронхиальной обструкции, что делает их перспективными мишенями в терапии БА [10–18]. LPA была идентифицирована как лиганд для TRP-рецепторов; описана её способность модулировать активность TRPM2 (TRP cation channel, subfamily M, member 2), TRPV1 (TRP cation channel, subfamily V, member 1) и TRPA1 (TRP cation channel, subfamily A, member 1) [3, 19].

С установлением механизма взаимодействия LPA с LPARs и TRP-рецепторами в бронхолегочной системе открывается новый взгляд не только на понимание механизмов инициации астматических реакций, но и на возможные способы управления ими. Это предполагает принципиально новые возможности в разработке эффективной терапевтической стратегии БА на этапе коррекции развития астматических реакций.

Управление передачей сигналов LPA через воздействие на LPAR1–6 является актуальной фармакологической целью [20]. Однако передача сигналов LPA через её рецепторы также связана со стимуляцией развития фиброза, запуском процессов атерогенеза, онкогенеза и метастазирования [21]. Таким образом, применение агонистов LPA сталкивается с дилеммой использования терапевтически эффективных механизмов действия этой липидной молекулы при избегании развития нежелательных эффектов [20], что обуславливает актуальность изучения и других рецепторов LPA в качестве терапевтических мишеней.

В данной статье обобщены последние литературные данные о химической структуре, путях биосинтеза и рецепторах LPA. Основное внимание уделено роли LPA, LPARs и TRP-каналов в патогенезе БА. Обобщены и обсуждены возможные терапевтические стратегии БА, нацеленные на LPA, LPARs и TRP-каналы.

В базе данных PubMed проведён систематический поиск статей, опубликованных на английском языке в период с 2020 по 2023 г. Для более детального освещения представленной информации также были проанализированы 5 статей, опубликованных ранее 2020 г., которые не включали ключевые слова данного обзора. В обзор включали источники информации, в которых освещались вопросы, касающиеся цели настоящего обзора. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «lysophosphatidic acid», «asthma», «transient receptor potential channels», «lysophosphatidic acid receptors» (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ПОИСКА СТАТЕЙ
В БАЗЕ ДАННЫХ PUBMED (2020–2023 гг.)

TABLE 1
RESULTS OF A SYSTEMATIC SEARCH OF ARTICLES
IN THE PUBMED DATABASE (2020–2023)

Ключевые слова	Число статей за период 2020–2023 гг.
«lysophosphatidic acid»	698
«lysophosphatidic acid» and «asthma»	9
«lysophosphatidic acid» and «transient receptor potential channels»	7
«lysophosphatidic acid» and «asthma» and «transient receptor potential channels»	1
«asthma» and «transient receptor potential channels»	67
«lysophosphatidic acid» and «lysophosphatidic acid receptors»	304
«lysophosphatidic acid» and «asthma» and «lysophosphatidic acid receptors»	5
«asthma» and «lysophosphatidic acid receptors»	4

Найденные по запросу названия статей просматривали и в случае их соответствия тематике литературного обзора, подвергали анализу рефераты статей. При соответствии реферата критериям включения, проводили поиск и анализ полнотекстового варианта статьи.

1. ЛИЗОФОСФАТИДНАЯ КИСЛОТА

Лизофосфатидная кислота относится к классу лизоглицерофосфолипидов – фосфолипидов только с одним жирнокислотным остатком, в отличие от глицерофосфолипидов, имеющих две жирные кислоты (ЖК) в sn-1 и sn-2 положении [6].

Лизофосфатидные кислоты представлены различными молекулярными видами в зависимости от наличия в их структуре насыщенных или ненасыщенных жирнокислотных остатков (LPA16:0, LPA18:0, LPA18:1, LPA18:2, LPA20:4 и LPA22:6). Также структура и активность LPA определяются положением жирных кислот в молекуле глицерина [1, 6] (рис. 1).

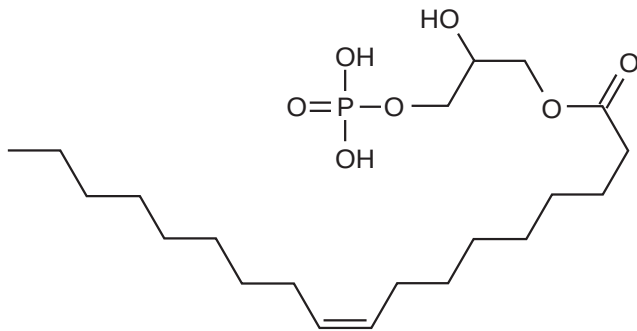


РИС. 1.
Формула лизофосфатидной кислоты

FIG. 1.
Chemical structure of lysophosphatidic acid

Биосинтез LPA осуществляется несколькими путями [2, 6, 7] (табл. 2).

В первом пути биосинтез LPA зависит от активности фосфолипаз [22]. Данный путь включает расщепление мембранных фосфолипидов (фосфатидилхолин, фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин) или расщепление диацилглицерина (DAG, diacyl glycerol) с образованием фосфатидной кислоты. Фосфатидная кислота

является субстратом для фосфолипаз A1 и A2, которые высвобождают ЖК из положений sn-1 или sn-2 соответственно, образуя LPA.

Фосфолипаза A1 действует как внеклеточно, так и внутриклеточно. Внеклеточная фосфолипаза A1 вовлечена в гидролиз триацилглицерина и расщепление жирной кислоты. Фосфолипаза A2 представляет собой большое суперсемейство, включающее 15 групп и 30 изоформ, принадлежащих к четырём типам: секреторные (IB, IIA, IIC, IID, IIE, IIF, III, V, X, XIIA и XIIB), цитозольные, кальций-независимые и липопротеин-ассоциированные фосфолипазы A2. Фосфолипаза A2 гидролизует ненасыщенные жирные кислоты, вовлечена в производство эйкозаноидов и фактора активации тромбоцитов. С одной стороны, секреторная фосфолипаза A2 высвобождает омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), которые являются субстратом для противовоспалительных и про-разрешающих оксипинов, с другой – при участии секреторной фосфолипазы A2 образуются жирные кислоты, лизофосфатидная кислота, лизофосфолипиды, простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, которые обладают провоспалительным действием [1, 22].

Во втором пути биосинтез LPA осуществляется при участии аутоксина (ATX, autotaxin) [6]. Аутоксин (изоформы ATX-α, ATX-β, ATX-γ, ATX-δ и ATX-ε) или лизофосфолипаза D относится к классу внеядерных пирофосфатаз/фосфодиэстераз (ENPP2, ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2). Транскрипцию гена *ENPP2*, находящегося в области 8q24 хромосомы человека, регулируют несколько провоспалительных и транскрипционных факторов [23]. Ингибирование ATX приводит к снижению уровня провоспалительных медиаторов (фактора некроза опухоли, интерлейкина (IL) 1, IL-6) в эксперименте [24].

ATX активен в большинстве биологических жидкостей, включая сыворотку/плазму, жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), спинномозговую жидкость и мочу. В тромбоцитах аутоксин может связываться с интегринами тромбоцитов αVβ3 и αIIbβ3. Считается, что основным источником аутоксина в крови является жировая ткань [6].

LPA также образуется из глицерин-3-фосфата при участии глицерин-3-фосфат ацилтрансферазы. Наконец, LPA может расщепляться до моноацилглицерина и диацилглицерина при участии лизофосфатаз, до PA – с помощью LPA-ацилтрансферазы, и до G3P – при участии лизофосфолипаз [6].

ТАБЛИЦА 2
ПУТИ И ФЕРМЕНТЫ БИОСИНТЕЗА ЛИЗОФОСФАТИДНОЙ КИСЛОТЫ

Пути биосинтеза LPA	Ферменты, участвующие в биосинтезе LPA
Фосфатидная кислота	PLA1, PLA2
Лизоглицерофосфолипиды (LPC, Lyso-PS и LPE)	ATX/Lyso PLD
Глицерин-3-фосфат (G3P, glycerol 3-phosphate)	GPAT

TABLE 2
PATHWAYS AND ENZYMES OF LYOPHOSPHATIDIC ACID BIOSYNTHESIS

Рецепторы лизофосфатидной кислоты

Физиологическая роль циркулирующих LPA заключается в преимущественной передаче сигналов посредством взаимодействия с сопряжёнными с G-белком трансмембранными рецепторами (GPCR, G-protein coupled receptors), к которым относятся LPA-рецепторы (LPAR1–6) [2, 6]. Кроме того, недавние исследования показали, что LPA является лигандом для некоторых TRP-каналов [2, 4, 6, 7]. Рецепторы LPA суммированы в таблице 3.

LPAR1–3 относятся к семейству генов эндотелиальной дифференциации (EDG, endothelial differentiation gene): LPAR1/EDG2, LPAR2/EDG4 и LPAR3/EDG7. LPAR4 (P2RY9, GPR23), LPAR5 (GPR92) и LPAR6 (P2RY5, GPR87) принадлежат к группе пуринаргических рецепторов (P2Y, purinergic receptors). Недавние исследования показали, что LPA может также активировать P2Y10 [2].

LPAR1 широко экспрессируется в различных органах и тканях, однако больше – в головном мозге, сердце, плаценте, толстой и тонкой кишке. Более высокая экспрессия мРНК LPAR2 обнаружена в почках, матке, яичках, более низкая – в тимусе, поджелудочной железе и селезёнке. Уровень мРНК LPAR3 выше в сердце, лёгких, поджелудочной железе, головном мозге, простате и яичниках. Уровни мРНК LPAR4 повышены у мышей в коже, сердце, яичниках, тимусе. Большое количество LPAR5 экспрессируется в селезёнке, тонкой и толстой кишке. LPAR6 имеет отношение к росту волос, однако исследования его роли и механизмов в различных системах относительно немногочисленны [2].

LPARs активируют подтипы белка Gα (Gα12/13, Gαq/11, Gαi/o и Gαs), модулирующие нижестоящие сигнальные пути. Так, через Gα12/13 активируется сигналь-

ТАБЛИЦА 3
РЕЦЕПТОРЫ ЛИЗОФОСФАТИДНОЙ КИСЛОТЫ

TABLE 3
LYSOPHOSPHATIDIC ACID RECEPTORS

Рецепторы LPA	Сигнальный путь/эффектор
LPAR1/EDG2	Gα12/13 – Rho – ROCK Gαi/o – Ras – Erk 1/2 Gαi/o – PI3K – Akt-mTOR Gαi/o – PLC – CREB и GSK3 Gαq/11 – PLC – CREB и GSK3
LPAR2/EDG4	Gα12/13 – Rho – ROCK Gαi/o – Ras – Erk 1/2 Gαi/o – PI3K – Akt-mTOR Gαi/o – PLC – CREB и GSK3 Gαq/11 – PLC – CREB и GSK3
LPAR3/EDG7	Gαq/11 – PLC – CREB и GSK3 Gαi/o – Ras – Erk 1/2 Gαi/o – PI3K – Akt-mTOR Gαi/o – PLC – CREB и GSK3
LPAR4 (P2RY9, GPR23)	Gα12/13 – Rho – ROCK Gαq/11 – PLC – CREB и GSK3 Gαi/o – Ras – Erk 1/2 Gαi/o – PI3K – Akt-mTOR Gαi/o – PLC – CREB и GSK3 Gαs – AC – RKA
LPAR5 (GPR92)	Gα12/13 – Rho – ROCK Gαq/11 – PLC – CREB и GSK3 Gαs – AC – RKA
LPAR6 (P2RY5, GPR87)	Gα12/13 – Rho – ROCK Gαi/o – Ras – Erk 1/2 Gαi/o – PI3K – Akt-mTOR Gαi/o – PLC – CREB и GSK3 Gαs – AC – RKA
P2RY10	–
TRPV1	Прямое взаимодействие с K710 на конце COOH
TRPA1	LPAR5-PLD Прямое взаимодействие с внутриклеточными KK672–673 и KR977–978
TRPM2	LPAR1-Gαi/o-MAP kinases-PARP-1-ADP-ribose

ный путь ROCK (Rho/Rho-associated protein kinase); Gαq/11 активирует фосфолипазу C (PLC, phospholipase C) и далее, по нижестоящим каскадам, – GSK3 (glycogen synthase kinase 3) и CREB; Gαi/o активирует пути PLC – CREB и GSK3, а также стимулирует киназы, регулируемые внеклеточным сигналом 1/2 (ERK1/2), Akt/фосфоинозитид-3-киназы (PI3K, PI3-kinase) и ингибирует продукцию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ); GαS модулирует активность аденилатциклазы и протеинкиназы A (PKA, protein kinase A), активируя сигнальный путь цАМФ [25].

Центральное место в эффектах LPA занимает её способность модулировать активный цитоскелет посредством активации малых ГТФаз Ras через Gαi/o (стимуляция внеклеточных сигналов Erk1/2) и Rho через Gα12/13 (стимуляция ROCK) [26]. Эти рецепторы передают сигнал через MAPK, PLC и тирозинкиназы и инициируют синтез ряда транскрипционных факторов, взаимодействующих с участками ДНК и инициирующих пролиферацию, миграцию клеток или межклеточные взаимодействия.

LPA опосредует множество функций через LPARs, в частности мобилизацию Ca²⁺, выживание, пролиферацию, адгезию, миграцию клеток, иммунную функцию, за счёт снижения продукции хемокинов и ингибирования миграции клеток, миелинизацию [2].

TRP-каналы

Как упоминалось выше, лизофосфотидная кислота активно взаимодействует с TRP-каналами, которые играют эссенциальную роль в сенсорной физиологии (обоняние, вкус, зрение, осязание, термоощущение, осмоощущение), патофизиологии боли и воспаления, а также выполняют роль сигнальных проводников в клетках [27–29]. Функция этих каналов заключается в изменении потенциала клеточной мембраны и колебаниях внутриклеточной концентрации свободного кальция [Ca²⁺]_i в ответ на стимулирующие влияния внешней среды [30]. TRP-каналы объединяют TRPC (канонические), TRPV (ванилоидные), TRPM (меластатиновые), TRPA (анкириновые), TRPML (муколипиновые), TRPP (полицистиновые) рецепторы [28–33]. TRPA1, TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM3 и TRPM8 представляют собой термосенсорные TRP-каналы, которые активируются при изменении температуры, в частности температуры окружающей среды [27, 32]. TRPV активируются теплом, TRPA1 и TRPM8 – холодом [33, 34].

TRP-каналы экспрессируются в нейрональных клетках, а также в клетках респираторного тракта [14, 27]. На сегодняшний день установлено, что LPA способна прямо или косвенно активировать TRPM2, TRPV1 и TRPA1 [3, 35]. Так, косвенным путем активируются TRPM2 и TRPA1. Внеклеточное повышение LPA активирует LPAR5, фосфолипазу D (PLD, phospholipase D), приводящие к увеличению уровня внутриклеточной LPA и активации TRPA1. Активация LPAR5 через Gαi/o стимулирует PARP-1 (poly(ADP-ribose) polymerase 1), ADP-ribose и TRPM2. Напрямую активируются TRPA1 и TRPV1 [3, 35].

Таким образом, литературные данные демонстрируют, что LPA реализует свой механизм действия посредством взаимодействия с LPARs и TRP-каналами, активируя ряд сигнальных путей. LPARs и TRP-каналы широко

представлены в бронхолёгочной системе, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения эффектов LPA при БА, несмотря на то, что клинические испытания модуляторов TRP до сих пор не были успешными [14].

2. БРОНХООБСТРУКЦИЯ И TRP-КАНАЛЫ

Эпидемиологические исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что сочетание высоких, низких температур и влажности воздуха сопровождается развитием бронхообструкции у больных БА [12], что опосредовано участием TRP-каналов в рецепции физико-химических стимулов внешней среды [10], в частности термосенсорных TRPA1, TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRPM3 и TRPM8 [27, 33].

Представлены убедительные доказательства важной роли TRPA1, TRPC6, TRPM2, TRPM5, TRPM7, TRPM8, TRPV2, TRPV4 в функции дыхательных путей и патогенезе связанных с ними заболеваний [13, 15–17].

Например, С-волокна, ненейрональные клетки, клетки дыхательных путей, клетки гладкой мускулатуры, эпителиальные клетки и фибробласты экспрессируют TRPA1 [36]. Сигаретный дым, выхлопные газы автомобилей, загрязнение воздуха, активные формы кислорода, различные температурные условия входят в число известных агонистов TRPA1 [37, 38]. Активация сенсорных нервов через TRPA1 инициирует кашель, секрецию слизи, гиперреактивность дыхательных путей, воспаление и развитие бронхообструкции [15, 17, 37, 39].

Ванилоидные рецепторы (TRPV1–6) локализованы в ноцицептивных нейронах, сенсорных волокнах дыхательных путей, на клетках бронхиального эпителия, тучных клетках, макрофагах и гладкомышечных клетках дыхательных путей человека [14, 15, 28].

TRPV1 присутствует в сенсорных волокнах дыхательных путей, выстилающих трахею, бронхи и альвеолы, а также экспрессируется в эпителиальных клетках бронхов и во внутрилёгочных артериях. Взаимосвязь TRPV1 с бронхолёгочными заболеваниями продемонстрирована *in vitro* и *in vivo*. Активация TRPV1 агонистами приводит к высвобождению нейрокина А, субстанции Р и CGRP, которые способствуют сокращению гладких мышц, гиперсекреции слизи, появлению кашля и развитию астматических симптомов [13]. Важно отметить, что недавно была описана роль TRPV1, который в основном экспрессируется в нейронах, в секреции IL-33 эпителием дыхательных путей в ответ на воздействие аллергена клещей домашней пыли HDM и грибковые аллергены [14]. Бронхоспазм и астматические симптомы, развивающиеся в ответ на воздействие холодного воздуха и высокой влажности, обусловлены участием не только TRPV1, но и TRPV2 и TRPV4 в осморепции [16, 40]. TRPV1 и TRPV4, по-видимому, вносят наиболее существенный вклад в развитие и обострение БА [18].

Каналы TRPA1 часто действуют согласованно с TRPV1 [41]. Эти данные свидетельствуют о том, что взаимодействие TRPA1 и TRPV1 может играть важную роль в регулировании функции и возбудимости сенсорных нейронов

лёгких во время воспаления дыхательных путей. TRPV1 также может олигомеризоваться с другими субъединицами семейства TRP, включая TRPV3 [41].

TRPV1–4 являются каналами, демонстрирующими преобладание поступления Ca^{2+} над притоком Na^{+} , при этом TRPV5 и TRPV6 являются проницаемыми только для Ca^{2+} каналами [18]. В обзоре J.H. Nam и W.K. Kim обсуждаются взаимоотношения TRP-каналов и иммунных клеток, вовлечённых в патогенез аллергических заболеваний, а также терапевтические средства, нацеленные на данные каналы [30]. Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} вызывает высвобождение гистамина, анафилактического фактора хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов из тучных клеток и приводит к сокращению мускулатуры бронхов. Эта внутриклеточная передача сигналов Ca^{2+} обеспечивается TRP-каналами, присутствующими почти во всех типах иммунных клеток, в частности тучных клеток, Т- и В-клеток, вовлечённых в патогенез аллергического воспаления, характерного для аллергической БА [30].

3. ЛИЗОФОСФАТИДНАЯ КИСЛОТА, LPARS И TRP-КАНАЛЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХООБСТРУКЦИИ

Синтез LPA усиливается при воспалении, в частности, локализованном в бронхолёгочной системе [5, 42–46]. Исследования *in vitro* показали, что LPA активирует эозинофилы, лимфоциты, тучные, дендритные, эпителиальные и гладкомышечные клетки дыхательных путей.

Продemonстрировано, что уровни LPA значительно повышены в БАЛ пациентов с БА [5]. Интересно, что LPA определена как регулятор эпителиально-мезенхимального перехода, вовлечённого в превращение фибробластов в миофибробласты и развитие ремоделирования дыхательных путей [47].

Функции LPA в бронхолёгочной системе обусловлены её реакциями с LPAR [2, 5, 46] и TRP-каналами [4, 8]. Как упоминалось выше, центральное место в эффектах LPA занимает её способность активировать малые ГТФазы Ras (стимуляция Erk1/2) и Rho-киназы через Gα12/13 (стимуляция ROCK) [26].

Известно, что Rho-киназа сигнального пути ROCK играет ключевую роль в поддержании выраженности мышечных сокращений при активации гладких мышц. Ингибирование Rho-киназы в настоящее время изучается как составляющая комбинированного лечения бронхообструкции при БА [48]. Соответственно, сигнальный путь LPA – LPARs – ROCK нуждается в пристальном изучении.

LPA через LPAR1–3 активирует киназы p38 MAPK и JNK и индуцирует продукцию IL-8, усиливающего воспаление и способствующего ремоделированию дыхательных путей при БА [5]. Эти данные свидетельствуют о том, что LPA играет важную роль в аллергическом воспалении дыхательных путей и что блокада LPAR может иметь терапевтический потенциал при БА [5].

LPA способна активировать TRPA1, TRPM2 и TRPV1 [3, 17]. В настоящее время лишь единичные работы посвя-

щены вопросам взаимодействия LPA и TRPA1 при различных патологиях [9]. TRPM2 экспрессируются в эндотелии лёгких и участвуют в регуляции барьерной функции, гибели, миграции клеток и ангиогенезе [16]. Несмотря на то, что LPA способна активировать TRPM2 [3], вопросы их взаимодействия при БА не изучены [17].

Недавно было описано, что LPA может активировать TRPV1 [3, 19]. M. Benítez-Angeles и соавт. сообщили, что LPA напрямую взаимодействует с TRPV1 через остаток K710 в С-конце TRPV1 [19].

Интересно, что LPA вовлечена в патогенез бронхообструкции через взаимодействие с LPAR и TRPV1 [3, 4]. Серия работ N.G. Jendzjowsky и соавт. была посвящена изучению роли каротидных тельцев в возникновении бронхообструкции [3]. Каротидные тельца реагируют на изменения парциального давления кислорода, углекислого газа, pH, температуры, а также демонстрируют способность реагировать в ответ на бактериальную инфекцию [49] и воздействие аллергенов [3]. N.G. Jendzjowsky и соавт. показали, что увеличение LPA в крови, вызванное воздействием аллергена, активирует каротидные тельца и вызывает бронхообструкцию через LPAR и TRPV1 [3]. Этот сигнальный путь включает PKCε (protein kinase C epsilon), связывающий LPAR1 и TRPV1 между собой. В своих последних работах N.G. Jendzjowsky и соавт. также показали, что повторные воздействия аллергена повышают чувствительность каротидных тельцев к LPA из-за гиперэкспрессии LPAR в каротидных тельцах. Эти экспериментальные данные демонстрируют способность аллергенов сенсibilизировать каротидные тельца, подчёркивая их роль в развитии БА и вовлечённость пути LPAR1 – PKCε – TRPV1 в патогенез астматических реакций [3]. Стоит отметить, что этот механизм ещё не подтверждён в организме человека.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о терапевтическом потенциале LPA, TRP-каналов и LPAR, которые играют определённую роль в развитии воспаления дыхательных путей и бронхоспазма при БА.

4. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ LPA

Антагонисты LPAR

LPA как мощная сигнальная молекула влияет на многочисленные физиологические и патологические процессы, поэтому управление передачей сигналов LPA вызывает растущий фармакотерапевтический интерес в мире [20]. Действие LPA опосредовано активацией нескольких типов молекулярных мишеней, включая LPAR1–6, на которые сегодня направлено большинство методов разработки лекарственных препаратов при широком спектре патологий [20]. Однако передача сигналов LPA через её рецепторы также связана с развитием патологических реакций, которые включают, например, стимуляцию фиброза или развитие атерогенеза, что необходимо учитывать при разработке лекарственных препаратов [20, 21].

В блестящем обзоре S. Llona-Minguez и соавт. обобщены результаты 30-летних исследований, проведённых

в фармацевтической промышленности в отношении LPA и её рецепторов [50]. Авторы обзора отмечают, что антагонисты LPAR1 и LPAR1/LPAR3 привлекли наибольшее внимание для разработок фармацевтической промышленности (компания Kirin Ki16425). Из двух потенциальных молекул-антагонистов LPAR (BMS-986020 для лечения идиопатического лёгочного фиброза и SAR-100842 для лечения системного склероза) изучение SAR-100842 было прекращено [6]. S. Llona-Minguez и соавт. также анализируют ряд проблем, касающихся разработок: например, отсутствие сильнейших и селективных низкомолекулярных агонистов LPAR3 и LPAR5, антагонистов LPAR4 и отсутствие модуляторов LPAR6 [50]. Авторы также выделили широкий спектр состояний, при которых могут быть эффективны селективные модуляторы LPA (фиброз, тромбоз, метастазирование рака, заболевания мочевыводящих путей и ряд других), в то же время подчёркивая существование неотъемлемого риска побочных эффектов и необходимости разработки новых модуляторов LPA с учётом их селективности. Также S. Llona-Minguez и соавт. подчёркивают необходимость детализации структуры рецепторов LPA и разработки дизайна новых лекарств на этой основе [50].

Y.J. Lee и соавт. указывают на перспективность разработки антагонистов LPAR2 для лечения БА [51]. Авторы данного исследования сравнивали эффекты антагониста (H2L5186303) и агониста (GRI977143) LPAR2 в экспериментальном протоколе аллергической БА, вызванной овальбумином (OVA). H2L5186303 продемонстрировал снижение гиперреактивности дыхательных путей, снижение уровней воспалительных цитокинов, продукции муцина и количества эозинофилов. Авторы данного исследования предполагают, что разработка антагонистов LPAR2 позволит достичь большей терапевтической эффективности при БА в сравнении с действием агонистов при данной патологии [51].

M. Kondo и соавт. на модели аллергической БА также продемонстрировали, что введение антагониста LPAR2 (H2L5186303) эффективно подавляло аллергическое воспаление [5]. Авторы показали, что увеличение продукции IL-13 за счёт стимуляции LPA ингибировалось лечением антагонистами LPAR2. Авторы данного исследования также продемонстрировали, что LPA усугубляет аллергическое воспаление бронхов, способствуя дифференцировке Th2 и продукции IL-33, в то время как антагонист LPAR2 контролирует выработку IL-33. Согласно заключению M. Kondo и соавт., блокада LPAR2 может быть эффективной терапевтической стратегией при БА [5].

N.G. Jendzjowsky и соавт. продемонстрировали, что введение антагониста рецепторов LPA (BrP-LPA) эффективно блокирует бронхоконстрикцию в эксперименте [3].

Лекарственные препараты, ингибирующие синтез или усиливающие деградацию LPA

В настоящее время существует множество терапевтических препаратов, которые ингибируют синтез LPA влияя на снижение активности аутоксина или усиление деградации LPA [43, 51–53].

На сегодняшний день достаточно данных, подтверждающих, что ось ATX-LPA вовлечена в процессы иницирования и метастазирования рака, развитие атеросклероза, ожирения, артрита, глаукомы, острой и хронической печёночной недостаточности, фиброза печени, почек и лёгких и многих других заболеваний и патологических состояний [21, 23, 44, 54, 55]. Некоторые исследователи продолжают поддерживать и развивать идею о том, что данная ось играет важную роль в развитии воспаления дыхательных путей [21], в частности при БА [5, 45]. Например, роль оси ATX-LPA в развитии лёгких, их функционировании в норме и патологии блестяще обобщена в недавней работе S. Zulfikar и соавт. [21].

Одним из возможных методов воздействия на сигнальный путь LPA является ингибирование ATX [45, 52, 56, 57]. Ингибиторы ATX могут быть эффективны для лечения хронического воспаления [44, 52, 58]. Новые производные имидазо[1,2-а]пиридина рассматриваются в качестве мощных аллостерических ингибиторов ATX. Их многообещающая антифибротическая эффективность была продемонстрирована на модели лёгких мышей [59]. J.W. Cuozzo и соавт. в экспериментальных условиях установлено ингибирование продукции LPA посредством взаимодействия compound 1 (X-165) с ауто-таксином. Данное соединение также продемонстрировало эффективность на мышинной модели фиброза [53].

Можно предположить, что ATX является относительно безопасной терапевтической мишенью, однако на сегодняшний день сведений о его безопасности для человека недостаточно [45]. В настоящее время нет ингибиторов ATX, одобренных Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration), при этом только два препарата проходят клинические испытания – BBT-877 и BLD-0409 [52]. Исследователи ингибиторов ATX сходятся во мнении, что необходима оптимизация их кинетических свойств, а также разработка ингибиторов, имеющих множественные мишени. Например, при заболеваниях, опосредованных LPA, мишенями могут служить ATX, PLA и PPAR [52].

Антагонисты рецепторов TRPV

Как упоминалось выше, LPA способна активировать TRP-каналы (TRPA1, TRPM2 и TRPV1), некоторые из них вовлечены в патогенез бронхообструкции [3]. Эти экспериментальные данные демонстрируют способность аллергенов сенсibilизировать каротидные тельца и активировать путь LPAR1 – PKCε – TRPV1, играющий важную роль в патогенезе астматических реакций. Учитывая, что введение антагониста рецепторов TRPV1 (AMG9810) блокирует развитие бронхообструкции, ваннилоидные рецепторы могут являться важной мишенью для терапии БА [3].

Таким образом, в настоящее время существует ряд антагонистов LPAR, ингибиторов синтеза LPA и препаратов, усиливающих деградацию LPA, которые эффективны при БА. Кроме того, появились данные, свидетельствующие о перспективности применения антагонистов рецепторов TRPV1 для купирования бронхообструкции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

LPA контролирует многие физиологические процессы в клетке и является одним из медиаторов, экспрессия которых усиливается при воспалении, локализованном в бронхолегочной системе. Установлено, что рецепторы LPA активируются рядом нижестоящих сигнальных путей посредством взаимодействия с LPARs, ядерными рецепторами и TRP-каналами. Несмотря на то, что LPARs являются мощными активаторами сигнальных путей, изучение TRP-каналов также заслуживает пристального внимания, так как они вовлечены в патогенез бронхиальной обструкции.

Как видно из представленных литературных данных, некоторые антагонисты ATX и LPA снижают воспаление и гиперреактивность дыхательных путей, лежащие в основе патогенеза БА. Ряд исследований также указывают на перспективность разработки антагонистов рецепторов LPA (в частности LPAR2) для лечения БА. Кроме того, появились данные, свидетельствующие о перспективности антагонистов рецепторов TRPV1 для купирования бронхообструкции. Недавние результаты исследований также указывают, что LPA вовлечена в патогенез бронхообструкции через взаимодействие с LPAR и TRPV1, что открывает интересные перспективы для разработки ингибиторов, имеющих множественные мишени. Действительно, ряд исследователей подчёркивают необходимость не только оптимизации кинетических свойств ингибиторов ATX, но и разработки ингибиторов с множественными мишенями их действия. Например, при заболеваниях, опосредованных LPA, множественными мишенями могут служить ATX, PLA и PPAR. Базируясь на проанализированных нами литературных источниках, также можно предположить, что такими множественными мишенями для разработки ингибиторов LPA могут служить LPAR и TRP-каналы, что позволит эффективно влиять на основные звенья патогенеза бронхообструкции. Целью настоящего обзора было привлечение исследовательского внимания к данному направлению, которое, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Финансирование

Исследование проводилось за счёт средств федерального бюджета в рамках государственного задания Фонда научных исследований.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kano K, Aoki J, Hla T. Lysophospholipid mediators in health and disease. *Annu Rev Pathol.* 2022; 17: 459-483. doi: 10.1146/annurev-pathol-050420-025929
2. Xiang H, Lu Y, Shao M, Wu T. Lysophosphatidic acid receptors: Biochemical and clinical implications in different diseases. *J Cancer.* 2020; 11(12): 3519-3535. doi: 10.7150/jca.41841

3. Jendzjowsky NG, Roy A, Wilson RJA. Asthmatic allergen inhalation sensitises carotid bodies to lysophosphatidic acid. *J Neuroinflammation.* 2021; 18(1): 191. doi: 10.1186/s12974-021-02241-9
4. Jendzjowsky NG, Roy A, Iftinca M, Barioni NO, Kelly MM, Herrington BA, et al. PKC ϵ stimulation of TRPV1 orchestrates carotid body responses to asthmakines. *J Physiol.* 2021; 599(4): 1335-1354. doi: 10.1113/JP280749
5. Kondo M, Tezuka T, Ogawa H, Koyama K, Bando H, Azuma M, et al. Lysophosphatidic acid regulates the differentiation of Th2 cells and its antagonist suppresses allergic airway inflammation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021; 182: 1-13. doi: 10.1159/000509804
6. Meduri B, Pujar GV, Durai Ananda Kumar T, Akshatha HS, Sethu AK, Singh M, et al. Lysophosphatidic acid (LPA) receptor modulators: Structural features and recent development. *Eur J Med Chem.* 2021; 222: 113574. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113574
7. Zhao J, Zhao Y. Lysophospholipids in lung inflammatory diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1303: 373-391. doi: 10.1007/978-3-030-63046-1_20
8. Hernández-Araiza I, Morales-Lázaro SL, Canul-Sánchez JA, Islas LD, Rosenbaum T. Role of lysophosphatidic acid in ion channel function and disease. *J Neurophysiol.* 2018; 120(3): 1198-1211. doi: 10.1152/jn.00226.2018
9. Langedijk J, Araya EI, Barroso AR, Tolenaars D, Nazaré M, Belabed H, et al. An LPAR5 –antagonist that reduces nociception and increases pruriception. *Front Pain Res (Lausanne).* 2022; 3: 963174. doi: 10.3389/fpain.2022.963174
10. Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Denisenko YK, Naumov DE, Gvozdenko TA, Perelman JM. Thermosensory transient receptor potential ion channels and asthma. *Biomedicines.* 2021; 9(7): 816. doi: 10.3390/biomedicines9070816
11. Jordt SE. TRPA1: An asthma target with a zing. *J Exp Med.* 2021; 218(4): e20202507. doi: 10.1084/jem.20202507
12. Deng L, Ma P, Wu Y, Ma Y, Yang X, Li Y, et al. High and low temperatures aggravate airway inflammation of asthma: Evidence in a mouse model. *Environ Pollut.* 2020; 256: 113433. doi: 10.1016/j.envpol.2019.113433
13. Long L, Yao H, Tian J, Luo W, Yu X, Yi F, et al. Heterogeneity of cough hypersensitivity mediated by TRPV1 and TRPA1 in patients with chronic refractory cough. *Respir Res.* 2020; 20: 112. doi: 10.1186/s12931-019-1077-z
14. Müller I, Alt P, Rajan S, Schaller L, Geiger F, Dietrich A. Transient receptor potential (TRP) channels in airway toxicity and disease: An update. *Cells.* 2022; 11(18): 2907. doi: 10.3390/cells11182907
15. Li M, Fan X, Ji L, Fan Y, Xu L. Exacerbating effects of trimellitic anhydride in ovalbumin-induced asthmatic mice and the gene and protein expressions of TRPA1, TRPV1, TRPV2 in lung tissue. *Int Immunopharmacol.* 2019; 69: 159-168. doi: 10.1016/j.intimp.2019.01.038
16. Wang C, Meng X, Meng M, Shi M, Sun W, Li X, et al. Oxidative stress activates the TRPM2-Ca²⁺-NLRP3 axis to promote PM2.5-induced lung injury of mice. *Biomed Pharmacother.* 2020; 130: 110481. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110481
17. Rouadi PW, Idriss SA, Bousquet J, Laidlaw TM, Azar CR, Sulaiman Al-Ahmad M, et al. WAO-ARIA consensus on chronic cough – Part 1: Role of TRP channels in neurogenic inflammation of cough neuronal pathways. *World Allergy Organ J.* 2021; 14(12): 100617. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100617
18. Reyes-García J, Carbajal-García A, Montaña LM. Transient receptor potential cation channel subfamily V (TRPV) and its impor-

tance in asthma. *Eur J Pharmacol.* 2022; 915: 174692. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174692

19. Benítez-Angeles M, Morales-Lázaro SL, Juárez-González E, Rosenbaum T. TRPV1: Structure, endogenous agonists, and mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(10): 3421. doi: 10.3390/ijms21103421

20. Tigyi GL, Johnson LR, Lee SC, Norman DD, Szabo E, Balogh A, et al. Lysophosphatidic acid type 2 receptor agonists in targeted drug development offer broad therapeutic potential. *J Lipid Res.* 2019; 60(3): 464-474. doi: 10.1194/jlr.S091744

21. Zulfikar S, Mulholland S, Adamali H, Barratt SL. Inhibitors of the autotaxin-lysophosphatidic acid axis and their potential in the treatment of interstitial lung disease: Current perspectives. *Clin Pharmacol.* 2020; 12: 97-108. doi: 10.2147/CPAA.S228362

22. Yaginuma S, Kawana H, Aoki J. Current knowledge on mammalian phospholipase A1, brief history, structures, biochemical and pathophysiological roles. *Molecules.* 2022; 27(8): 2487. doi: 10.3390/molecules27082487

23. Panagopoulou M, Fanidis D, Aidinis V, Chatzaki E. ENPP2 methylation in health and cancer. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(21): 11958. doi: 10.3390/ijms222111958

24. Joshi L, Plastira I, Bernhart E, Reicher H, Triebl A, Köfeler HC, et al. Inhibition of autotaxin and lysophosphatidic acid receptor 5 attenuates neuroinflammation in LPS-activated BV-2 microglia and a mouse endotoxemia model. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(16): 8519. doi: 10.3390/ijms22168519

25. Liu S, Paknejad N, Zhu L, Kihara Y, Ray M, Chun J, et al. Differential activation mechanisms of lipid GPCRs by lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate. *Nat Commun.* 2022; 13(1): 731. doi: 10.1038/s41467-022-28417-2

26. Tran KC, Zhao J. Lysophosphatidic acid regulates Rho family of GTPases in lungs. *Cell Biochem Biophys.* 2021; 79(3): 493-496. doi: 10.1007/s12013-021-00993-y

27. Gu Q, Lee LY. TRP channels in airway sensory nerves. *Neurosci Lett.* 2021; 748: 135719. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135719

28. Yelshanskaya MV, Sobolevsky AI. Ligand-binding sites in vanilloid-subtype TRP channels. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 900623. doi: 10.3389/fphar.2022.900623

29. Wang H, Cheng X, Tian J, Xiao Y, Tian T, Xu F, et al. TRPC channels: Structure, function, regulation and recent advances in small molecular probes. *Pharmacol Ther.* 2020; 209: 107497. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107497

30. Nam JH, Kim WK. The role of TRP channels in allergic inflammation and its clinical relevance. *Curr Med Chem.* 2020; 27(9): 1446-1468. doi: 10.2174/0929867326666181126113015

31. Fine M, Li X. A structural overview of TRPML1 and the TRPML family. *Handb Exp Pharmacol.* 2023; 278: 181-198. doi: 10.1007/164_2022_602

32. Nadezhdin KD, Neuberger A, Trofimov YA, Krylov NA, Sinica V, Kupko N, et al. Structural mechanism of heat-induced opening of a temperature-sensitive TRP channel. *Nat Struct Mol Biol.* 2021; 28(7): 564-572. doi: 10.1038/s41594-021-00615-4

33. Thapa D, Valente JS, Barrett B, Smith MJ, Argunhan F, Lee SY, et al. Dysfunctional TRPM8 signalling in the vascular response to environmental cold in ageing. *Elife.* 2021; 10: e70153. doi: 10.7554/eLife.70153

34. Islas LD. Closing in on the heat-activation mechanisms of TRPV channels. *J Physiol.* 2021; 599(21): 4733-4734. doi: 10.1113/JP282347

35. Phan TX, Ton HT, Gulyás H, Pórszász R, Tóth A, Russo R, et al. TRPV1 expressed throughout the arterial circulation regulates vasoconstriction and blood pressure. *J Physiol.* 2020; 598(24): 5639-5659. doi: 10.1113/JP279909

36. Balestrini A, Joseph V, Dourado M, Reese RM, Shields SD, Rougé L, et al. A TRPA1 inhibitor suppresses neurogenic inflammation and airway contraction for asthma treatment. *J Exp Med.* 2021; 218: e20201637. doi: 10.1084/jem.20201637

37. Rapp E, Lu Z, Sun L, Serna SN, Almestica-Roberts M, Burrell KL, et al. Mechanisms and consequences of variable TRPA1 expression by airway epithelial cells: Effects of TRPV1 genotype and environmental agonists on cellular responses to pollutants *in vitro* and asthma. *Environ Health Perspect.* 2023; 131(2): 27009. doi: 10.1289/EHP11076

38. Talavera K, Startek JB, Alvarez-Collazo J, Boonen B, Alpizar YA, Sanchez A, et al. Mammalian transient receptor potential TRPA1 channels: From structure to disease. *Physiol Rev.* 2020; 100(2): 725-803. doi: 10.1152/physrev.00005.2019

39. Reese RM, Dourado M, Anderson K, Warming S, Stark KL, Balestrini A, et al. Behavioral characterization of a CRISPR-generated TRPA1 knockout rat in models of pain; itch; and asthma. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 979. doi: 10.1038/s41598-020-57936-5

40. Jentsch Matias de Oliveira JR, Amorim MA, André E. The role of TRPA1 and TRPV4 channels in bronchoconstriction and plasma extravasation in airways of rats treated with captopril. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020; 65: 102004. doi: 10.1016/j.pupt.2021.102004

41. Lee LY, Hsu CC, Lin YJ, Lin RL, Khosravi M. Interaction between TRPA1 and TRPV1: synergy on pulmonary sensory nerves. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015; 35: 87-93. doi: 10.1016/j.pupt.2015.08.003

42. Riemma MA, Cerqua I, Romano B, Irollo E, Bertolino A, Camerlingo R, et al. Sphingosine-1-phosphate/TGF- β axis drives epithelial mesenchymal transition in asthma-like disease. *Br J Pharmacol.* 2022; 179(8): 1753-1768. doi: 10.1111/bph.15754

43. Corte TJ, Lancaster L, Swigris JJ, Maher TM, Goldin JG, Palmer SM, et al. Phase 2 trial design of BMS-986278, a lysophosphatidic acid receptor 1 (LPA1) antagonist, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) or progressive fibrotic interstitial lung disease (PF-ILD). *BMJ Open Respir Res.* 2021; 8(1): e001026. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001026

44. Kim SJ, Moon HG, Park GY. The roles of autotaxin/lysophosphatidic acid in immune regulation and asthma. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2020; 1865(5): 158641. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158641

45. Georas SN. LPA and autotaxin: Potential drug targets in asthma? *Cell Biochem Biophys.* 2021; 79(3): 445-448. doi: 10.1007/s12013-021-01023-7

46. Zhao Y, Hasse S, Vaillancourt M, Zhao C, Davis L, Boilard E, et al. Phospholipase A1 member A activates fibroblast-like synoviocytes through the autotaxin-lysophosphatidic acid receptor axis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(23): 12685. doi: 10.3390/ijms222312685

47. Di Lollo V, Canciello A, Orsini M, Bernabò N, Ancora M, Di Federico M et al. Transcriptomic and computational analysis identified LPA metabolism, KLHL14 and KCNE3 as novel regulators of epithelial-mesenchymal transition. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 4180. doi: 10.1038/s41598-020-61017-y

48. Wang L, Chitano P, Seow CY. Mechanopharmacology of Rho-kinase antagonism in airway smooth muscle and poten-

tial new therapy for asthma. *Pharmacol Res.* 2020; 159: 104995. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104995

49. Falvey A, Duprat F, Simon T, Hugues-Ascery S, Conde SV, Glaichenhaus N, et al. Electrostimulation of the carotid sinus nerve in mice attenuates inflammation via glucocorticoid receptor on myeloid immune cells. *J Neuroinflammation.* 2020; 17(1): 368. doi: 10.1186/s12974-020-02016-8

50. Llona-Minguez S, Ghassemian A, Helleday T. Lysophosphatidic acid receptor (LPA2) modulators: The current pharmacological toolbox. *Prog Lipid Res.* 2015; 58: 51-75. doi: 10.1016/j.plipres.2015.01.004

51. Lee YJ, Im DS. Efficacy comparison of LPA2 antagonist H2L5186303 and agonist GRI977143 on ovalbumin-induced allergic asthma in BALB/c mice. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(17): 9745. doi: 10.3390/ijms23179745

52. Jia Y, Li Y, Xu XD, Tian Y, Shang H. Design and development of autotaxin inhibitors. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14(11): 1203. doi: 10.3390/ph14111203

53. Cuozzo JW, Clark MA, Keefe AD, Kohlmann A, Mulvihill M, Ni H, et al. Novel autotaxin inhibitor for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A clinical candidate discovered using DNA-encoded chemistry. *J Med Chem.* 2020; 63(14): 7840-7856. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00688

54. Nie C, Zhang L, Chen X, Li Y, Ha F, Li H. Autotaxin: An early warning biomarker for acute-on-chronic liver failure. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 8: 240. doi: 10.14218/JCTH.2020.00045

55. Alioli C, Demesmay L, Peyruchaud O, Machuca-Gayet I. Autotaxin/lysophosphatidic acid axis: From bone biology to bone disorders. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(7): 3427. doi: 10.3390/ijms23073427

56. Fukui M, Tsutsumi T, Yamamoto-Mikami A, Morito K, Takahashi N, Tanaka T, et al. Distinct contributions of two choline-producing enzymatic activities to lysophosphatidic acid production in human amniotic fluid from pregnant women in the second trimester and after parturition. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2020; 150: 106471.

57. Isshiki T, Shimizu H, Sakamoto S, Yamasaki A, Miyoshi S, Nakamura Y, et al. Serum autotaxin levels in chronic disease and acute exacerbation of fibrosing interstitial lung disease. *ERJ Open Res.* 2022; 8(2): 00683-2021. doi: 10.1183/23120541.00683-2021

58. Abdel-Magid AF. Therapeutic potential of autotaxin inhibitors in treatment of interstitial lung diseases. *ACS Med Chem Lett.* 2020; 11(11): 2075-2076. doi: 10.1021/acsmchemlett

59. Lei H, Li Z, Li T, Wu H, Yang J, Yang X, et al. Novel imidazo[1,2-a]pyridine derivatives as potent ATX allosteric inhibitors: Design, synthesis and promising *in vivo* anti-fibrotic efficacy in mice lung model. *Bioorg Chem.* 2022; 120: 105590. doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105590

Сведения об авторах

Кыткова Оксана Юрьевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: kytikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Новгородцева Татьяна Павловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: nauka@niivl.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Денисенко Юлия Константиновна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией биомедицинских исследований, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: karaman@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

Information about the authors

Oxana Yu. Kytikova – Dr. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, e-mail: kytikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Tatyana P. Novgorodtseva – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Deputy Director for Science, Chief Research Officer at the Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, e-mail: nauka@niivl.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Yulia K. Denisenko – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, e-mail: karaman@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>