

БИОХИМИЯ
BIOCHEMISTRY**К ВОПРОСУ О ЛИПОКСИНАХ КАК ЛИПИДНЫХ МЕДИАТОРАХ РАЗРЕШЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ****Кытикова О.Ю.,
Новгородцева Т.П.,
Коваленко И.С.**

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

Бронхиальная астма (БА) представляет собой важнейшую медико-социальную проблему современности в связи с широкой распространённостью, хроническим течением и гетерогенностью, определяющими сложность лечения данного заболевания. Хроническое воспаление, характерное для БА, сопровождается развитием дисбаланса между провоспалительными, противовоспалительными и проразрешающими липидными медиаторами, продуцируемыми омега-3 (ω -3) и омега-6 (ω -6) полиненасыщенными жирными кислотами. Наибольший исследовательский интерес прикован к проразрешающим липидным медиаторам, в частности к липоксинам. С одной стороны, пути метаболизма и рецепторы липоксинов, такие как N-формилпептидный рецептор 2-го типа и ядерный рецептор ароматических углеводов, могут стать основой для новых подходов к лечению БА, нацеленных на процессы разрешения воспаления. С другой стороны, данные медиаторы образуются в очень незначительном количестве и являются достаточно нестабильными в сравнении с другими липидными медиаторами разрешения воспаления. Сложности обнаружения липоксинов лимитируют их изучение, а также ставят под вопрос значимость их роли в разрешении воспаления при БА.

Цель обзора. *Обобщить современные представления о роли липидных медиаторов разрешения воспаления – липоксинов – в патогенезе бронхиальной астмы на основании анализа статей, опубликованных на английском языке до 2023 г. в базе данных PubMed.*

В настоящем обзоре обсуждаются противоречивость существующих взглядов на роль липоксинов в качестве проразрешающих медиаторов и потенциальные терапевтические преимущества нацеливания на рецепторы липоксинов.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, липоксины, липиды, воспаление, разрешение, медиаторы воспаления*

Статья поступила: 29.01.2024
Статья принята: 07.02.2025
Статья опубликована: 13.03.2025

Для цитирования: Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Коваленко И.С. К вопросу о липоксинах как липидных медиаторах разрешения воспаления на примере бронхиальной астмы. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(1): 38-49. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.4

IN REGARDS TO LIPOXINS AS LIPID MEDIATORS FOR THE RESOLUTION OF INFLAMMATION USING THE EXAMPLE OF ASTHMA

**Kytikova O.Yu.,
Novgorodtseva T.P.,
Kovalenko I.S.**

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

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

ABSTRACT

Asthma is the most important medical and social problem of our time due to its widespread prevalence, chronic course and heterogeneity, which determines the complexity of treating this disease. Chronic inflammation, characteristic of asthma, is accompanied by the development of an imbalance between pro-inflammatory and pro-resolving lipid mediators produced by omega-3 (ω -3) and omega-6 (ω -6) polyunsaturated fatty acids (PUFAs).

The aim of the study. *To summarize modern ideas about the role of lipid mediators of inflammation resolution – lipoxins in the pathogenesis of asthma based on an analysis of articles published in English until 2023 in the PubMed database. These mediators are formed in very small quantities and are quite unstable in comparison with other lipid mediators of inflammation resolution, so the difficulty of their detection limits the study of the role of lipoxins as mediators of inflammation resolution, including in asthma. At the same time, a significant number of works have been published describing the anti-inflammatory and pro-resolving properties of lipoxins. To block the inflammatory response and trigger the processes of its resolution, lipoxins interact with the N-formyl peptide receptor type 2 and the nuclear receptor for aromatic hydrocarbons.*

This review discusses the controversy surrounding the role of lipoxins as pro-resolving mediators and the potential therapeutic benefits of targeting lipoxin receptors.

Key words: *asthma, lipoxins, lipids, inflammation, resolution, inflammation mediators*

Received: 29.01.2024
Accepted: 07.02.2025
Published: 13.03.2025

For citation: Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Kovalenko I.S. In regards to lipoxins as lipid mediators for the resolution of inflammation using the example of asthma. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(1): 38-49. doi: 10.29413/ABS.2025-10.1.4

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AhR	ядерный рецептор ароматических углеводородов (nuclear aryl hydrocarbon receptor)
ALX	рецептор липоксина A4 (lipoxin A4 receptor)
ATL	липоксины, активируемые аспирином (aspirin-triggered lipoxins)
ARA	арахидоновая кислота (arachidonic acid)
ARNT	ядерный транслокатор AhR (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator)
COX	циклооксигеназа (cyclooxygenase)
COVID-19	коронавирусная болезнь 2019 года (coronavirus disease 2019)
CYP450	цитохром P-450 (cytochrome P-450)
DAMPs	молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular patterns)
DHA	докозагексаеновая кислота (docosahexaenoic acid)
DPA	докозапентаеновая кислота (docosapentaenoic acid)
EPA	эйкозапентаеновая кислота (eicosapentaenoic acid)
FLAP	белок, активирующий 5-липоксигеназу (5-lipoxygenase activating protein)
FPR2	N-формилпептидный рецептор 2-го типа (N-formyl peptide receptor 2)
GPCR	рецепторы, связанные с G-белком (G-protein coupled receptors)
IL	интерлейкин (interleukin)
LOX	липоксигеназа (lipoxygenase)
LX	липоксины (lipoxin)
МАРК	митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase)
MaR	марезины (maresin)
PAMPs	молекулярные паттерны, ассоциированные с микробными патогенами (pathogen-associated molecular patterns)
PG	простагландин (prostaglandin)
PD	протектины (protectin)
Rv	резольвины (resolving)
SAA	сывороточный амилоид А (serum amyloid A)
SPMs	специализированные проразрешающие медиаторы (specialized pro resolving mediators)
TSLP	тимический стромальный лимфопоэтин (epithelium-derived thymic stromal lymphopoietin)
БА	бронхиальная астма
ММП	матриксные металлопротеиназы
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПМЯ	полиморфно-ядерные клетки
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких

ВВЕДЕНИЕ

Разрешение воспаления является эндогенным процессом, направленным на завершение острого и предотвращение развития длительного или чрезмерного воспаления [1]. Нарушение процесса разрешения воспаления является ключевым патологическим механизмом, запускающим прогрессирование многочисленных хронических воспалительных заболеваний [2]. Так, хроническое, персистирующее воспаление низкой интен-

сивности играет ведущую роль в этиопатогенезе различных социально значимых заболеваний, в частности бронхолегочных заболеваний, включающих бронхиальную астму (БА), муковисцидоз, острый респираторный дистресс-синдром, коронавирусную болезнь 2019 года (COVID-19).

Являясь хроническим, гетерогенным, многофакторным, и трудноконтролируемым воспалительным заболеванием, БА представляет тяжёлое бремя для системы здравоохранения, что ставит её в ранг приоритетных направлений для научных исследований [3]. В настоящее время активно изучаются механизмы разрешения хронического воспаления в бронхолегочной системе, связанные с нарушениями метаболизма омега-3 (ω -3) и омега-6 (ω -6) полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [4–7].

Оксигенация ω -3 и ω -6 ПНЖК осуществляется при участии циклооксигеназ (COX, cyclooxygenase), липоксигеназ (LOX, lipoxygenase) и цитохрома P-450 (CYP450, cytochrome P450) с образованием провоспалительных, противовоспалительных и эндогенных специализированных проразрешающих медиаторов (SPMs, specialized pro resolving mediators) [8, 9].

Если роль провоспалительных и противовоспалительных медиаторов в патогенезе БА достаточно полно охарактеризована, то вклад SPMs только начинает детализироваться [10, 11]. Появляется всё больше свидетельств того, что хронические иммунные нарушения характеризуются недостаточностью механизма разрешения воспаления, а SPMs обладают мощным терапевтическим потенциалом для предотвращения и лечения хронического воспаления и нарушений иммунной системы [2, 12, 13].

К SPMs относятся резольвины (Rv, resolvins), липоксины (LX, lipoxins; LXA4, LXA5, LXB4), протектины серии D (PD, protectins D) и марезины (MaR, maresins) [14, 15]. По состоянию на 29.11.2023 PubMed предоставляет доступ к 1391 публикации о SPMs. Наибольшее число публикаций посвящено PD и LX, однако относительно степени проявляемого интереса к роли SPMs в патогенезе БА лидируют LX (табл. 1).

Поскольку LX продемонстрировали важную роль в иммунорегуляции и не только обладают противовоспалительной активностью, но и вовлечены в механизмы восстановления тканей после повреждения, интерес к существующей взаимосвязи между LX и хроническим воспалительным процессом, сопровождающим БА, понятен [16–19]. В настоящее время изучаются эндогенные LX (LXA4, LXB4) и аспирин-активируемые LX или эпилипоксины (15-эпи-LXA4 и 15-эпи-LXB4), так как аналоги LX синтезируются на основе их структуры [20–22].

В организме LX образуются в ничтожно малом количестве и являются достаточно нестабильными, поэтому ряд авторов указывает на сложности их обнаружения и ставит вопрос о значимости их роли в разрешении воспаления [14]. Несмотря на противоречивость мнений, LX являются фармакологическими мишенями для эффективной и безопасной противовоспалительной терапии [23, 24]. Пути метаболизма и рецепторы SPMs могут стать основой для новых подходов к лечению хронических воспалительных заболеваний современности, нацеленных на процессы разрешения воспаления [1, 13].

ТАБЛИЦА 1
КОЛИЧЕСТВО ПУБЛИКАЦИЙ О SPMS ПО СОСТОЯНИЮ
НА 29.11.2023

Ключевые слова	Количество публикаций на 29.11.2023
Specialized pro resolving mediators	1391
Resolvins	1719
Lipoxins	2459
Protectins	2618
Maresins	498
Resolvins, asthma	68
Lipoxins, asthma	159
Protectins, asthma	35
Maresins, asthma	24

TABLE 1
NUMBER OF PUBLICATIONS ON SPECIALIZED
PRO RESOLVING MEDIATORS AS OF NOVEMBER 29, 2023

Если рецепторы для LXB4 не обнаружены, то для LXA4 описано два рецептора. Ключевым рецептором для LXA4 является N-формилпептидный рецептор 2-го типа/рецептор липоксина A4 (FPR2/ALX, N-formyl peptide receptor 2/lipoxin A4 receptor), относящийся к рецепторам, связанным с G-белком (GPCR, G-protein coupled receptors) [25]. Интересно, что активация FPR2/ALX может быть связана с провоспалительными и проразрешающими реакциями в зависимости от агониста [26].

LXA4 также может взаимодействовать с ядерным рецептором ароматических углеводородов (AhR, nuclear aryl hydrocarbon receptor). AhR вовлечён в модуляцию иммунных и воспалительных реакций, а также играет важную роль в разрешении воспаления путём индукции LXA4 и интерлейкина (IL) 22 [27–29].

Защитная роль LX, обусловленная снижением их выработки, характерна для сердечно-сосудистых и неврологических патологий [19]. Однако при других патологиях, таких как БА, наблюдается повышенный уровень LX, что предполагает сбой этого регуляторного пути [19]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для оценки роли LX в патогенезе воспалительных заболеваний с целью разработки терапевтических методов воздействия на рецепторы LX [20].

В настоящем обзоре обсуждается противоречивость существующих в научном мире взглядов на роль LX в качестве проразрешающих медиаторов, сложности их обнаружения, а также рассматривается возможный вклад LX в патофизиологию БА и потенциальные терапевтические преимущества нацеливания на рецепторы LX.

Стратегия поиска включала PubMed. Поиск информации проводился по выбранным критериям включения.

ЛИПОКСИНЫ И ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

К началу 80-х годов патогенез острого воспаления был достаточно полно охарактеризован работами лау-

реатов Нобелевской премии B. Samuelsson и J.R. Vane, а также работами J.C. Houck, G. Weissmann и соавт. [30–33]. Однако только в 1994 г. R.S. Cotran и соавт. описали процесс полного разрешения воспаления как оптимальный результат воспалительной реакции, ведущий к восстановлению гомеостаза, впервые связав развитие хронического воспаления с нарушением процессов разрешения острого воспаления [34].

Роль липидных медиаторов в процессе разрешения воспаления привлекла внимание научных коллективов благодаря исследованиям B. Samuelsson и соавт. производных арахидоновой кислоты (ARA, arachidonic acid; 20:4 ω 6) [30]. Первыми из обнаруженных липидных медиаторов были LX [16].

В 2000 г. была признана не только их выраженная противовоспалительная активность, но и проразрешающая способность, что привлекло интерес к их участию в восстановлении тканей после острого воспаления, вызванного цитокинами, и разрешении хронического воспаления [35].

После провоспалительной фазы запускается процесс разрешения воспаления через запуск процессов апоптоза и эффероцитоза полиморфно-ядерных клеток (ПМЯ) и высвобождение SPMs из апоптотических ПМЯ [2]. Хроническое воспаление запускает иммунный процесс, характеризующийся постоянным рекрутированием T-, B-клеток и провоспалительных макрофагов и выработкой ими провоспалительных медиаторов при недостаточном биосинтезе противовоспалительных липидов. Таким образом, хроническое воспаление возникает в результате нарушения регуляции его разрешения, однако роль отдельных SPM и их рецепторов в данном процессе не выяснена.

LX модулируют как врожденный, так и адаптивный иммунитет, регулируя движение полиморфно-ядерных лейкоцитов и эозинофилов [16, 36], функцию T-лимфоцитов [37] и дендритных клеток [38]. Было установлено, что LXA4 и LXB4 не только ингибируют рекру-

тирование нейтрофилов в очаг воспаления, но и являются мощными стимуляторами миграции моноцитов для осуществления фагоцитоза и регенерации тканей [17]. В фазе разрешения прекращения инфильтрации иммунных клеток происходит в ответ на хемотаксические сигналы, апоптоз ПМЯ и активное удаление апоптотических клеток и мусора макрофагами [36].

После обнаружения того факта, что аспирин способствует образованию 15(R)-HETE из ARA и проведения дальнейших исследований, были открыты эпилипоксины: 15-эпилипоксин A4 (15-эпи-LX A4) и 15-эпилипоксин B4 (15-эпи-LX B4), называемые LX, активируемые аспирином (ATL, aspirin-triggered lipoxins) [39]. Эпилипоксины представляют собой тригидрокси-метаболиты ARA.

ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ ЛИПОКСИНОВ ИЗ АРАХИДОНОВОЙ И ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОВОЙ КИСЛОТ

SPMs образуются из ω -3 и ω -6 ПНЖК: докозагексаеновой (DHA, docosahexaenoic acid; 22:6 ω 3), эйкозапентаеновой (EPA, eicosapentaenoic acid; 20:5 ω 3), докозапентаеновой кислот (DPA, docosapentaenoic acid; 22:5 ω 3), а также ARA [1, 10, 14, 15, 40, 41] (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2

ω -3 И ω -6 ПОЛИНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, ВОВЛЕЧЁННЫЕ В СИНТЕЗ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОРАЗРЕШАЮЩИХ МЕДИАТОРОВ

TABLE 2

ω -3 AND ω -6 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS INVOLVED IN THE SYNTHESIS OF SPECIALIZED PRO RESOLVING MEDIATORS

Субстрат	SPMs
ARA (20:4 ω 6)	LXs, эпилипоксины
EPA (20:5 ω 3)	LXs, RvE
DHA (22:6 ω 3)	RvD, PD, MaR
DPA (22:5 ω 3)	RvT

LX представляют собой тип SPMs с мощными противовоспалительными и проразрешающими свойствами, продуцируемые макрофагами и нейтрофилами по пути ARA или EPA посредством липоксигеназ, а также ацетилированной аспирином COX-2 (aspirin-acetylated cyclooxygenase-2). Образование LX у людей обычно происходит при участии 5-, 12- и 15-липооксигеназ (5-LOX, 12-LOX, 15-LOX), у мышей – при участии 5-LOX и 12-/15-LOX (аналог человеческой 15-LOX) [42].

Первый путь синтеза LX происходит при последовательном участии 5-LOX и 12/15-LOX (5-LOX/12/15-LOX путь), второй – при участии 12/15-LOX и 5-LOX (12/15-LOX/5-LOX путь). Третий путь синтеза LX приводит к образованию их аналогов – эпилипоксинов или ATL [39].

Данный путь активируется аспирином и осуществляется при участии 5-LOX и ацетилированной аспирином COX-2 (COX-2/5-LOX путь). Другие пути активируются пиоглистаноном и аторвастатином [43] или ловастатином [44].

Образование LX из ARA происходит как через 5-LOX/12/15-LOX путь, так и через 12/15-LOX/5-LOX путь, который считается основным [36, 45, 46].

Так, в 5-LOX/12/15-LOX пути 5-LOX метаболизирует ARA до 5(S)-H(p)ETE, который превращается либо в 5(S)-HETE, либо в нестабильный промежуточный продукт LTA4 – субстрат для LTC4 и LTB4, которые образуются при участии гидролазы LTA4H и синтазы LTC4 соответственно. LTA4, высвобождаемый лейкоцитами, может поглощаться тромбоцитами и при участии 12/15-LOX превращаться в 5,6-ероху-15(S)-HEPE и далее в LXA4 и LXB4. 5(S)-H(p)ETE также может при участии 12/15-LOX превращаться в 5(S),15(S)-diH(p)ETE и далее в 5,6-ероху-15(S)-HEPE, LXA4 и LXB4.

В 12/15-LOX/5-LOX пути при участии 12/15-LOX из ARA образуется 15-(S)-H(p)ETE, который под влиянием 5-LOX далее преобразуется в 15(S)-diH(p)ETE, 5,6-ероху-15(S)-HETE и наконец – в LXA4 и LXB4.

В этот путь биосинтеза вовлечены ПМЯ, эозинофилы, альвеолярные макрофаги [9]. Данный путь, вероятно, преобладает в бронхолёгочной системе [47].

Образование LX из EPA происходит только через 5-LOX/12/15-LOX путь [36]. Так, 5-LOX катализирует превращение EPA в LTA5. LTA5 при участии гидролазы LTA4H превращается в LTB5 или поглощается тромбоцитами, которые экспрессируют 12/15-LOX и через образование 5,6-ероху-15(S)-HETE и 5,6-ероху-15(S)-HEPE и их последующий гидролиз приводят к образованию LXA5.

Образование эпилипоксинов из ARA происходит через COX-2/5-LOX путь [48]. Аспирин ингибирует биосинтез простагландинов (PG, prostaglandin) ацетилированием COX-2, что переключает каталитическую активность PG-синтазы на 15-LOX и приводит к производству 15(R)-HETE [39]. Благодаря превращению 15(R)-HETE с помощью 5-LOX в промежуточный продукт 5(S),6(S)-15(R)-ерохуtetraene, образуются 15-эпи-LXA4 и 15-эпи-LXB4.

LXA4 и его аналог 15-эпи-LXA4 биологически активны и обладают противовоспалительным и проразрешающим действиями.

ОБРАЗОВАНИЕ И ОБНАРУЖЕНИЕ ЛИПОКСИНОВ В ЛЕЙКОЦИТАХ

Лейкоциты человека считаются основным источником SPM [16, 36]. Интересно, что в 12/15-LOX/5-LOX пути синтеза LX при отсутствии белка, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP, 5-lipoxygenase activating protein), скорость образования данного проразрешающего липидного медиатора под действием 5-LOX крайне низкая, то есть активности LTA4 недостаточно для действия 5-LOX *in vitro* [49]. Однако образование LX с помощью 5-LOX можно обнаружить в лейкоцитах человека [16, 36]. Данные различия можно объяснить FLAP-зависимым механизмом [50]. По данным A.S. Kahnt и соавт., даже

в присутствии FLAP образование LX в лейкоцитах крайне незначительно, поэтому только 5S,15S-diHETE, 5S,15S-diHEPE как представители SPMs могут быть обнаружены в лейкоцитах [14]. Низкое образование LX в лейкоцитах и в биологических образцах ставят под сомнение их роль в качестве эндогенных медиаторов в разрешении воспаления [14].

Нейтрофилы экспрессируют FLAP и 5-LOX, однако экспрессия 12/15-LOX снижена, поэтому в стимулированных ионофором Ca²⁺ (A23187) нейтрофилах не было обнаружено значимых количеств SPMs [50].

В то же время при совместной инкубации тромбоцитов с лейкоцитами, обработанных ионофором Ca²⁺ или N-формилметионин-лейцил-фенилаланином *in vitro*, наблюдается активное образование LX по пути 5-LOX/12/15-LOX. Однако у мышей с нокаутом 12-LOX уровни LX низкие при отсутствии проблем с разрешением воспаления [42]. Вероятно, этот путь также не играет существенной роли в разрешении воспаления.

M2-поляризованные макрофаги человека экспрессируют 5-LOX, 15-LOX (15-LOX1, 15-LOX2) и FLAP [51], однако их способность продуцировать SPMs через 5-LOX/12/15-LOX и 12/15-LOX/5-LOX ограничена. Так, A.S. Kahnt и соавт. не обнаружили SPMs в стимулированных M2-подобных макрофагах [14]. Ряд других исследований также показывает, что в стимулированных макрофагах продукция тригидроксилированных LXA4 крайне низка или совсем не обнаруживается [23, 24].

В то же время J. Dalli и соавт. сообщили о высоком уровне LXB4 в апоптотических нейтрофилах и LXA4 в M2-поляризованных макрофагах человека [52].

Таким образом, большинство исследований способности гранулоцитов и агранулоцитов образовывать SPMs *in vitro* показали, что эти клетки или не производят вовсе, или производят лишь незначительное количество LXA4 и LXB4.

ЛИПОКСИНЫ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ

LXA4 и 15-эпи-LXA4 действуют путём связывания и активации рецепторов, связанных с G-белком, таких как FPR2/ALX, а также с AhR. Для LXB4 рецепторы пока что не установлены.

FPR2/ALX

Ключевым рецептором для LXA4 и AT-LXA4 является FPR2/ALX [25, 53], представленный на клетках иммунной системы (нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, макрофаги, натуральные клетки-киллеры, дендритные клетки, врождённые лимфоидные клетки 2-го типа, наивные CD4⁺ T-клетки, Th1-, Th2- и Th17-клетки), вовлечённых в разрешение воспаления [54]. FPR играют ведущую роль во врождённых иммунных реакциях посредством распознавания молекулярных паттернов, ассоциированных с микробными патогенами (PAMPs, pathogen-associated molecular patterns) и молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMPs, damage-associated molecular patterns) [26].

Стоит отметить, что FPR2/ALX экспрессируется также на неиммунных клетках (эндотелиальные, эпителиальные клетки, кератиноциты, мезенхимальные стволовые клетки, клетки гиппокампа и префронтальной области коры головного мозга) [55]. FPR2/ALX с разной степенью аффинности может связывать большое число лигандов при наибольшей степени сродства для AT-LXA4.

Литературные данные указывают не только на провоспалительные эффекты, инициируемые в результате активации данного рецептора, но и на провоспалительные [56]. Так, FPR2 запускает провоспалительный каскад, связывая белок сывороточного амилоида A (SAA, serum amyloid A) который входит в группу белков острой фазы воспаления [57]. Очевидно, что спектр ответов после активации FPR2 сложен, так как данный рецептор может активировать провоспалительный и проразрешающие фенотипы, при этом он вовлечён в переключение данных фенотипов в зависимости от клетки-мишени для запуска процессов разрешения воспаления [26, 58].

По данным M. Perretti и соавт., FPR2 активирует практически все процессы, характеризующие разрешение воспаления, включая блокирование процесса привлечения нейтрофилов, индуцирование их апоптоза и последующего поглощения макрофагами (эффероцитоз), что инициирует продукцию цитокинов и факторов роста, способствующих репарации [26]. Также важно, что экспрессия FPR2 практически отсутствует в макрофагах, которые уже вступили в режим запуска процессов репарации [58]. Эти данные указывают на существование механизма, защищающего от риска чрезмерного подавления воспаления.

N.H. Schebb и соавт. на основании анализа современной литературы поставили под сомнение передачу сигналов тригидроксилированных SPM через их рецепторы [42]. Если в одних работах LXA4 имеет высокое сродство к FPR2/ALX [59], то исследования других авторов опровергают эту связь [60]. A.S. Kahnt и соавт. также считают, что данные об отсутствии передачи сигналов LX их рецепторами ставят под сомнение их роль в качестве вероятных медиаторов разрешения воспаления [14].

AhR

AhR впервые был идентифицирован благодаря его вовлечённости в формирование ответа на экзогенные химические вещества, однако позже была идентифицирована его основная роль в качестве модулятора иммунных и воспалительных реакций [27–29].

Существуют классический (канонический) и неканонический путь активации данного рецептора. AhR способен регулировать экспрессию различных генов после связывания с лигандом [61]. До связывания лиганда AhR находится в цитоплазме в виде комплекса с белком теплового шока 90, рекомбинантным белком человека p23 и Src-киназой. После связывания с лигандом AhR высвобождается из цитоплазмы и транспортируется в ядро, где образует гетеродимер с ядерным транслокатором AhR (ARNT, aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator). Данный гетеродимер регулирует экспрессию нижестоящих генов, таких как *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, путём свя-

звания с ДНК [62]. Помимо данного канонического сигнального пути, AhR может также действовать через неканонические или ARNT-независимые пути, задействуя посттранскрипционные механизмы, такие как стабилизация мРНК [63].

AhR широко экспрессируется в организме, однако наиболее выражено – в лёгких и плаценте [27, 64]. Поскольку большинство экзогенных химических веществ являются агонистами AhR, в последние годы изучается роль AhR при различных лёгочных заболеваниях, включая БА, хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), лёгочный фиброз и рак лёгких [63, 64].

Несмотря на некоторые сомнения в отношении достаточности образования лейкоцитами такого небольшого количества LXA4 и LXB4 для разрешения воспаления и сомнения в отношении передачи сигналов рецепторами LX, опубликовано значительное количество работ, описывающих противовоспалительные и проразрешающие свойства LX при добавлении их в терапевтических концентрациях, превышающих их эндогенные уровни образования [23, 24, 36]. В настоящее время также рассматривается фармакологическая регуляция уровня продукции SPMs, использование эндогенных или синтетических аналогов SPMs, а также выборочная стимуляция экспрессии рецепторов SPMs [54, 65]. Если первые два направления активно развиваются, то последнее практически не изучается, несмотря на его очевидную перспективность.

РЕЦЕПТОРЫ ЛИПОКСИНОВ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ АКТИВАЦИИ МЕХАНИЗМОВ РАЗРЕШЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

FPR2/ALX

Основная мишень для фармакологической регуляции продукции SPMs – FPR2/ALX [20, 66]. Последние достижения в разработке агонистов FPR2/ALX в качестве проразрешающих агентов суммированы в недавней работе M. Maciuszek и соавт. [20]. Здесь можно ознакомиться с информацией о низкомолекулярных агонистах и синтетических миметиках FPR2/ALX. Ограничение использования эндогенных агонистов FPR2/ALX базируется на их нестабильности в условиях *in vivo*, поэтому синтетические миметики могут быть более полезными в этом случае [20]. Аналоги LX синтезируются на осно-

ве структуры эндогенных LX и эпилепоксинов. LX первого поколения обладали ограниченным терапевтическим потенциалом и крайней нестабильностью в условиях *in vivo*, что привело к разработке LX второго поколения, лишённых этих недостатков [67]. Совсем недавно были разработаны имидазолсодержащие аналоги [22] и аналоги бензо-LX [21] (табл. 3).

Применение агонистов FPR2/ALX в пульмонологии активно разрабатывается как направление современных исследований. Например, агонист FPR2/ALX – вещество AR234245 – в эксперименте подавляло гиперреактивность воздухоносных путей и уменьшало смертность мышей с фиброзом лёгких, что позволило авторам данного исследования заключить, что AR234245, как и другие агонисты рецепторов FPR2/ALX, могут быть перспективными для лечения больных БА и ХОБЛ [66]. Так, перспективным может оказаться и применение бензо-LXA4-аналогов, которые обладали противовоспалительной активностью и протективным действием при лёгочном поражении, вызванном ишемией в эксперименте [21]. Синтетические аналоги LXA4 и синтетические агонисты рецептора LXA4 также показали свою эффективность у больных БА в исследовании X. Kong и соавт. [68]. Авторами данного исследования была изучена эффективность и безопасность ингаляционных форм синтетических аналогов LXA4 (5(S),6(R)-LXA4 метилового эфира) и синтетического агониста LXA4-рецептора (BML-111) в сравнении с действием пульмикорта или вентолина. Эффективность 5(S),6(R)-LXA4 метилового эфира и BML-111 оказалась выше, чем эффективность пульмикорта, но ниже, чем эффективность вентолина.

Что касается других агонистов рецептора FPR2/ALX, то, например, I фаза клинических испытаний ACT-389949 показала хорошую переносимость препарата, однако его эффективность была кратковременной [69].

Краткий обзор современного состояния вопроса показал, что агонисты FPR2/ALX должны быть в фокусе пристального внимания исследователей, так как они могут быть достаточно эффективны при заболеваниях, где воспаление играет важную роль, например, при БА. Кроме того, сегодня разрабатывается новое направление фармакологии – фармакология разрешения воспаления, где агонисты FPR2/ALX могут быть основными игроками [26]. Данная отрасль направлена на открытие лекарств на основе проразрешающих медиаторов и действующих на проразрешающие рецепторы для стимулирования репаративных процессов в повреждённых

ТАБЛИЦА 3
ПОКОЛЕНИЯ АНАЛОГОВ ЛИПОКСИНА

Аналоги LX	Название
LX первого поколения	16-phenoxy-LXA413, 15 (R/S)-methyl-LXA4, 15-epi-16-(p-fluoro)-phenoxy LXA4102
LX второго поколения	ZK-996, ZK-990, ZK-994, and ZK-142
Бензо-LX Имидазол-LX	o-[9,12]-benzo-15-epi-LXA4 methyl ester (1R),2-dimethylimidazole-LXA4

TABLE 3
GENERATIONS OF LIPOXIN ANALOGUES

ном органе или ткани [26]. По мнению авторов данного направления исследований, лекарственные препараты должны быть агонистами, так как активация их рецепторов запустит перепрограммирование генов клетками для обеспечения длительного репаративного и регенеративного эффекта. Это крайне важно для сохранения нового статуса клеток в течение некоторого времени. Основная задача современных исследований, по мнению M. Perretti и соавт., состоит в том, чтобы использовать активацию рецептора FPR2 для разработки лекарств, способствующих разрешению воспаления и восстановлению гомеостаза [26].

AhR

Появляется всё больше доказательств того, что AhR является важной лекарственной мишенью в терапии хронического воспаления благодаря его способности связывать фармацевтические препараты, фитопрепараты и эндогенные биохимические вещества [27, 28]. AhR играет важную роль в аллерген-индуцированной дегрануляции и IgE-опосредованной активации тучных клеток [70]. AhR также контролирует экспрессию цитокинов (IL-10, IL-12, IL-17 и трансформирующий фактор роста β 1) [61]. Роль данного рецептора, его агонисты, антагонисты и лиганды при хронической бронхолегочной патологии активно изучаются в настоящее время.

Так, M.J. Tsai и соавт. продемонстрировали, что AhR играет роль в модуляции экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) и в патогенезе ремоделирования дыхательных путей при БА [63]. Было обнаружено, что агонисты AhR влияют на увеличение экспрессии и активности ММП-1, ММП-2 и ММП-9 через ARNT-независимые пути и способствуют развитию многих заболеваний дыхательных путей, в частности БА [63]. Авторы описали новый, неканонический сигнальный путь, с помощью которого агонисты AhR увеличивают экспрессию ММП-1 в клетках бронхиального эпителия. Так, агонисты AhR увеличивали экспрессию ММП-1 за счёт активации митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК, mitogen-activated protein kinase), повышения внутриклеточного уровня свободных ионов кальция и активации кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II. МАРК фосфорилируют белки c-Jun, c-Fos, что приводит к их связыванию с белком-активатором 1 промоторной области ММП. Этот регуляторный путь может быть мишенью для разработки методов лечения ремоделирования дыхательных путей при БА.

Тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP, epithelium-derived thymic stromal lymphopoietin), IL-33 и IL-25, а также медиаторы воспаления, продуцируемые эпителиальными клетками дыхательных путей, участвуют в развитии нарушений регуляции иммунного ответа при тяжёлой аллергической БА [71]. Активация AhR загрязнителями окружающей среды опосредует выработку IL-33, IL-25 и TSLP с активацией Th2, что связано с развитием тяжёлой аллергической БА. Антагонист AhR CH223191 или клетки с нокдауном AhR блокировали экспрессию активных форм кислорода, TSLP и IL-33 при аллергической БА [72].

Существуют экзогенные или типичные ксенобиотические лиганды AhR (выхлопы дизельных двигателей, промышленные загрязнения, продукты питания) и эндогенные или атипичные лиганды (метаболиты индола, триптофана, гема, арахидоновой кислоты, омепразол, лансопразол, тиабендазол, примахин, кверцетин, β -нафтофлавоны) [27].

Например, омепразол является одним из лигандов AhR с низкой токсичностью, поэтому рассматривается в качестве клинически значимой терапевтической мишени при хронических воспалительных заболеваниях лёгких. Омепразол является ингибитором протонной помпы – группы одних из наиболее широко используемых препаратов во всём мире для лечения нарушений кислотности желудочного сока. Интересно, что омепразол также активирует AhR и ослабляет гипероксическое повреждение клеток лёгких *in vitro* [73], что указывает на то, что данный препарат можно использовать в качестве агониста AhR при заболеваниях лёгких, опосредованных гипероксией [73, 74]. Существуют данные, что лечение омепразолом улучшило контроль БА у 84,8 % детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [75]. В то же время длительное использование ингибиторов протонной помпы связано с повышенным риском развития БА как у детей, так и у взрослых [76].

Лиганды AhR представляют собой селективные модуляторы AhR, которые проявляют агонистическую и антагонистическую активность [77]. В этой связи разработка селективных модуляторов AhR сталкивается со сложностями, так как опосредованная данными рецепторами экспрессия генов и их функции в качестве агонистов или антагонистов трудно предсказуемы из-за сложной регуляции их активности [73]. Тем не менее, поскольку AhR вовлечён в патогенез различных заболеваний лёгких, разработка препаратов, воздействующих на сигнальный путь AhR, не теряет актуальности [74].

Если типичные ксенобиотические лиганды AhR способствуют развитию заболеваний лёгких, атипичные лиганды данного рецептора, такие как омепразол, могут защищать лёгкие от окислительного воздействия. Дальнейшие исследования необходимы для выбора и разработки наиболее эффективных лигандов AhR в качестве методов лечения заболеваний лёгких [74]. Кроме того, AhR стимулирует разрешение воспаления путём индукции выработки липоксина A4 и IL-22 [29].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛИПОКСИНОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Поскольку LXs могут регулировать как воспаление, так и реактивность дыхательных путей, снижение активности этих медиаторов может быть патогенетическим звеном БА. Достоверно известно, что уровни LXs снижаются в крови людей с тяжёлой БА [78] и аспирином-индуцированной БА [79].

Так, снижение выработки LXs в цельной крови больных тяжёлой БА, наблюдаемое в результате нарушения регуляции 15-LOX, рассматривается как патогенетиче-

ский механизм тяжёлой БА, отличающий её от БА средней степени тяжести [78]. Так, B.D. Levy и соавт. показали, что уровень продуктов, катализируемых 15-LOX, включая 15-HETE и LXA4, снижался в образцах цельной крови пациентов с тяжёлой БА по сравнению с пациентами с БА более лёгкого течения [78]. Авторы также показали, что производные 5-LOX, включая 5-HETE, LTB4 и CysLT, увеличиваются у пациентов с тяжёлой БА. Более того, обнаруженные авторами исследования корреляции между значениями объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду манёвра форсированного выдоха и уровнями LXA4 и CysLT позволили им предположить наличие связи между данными липидными медиаторами и обструкцией воздушного потока, характерной для БА. Очевидно, что снижение генерации LXs и увеличение продукции CysLT в результате нарушения регуляции 15-LOX вовлечены в развитие дисбаланса про- и противовоспалительных медиаторов, способствующих хроническому воспалению и обструкции дыхательных путей при БА [78].

Поскольку для больных с аспирином-индуцированной БА также характерно длительное и тяжёлое течение заболевания, снижение способности генерировать LX может представлять собой механизм, предрасполагающий к утяжелению БА [79]. Это обусловлено дефицитом механизма проразрешающего ответа при БА, что приводит к ухудшению прогноза заболевания. Вероятно, снижение образования эндогенных противовоспалительных медиаторов не препятствует действию бронхоконстрикторных агентов, таких как CysLT, на гладкую мускулатуру бронхов.

N. Yamaguchi и соавт. впервые продемонстрировали, что концентрация 15-эпи-LXA4 в моче больных аспирином-индуцированной БА и аспирином-толерантных пациентов снижена, однако значительно превышает концентрацию LXA4 [80]. Сравнение концентраций 15-эпи-LXA4 у пациентов с тяжёлой и средней степени тяжести БА в группах больных аспирином-индуцированной БА и аспирином-толерантных пациентов показало, что снижение концентрации 15-эпи-LXA4 связано с непереносимостью аспирина, но не с тяжестью БА. Дисбаланс между провоспалительными CysLT и противовоспалительным 15-эпи-LXA4 может быть вовлечён в патогенез аспирином-индуцированной БА.

В то же время существуют данные исследований о том, что при БА наблюдается повышенный уровень LX, что предполагает сбой этого регуляторного пути [19]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для оценки роли LX в патогенезе БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре обобщены современные взгляды на роль LX как проразрешающих медиаторов и их вовлечённость в патогенез БА.

LX образуются в очень незначительном количестве и являются достаточно нестабильными в сравнении с другими липидными медиаторами разрешения воспаления, поэтому сложности их обнаружения лимитируют изучение их проразрешающей роли и даже ставят её под сомнение.

Сигнальная молекула способна активировать соответствующий рецептор и действовать как эндогенный медиатор разрешения воспаления при условии её образования в достаточной концентрации в месте воспаления. Ряд *in vitro* исследований по способности гранулоцитов и агранулоцитов образовывать SPMs показал, что эти клетки не производят или производят лишь незначительное количество LXA4 и LXB4, в то время как образование 5S,15S-diHETE в этих клетках происходит постоянно и в достаточной концентрации. Несмотря на некоторые сомнения в отношении достаточности образования лейкоцитами такого небольшого количества LXA4 и LXB4 для разрешения воспаления, функциональной передачи сигналов их рецепторами, фармакологического воздействия, данные липидные медиаторы представляет интерес для разработки эффективной и безопасной противовоспалительной терапии. К настоящему времени опубликовано значительное количество работ, описывающих противовоспалительные и проразрешающие свойства LX.

Хроническое воспаление и обструкция дыхательных путей при БА могут быть результатом снижения уровня LX, которые способны предотвращать развитие бронхоконстрикции и сдерживать чрезмерное воспаление, или результатом повышения уровня LX, что предполагает нарушение пути разрешения воспаления. Результаты проанализированных литературных источников демонстрируют наличие взаимосвязи между синтезом LX, механизмами развития БА и степенью её тяжести. Кроме того, имеются доказательства нарушения регуляции LOX как причины снижения продукции LX при тяжёлой БА. Представленные результаты исследований формируют новую стратегию нацеливания на естественные пути разрешения хронического воспалительного процесса.

Хроническое воспаление и обструкция дыхательных путей при БА могут быть результатом снижения уровня LX, которые способны предотвращать развитие бронхоконстрикции и сдерживать чрезмерное воспаление, или результатом повышения уровня LX, что предполагает нарушение пути разрешения воспаления. Результаты проанализированных литературных источников демонстрируют наличие взаимосвязи между синтезом LX, механизмами развития БА и степенью её тяжести. Кроме того, имеются доказательства нарушения регуляции LOX как причины снижения продукции LX при тяжёлой БА. Представленные результаты исследований формируют новую стратегию нацеливания на естественные пути разрешения хронического воспалительного процесса.

Финансирование

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

Конфликт интересов

Авторы данной статьи декларируют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Panigrahy D, Gilligan MM, Serhan CN, Kashfi K. Resolution of inflammation: An organizing principle in biology and medicine. *Pharm Ther.* 2021; 227: 107879. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107879
2. Park J, Langmead CJ, Riddy DM. New advances in targeting the resolution of inflammation: Implications for specialized pro-resolving mediator GPCR drug discovery. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2020; 3: 88-106. doi: 10.1021/acspsci.9b00075
3. Global Initiative for Asthma. (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention.* 2020. URL: <http://ginasthma.com> [date of access: 29.11.2023].

4. Xu X, Li J, Zhang Y, Zhang L. Arachidonic acid 15-lipoxygenase: Effects of its expression, metabolites, and genetic and epigenetic variations on airway inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021; 13(5): 684-696. doi: 10.4168/air.2021.13.5.684
5. Bayani A, Dunster JL, Crofts JJ, Nelson MR. Mechanisms and points of control in the spread of inflammation: A mathematical investigation. *Bull Math Biol.* 2020; 82(4): 45. doi: 10.1007/s11538-020-00709-y
6. Venter C, Meyer RW, Nwaru BI, Roduit C, Untersmayr E, Adel-Patient K, et al. EAAI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy.* 2019; 74(8): 1429-1444. doi: 10.1111/all.13764
7. Zhu Z, Camargo CA Jr, Hasegawa K. Metabolomics in the prevention and management of asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2019; 13(12): 1135-1138. doi: 10.1080/17476348.2019.1674650
8. Ni KD, Liu JY. The functions of cytochrome P450 omega-hydroxylases and the associated eicosanoids in inflammation-related diseases. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 716801. doi: 10.3389/fphar.2021.716801
9. Vishnupriya P, Aparna A, Viswanadha VP. Lipoxygenase (LOX) pathway: A promising target to combat cancer. *Curr Pharm Des.* 2021; 27(31): 3349-3369. doi: 10.2174/1381612826666210101153216
10. Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Antonyuk MV, Denisenko YK, Gvozdenko T. Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicina (Kaunas).* 2019; 18(55): 284. doi: 10.3390/medicina55060284
11. Margină D, Ungurianu A, Purdel C, Nițulescu GM, Tsoukalas D, Sarandi E, et al. Analysis of the intricate effects of polyunsaturated fatty acids and polyphenols on inflammatory pathways in health and disease. *Food Chem Toxicol.* 2020; 143: 111558. doi: 10.1016/j.fct.2020.111558
12. Julliard WA, Myo YPA, Perelas A, Jackson PD, Thatcher TH, Sime PJ. Specialized pro-resolving mediators as modulators of immune responses. *Semin Immunol.* 2022; 59: 101605. doi: 10.1016/j.smim.2022.101605
13. Cagnina RE, Duvall MG, Nijmeh J, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators in respiratory diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2022; 25(2): 67-74. doi: 10.1097/MCO.0000000000000805
14. Kahnt AS, Schebb NH, Steinhilber D. Formation of lipoxins and resolvins in human leukocytes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2023; 166: 106726. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2023.106726
15. Krishnamoorthy N, Abdulnour RE, Walker KH, Engstrom BD, Levy BD. Specialized proresolving mediators in innate and adaptive immune responses in airway diseases. *Physiol Rev.* 2018; 98(3): 1335-1370. doi: 10.1152/physrev.00026.2017
16. Serhan CN. The resolution of inflammation: The devil in the flask and in the details. *FASEB J.* 2011; 25(5): 1441-1448. doi: 10.1096/fj.11-0502ufm
17. Jordan PM, Werz O. Specialized pro-resolving mediators: Biosynthesis and biological role in bacterial infections. *FEBS J.* 2022; 289(14): 4212-4227. doi: 10.1111/febs.16266
18. Powell WS. Eicosanoid receptors as therapeutic targets for asthma. *Clin Sci (Lond).* 2021; 135(16): 1945-1980. doi: 10.1042/CS20190657
19. Serna MF, Mosquera Escudero M, García-Perdomo HA. Lipoxins and their relationship with inflammation-associated diseases. A systematic review. *Obes Res Clin Pract.* 2023; 17(4): 298-307. doi: 10.1016/j.orcp.2023.06.001
20. Maciuszek M, Cacace A, Brennan E, Godson C, Chapman TM. Recent advances in the design and development of formyl peptide receptor 2 (FPR2/ALX) agonists as pro-resolving agents with diverse therapeutic potential. *Eur J Med Chem.* 2021; 213: 113167. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113167
21. Ismael A, Zeeshan M, Hansen JH. Synthesis of aromatic lactone analogues of lipoxin A4. *BMC Res Notes.* 2022; 15(1): 30. doi: 10.1186/s13104-022-05917-4
22. De Gaetano M, Butler E, Gahan K, Zanetti A, Marai M, Chen J, et al. Asymmetric synthesis and biological evaluation of imidazole- and oxazole-containing synthetic lipoxin A₄ mimetics (sLXms). *Eur J Med Chem.* 2019; 162: 80-108. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.049
23. Rao Z, Caprioglio D, Gollowitzer A, Kretzer C, Imperio D, Collado JA, et al. Rotational constriction of curcuminoids impacts 5-lipoxygenase and mPGES-1 inhibition and evokes a lipid mediator class switch in macrophages. *Biochem Pharmacol.* 2022; 203: 115202. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115202
24. Werner M, Jordan PM, Romp E, Czupka A, Rao Z, Kretzer C, et al. Targeting biosynthetic networks of the proinflammatory and proresolving lipid metabolome. *FASEB J.* 2019; 33(5): 6140-6153. doi: 10.1096/fj.201802509R
25. Han YH, Lee K, Saha A, Han J, Choi H, Noh M, et al. Specialized proresolving mediators for therapeutic interventions targeting metabolic and inflammatory disorders. *Biomol Ther (Seoul).* 2021; 29(5): 455-464. doi: 10.4062/biomolther
26. Perretti M, Godson C. Formyl peptide receptor type 2 agonists to kick-start resolution pharmacology. *Br J Pharmacol.* 2020; 177(20): 4595-600. doi: 10.1111/bph.15212
27. Avilla MN, Malecki KMC, Hahn ME, Wilson RH, Bradfield CA. The Ah receptor: Adaptive metabolism, ligand diversity, and the xenokine model. *Chem Res Toxicol.* 2020; 33: 860-879. doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00476
28. Larigot L, Benoit L, Koual M, Tomkiewicz C, Barouki R, Coumoul X. Aryl hydrocarbon receptor and its diverse ligands and functions: An exposome receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2022; 62: 383-404. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-052220-115707
29. Bock KW. Aryl hydrocarbon receptor (AHR)-mediated inflammation and resolution: Non-genomic and genomic signaling. *Biochem Pharmacol.* 2020; 182: 114220. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114220
30. Samuelsson B. From studies of biochemical mechanism to novel biological mediators: Prostaglandin endoperoxides, thromboxanes, and leukotrienes. Nobel Lecture, 1982. *Biosci Rep.* 1983; 3(9): 791-813. doi: 10.1007/BF01133779
31. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971; 231(25): 232-235. doi: 10.1038/newbio231232a0
32. Houck JC. *Chemical messengers of the inflammatory process.* Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; 1979.
33. Weissmann G, Smolen JE, Korchak HM. Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *N Engl J Med.* 1980; 303(1): 27-34. doi: 10.1056/NEJM198007033030109
34. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, Schoen FJ. *Robbins pathologic basis of disease*; 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994.
35. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: Signals in resolution. *Nat Immunol.* 2001; 2(7): 612-619. doi: 10.1038/89759

36. Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin biosynthesis: An update and role in anti-inflammation and pro-resolution. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002; 68-69: 433-455. doi: 10.1016/s0090-6980(02)00047-3
37. Derada Troletti C, Enzmann G, Chiurchiù V, Kamermans A, Tietz SM, Norris PC, et al. Pro-resolving lipid mediator lipoxin A(4) attenuates neuro-inflammation by modulating T cell responses and modifies the spinal cord lipidome. *Cell Rep.* 2021; 35(9): 109201. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109201
38. Boff D, Oliveira VLS, Queiroz Junior CM, Galvão I, Batista NV, Gouwy M. Lipoxin A(4) impairs effective bacterial control and potentiates joint inflammation and damage caused by *Staphylococcus aureus* infection. *FASEB J.* 2020; 34(9): 11498-11510. doi: 10.1096/fj.201802830RR
39. Lecomte M, Laneville O, Ji C, DeWitt DL, Smith WL. Acetylation of human prostaglandin endoperoxide synthase-2 (cyclooxygenase-2) by aspirin. *J Biol Chem.* 1994; 269(18): 13207-13215.
40. Chiang N, Serhan CN. Specialized pro-resolving mediator network: An update on production and actions. *Essays Biochem.* 2020; 64: 443-462. doi: 10.1042/EBC20200018
41. Werz O. Introduction to the lipid mediators special issue. *Biochem Pharmacol.* 2023; 207: 115375. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115375
42. Schebb NH, Kühn H, Kahnt AS, Rund KM, O'Donnell VB, Flamand N, et al. Formation, signaling and occurrence of specialized pro-resolving lipid mediators – What is the evidence so far? *Front Pharmacol.* 2022; 13: 838782. doi: 10.3389/fphar.2022.838782
43. Birnbaum Y, Ye Y, Lin Y, Freeberg SY, Nishi SP, Martinez JD, et al. Augmentation of myocardial production of 15-epi-lipoxin-a4 by pioglitazone and atorvastatin in the rat. *Circulation.* 2006; 114(9): 929-935. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.629907
44. Planagumà A, Pfeffer MA, Rubin G, Croze R, Uddin M, Serhan CN, et al. Lovastatin decreases acute mucosal inflammation via 15-epi-lipoxin A4. *Mucosal Immunol.* 2010; 3(3): 270-279. doi: 10.1038/mi.2009.141
45. Biringer RG. The enzymology of human eicosanoid pathways: The lipoxygenase branches. *Mol Biol Rep.* 2020; 47(9): 7189-7207. doi: 10.1007/s11033-020-05698-8
46. Kulkarni JL, Nadler RG, Mirmira I. Regulation of tissue inflammation by 12-lipoxygenases. *Biomolecules.* 2021; 11(5): 717. doi: 10.3390/biom11050717
47. Romano M. Lipoxin and aspirin-triggered lipoxins. *Sci World J.* 2010; 10: 1048-1064. doi: 10.1100/tsw.2010.113
48. Claria J, Serhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92: 9475-9479. doi: 10.1073/pnas.92.21.9475
49. Green AR, Freedman C, Tena J, Tourdot BE, Liu B, Holinstat M, et al. 5S,15S-dihydroperoxyeicosatetraenoic acid (5,15-diHpETE) as a lipoxin intermediate: Reactivity and kinetics with human leukocyte 5-lipoxygenase, platelet 12-lipoxygenase, and reticulocyte 15-lipoxygenase-1. *Biochemistry.* 2018; 57(48): 6726-6734. doi: 10.1021/acs.biochem.8b00889
50. Mainka M, George S, Angioni C, Ebert R, Goebel T, Kamp-schulte N, et al. On the biosynthesis of specialized pro-resolving mediators in human neutrophils and the influence of cell integrity. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2022; 1867(3) :159093. doi: 10.1016/j.bbalip.2021.159093
51. Rådmark O. Formation of eicosanoids and other oxylipins in human macrophages. *Biochem Pharmacol.* 2022; 204: 115210. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115210
52. Dalli J, Serhan CN. Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: Microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators. *Blood.* 2012; 120(15): e60-e72. doi: 10.1182/blood-2012-04-423525
53. Tylek K, Trojan E, Leśkiewicz M, Regulska M, Bryniarska N, Curzytek K, et al. Time-dependent protective and pro-resolving effects of FPR2 agonists on lipopolysaccharide-exposed microglia cells involve inhibition of NF-κB and MAPKs pathways. *Cells.* 2021; 10(9): 2373. doi: 10.3390/cells10092373
54. Barnig C, Frossard N, Levy BD. Towards targeting resolution pathways of airway inflammation in asthma. *Pharmacol Ther.* 2018; 186: 98-113. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.004
55. Ho CF, Ismail NB, Koh JK, Gunaseelan S, Low YH, Ng YK, et al. 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): 1587-1598. doi: 10.1007/s11064-018-2573-0
56. Filep JG, Sekheri M, Kebir DE. Targeting formyl peptide receptors to facilitate the resolution of inflammation. *Eur J Pharmacol.* 2018; 833: 339-348. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.06.025
57. Chen T, Xiong M, Zong X, Ge Y, Zhang H, Wang M, et al. Structural basis of ligand binding modes at the human formyl peptide receptor 2. *Nat Commun.* 2020; 11(1): 1208. doi: 10.1038/s41467-020-15009-1
58. McArthur S, Juban G, Gobetti T, Desgeorges T, Theret M, Gondin J, et al. Annexin A1 drives macrophage skewing to accelerate muscle regeneration through AMPK activation. *J Clin Invest.* 2020; 130(3): 1156-1167. doi: 10.1172/JCI124635
59. Qin CX, Norling LV, Vecchio EA, Brennan EP, May LT, Wootten D, et al. Formylpeptide receptor 2: Nomenclature, structure, signalling and translational perspectives: IUPHAR review 35. *Br J Pharmacol.* 2022; 179(19): 4617-4639. doi: 10.1111/bph.15919
60. Merlin J, Park J, Vandekolk TH, Fabb SA, Allinne J, Summers RJ, et al. Multipathway *in vitro* pharmacological characterization of specialized proresolving G protein-coupled receptors. *Mol Pharmacol.* 2022; 101(4): 246-256. doi: 10.1124/molpharm.121.000422
61. Quintana FJ. Regulation of central nervous system autoimmunity by the aryl hydrocarbon receptor. *Semin Immunopathol.* 2013; 35: 627-635. doi: 10.1007/s00281-013-0397-1
62. Stockinger B, Di Meglio P, Gialitakis M, Duarte JH. The aryl hydrocarbon receptor: Multitasking in the immune system. *Annu Rev Immunol.* 2014; 32: 403-432. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120245
63. Tsai MJ, Hsu YL, Wang TN, Wu LY, Lien CT, Hung CH, et al. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) agonists increase airway epithelial matrix metalloproteinase activity. *J Mol Med (Berl).* 2014; 92(6): 615-628. doi: 10.1007/s00109-014-1121-x
64. Chiba T, Uchi H, Yasukawa F, Furue M. Role of the arylhydrocarbon receptor in lung disease. *Int Arch Allergy Immuno.* 2021; 1(155): 129-134. doi: 10.1159/000327499
65. Körner A, Zhou E, Müller C, Mohammed Y, Herceg S, Bracher F, et al. Inhibition of Δ24-dehydrocholesterol reductase activates pro-resolving lipid mediator biosynthesis and inflammation resolution. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116(41): 20623-20634. doi: 10.1073/pnas.1911992116

66. Corminboeuf O, Leroy X. FPR2/ALXR agonists and the resolution of inflammation. *J Med Chem.* 2015; 58(2): 537-559. doi: 10.1021/jm501051x
67. Godson C, Guiry P, Brennan E. Lipoxin mimetics and the resolution of inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2023; 63: 429-448. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-085407
68. Kong X, Wu SH, Zhang L, Chen XQ. Pilot application of lipoxin A4 analog and lipoxin A4 receptor agonist in asthmatic children with acute episodes. *Exp Ther Med.* 2017; 14(3): 2284-2290. doi: 10.3892/etm.2017.4787
69. 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: 163-173. doi: 10.1016/j.bcp.2019.04.030
70. Wang H, Do DC, Liu J, Wang B, Qu J, Ke X, et al. Functional role of kynurenine and aryl hydrocarbon receptor axis in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(2): 586-600.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.013
71. Weng CM, Wang CH, Lee MJ, He JR, Huang HY, Chao MW, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation by diesel exhaust particles mediates epithelium-derived cytokines expression in severe allergic asthma. *Allergy.* 2018; 73(11): 2192-2204. doi: 10.1111/all.13462
72. Wang E, Liu X, Tu W, Do DC, Yu H, Yang L, et al. Benzo(a) pyrene facilitates dermatophagoides group 1 (Der f 1)-induced epithelial cytokine release through aryl hydrocarbon receptor in asthma. *Allergy.* 2019; 74(9): 1675-1690. doi: 10.1111/all.13784
73. Shivanna B, Chu C, Welty SE, Jiang W, Wang L, Couroucli XI, et al. Omeprazole attenuates hyperoxic injury in H441 cells via the aryl hydrocarbon receptor. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51(10): 1910-1917. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.08.013
74. Shivanna B, Chu C, Moorthy B. The aryl hydrocarbon receptor (AHR): A novel therapeutic target for pulmonary diseases? *Int J Mol Sci.* 2022; 23(3): 1516. doi: 10.3390/ijms23031516
75. Yagoubi A, Laid Y, Smati L, Nafissa Benhalla K, Benhassine F. Does omeprazole improve asthma-control in poorly-controlled asthmatic children with gastro-esophageal reflux. *J Asthma.* 2022; 59(6): 1169-1176. doi: 10.1080/02770903.2021.1917606
76. Wang WT, Li CY, Chang YT, Bai YM, Tsai SJ, Chen TJ, et al. Proton-pump inhibitors are associated with an increased risk of asthma: A nationwide nested case-control study. *Allergy Asthma Proc.* 2023; 44(5): 345-353. doi: 10.2500/aap.2023.44.230035
77. Safe S, Jin UH, Park H, Chapkin RS, Jayaraman A. Aryl hydrocarbon receptor (AHR) ligands as selective AHR modulators (SAhRMs). *Int J Mol Sci.* 2020; 21(18): 6654. doi: 10.3390/ijms21186654
78. Levy BD, Bonnans C, Silverman ES, Palmer LJ, Marigowda G, Israel E, et al. Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172(7): 824-830. doi: 10.1164/rccm.200410-1413OC
79. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet.* 2002; 360: 1313-1322. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11312-2
80. Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, et al. Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A(4) are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41(12): 1711-1718. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03839.x

Сведения об авторах

Кытикова Оксана Юрьевна – доктор медицинских наук, 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>

Коваленко Иван Сергеевич – аспирант лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: dr.kovalenko.is@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7404-7501>

Information about the authors

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

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

Ivan S. Kovalenko – Postgraduate at the Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, e-mail: dr.kovalenko.is@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7404-7501>