

Эйкозаноиды и воспаление

Каратеев А.Е.¹, Алейникова Т.Л.²

¹ФБГНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Воспаление является важнейшим элементом патогенеза основных заболеваний человека. Это определяет принципиальное значение противовоспалительной терапии в современной концепции целенаправленного патогенетического лечения. Рациональный выбор противовоспалительных средств и разработка новых, перспективных препаратов немислимы без четких знаний особенностей развития воспалительной реакции. Ключевую роль в процессе воспаления играют метаболиты полиненасыщенных жирных кислот — эйкозаноиды. Эти субстанции оказывают разнообразные и часто антагонистические биологические эффекты, что определяется их химической природой и особенностями рецепторов, с которыми они взаимодействуют. Одни из них (простагландины, лейкотриены, эоксины и гепоксилы) являются мощными медиаторами воспаления и боли, другие (липоксыны, производные эпоксиэйкозатриеновой кислоты, резолвины, протектины, марезин и эндоканнабиноиды) оказывают противовоспалительное и цитопроTECTивное действие, способствуя разрешению воспалительной реакции.

В настоящем обзоре рассмотрены основные классы эйкозаноидов, их метаболизм, эффекты и клиническое значение, а также возможности фармакологического вмешательства в их синтез или взаимодействие с рецепторами.

Ключевые слова: воспаление; эйкозаноиды; циклооксигеназа 2; липооксигеназа 5; микросомальная ПГЕ₂-синтетаза; простагландины; лейкотриены; эоксины; гепоксилы; липоксыны; эпоксиэйкозатриеновая кислота; резолвины; протектины; марезин; эндоканнабиноиды; нестероидные противовоспалительные препараты; оксикамы.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Алейникова ТЛ. Эйкозаноиды и воспаление. Современная ревматология. 2016;10(4):73–86.

Eicosanoids and inflammation

Karateev A.E.¹, Aleinikova T.L.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Inflammation is the most important element in the pathogenesis of major human diseases. It determines the fundamental value of anti-inflammatory therapy in the modern concept of targeted pathogenetic treatment. The rational choice of anti-inflammatory drugs and the design of new promising agents are inconceivable without clear knowledge of the characteristics of development of an inflammatory response. Eicosanoids, the metabolites of polyunsaturated fatty acids, play a key role in the process of inflammation. These substances have diverse and frequently antagonistic biological effects, which is determined by their chemical structure and specific features of receptors with which they interact. Some of them (prostaglandins, leukotrienes, auxins, and hepoxilins) are potential mediators of inflammation and pain; others (lipoxins, epoxyeicosatrienoic acid derivatives, resolvins, protectins, maresins, and endocannabinoids) have anti-inflammatory and cytoprotective activities, contributing to the resolution of the inflammatory response.

This review describes considers the main classes of eicosanoids, their metabolism, effects, and clinical significance, as well as the possibilities of pharmacological interventions in their synthesis or interaction with receptors.

Keywords: inflammation; eicosanoids; cyclooxygenase 2; 5-lipoxygenase; microsomal PGE₂-synthase; prostaglandins; leukotrienes; auxins; hepoxilins; lipoxins; epoxyeicosatrienoic acid; resolvins; protectins; maresin; endocannabinoids; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; oxicams.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Aleinikova TL. Eicosanoids and inflammation. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):73–86.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-73-86>

Главный принцип современной терапии — целенаправленный патогенетический подход, в соответствии с которым основной целью лекарственного или немедикаментозного воздействия становятся ключевые элементы развития болезни.

Одной из наиболее перспективных «мишеней» фармакотерапии представляется воспаление. Это связано с тем, что воспалительный процесс лежит в основе патогенеза практически всех болезней и патологических состояний [1, 2]. Очевидно, что локальное и системное воспа-

ление определяет развитие «воспалительной» патологии, связанной с инфекционной или аутоиммунной агрессией, оно сопровождает любые травмы и ранения, играет принципиальную роль в прогрессировании злокачественных новообразований [3–5]. Не вызывает сомнения и важнейшее значение воспалительной реакции в развитии таких болезней, как остеоартрит (ОА), атеросклероз и нейродегенеративные заболевания, которые ранее рассматривались как «дегенеративные» или «обменные» [6–8].

Воспаление представляет собой сложный, многофакторный адаптивный процесс, возникающий при нарушении целостности биологических структур. Это защитный механизм, направленный на удаление внешних травмирующих факторов — микроорганизмов, органического или неорганического материала, проникающих в ткани в момент их повреждения. Кроме того, воспалительная реакция выполняет работу по «очистке» поврежденной области от органического «мусора», собственных разрушенных клеток и деградировавшего межклеточного матрикса (МКМ), обеспечивая «чистый фон» для последующего восстановления за счет дифференцировки специализированных клеток или (при серьезной травме) замещения дефекта рубцовой тканью. Боль — самое неприятное проявление местной воспалительной реакции — также имеет важное приспособительное значение. Возникающая под влиянием провоспалительных медиаторов периферическая и центральная сенситизация ноцицептивной системы способствует сохранению болевых ощущений в течение длительного времени, поддерживая тем самым функциональную иммобилизацию поврежденной части тела, что необходимо для эффективного течения восстановительных процессов [3, 9, 10].

Однако лишь острая воспалительная реакция может рассматриваться как позитивное, хотя и весьма неприятное, биологическое явление, необходимое для выздоровления макроорганизма. Это, разумеется, не означает, что с острым воспалением не нужно бороться — ведь именно его проявления вызывают наиболее тягостные симптомы, сопровождающие острое заболевание или травму. Другое дело, когда речь идет о хроническом воспалении, которое становится главной причиной развития или важным элементом прогрессирования основного патологического процесса. Причины хронизации и особенности течения воспаления определяются природой болезни. Это может быть связано с персистирующим повреждением ткани (например, вследствие хронической инфекции), наличием стойких биомеханических нарушений, аутоиммунным процессом или дефектом регуляции самой воспалительной реакции, препятствующими ее затуханию. И в любом случае, если этиотропное лечение невозможно, главным направлением терапевтического воздействия становится воспаление [2, 11, 12].

Как отмечено выше, современное лечение стремится к целенаправленному воздействию на основные звенья патологического процесса; это положение особенно верно в отношении противовоспалительной терапии. Разумеется, эффективное подавление воспалительной реакции возможно лишь при четком представлении о закономерностях его развития и прогрессирования.

Воспаление, независимо от этиологии, развивается в соответствии с общими патофизиологическими закономерностями. Пусковым моментом здесь является нарушение целостности мембраны клеток, приводящее к выходу в межклеточное пространство специфических веществ, в нормальных условиях находящихся исключительно или преимущественно интрацеллюлярно. Это так называемый DAMP (damage associated molecular pattern), играющий роль биохимического «сигнала тревоги»; к DAMP относятся ряд протеинов, ДНК и РНК, АТФ, продукты пуринового обмена и др. Аналогичную функцию выполняют продукты распада макромолекул МКМ — коллагеновых и эластиновых волокон, гликопротеинового комплекса [9, 10, 13]. DAMP

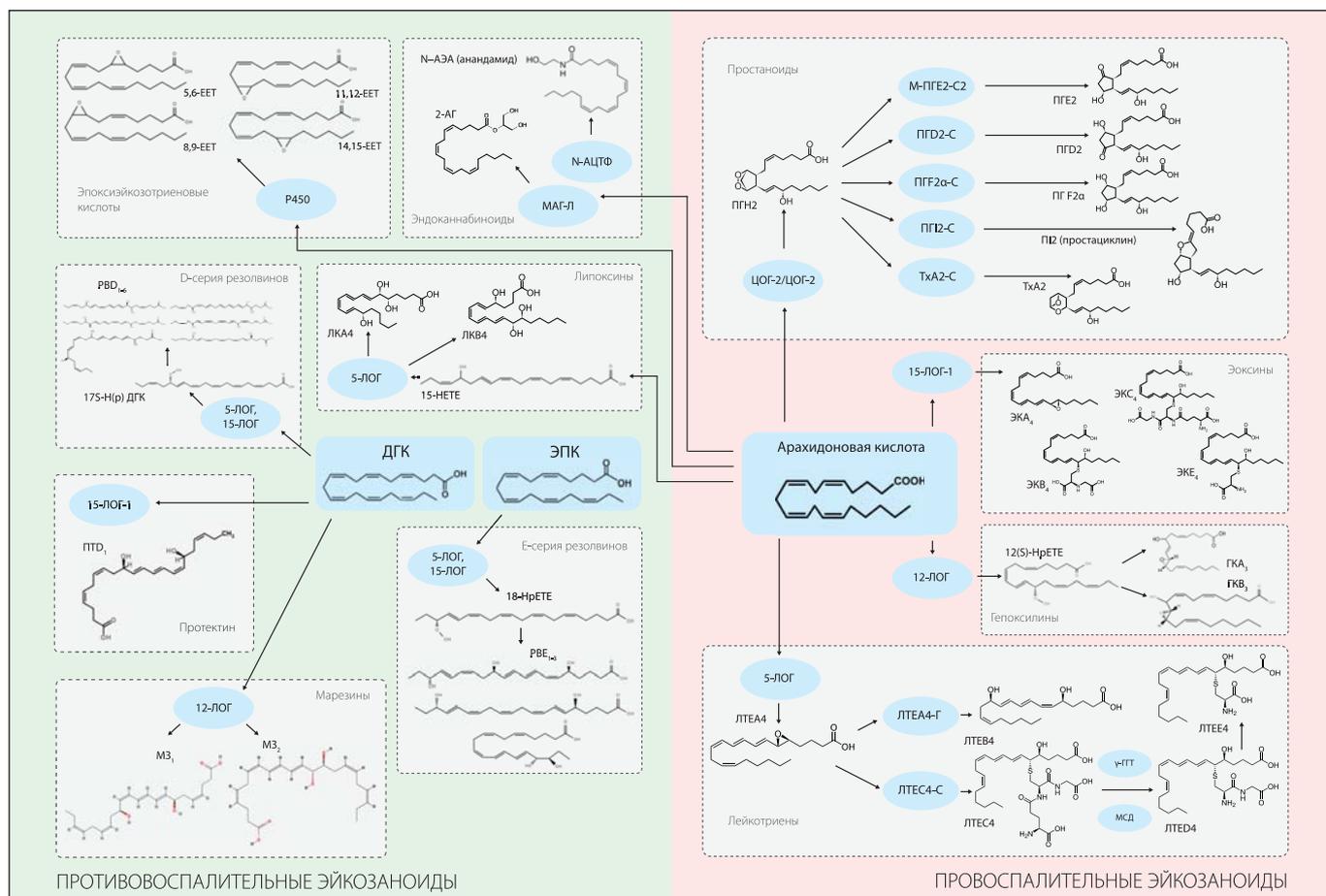
взаимодействует со специфическими рецепторами на поверхности (toll-подобные рецепторы, TLR) и в фагосомах (Nod-подобные рецепторы, NLR) клеток макрофагального ряда, выполняющих функцию резидентного контроля иммунологической и структурной стабильности ткани [9, 10, 14]. Возбуждение TLR и NLR в свою очередь запускает синтез провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) 1 β и 6, фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерферона (ИФН) γ , фактора хемотаксиса моноцитов (CCL2) и многих других биологических субстанций, которые привлекают в область тканевого повреждения и активируют широкий спектр клеток воспалительного ответа. Так разворачивается каскад воспалительной реакции, который в зависимости от тяжести повреждения переходит на системный уровень с вовлечением гуморальных факторов плазмы (система комплемента, кининовая система), изменением общего метаболизма, реакцией эндокринной, сердечно-сосудистой систем и ЦНС [9, 10].

Регуляция острого воспаления как циклического процесса осуществляется по классическому принципу отрицательной обратной связи. Параллельно с синтезом провоспалительных субстанций происходит образование таких молекул, как ИЛ10, резолвины (РВ), протектины (ПТ), марезины (МЗ) и другие, подавляющих активность и вызывающих апоптоз клеток «воспалительного ответа». К процессу контроля воспалительной реакции подключаются естественные противовоспалительные системы — происходит усиление синтеза кортизола, эндоканбиноидов, эндорфинов. Наблюдается дифференцировка Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+Treg) и особой популяции «альтернативных» макрофагов (M₂), блокирующих и разрушающих клетки «воспалительного ответа», а также стимулирующих репаративные процессы, в частности неоангиогенез и фиброз. При благоприятном течении заболевания или травмы, на фоне элиминации повреждающих факторов, разрушенных клеток и деградировавшего МКМ концентрация DAMP быстро падает, ИЛ и другие противовоспалительные субстанции метаболизируются, а клетки воспалительного ответа, при отсутствии дополнительной цитокиновой стимуляции, теряют активность и гибнут («цитокиновая депривация»). Локальная противовоспалительная клеточная и гуморальная активность начинает преобладать, ткань восстанавливается или замещается рубцом, что приводит к постепенному разрешению воспалительной реакции [12, 15–17].

В регуляции естественного течения воспалительной реакции участвуют молекулы различной биохимической природы. Одну из центральных позиций здесь занимают метаболиты полиненасыщенных жирных кислот (ПЖК) — *эйкозаноиды*.

Природа и биологические эффекты различных типов эйкозаноидов

Эйкозаноиды — производные омега-3- или омега-6-ПЖК, в основе которых находится 20-членная углеродная цепь (отсюда их название «eicos», что по-древнегречески означает «двадцать») арахидоновой (АК), эйкозопентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот [18, 19] (см. рисунок). Естественным источником ПЖК является пища, содержащая незаменимые жирные кислоты, однако при тканевом повреждении и воспалительной реакции они образуются из фосфолипидов клеточной мембраны. Так, синтез АК осуществляется благодаря «работе» нескольких раз-



Противо- и провоспалительные эйкозаноиды. Объяснения в тексте

новидностей цитоплазматического фермента фосфолипазы А₂ (ФЛА₂), который в свою очередь активируется провоспалительными сигнальными путями (в частности, при участии митоген-ассоциированной протеинкиназы, МАПК) посредством фосфорилирования и повышения концентрации внутриклеточного кальция [20, 21]. ПЖК, как и их метаболиты, за счет высокой липотропности легко проникают через фосфолипидные мембраны клеток и становятся субстратом для синтеза широкого спектра биологически активных субстанций, вызывающих разнообразные, нередко противоположные, локальные и системные эффекты. При этом действует четкое правило «разделения потоков» (компарментализация): образование молекул, участвующих в патологических и физиологических процессах, а также оказывающих противоположное действие, происходит в различных клетках или в различных участках клеток [22, 23].

Наиболее известна так называемая классическая разновидность эйкозаноидов, которые образуются благодаря активности ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2, липооксигеназы (ЛОГ) 5 и 15. К ним относятся семейства простаноидов, лейкотриенов (ЛТЕ) и эоксинов.

Простаноиды

Простаноиды – производные АК, активно синтезируются многими клетками различных органов и тканей организма. Их семейство включает в себя простагландины – ПГ (ПГЕ₂, ПГФ_{2α}, ПГД₂, 15d-ПГJ₂), а также простаглицлин (ПГІ₂)

и тромбосан А₂ (ТКА₂). Появление этих молекул определяется «работой» связанных с клеточной мембраной ферментов ЦОГ1 и ЦОГ2 (циклооксигеназа, простаглицлин-эндопероксид-синтетаза), которые катализируют окисление АК до неустойчивого ПГG₂, а затем восстанавливают его до ПГН₂ – предшественника всех вышеназванных ПГ, простаглицлина и тромбосана. Эти субстанции образуются внутриклеточно под влиянием собственных микросомальных ферментов, таких как ПГЕ₂-синтетаза, простаглицлин и тромбосан-синтетаза [21, 24, 25].

Как известно, ЦОГ представлена в виде двух изоформ – ЦОГ1 и ЦОГ2. Первая является конституциональной, постоянно присутствует в тканях: она ответственна за относительно медленный, но постоянный синтез простаноидов, выступающих в роли короткоживущих «тканевых гормонов», регулирующих многие физиологические функции организма. Синтезированные простаноиды покидают клетку путем свободной диффузии или при участии специального транспортера – белка из семейства MRP₄ (multidrug resistance protein) или AVCC₄ (ATP-binding cassette sub-family C). Биологические эффекты различных простаноидов определяются конкретным типом рецепторов, расположенных на поверхности клеток-мишеней, с которыми они взаимодействуют. Рецепторы простаноидов относятся к семейству трансмембранных структур, связанных с G-белком (GPCR), внутриклеточный сигнальный путь которых реализуется через систему циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) или фосфатидилхо-

лина. Для ПГЕ₂, например, существует четыре рецептора данного вида (EP₁₋₄) [26–28]. Так, взаимодействие ПГЕ₂ с EP₃, расположенным на поверхности эпителиальных клеток желудка, приводит к усилению выработки слизи и бикарбоната, а с этим же рецептором, локализованным на париетальных клетках желудка, — к снижению выработки соляной кислоты. Этот эффект в целом определяет гастропротективное действие ПГЕ₂, предупреждающее пептическое повреждение слизистой оболочки [29]. В почках взаимодействие ПГЕ₂ и соответствующего рецептора EP₂ вызывает вазодилатацию, что является важным элементом контроля почечного кровотока, процессов клубочковой фильтрации и системного артериального давления [21, 24, 25].

Принципиальное значение для поддержания гомеостаза свертывающей системы крови имеет равновесие синтеза двух других простаноидов — ТКА₂ и простаглицина. Эти вещества оказывают противоположные эффекты: взаимодействуя с собственными рецепторами на поверхности тромбоцитов, первый из них вызывает их агрегацию, второй же, наоборот, предотвращает этот процесс [30–32].

ЦОГ₂ является индуцируемым ферментом — ее появление на клеточной мембране происходит под влиянием механической травмы клетки или провоспалительных стимулов (ведущую роль здесь играют ФНО α , ИФН γ , ИЛ1 и 6). Это происходит достаточно быстро: экспрессия м-РНК ЦОГ наблюдается уже через 1–2 ч после активации провоспалительных сигнальных путей. И хотя ЦОГ₂ и ЦОГ₁ очень похожи (первая несколько крупнее, 72 кДа против 70 кДа), их синтез кодируется различными генами. ЦОГ₂ обеспечивает появление большого количества субстрата для образования ПГЕ₂ и других простаноидов, принимающих самое активное участие в развитии и прогрессировании воспалительной реакции [27, 28]. Интересно, что провоспалительные и конституциональные простаиноиды полностью сходны по своей структуре, но образование конкретных молекул в различных обстоятельствах происходит под влиянием разных синтетаз. Поэтому при активации клеток «воспалительного ответа» параллельно с экспрессией ЦОГ₂ происходит и экспрессия белков цитозольной синтетазы и микросомальной ПГЕ₂-синтетазы 2 (ц-ПГЕ₂:С и м-ПГЕ₂:С), необходимых для появления этого простаиноида в области воспаления [33]. Важно отметить, что эти изоформы простагландин-синтетаз структурно отличаются от микросомальной ПГЕ₂-синтетазы 1 (м-ПГЕ₂:С₁), отвечающей за конституциональный синтез ПГЕ₂. Аналогичная ситуация отмечается и в отношении других простаиноидов, участвующих в регуляции воспалительной реакции: ПГF_{2 α} , ПГD₂, 15d-ПГJ₂ и ПГI₂ [24, 25, 28].

Одновременно появляются рецепторы, взаимодействие с которыми обеспечивает развитие биологических эффектов простаиноидов. Так, для ПГЕ₂ это рецепторы EP₂ и EP₄, активация которых вызывает гипертермию и гипералгезию и которые играют важную роль в «подключении» внутриклеточных провоспалительных сигнальных путей, а также в активации макрофагов и нейтрофилов. Последний, очень важный эффект, связан с деполяризацией мембраны нейронов ноцицептивной системы (на уровне как периферических болевых рецепторов, так и клеток спинного мозга) путем открытия Ca²⁺- и потенциал-зависимых мембранных каналов, в частности неселективных катионных каналов рецептора TRPV1 (transient receptor potential vanilloid), известного так-

же как капсаициновый, или ванилоидный рецептор, и рецептора TRPA1 (transient receptor potential A) [21, 24, 34].

Действие ПГD₂, который в основном вырабатывается тучными клетками, реализуется через два рецептора: DP₁ и DP₂, причем последний известен также как CRTh₂ (рецептор хемиаттрактант для Т-хелперов, Th₂). Повышение концентрации ПГD₂ в области воспаления способствует вазодилатации, увеличению проницаемости сосудов, а также привлечению и активации эозинофилов, базофилов и Т-лимфоцитов [21, 35, 36].

Для ПГF_{2 α} имеется рецептор, представленный в двух изоформах: FP_A и FP_B. В основном этот ПГ участвует в регуляции репродуктивной функции и активно вырабатывается как «тканевый гормон» эндотелием матки, регулируя ее тонус и стимулируя сокращение. Кроме того, ПГF_{2 α} отвечает за сокращение гладких мышц и других органов, в том числе бронхов (вызывая бронхоспазм) и сфинктеров желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [37, 38].

ТКА₂ — один из наиболее значимых участников воспалительного процесса. Локальный тромбоз, возникающий вследствие активации тканевого тромбопластина, сопровождается агрегацией тромбоцитов и усилением синтеза ТКА₂, который привлекает и активирует новые кровяные пластинки. Тромбоциты — один из основных источников факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор (PDGF), трансформирующий фактор (TGF β), сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и др. Вызванные ТКА₂ прокоагулянтные сдвиги, таким образом, способствуют процессам неоангиогенеза и фиброза, которые являются типичным проявлением хронического воспаления [30, 31].

ПГI₂ является мощным фактором, препятствующим агрегации тромбоцитов, выступая в роли биологического антагониста ТКА₂. Этот эффект особенно важен при массивном повреждении ткани, когда ЦОГ₂-ассоциированный синтез простаглицина становится противовесом локальным и системным прокоагулянтным сдвигам. Аналогичная ситуация наблюдается при формировании атеросклеротической бляшки, когда индуцированный провоспалительными стимулами синтез ПГI₂ выполняет защитную функцию, препятствуя развитию тромбоза. Действие простаглицина опосредовано рецептором IP, который широко представлен на тромбоцитах, гладких мышечных клетках и эндотелии. Помимо влияния на тромбообразование, ПГI₂ вызывает вазодилатацию и повышение проницаемости сосудов, что имеет большое значение для формирования воспалительного отека [21, 24, 32].

ПГ — не только эффекторы воспалительной реакции, но и мощные регуляторы ее развития. ПГЕ₂, ПГF_{2 α} и ПГI₂, вступая в контакт со своими рецепторами (EP₂, EP₄, FP, IP) на поверхности клеток воспалительного ответа, вызывают стимуляцию экспрессии м-РНК ФЛА₂, ЦОГ₂ и м-ПГЕ₂:С путем повышения концентрации цАМФ и активации сигнального пути МАПК. Данный процесс очень важен для поддержания высокой концентрации простаиноидов в области воспалительной реакции, поскольку эти молекулы неустойчивы и быстро метаболизируются в цитоплазме клеток до неактивных продуктов. Аутокринная стимуляция синтеза простаиноидов (при этом основным стимулом являются они сами) становится заметной через 12–24 ч после первичного повреждения и сопровождает развитие «второй волны» воспаления [21, 24, 28].

Простаноиды играют важную роль и в ходе *торможения* воспалительной реакции. И здесь особый интерес вызывает дериват ПГD₂ – 15d-ПГJ₂, – обладающий способностью блокировать внутриклеточные сигнальные пути. Этот эффект реализуется после взаимодействия с рецептором активации пролифератора пероксисом – PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor) – или независимым от этого рецептора путем, если концентрация 15d-ПГJ₂ существенно выше. При этом подавляется активация ядерного фактора NF- κ B, p38 MAPK, I κ B киназы β и других молекул, «включающих» синтез провоспалительных цитокинов и медиаторов. Кроме того, 15d-ПГJ₂ снижает образование активных форм кислорода (ROS) и повышает концентрацию глутатиона – важнейшего участника антиоксидантной защиты клеток [21, 24, 39].

Лейкотриены

Еще одно семейство классических эйкозаноидов – лейкотриены (LTE). Это производные АК, образование которых зависит от активности 5-ЛОГ. Данный фермент, как и ЦОГ2, является индуцируемым, экспрессия его белков происходит при активации провоспалительных сигнальных путей на фоне повышения внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺ [40, 41].

5-ЛОГ обнаруживается во многих клетках «воспалительного ответа» – макрофагах, нейтрофилах, тучных клетках, базофилах и эозинофилах. Основным субстратом для 5-ЛОГ становится АК, которую доставляет специальный белок-транспортер FLAP (5-ЛОГ-активирующий протеин). Первым метаболитом 5-ЛОГ является неустойчивое соединение 5-гидропероксиэйкозатетраеноиновая кислота (5-HpETE), которая затем превращается в биологически активную молекулу – 5-гидроксиэйкозатетраеноиновую кислоту (5-HEETE), обладающую собственным провоспалительным потенциалом и дающую начало LTE (LTEV₄, LTEC₄, LTED₄, и LTEE₄) [40, 41].

5-ЛОГ принимает участие и в образовании липоксинов (ЛК), а также в метаболизме других ПЖК (ЭПК и ДГК), формируя совершенно иную генерацию эйкозаноидов, таких как РВ, биологические эффекты которых в процессе развития воспаления противоположны эффектам простааноидов и LTE (см. ниже).

LTE хорошо известны как участники развития аллергических реакций и «провокаторы» бронхоспазма при бронхиальной астме. Недаром до четкой биохимической идентификации (LTE открыты в 1979 г. шведским ученым В. Samuelsson) эти соединения носили название «медленно действующая субстанция анафилаксии» [41]. Именно усиление синтеза LTE лежит в основе бронхоспастических реакций, связанных с приемом аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), блокирующих ЦОГ1 и тем самым «сметающих» синтез эйкозаноидов в сторону 5-ЛОГ (за счет увеличения количества субстрата для последней). Однако LTE также выступают в роли мощного хемоаттрактанта, привлекающего в область воспаления и активирующего моноциты, нейтрофилы и эозинофилы [21, 24, 40, 41].

Образование семейства LTE проходит несколько этапов. Первым появляется неустойчивый LTEA₄, который после гидролиза превращается в LTEV₄. Другой основной LTE – C₄ – синтезируется с помощью фермента

LTEC₄-синтетазы. Метаболизм LTEC₄, который происходит при участии фермента γ -глутаматтранспептидазы (γ -ГТП), приводит к появлению LTED₄, который в свою очередь под действием дипептидазы превращается в LTEE₄ [21, 24, 40, 41].

Взаимозависимые LTEC₄, LTED₄ и LTEE₄ – ведущие участники аллергических реакций; взаимодействуя с соответствующими рецепторами (cysLT₁ и cysLT₂) на поверхности эндотелиальных и гладкомышечных клеток, они способствуют повышению проницаемости сосудов, экссудации плазмы и спазму гладких мышц, что, как уже было отмечено, особенно значимо для развития приступа бронхиальной астмы. Их эффект близок к действию гистамина и брадикинина, однако концентрация LTE, которая необходима для развития типичных проявлений аллергической реакции, в сотни раз меньше [42–44].

LTVE₄ имеет несколько иную химическую структуру (в ней отсутствует аминокислота цистеин) и играет особую роль в формировании воспалительного каскада. Этот LTE, для которого выделено несколько рецепторов (собственные VLT₁, VLT₂ и PPAR α), привлекает и активирует нейтрофилы, моноциты и лимфоциты, способствуя синтезу цитокинов и антител. Аналогичный эффект оказывает биохимический «родственник» LTEV₄, который является производным ЭПК [21, 42–44].

Эоксины

Этот класс эйкозаноидов выделен сравнительно недавно и очень близок по структуре и функции к LTE. Они синтезируются в тучных клетках, базофилах и эозинофилах из АК и своим появлением, как и LTE, обязаны ЛОГ, но другого типа – 15-ЛОГ₁. Синтез этих соединений происходит с образованием 15-HpETE и 15-HEETE и появлением нестабильного эоксина A₄ (ЭКА₄). Последний в отличие от LTEA₄ дает лишь одну «ветвь» цистеин-содержащих соединений: ЭКС₄, ЭKD₄ и ЭKE₄ [45, 46].

Биологические эффекты эоксинов связаны с развитием аллергии: они вызывают повышение проницаемости сосудов и экссудацию плазмы, что приводит к появлению местного отека тканей. Кроме того, эоксины играют важную роль в развитии ряда злокачественных новообразований, в частности, они активно синтезируются клетками лимфомы Ходжкина, аденокарциномы кишки и рака предстательной железы [21, 24, 47].

Гепоксилины

Гепоксилины (ГК) – еще одно семейство эйкозаноидов, представляющих собой мощные провоспалительные медиаторы. Их образование происходит из АК с помощью индуцируемого фермента 12-ЛОГ по известному для метаболизма LTE и эоксинов пути: сначала ПЖК окисляется до неустойчивой молекулы 12(S)-HpETE, которая затем преобразуется в ГКА₃ и ГKB₃. В этом процессе также может принимать участие и другой тип ЛОГ – определяемая в эпидермальных клетках ЛОГЕ₃. Еще одной разновидностью этого семейства эйкозаноидов являются ГКА₄ и ГKB₄, субстратом для образования которых выступает ЭПК. Известны также ГК-подобные молекулы, которые являются дериватами ДГК [48–50].

ГК принимают активное участие в развитии воспалительной реакции, вызывая миграцию нейтрофилов, повышая проницаемость капилляров и способствуя экссудации

плазмы. В частности, известна значительная роль ГКА₃ и ГKB₃ в развитии кожного воспаления при псориазе [28–50].

Важным биологическим эффектом ГК является влияние на развитие гипералгезии и аллодинии, опосредованное взаимодействием с катионными каналами ноцицепторов — TRPV1 и TRPA1. Кроме того, ГК могут снижать системное артериальное давление, оказывать антиагрегантное действие, блокируя рецепторы TKA₂, усиливать образование ROS и способствовать выработке эндогенного инсулина [21, 49, 50].

Эпоксидкозатриеновые кислоты

Далеко не все эйкозаноиды являются медиаторами воспаления, способствующими прогрессированию патологических процессов. Напротив, несколько типов этих соединений являются регуляторами воспалительной реакции — они подавляют синтез цитокинов, активность клеток макрофагального и лейкоцитарного ряда и выступают антагонистами провоспалительных ПГ и ЛТЕ. К таким положительным «персонажам» можно смело отнести эпоксидкозатриеновые кислоты (EETs) — метаболиты АК, образование которых происходит при участии цитохрома P450. Это суперсемейство ферментов, обеспечивающих энергозависимое (с участием никотинамидадениндинуклеотидфосфата, НАДНФ) окисление широкого спектра биологических субстанций, включая ксенобиотики. Метаболизм АК происходит под воздействием нескольких цитохром P450 эпоксигеназ: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2 и CYP2S1. Система цитохрома P450 является конституциональной, постоянно «работающей» в живых клетках, а ее метаболическая активность регулируется, прежде всего, количеством поступающего субстрата. Повреждение клеток и активация провоспалительных сигнальных путей приводят к экспрессии ФЛА₂, а следовательно, к быстрому накоплению ее метаболита — АК, которая «расходится» по различным биохимическим путям, в том числе превращаясь в EETs [51, 52].

EETs — типичные короткоживущие тканевые гормоны, регулирующие многие важные функции организма. Они оказывают сосудорасширяющее (на уровне артериол) и дезагрегационное действие, улучшая микроциркуляцию и способствуя восстановлению тканей после ишемического повреждения (в частности, после инфаркта миокарда и ишемического инсульта). EETs снижают системное артериальное давление и усиливают диурез за счет торможения канальцевой реабсорбции натрия и воды в почках, способствуют клеточной пролиферации, оказывают эндокринное действие (в частности, уменьшая выделение инсулина, глюкагона и соматостатина) и др. [53–55].

Большое значение имеет регулирующее влияние EETs на развитие воспалительной реакции. После взаимодействия с рецепторами PPAR α и PPAR γ эти субстанции реализуют четкий противовоспалительный эффект. EETs подавляют экспрессию эндотелиальных молекул адгезии, таких как VCAM1, ICAM1 и E-селектин, снижают активность ЦОГ2 и синтез ПГЕ₂, препятствуют хемотаксису моноцитов и замедляют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [21, 51, 52].

Липоксины

Липоксины (ЛК) относятся к особому классу специализированных субстанций, индуцирующих разрешение воспалительной реакции. Как и многие другие эйкозаноиды,

они образуются из АК. Основным предшественником этих веществ является 15-НЕТЕ, которая в свою очередь подвергается окислению с помощью 5-ЛОГ. По сути, ЛК являются ответвлением от семейства ЛТЕ. Так, в тромбоцитах они могут появляться путем преобразования неустойчивого предшественника всех ЛТЕ — ЛТЕА₄ — при помощи фермента 12-ЛОГ. В настоящее время хорошо изучены два представителя семейства ЛК — ЛКА₄ и ЛKB₄, биологические эффекты которых реализуются через специальный рецептор ALX [56, 57].

Как отмечено выше, ЛК подавляют воспалительную реакцию. Их действие приводит к замедлению хемотаксиса и миграции в область воспаления макрофагов и нейтрофилов, блокаде синтеза ROS, а также прерыванию провоспалительных сигнальных путей, в частности активации NF- κ B. Это вызывает снижение синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ИФН γ , ИЛ1 и ИЛ6. ЛК выступают прямыми антагонистами ЛТЕ, блокируя их рецептор CysLT₁. ЛК принимают активное участие в работе M₂, которые фагоцитируют «отработанные» клетки воспалительного ответа, стимулируя их апоптоз [21, 24, 56, 57].

Известна «искусственная» разновидность ЛК — эпипроксины (эпи-ЛК), которые появляются на фоне приема аспирина. Этот препарат необратимо связывает ЦОГ2, образуя при этом комплекс может проявлять измененную ферментативную липооксигеназную активность, конвертируя АК в эпи-ЛКА₄. Эта субстанция, обозначаемая также как aspirin-triggered lipoxin (ATL) характеризуется выраженным противовоспалительным действием. Интересно отметить, что синтез эпи-ЛК считается одним из важных механизмов терапевтического действия аспирина [58, 59].

Резолвины

Разрешение острого воспаления — не просто пассивное затихание локальной и системной реакции макроорганизма, вызванной повреждением живой ткани, а активный биологический процесс, в котором задействованы специфические, весьма эффективные и взаимозависимые клеточные и гуморальные регуляторы. Так, биохимическая картина воспаления по мере элиминации повреждающих факторов и биологического «мусора» существенно изменяется — происходит переключение метаболизма клеток на синтез субстанций, оказывающих противовоспалительное действие. Этот механизм направлен на остановку разрушительной работы относительно долгоживущих клеток «воспалительного ответа» и подавление неконтролируемого каскада воспалительных цитокинов и медиаторов; очевидно, это необходимо для предотвращения хронизации воспаления и перехода ее из защитного и приспособительного процесса в болезнь [12, 15].

Центральную позицию среди гуморальных факторов, способствующих разрешению воспаления, занимает РВ. Это семейство «неклассических» эйкозаноидов имеет своим предшественником не АК, а другие ПЖК — ЭПК и ДГК. Их метаболизм проходит по липооксигеназному пути с участием ферментов 15-ЛОГ, 5-ЛОГ, а также цитохрома P450 и ЦОГ2. С учетом исходного субстрата выделяют две основные серии РВ — D и E. Первые образуются из ДГК, при этом исходным «продуктом» является неустойчивая молекула 17S-N(p) ДГК, конверсия которой приводит к образованию шести различных РВ серии D (PBD): PBD₁₋₆. В результате окисления ЭПК появляется промежуточный продукт

18-НрЕТЕ, превращающийся в три РВ серии Е (РВЕ): РВЕ₁₋₃. Кроме того, в последнее время была выделена Т-серия РВ (РВТ), которые образуются из докозагексоеной кислоты (ДГЕК): РВТ₁₋₄ [21, 24, 60, 61].

Синтез РВ происходит в эпителиальных и эндотелиальных клетках при взаимодействии последних с макрофагами и полиморфно-клеточными лейкоцитами. Эти соединения чрезвычайно активны: их биологические эффекты реализуются в дозах, определяемых в пико- и нанogramмах [15, 60].

В настоящее время выделено несколько специфических рецепторов для РВ: на поверхности макрофагов имеются два рецептора для РВД₁, относящихся к семейству GPCR — ALX и GPR₃₂; у РВД₂ имеется собственный рецептор GPR₁₈, а для РВЕ₁ на поверхности моноцитов и дендритных клеток определен рецептор ChemR₂₃ (называемый также CMKLR₁, хемокин-подобный рецептор). РВ также способны взаимодействовать с рецепторами ЛТЕ (например, VLT₁), блокируя последние, стимулировать рецепторы ЛК и стабилизировать ванилоидные рецепторы TRPV₁₋₄ [21, 60, 61].

РВ характеризуются различными биологическими эффектами, направленными на прекращение агрессии клеток воспалительного ответа и прогрессирования воспалительной реакции [15, 21, 60, 61]:

- предотвращают хемотаксис и миграцию макрофагов и нейтрофилов в область воспаления;
- блокируют внутриклеточные сигнальные пути (в частности, связанные с активацией NF-κB) и продолжают синтез провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ1 и 6, ИНФγ) и хемокинов (CXCL₂, 5, 8), способствуют выработке провоспалительных цитокинов (ИЛ10);
- блокируют провоспалительные эффекты ПГ и ЛТЕ;
- способствуют апоптозу «отработавших» нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и лимфоцитов;
- стимулируют дифференцировку макрофагов по «альтернативному» пути (в М₂);
- стимулируют фагоцитоз подвергшихся апоптозу клеток «воспалительного ответа» (эффероцитоз);
- предотвращают развитие гипералгезии и аллодинии, стабилизируя нейрональные рецепторы TRPV₁₋₄;
- стимулируют «невоспалительный» фагоцитоз адипоцитов макрофагами, ассоциированными с жировой тканью.

Аналогично ЛК, помимо естественных РВ, существует особая субпопуляция этих соединений, появление которых индуцируется противовоспалительной терапией. Они появляются на фоне лечения низкими дозами аспирина и статинами (в частности, аторвастатином). Эти соединения обозначают как АТ-РВД и АТ-РВЕ (Aspirin-Triggered Resolvin). Их биологические эффекты аналогичны действию обычных РВ [60].

Протектин и марезин

Становятся известны все новые регуляторные субстанции, влияющие на развитие воспалительной реакции и относящиеся к числу эйкозаноидов. Так, недавно изучены биологические эффекты еще одного производного ДГК — ПТД₁ (или нейропротектин D₁). ПТД₁ синтезируется с помощью индуцируемого фермента 15-ЛОГ₁ во многих клетках, в частности нейронах, клетках мозга, Т-хелперах, эпителии сетчатки, активированных нейтрофилах и др. Это вещество обладает противовоспалительным и нейропротек-

торным потенциалом, который реализуется путем блокады внутриклеточных сигнальных путей (NF-κB), снижения экспрессии ЦОГ₂ и подавления синтеза ПГ. ПТД₁ участвует в регуляции синтеза белков семейства B-cell lymphoma 2 (BCL₂), расположенных на поверхности митохондрий и оказывающих мощное антиапоптотическое действие, связанное, в частности, с ингибированием ферментов каспаз [61–63].

Имеются данные, что снижение синтеза ПТД₁ может играть важную роль в развитии таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, а также вирусных инфекций.

Кроме ПТД₁, к семейству ПК относится ряд менее изученных субстанций, которые также обладают мощным противовоспалительным эффектом: 22-гидрокси-ПТД₁, ПКDX, 10-эпи-ПТД₁. Как и в случае с ЛК и РВ, синтез особой формы ПТ может индуцироваться аспирином.

МЗ — еще один вид противовоспалительных эйкозаноидов, которые синтезируются макрофагами из ДГК при помощи фермента 12-ЛОГ. Известны два представителя этого семейства — МЗ₁ и МЗ₂. МЗ стимулируют дифференциацию М₂, эффероцитоз, активацию Трег-лимфоцитов, снижают синтез провоспалительных цитокинов и выраженность гипералгезии за счет стабилизации нейрональных каналов TRPV₁ [21, 24, 61–63].

Эндоканнабиноиды

Эндоканнабиноидная система (ЭКС) — один из основных регуляторов важнейших функций организма, таких как социальное поведение, память, сон, аппетит, энергетический баланс, системный метаболизм, поддержание иммунитета и др. Вместе с эндорфиновой системой ЭКС выступает в роли важнейшего элемента нисходящего антиноцицептивного контроля. Большое значение эта система имеет для регуляции развития воспалительной реакции — активация эндоканнабиноидных рецепторов (CB₁ и CB₂), широко представленных на клетках костного мозга, а также макрофагах, нейтрофилах и лимфоцитах, — способна подавлять их дифференцировку и активацию, снижать выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов [64, 65].

Основными медиаторами ЭКС являются производные АК (эйкозаноиды) — анандамид (N-арахидоноилэтаноламид, N-АЭА) и 2-арахидонилглицерол (2-АГ). Их синтез осуществляется с помощью фосфолипазы С (ФЛС); при этом N-АЭА образуется из промежуточных продуктов окисления при помощи N-ацетилтрансферазы, а 2-АГ — при участии диацилглицерина под воздействием моноацилглицерол-липазы (МАГ-Л). Биологические эффекты N-АЭА и 2-АГ реализуются после взаимодействия с соответствующими рецепторами — CB₁ и CB₂, представляющими собой разновидность семейства GPCR. Помимо влияния на воспаление, активация CB₁ и CB₂, расположенных на мембране нейронов, способна снижать чувствительность TRPV₁, оказывая тем самым анальгетическое и терморегулирующее действие [66, 67].

Существует определенный «перекрест» в синтезе медиаторов ЭКС и метаболитов ЦОГ₂ (например, ПГЕ₂), что является одним из объяснений фармакологического действия парацетамола, являющегося ингибитором ЦОГ₂ в ткани ЦНС [67].

Основные эйкозаноиды и их эффекты представлены в таблице.

О Б З О Р Ы

Основные эйкозаноиды

Семейство	Медиаторы	Субстрат	Синтез	Рецептор	Биологический эффект
Простаномиды	ПГЕ ₂ ПГD ₂ ПГF _{2α} 15d-ПГ ₂ Простаглин (ПГ ₁) ТКА ₂	АК	ЦОГ/ЦОГ ₂ , м-ПГЕ ₂ С ЦОГ/ЦОГ ₂ , м-ПГD ₂ С ЦОГ/ЦОГ ₂ , м-ПГF _{2α} С м-15d-ПГ ₂ С (из ПГD ₂) ЦОГ/ЦОГ ₂ , м-ПГ ₁ С ЦОГ/ЦОГ ₂ , м-ПКС	EP ₁₋₄ DP ₁ и DP ₂ FP _A и FP _B PPAR _α IP ₁ , PPAR _δ TP	Гастропрогекция, вазодилатация, гипералгезия, гипертермия Вазодилатация, хемотаксис и активация T-лимфоцитов Стимуляция сокращения матки, спазм гладких мышц (сфинктеры ЖКТ, бронхи и др.) Противовоспалительный Антиагрегантный, вазодилатация, неангиогенез Агрегация тромбоцитов
ЛТЕ	ЛТЕВ ₄ ЛТЕС ₄ ЛТЕD ₄ ЛТЕЕ ₄	АК	5-ЛОГ, ЛТЕA ₄ -гидролаза 5-ЛОГ, ЛТЕС ₄ -синтаза Из ЛТЕС ₄ с помощью γ-ГТП Из ЛТЕD ₄ с помощью МСД	BLT ₁ , BLT ₂ , PPAR _α cysLT ₁ и cysLT ₂	Хемотаксис нейтрофилов и лимфоцитов, стимуляция синтеза цитокинов и антител Повышение проницаемости сосудов, экссудация плазмы, спазм гладких мышц, бронхоспазм
Эоксины	ЭКА ₄ , ЭКС ₄ , ЭКD ₄ , ЭКЕ ₄	АК	15-ЛОГ	GPCR	Повышение проницаемости сосудов, экссудация плазмы
ГК	ГКА ₃ и ГКВ ₃	АК	12-ЛОГ	TRPV1 и TRPV2	Повышение проницаемости сосудов, экссудация плазмы, хемотаксис нейтрофилов, гипералгезия и аллодиния, стимуляция выработки инсулина
ЕЕТs	5,6-ЕЕТ, 8,9-ЕЕТ, 11, 12-ЕЕТ, 14, 15-ЕЕТ	АК	Цитохром P450 эпоксигеназы	PPAR _α и PPAR _γ	Противовоспалительный
ЛК	ЛКА ₄ и ЛКВ ₄ , 15-эпи-ЛКА ₄ и 15-эпи-ЛКВ ₄	АК	5-ЛОГ	ALX	Противовоспалительный
РВ	D-серия: РВД ₁₋₆ E-серия: РВЕ ₁₋₃ T-серия: РВТ ₁₋₄	ЭПК ДПК ДТЕК	5-ЛОГ, 15-ЛОГ, ЦОГ ₂ , цитохром P450	GPR ₃₂ , GPR ₁₀₈ , ChemR ₂₃ , ALX	Торможение хемотаксиса и миграции макрофагов и нейтрофилов, блокада синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, дифференцировка M ₂ , эффероцитоз, стабилизация мембран нейронов и др.
ПТ	ПТD ₁ , 22-гидрокси-ПТD ₁ , ПКDX, 10-эпи-ПТD ₁	ДПК	15-ЛОГ	GPCR	Противовоспалительный, нейропротективный
МЗ	МЗ ₁ и МЗ ₂	ДПК	12-ЛОГ	GPCR	Противовоспалительный
Эндоканнабиноиды	N-АЭА и 2-АГ	АГ	ФЛС, N-АЦФ, МАГ-Л	CB ₁ и CB ₂	Регуляция поведения, памяти, аппетита, системного метаболизма, иммунитета, терморегуляция и др., прогивовоспалительное действие

Примечание. м-ПГ₁С – микросомальная ПГ₁-синтаза; м-ТКС – микросомальная тромбксансинтаза; TP – рецептор тромбксана; МСД – мембранно-связанная липептидаза; ЭК – эоксины; ЕЕТs – эпоксиэйкозотриены; N-АЦФ – N-ацетилтрансфераза.

Эйкозаноиды в патогенезе ревматических заболеваний

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное заболевание, при котором поражение суставов определяется хроническим прогрессирующим воспалением, может считаться своеобразной биологической моделью для оценки взаимодействия различных классов эйкозаноидов на развитие патологического процесса. В основе патогенеза РА лежит нарушение регуляции иммунных процессов, которое приводит к неконтролируемой активации макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, что сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов («цитокиновый взрыв») и аутоантител [4, 68]. Цитокины (ИЛ1 β и ИЛ6, ФНО α и ИНФ γ), взаимодействуя с соответствующими сигнальными путями, индуцируют инфлюкс кальция и фосфорилирование (с помощью МАПК) цитоплазматической и секретируемой форм ФЛА $_2$. В то же время аутоиммунная воспалительная атака приводит к разрушению синовиальных клеток и появлению в межклеточном пространстве большого количества DAMP. Это запускает дополнительный путь активации ФЛА $_2$ — через TLR $_{1-7}$ [20, 69]. Тем самым индуцируется первый этап метаболизма ПЖК — образование значительного количества свободной АК, ЭПК и ДГК, которые становятся субстратом для нарастающего синтеза эйкозаноидов («буря эйкозаноидов», по E.A. Dennis и P.C. Norris [21]).

Воспалительная стимуляция приводит к экспрессии ЦОГ2 и 5-ЛОГ, а также м-ПГЕ $_2$ С и других ферментов, осуществляющих продукцию непосредственных медиаторов воспаления — ПГЕ $_2$, ЛТЕВ $_4$, С $_4$, D $_4$, E $_4$. Как отмечено выше, эйкозаноиды выступают не только в роли эффекторов, вызывая типичные проявления воспалительной реакции в виде повышения проницаемости сосудов, экссудации плазмы, боли, а также способствуя развитию феноменов гипералгезии и аллодинии. Они также являются одними из главных модуляторов воспаления. Так, индукция синтеза ИЛ17 и дифференцировка Th $_{17}$ — важнейший элемент иммунной реакции при РА — протекает при непосредственном участии ПГЕ $_2$ и активации соответствующих рецепторов (EP $_2$ и EP $_4$). ЛТЕ регулируют взаимодействие макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов как дополнительный индуктор активации последних и синтеза аутоантител. Характерный для РА процесс развития паннуса, агрессивной грануляционной ткани, состоящей из макрофагов и синовиальных фибробластов, происходит при активации последних ПГЕ $_2$, выступающим в роли фактора, подавляющего апоптоз и способствующего синтезу хемокинов и молекул адгезии. Простаноидам (включая ПГ $_2$) также принадлежит значительная роль в развитии неоангиогенеза, вызывающего пролиферацию синовиальных фибробластов и формирование воспалительного инфильтрата [70–73].

Несомненно значительное участие ПГЕ $_2$ в развитии остеодеструктивного процесса: совместно с ФНО α через рецептор EP $_4$ он активирует образование RANKL (лиганд для рецепторов остеопрогерин и RANK) и тем самым стимулирует дифференциацию остеокластов, вызывающих резорбцию субхондральной кости. Кроме того, RANKL участвует в подавлении апоптоза за счет активации системы антиапоптозной протеинкиназы АКТ1 (что является важным моментом в развитии паннуса) и стимуляции пролиферации дендритных клеток [73, 74].

Весьма важный участник воспалительного процесса при РА — ТКА $_2$. Он, как было сказано выше, является при-

чиной агрегации и активации тромбоцитов, что сопровождается мощным выбросом факторов роста, стимулирующим пролиферацию синовиальных клеток, неоангиогенез и формирование паннуса. Наряду с этим ТКА $_2$, как и другие простаноиды, осуществляет мощную аутокринную стимуляцию экспрессии ЦОГ2, провоцируя синтез иных медиаторов воспаления. Так, в недавно опубликованной работе M.J. Wang и соавт. [75] отмечена достоверная корреляция между уровнем ТКА $_2$, СРБ и СОЭ, а также степенью активности РА (по DAS28).

В целом можно провести четкую параллель между ролью провоспалительных эйкозаноидов в развитии паннуса при РА и его ролью при онкологических заболеваниях, при которых гиперпродукция простаноидов, ЛТЕ и 5-НЕТЕ является важнейшим элементом опухолевого прогрессирования [76].

Разумеется, что развитие мощной воспалительной реакции при РА не может не сопровождаться и естественной защитной реакцией макроорганизма. Так, при этом заболевании (в сравнении с ОА) отмечается отчетливое усиление экспрессии рецептора ЭКС СВ $_2$ на поверхности синовиальных фибробластов и макрофагов: доказано, что активация этого рецептора приводит к торможению выработки цитокинов и хемокинов, а также ряда других молекул, участвующих в повреждении синовиальной и субхондральной кости, в частности матричных металлопротеиназ (ММП) [77]. При РА происходит отчетливое увеличение синтеза ЛК, что подтверждается работой A. Hashimoto и соавт. [78]: при сравнении концентрации ЛКА $_4$ и 15-эпи-ЛКА $_4$ в синовиальной жидкости у 20 больных РА и 10 больных ОА отмечено различие в среднем более чем в 10 раз: $10,34 \pm 14,12$ и $0,66 \pm 0,77$ нг/мл соответственно. Тем не менее очевидно, что синтез противовоспалительных эйкозаноидов при РА, прежде всего РВ — наиболее важных регуляторов воспаления, — явно недостаточен для контроля аутоиммунного процесса. Это позволяет обсуждать перспективы применения препаратов производных каннабиноидов и искусственных РВ при этом заболевании [79, 80].

При ОА выраженность воспалительной реакции, конечно, существенно меньше, чем при РА. Однако ее значение трудно переоценить: именно хроническое воспаление лежит в основе прогрессирования этого заболевания и наиболее тягостного его проявления — суставной боли. Современная концепция развития ОА связывает персистенцию воспалительной реакции при этом заболевании с постоянным механическим клеточным стрессом вследствие структурных и биомеханических нарушений суставов и с дефектом регуляции воспаления на фоне сопутствующих изменений метаболизма (сахарный диабет, ожирение) и общего старения организма. Хотя признаки системного воспаления при ОА практически отсутствуют, тем не менее, в ткани сустава отмечаются гиперпродукция цитокинов (ключевая роль здесь принадлежит ИЛ1 β) и активация синтеза провоспалительных медиаторов [6, 81, 82]. Решающее значение при этом имеет экспрессия ЦОГ2, которая может индуцироваться несколькими путями: первый связан с собственно клеточным стрессом, возникающим из-за существенного повышения внутрисуставного давления; второй — с повреждением и разрушением клеток хряща и субхондральной кости с выбросом DAMP, активирующих соответствующие рецепторы (TLR) макрофагов и синовиальных фибробластов; третий — с действием цитокинов ИЛ1 β и ФНО α , активирующих внутри-

клеточные сигнальные пути [83, 84]. В ряде исследований четко показано наличие экспрессии ЦОГ2, м-ПГЕ₂С и ПГЕ₂ в синовии больных ОА коленного сустава. Важно отметить, что ПГЕ₂ выступает при ОА не только в качестве основного медиатора боли, с которым связано развитие периферической и центральной сенситизации. Этот эйкозаноид становится одним из главных «промоуторов» продукции цитокинов, экспрессии индуцируемой NO-синтазы (iNOS), а также синтеза и активации ММП1, ММП9 и ММП13, разрушающих гликопротеидный комплекс синовиальной жидкости и хрящевой ткани. Взаимодействие ПГЕ₂ и соответствующих рецепторов EP₂ и EP₄ также запускает каскад апоптоза хондроцитов через внутриклеточные сигнальные пути MAPK p38 и NF-κB и синтез «ферментов-убийц» каспаз [83–85]. Чрезвычайно важна способность ПГЕ₂ (через систему RANKL–RANK/остепротегерин) вызывать дифференциацию и активацию остеокластов – процесс, лежащий в основе костной деструкции при ОА [73, 74].

Не совсем понятна роль другого протаноида – 15d-ПГJ₂, являющегося метаболитом ПГD₂ и активно синтезируемого макрофагами и синовиальными фибробластами при ОА. С одной стороны (см. выше), этот ПГ обладает выраженным противовоспалительным эффектом. Помимо торможения активности макрофагов и снижения выработки цитокинов, он способен блокировать экспрессию ММП. С другой стороны, он оказывает проапоптотическое действие, реализуемое через внутриклеточные сигнальные пути PPARγ, p38 и NF-κB. Так, в экспериментальных работах добавление 15d-ПГJ₂ в препарат хряща отчетливо снижало механическую устойчивость хондроцитов [83, 84].

Важную роль в прогрессировании ОА может играть и другая «команда» эйкозаноидов. Показано, что хондроциты вследствие механического стресса и под влиянием провоспалительных цитокинов экспрессируют 5-ЛОГ и FLAP. Образующиеся в результате ЛТЕ (особенно ЛТЕВ₄) оказывают синергичное с протаноидами действие, способствуя активации клеток «воспалительного ответа», индукции синтеза цитокинов и активации ММП [85–87]. В этом плане особый интерес представляет формирование «липооксигеназного шунта», по которому направляется метаболизм ПЖК на фоне медикаментозной блокады ЦОГ1/ЦОГ2. Данный механизм обсуждался как возможный путь повреждения суставного хряща в случае длительного применения НПВП для лечения ОА [87].

Одним из возможных механизмов, влияющих на развитие ОА и формирование синдрома хронической боли при этом заболевании, может быть недостаточность противовоспалительных влияний – меньшая плотность рецепторов ЭКС (в сравнении, например, с таковой при РА) и недостаточный синтез РВ [88–90].

Большой интерес вызывает обсуждение роли эйкозаноидов в развитии анкилозирующего спондилита (АС). Так, в экспериментальных работах было показано, что активация протаноидного рецептора EP₂ на поверхности дендритных клеток приводит к экспрессии ИЛ23. Этот ИЛ в свою очередь является важнейшим стимулом для дифференциации особой субпопуляции Т-лимфоцитов (Th₁₇), которая становится ведущим участником неконтролируемого иммунного воспаления при спондилоартрите [91, 92].

Как известно, одной из особенностей патологического процесса при АС является отсутствие четкой корреляции

между воспалительной реакцией и эктопическим остеогенезом – процессом, определяющим формирование синдесмофитов и прогрессирование функциональных нарушений [93, 94]. Причиной этого может быть влияние провоспалительных эйкозаноидов, которые, с одной стороны, стимулируют костную резорбцию, а с другой – способствуют экспрессии факторов роста и неангиогенеза. Следует отметить важную деталь: усиление синтеза противовоспалительных эйкозаноидов, таких как РВ, приводит к дифференциации M₂ [16]. Эти клетки не только способствуют разрешению воспаления, но и являются мощными активаторами фиброза поврежденной ткани – предстadium оссификации. На роль эйкозаноидов (в частности, ПГЕ₂) в развитии синдесмофитов указывает то, что длительный прием НПВП при АС не только уменьшает боль и воспаление, но и отчетливо замедляет прогрессирование рентгенологических изменений [95].

Роль нестероидных противовоспалительных препаратов

НПВП – универсальная фармакологическая группа, которая повсеместно используется для лечения воспаления и боли при самых разных заболеваниях и патологических состояниях. Основной «мишенью» для всех НПВП является индуцируемый фермент ЦОГ2, блокада которого подавляет образование субстрата (ПГH₂) для синтеза центрального медиатора воспаления – ПГЕ₂ [96, 97]. Фермент ЦОГ представляет собой последовательный гомодимер – белковую структуру, содержащую две взаимосвязанные зеркальные субъединицы, каждая из которых формирует узкий L-образный гидрофобный канал для перемещения субстрата и прохождения биохимической реакции. Каждый мономер содержит N-терминальную, подобную фактору роста зону, 4-спиральный участок, связанный с клеточной мембраной, а также каталитическую зону. В последней области фермента имеются два «активных» участка, на которых осуществляется трансформация ПЖК: циклооксигеназный (здесь, собственно, происходит окисление субстрата и «замыкание» характерного циклопентанового кольца будущего протаноида) и пероксидазный, катализирующий присоединение дополнительной ОН-группы. Все НПВП, начиная от аспирина и заканчивая новейшими представителями этого фармакологического класса, блокируют циклооксигеназный участок активной зоны фермента, препятствуя его контакту с субстратом; пероксидазная активность ЦОГ при этом сохраняется [98, 99].

Хотя принципиальный механизм действия всех НПВП одинаков, тем не менее, особенности их структуры (а биохимическое строение этих препаратов существенно различается) определяют серьезные различия в их взаимодействии с ЦОГ. Это касается селективности в отношении ЦОГ1 и ЦОГ2, стойкости и выраженности подавления ферментативной активности [100].

Так, отмечаются интересные особенности фармакологического действия оксикамов – большого семейства НПВП, представляющих собой производные бензотиазина и не содержащих в отличие от большинства других ЦОГ1- и ЦОГ2-ингибиторов карбоксильной группы. Оксикамы фиксируются к активной зоне ферментативного канала при помощи множественных гидрофобных связей и единственной непосредственной водородной связи между 4-гидроксильной группой оксикама и аминокислотой Ser-530 ЦОГ. При этом две фиксированные молекулы воды в активной зоне обеспечивают дополнительные полярные связи между молекулой

оксикама и структурами ЦОГ в каталитической вершине и зоне сужения ферментативного канала. Контакт боковой цепи оксикама с аминокислотой Leu-531 ЦОГ приводит к формированию особой пространственной конформации комплекса и появлению нового гидрофобного «кармана», составленного из 8 аминокислотных остатков фермента (Met-113, Val-116, Leu-117, Ile-345, Val-349, Leu-531, Leu-534 и Met-535). Как представляется создателям модели взаимодействия оксикамов и ЦОГ, наличие данной структуры объясняет более длительный противовоспалительный эффект этих препаратов, а также открывает новые возможности для модификации оксикамов и создания новых перспективных молекул [100].

Важной особенностью оксикамов является способность влиять не только на активность ЦОГ₂, но и на фермент м-ПГЕ₂:С, осуществляющий конечный синтез основного медиатора воспаления – ПГЕ₂. м-ПГЕ₂:С представляется весьма перспективной «мишенью» для противовоспалительной терапии, однако создать коммерческий препарат – специфический ингибитор этого фермента, – пока не удается. Интересно, что оксикамы имеют структурное сходство с бензотиопиран-*S*-диоксидами: эти соединения могут связывать м-ПГЕ₂:С и стали основой для создания экспериментального препарата PF-9184 (молекула, демонстрирующая свойство селективного м-ПГЕ₂:С-ингибитора) [100].

Наиболее ярким представителем семейства оксикамов является мелоксикам [101]. Это один из самых популярных в мире НПВП, который используется в России (речь идет об оригинальном мелоксикаме¹) уже на протяжении 20 лет [102]. Его терапевтические свойства подтверждают преимущество, которое связано с биохимическими и фармакологическими особенностями оксикамов. Это препарат с длительным выраженным обезболивающим и противовоспалительным действием, устойчивой фармакодинамикой и хорошей переносимостью. Важнейшим достоинством мелоксикама является его высокая селективность в отношении блокады ЦОГ₂: концентрации препарата, необходимые для подавления активности ЦОГ₁ и ЦОГ₂, соотносятся как 6:1 [100, 101]. В настоящее время накоплен обширный и весьма успешный опыт применения мелоксикама во всех ситуациях, когда назначение НПВП может быть целесообразно: от кратковременного купирования интенсивной послеоперационной боли или люмбагии/люмбоишалгии до длительного лечения хронических ревматических заболеваний, таких как ОА, РА и АС. При этом мелоксикам обладает низким риском развития «класс-специфических» осложнений НПВП – поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кардиоваскулярных катастроф и нарушения функции почек, что доказано в многочисленных клинических исследованиях и соответствующих метаанализах [101–104]. Несомненно, мелоксикам, учитывая его достоинства, следует рассматривать как эталонный препарат для противовоспалительной терапии.

Фармакологическое воздействие

на метаболизм эйкозаноидов: практика и перспективы

Одним из наиболее интересных направлений современной фармакологии является создание стабильной молекулы, способной избирательно блокировать индуцированную форму м-ПГЕ₂. Такой препарат должен обладать свойствами «супер-НПВП»: быть как минимум столь же эффектив-

ным, как обычные НПВП, но при этом не оказывать негативного влияния на ЖКТ (не подавлять конституциональную ПГЕ₂:С), сердечно-сосудистую систему и почки (не влиять на синтез простаглицина и ТКА₂) [26, 105]. К сожалению, пока этот проект не реализован, хотя перспективные молекулы находятся в стадии разработки. Так, серьезный интерес вызвал экспериментальный препарат PF-9184 (производное бензотиопирана-*S*-диоксида), показавший способность ингибировать м-ПГЕ₂:С и подавлять синтез ПГЕ₂, практически не влияя на активность ЦОГ. Однако гидрофобность PF-9184 не позволяет обеспечить его устойчивый транспорт к фармакологической «мишени», а попытки модифицировать это соединение резко снижают его эффективность [106].

Еще одной линией разработки «супер-НПВП» является создание антагонистов рецепторов ПГЕ₂ – EP₂ и EP₄. По данным литературы, в настоящее время несколько крупных фармацевтических компаний проводят лабораторные и преклинические испытания серии препаратов, обладающих данным эффектом: AN-6809, TG4-155, TG6-10-1, TG6-12915 и PF-04418948 [26].

Ингибиторы негативного действия ЛТЕ широко используются в клинической практике. Речь идет о блокаторах рецепторов цистеин-содержащих ЛТЕ (ЛТЕС₄, ЛТЕД₄, ЛТЕЕ₄) – cysLT₁, таких как zileuton, зафирлукаст и монтелукаст, которые применяются для лечения бронхиальной астмы. Однако эти лекарства пока не опробованы в качестве собственно противовоспалительного средства при других заболеваниях и патологических состояниях [107, 108].

Большие надежды вызывал ликофелон, представляющий собой двойной ингибитор ЦОГ₂ и 5-ЛОГ, способный блокировать синтез ЛТЕ. Как представляется, этот препарат должен был, помимо обезболивающего и противовоспалительного действия, подавлять развитие «цитокинового каскада» и замедлять прогрессирование ревматических заболеваний [109, 110]. Такие надежды возлагались, в частности, в отношении лечения ОА. Действительно, в ходе 2-летнего рандомизированного контролируемого исследования, в котором ликофелон сравнивали с напроксеном у 355 больных ОА, этот препарат показал не только хороший анальгетический эффект, но и явное замедление структурных изменений сустава [111]. Несмотря на явный успех, это перспективное лекарство в силу ряда причин так и не было зарегистрировано для клинического использования.

Другое направление противовоспалительной терапии, связанное с эйкозаноидами, – применение их аналогов, обладающих противовоспалительными свойствами, как модуляторов и ингибиторов воспалительной реакции. В этом плане традиционно большой интерес вызывает использование природных или синтетических каннабиноидов, которые являются агонистами рецепторов ЭКС [66, 79]. Так, имеются данные небольшого британского исследования D. Blake и соавт. [112], в котором сравнивали эффективность экстракта конопли для назального применения (сативекс) и плацебо у 58 больных РА. Через 5 нед лечения в группе активной терапии отмечалось достоверное снижение индекса DAS28: с 5,9 до 5,0, в то время как в контрольной группе динамики не было: 6,0–5,9 ($p < 0,05$). Однако из-за серьезных ограничений, связанных с применением каннабиноидов, эти лекарства едва ли займут значимое место среди противовоспалительных средств, используемых в российской клинической практике.

¹Оригинальный препарат – Мовалис®, ООО «Берингер Ингельхайм», Германия.

О Б З О Р Ы

Очень перспективной представляется разработка новой группы противовоспалительных препаратов на основе стабильных производных РВ [60, 61]. Появление таких лекарств позволило бы реализовать совершенно новую концепцию лечения многих заболеваний, основанную не на подавлении тех или иных проявлений патологического процесса, а на стимуляции естественного разрешения воспалительной реакции и репарации ткани. К счастью, создание таких препаратов яв-

ляется вполне доступной задачей, поскольку фармакологи имеют серьезный опыт производства устойчивых и активных аналогов других эйкозаноидов, в частности ПГЕ₁ (алпростадил и мизопростол), ПГФ_{2α} (биматопрост и динопрост) и простаглицлина (илопрост) [113–116]. Так, «первая ласточка» здесь уже появилась: это RX-10045, стабильный аналог РВЕ₁. В настоящее время препарат проходит III фазу клинических испытаний при лечении синдрома сухих глаз [117].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Tabas I, Glass CK. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science*. 2013 Jan 11; 339(6116):166-72. doi: 10.1126/science.1230720.
2. Scrivo R, Vasile M, Bartosiewicz I, Valesini G. Inflammation as «common soil» of the multifactorial diseases. *Autoimmun Rev*. 2011 May;10(7):369-74. doi: 10.1016/j.autrev.2010.12.006. Epub 2010 Dec 30.
3. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol*. 2015 Aug;173(2):370-8. doi: 10.1111/bjd.13954. Epub 2015 Jul 14.
4. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
5. Samadi AK, Bilisland A, Georgakilas AG, et al. A multi-targeted approach to suppress tumor-promoting inflammation. *Semin Cancer Biol*. 2015 Dec;35 Suppl:S151-84. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.03.006. Epub 2015 May 5.
6. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):580-92. doi: 10.1038/nrrheum.2016.136. [Epub 2016 Aug 19]
7. Ridker PM, Liu T, Schett G. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014 Jul 14;35(27):1782-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehu203. Epub 2014 May 26.
8. Minghetti L. Role of COX-2 in inflammatory and degenerative brain diseases. *Subcell Biochem*. 2007;42:127-41.
9. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015 Feb 26;160(5):816-27. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010.
10. Van Dyke TE, Kornman KS. Inflammation and factors that may regulate inflammatory response. *J Periodontol*. 2008 Aug;79(8 Suppl):1503-7. doi: 10.1902/jop.2008.080239.
11. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):871-82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
12. Freire MO, Van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000*. 2013 Oct;63(1):149-64. doi: 10.1111/prd.12034.
13. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011 Feb;30(1):16-34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
14. Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol*. 2005 Aug;26(8):447-54.
15. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:101-37.
16. Braga TT, Agudelo JS, Camara NO. Macrophages During the Fibrotic Process: M2 as Friend and Foe. *Front Immunol*. 2015 Nov 25;6:602. doi: 10.3389/fimmu.2015.00602. eCollection 2015.
17. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430–7. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430–7. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-430-437
18. Crean D, Godson C. Specialised lipid mediators and their targets. *Semin Immunol*. 2015 May;27(3):169-76. doi: 10.1016/j.smim.2015.05.002. Epub 2015 Jun 3.
19. Weylandt KH. Docosapentaenoic acid derived metabolites and mediators – The new world of lipid mediator medicine in a nutshell. *Eur J Pharmacol*. 2016 Aug 15;785:108-15. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.11.002. Epub 2015 Nov 10.
20. Dennis EA, Cao J, Hsu YH, et al. Phospholipase A2 enzymes: physical structure, biological function, disease implication, chemical inhibition, and therapeutic intervention. *Chem Rev*. 2011 Oct 12;111(10):6130-85. doi: 10.1021/cr200085w. Epub 2011 Sep 12.
21. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015 Aug;15(8):511-23. doi: 10.1038/nri3859. Epub 2015 Jul 3.
22. Buczynski MW, Dumlaio DS, Dennis EA. Thematic Review Series: Proteomics. An integrated omics analysis of eicosanoid biology. *J Lipid Res*. 2009 Jun;50(6):1015-38. doi: 10.1194/jlr.R900004-JLR200. Epub 2009 Feb 24.
23. Newcomer ME, Gilbert NC. Location, location, location: compartmentalization of early events in leukotriene biosynthesis. *J Biol Chem*. 2010 Aug 13;285(33):25109-14. doi: 10.1074/jbc.R110.125880. Epub 2010 May 27.
24. Korbecki J, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol*. 2014;61(4):639-49. Epub 2014 Oct 23.
25. Ueno N, Takegoshi Y, Kamei D, et al. Coupling between cyclooxygenases and terminal prostanoid synthases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Dec 9;338(1):70-6. Epub 2005 Aug 29.
26. Ganesh T. Prostanoid receptor EP2 as a therapeutic target. *J Med Chem*. 2014 Jun 12;57(11):4454-65. doi: 10.1021/jm401431x. Epub 2013 Dec 4.
27. Chen C. COX-2's new role in inflammation. *Nat Chem Biol*. 2010 Jun;6(6):401-2. doi: 10.1038/nchembio.375.
28. Harizi H. Epigenetic regulations of inflammatory cyclooxygenase-derived prostanoids: molecular basis and pathophysiological consequences. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:841097. doi: 10.1155/2015/841097. Epub 2015 Apr 6.
29. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, et al. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol*. 2005 Sep;56 Suppl 5:33-55.
30. Ellinor DC, Shukla N, Fleming I, Jeremy JY. Interactions between thromboxane AB, thromboxane/prostaglandin (TP) receptors, and endothelium-derived hyperpolarization. *Cardiovasc Res*. 2014 Apr 1;102(1):9-16. doi: 10.1093/cvr/cvu015. Epub 2014 Jan 26.
31. Sellers MM, Stallone JN. Sympathy for the devil: the role of thromboxane in the regulation of vascular tone and blood pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 May;294(5):H1978-86. doi: 10.1152/ajpheart.01318.2007. Epub 2008 Feb 29.
32. Gryglewski RJ. Prostacyclin among prostanoids. *Pharmacol Rep*. 2008 Jan-Feb;60(1):3-11.
33. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem*. 1996 Dec 27;271(52):33157-60.
34. Chen L, Yang G, Grosser T. Prostanoids and inflammatory pain. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2013 Jul-Aug;104-105:58-66. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2012.08.006. Epub 2012 Sep 3.
35. Rossitto M, Ujian S, Poulat F, Boizet-Bonhoure B. Multiple roles of the prostaglandin D2 signaling pathway in reproduction. *Reproduction*. 2015 Jan;149(1):R49-58. doi: 10.1530/REP-14-0381. Epub 2014 Sep 30.
36. Le Loupp AG, Bach-Ngohou K, Bettan A, et al. Dual role for prostaglandin D2 in intestinal epithelial homeostasis. *Med Sci (Paris)*. 2015 Jun-Jul;31(6-7):617-21. doi: 10.1051/medsci/201513106014. Epub 2015 Jul 7.
37. Basu S. Bioactive eicosanoids: role of prostaglandin F(2α) and FB-isoprostanes in inflammation and oxidative stress related pathology. *Mol Cells*. 2010 Nov;30(5):383-91. doi: 10.1007/s10059-010-0157-1. Epub 2010 Nov 18.
38. Fan C, Katsuyama M, Wei H, et al.

- Molecular mechanisms underlying PGF $_{2\alpha}$ -induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *Yakugaku Zasshi*. 2010 Feb;130(2):211-4.
39. Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. *Front Biosci*. 2008 Jan 1;13:1813-26.
40. Malmsten CL. Prostaglandins, thromboxanes, and leukotrienes in inflammation. *Am J Med*. 1986 Apr 28;80(4B):11-7.
41. Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, et al. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science*. 1987 Sep 4;237(4819):1171-6.
42. Mashima R, Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biol*. 2015 Dec;6:297-310. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.006. Epub 2015 Aug 7.
43. Kanaoka Y, Boyce JA. Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 Jul;6(4):288-95. doi: 10.4168/aa.2014.6.4.288. Epub 2014 May 27.
44. Noguchi K, Okubo M. Leukotrienes in nociceptive pathway and neuropathic/inflammatory pain. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(8):1163-9.
45. Feltenmark S, Gautam N, Brunnström A, et al. Eoxins are proinflammatory arachidonic acid metabolites produced via the 15-lipoxygenase-1 pathway in human eosinophils and mast cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jan 15;105(2):680-5. doi: 10.1073/pnas.0710127105. Epub 2008 Jan 9.
46. Jin J, Zheng Y, Boeglin WE, Brash AR. Biosynthesis, isolation, and NMR analysis of leukotriene A epoxides: substrate chirality as a determinant of the cis or trans epoxide configuration. *J Lipid Res*. 2013 Mar;54(3):754-61. doi: 10.1194/jlr.M033746. Epub 2012 Dec 13.
47. Claesson HE, Griffiths WJ, Brunnström A, et al. Hodgkin Reed-Sternberg cells express 15-lipoxygenase-1 and are putative producers of eoxins in vivo: novel insight into the inflammatory features of classical Hodgkin lymphoma. *FEBS J*. 2008 Aug;275(16):4222-34. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06570.x. Epub 2008 Jul 18.
48. Nigam S, Zafiriou MP, Deva R, et al. Structure, biochemistry and biology of hepxilins: an update. *FEBS J*. 2007 Jul;274(14):3503-12. Epub 2007 Jul 2.
49. Pace-Asciak CR. Pathophysiology of the hepxilins. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4):383-96. doi: 10.1016/j.bbali.2014.09.007. Epub 2014 Sep 19.
50. Douda D, Grasmann H, Pace-Asciak C, Palaniyar N. A lipid mediator hepxilin A3 is a natural inducer of neutrophil extracellular traps in human neutrophils. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:520871. doi: 10.1155/2015/520871. Epub 2015 Feb 16.
51. Panigrahy D, Kaipainen A, Greene ER, Huang S. Cytochrome P450-derived eicosanoids: the neglected pathway in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2010 Dec;29(4):723-35. doi: 10.1007/s10555-010-9264-x.
52. Capdevila JH, Falck JR, Harris RC. Cytochrome P450 and arachidonic acid bioactivation. Molecular and functional properties of the arachidonate monooxygenase. *J Lipid Res*. 2000 Feb;41(2):163-81.
53. Makita K, Falck JR, Capdevila JH. Cytochrome P450, the arachidonic acid cascade, and hypertension: new vistas for an old enzyme system. *FASEB J*. 1996 Nov;10(13):1456-63.
54. Oni-Orisan A, Alsaleh N, Lee CR, Seubert JM. Epoxyeicosatrienoic acids and cardioprotection: the road to translation. *J Mol Cell Cardiol*. 2014 Sep;74:199-208. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.05.016. Epub 2014 Jun 2.
55. Deng Y, Theken KN, Lee CR. Cytochrome P450 epoxygenases, soluble epoxide hydrolase, and the regulation of cardiovascular inflammation. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Feb;48(2):331-41. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.10.022. Epub 2009 Nov 3.
56. Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N. Lipoxins: nature's way to resolve inflammation. *J Inflamm Res*. 2015 Sep 30;8:181-92. doi: 10.2147/JIR.S90380. eCollection 2015.
57. Trostel J, Garcia GE. Endogenous Inhibitors of Kidney Inflammation. *J Nephrol Res*. 2015 Oct;1(2):61-68.
58. Gilroy DW. The role of aspirin-triggered lipoxins in the mechanism of action of aspirin. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005 Sep-Oct;73(3-4):203-10.
59. Brzozowski T, Konturek PC, Pajdo R, et al. Physiological mediators in nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced impairment of gastric mucosal defense and adaptation. Focus on nitric oxide and lipoxins. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Aug;59 Suppl 2:89-102.
60. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014 Jun 5;510(7503):92-101. doi: 10.1038/nature13479.
61. Headland SE, Norling LV. The resolution of inflammation: Principles and challenges. *Semin Immunol*. 2015 May;27(3):149-60. doi: 10.1016/j.smim.2015.03.014. Epub 2015 Apr 22.
62. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, et al. Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1851(4):397-413. doi: 10.1016/j.bbali.2014.08.006. Epub 2014 Aug 17.
63. Serhan CN, Dalli J, Karamnov S, et al. Macrophage proresolving mediator maresin 1 stimulates tissue regeneration and controls pain. *FASEB J*. 2012 Apr;26(4):1755-65. doi: 10.1096/fj.11-201442. Epub 2012 Jan 17.
64. Zurier RB, Burstein SH. Cannabinoids, inflammation, and fibrosis. *FASEB J*. 2016 Jul 19. pii: fj.201600646R. [Epub ahead of print]
65. Rouzer CA, Marnett LJ. Endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases, and cytochromes P450: cross-talk between the eicosanoid and endocannabinoid signaling pathways. *Chem Rev*. 2011 Oct 12;111(10):5899-921. doi: 10.1021/cr2002799. Epub 2011 Sep 19.
66. Turcotte C, Chouinard F, Lefebvre JS, Flamand N. Regulation of inflammation by cannabinoids, the endocannabinoids 2-arachidonoyl-glycerol and arachidonoyl-ethanolamide, and their metabolites. *J Leukoc Biol*. 2015 Jun;97(6):1049-70. doi: 10.1189/jlb.3RU0115-021R. Epub 2015 Apr 15.
67. Hermanson DJ, Gamble-George JC, Marnett LJ, Patel S. Substrate-selective COX-2 inhibition as a novel strategy for therapeutic endocannabinoid augmentation. *Trends Pharmacol Sci*. 2014 Jul;35(7):358-67. doi: 10.1016/j.tips.2014.04.006. Epub 2014 May 18.
68. Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):71-82. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatroptova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):71-82. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2010-1420
69. Sommerfelt RM, Feuerherm AJ, Skuland T, Johansen B. Cytosolic phospholipase A2 modulates TLR2 signaling in synovio-cytes. *PLoS One*. 2015 Apr 20;10(4):e0119088. doi: 10.1371/journal.pone.0119088. eCollection 2015.
70. Yousefi B, Jadidi-Niaragh F, Azizi G, et al. The role of leukotrienes in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2014 Mar;24(2):225-35. doi: 10.3109/14397595.2013.854056.
71. Stanczyk J, Kowalski ML. The role of cyclooxygenase and prostaglandins in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Pol Merkur Lekarski*. 2001 Nov;11(65):438-43.
72. Sakata D, Yao C, Narumiya S. Prostaglandin E2, an immunoactivator. *J Pharmacol Sci*. 2010;112(1):1-5. Epub 2010 Jan 6.
73. Akaogi J, Nozaki T, Satoh M, Yamada H. Role of PGE2 and EP receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and as a novel therapeutic strategy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006 Dec;6(4):383-94.
74. Hikiji H, Takato T, Shimizu T, Ishii S. The roles of prostanooids, leukotrienes, and platelet-activating factor in bone metabolism and disease. *Prog Lipid Res*. 2008 Mar;47(2):107-26. doi: 10.1016/j.plipres.2007.12.003. Epub 2008 Jan 8.
75. Wang MJ, Huang Y, Huang RY, et al. Determination of role of thromboxane A2 in rheumatoid arthritis. *Discov Med*. 2015 Jan;19(102):23-32.
76. Tuncer S, Banerjee S. Eicosanoid pathway in colorectal cancer: Recent updates. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 7;21(41):11748-66. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11748.
77. Gui H, Tong Q, Qu W, et al. The endocannabinoid system and its therapeutic implications in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2015 May;26(1):86-91. doi: 10.1016/j.intimp.2015.03.006. Epub 2015 Mar 16.
78. Hashimoto A, Hayashi I, Murakami Y, et al. Antiinflammatory mediator lipoxin A4 and its receptor in synovitis of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 Nov;34(11):2144-53. Epub 2007 Oct 1.
79. Fukuda S, Kohsaka H, Takayasu A, et al. Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Aug 12;15:275. doi: 10.1186/1471-2474-15-275.
80. Arnardottir HH, Dalli J, Norling LV,

- et al. Resolvin D3 Is Dysregulated in Arthritis and Reduces Arthritic Inflammation. *J Immunol.* 2016 Aug 17. pii: 1502268. [Epub ahead of print]
81. Zhang W, Ouyang H, Dass CR, Xu J. Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Bone Res.* 2016 Mar 1;4:15040. doi: 10.1038/boneres.2015.40. eCollection 2016.
82. He W, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, et al. Synthesis of interleukin 1beta, tumor necrosis factor-alpha, and interstitial collagenase (MMP-1) is eicosanoid dependent in human osteoarthritis synovial membrane explants: interactions with antiinflammatory cytokines. *J Rheumatol.* 2002 Mar;29(3):546-53.
83. Wang P, Guan PP, Guo C, et al. Fluid shear stress-induced osteoarthritis: roles of cyclooxygenase-2 and its metabolic products in inducing the expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *FASEB J.* 2013 Dec;27(12):4664-77. doi: 10.1096/fj.13-234542. Epub 2013 Aug 20.
84. Gosset M, Berenbaum F, Levy A, et al. Mechanical stress and prostaglandin E2 synthesis in cartilage. *Biorheology.* 2008;45(3-4):301-20.
85. Laufer S. Role of eicosanoids in structural degradation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003 Sep;15(5):623-7.
86. Marcouiller P, Pelletier JP, Guevremont M, et al. Leukotriene and prostaglandin synthesis pathways in osteoarthritic synovial membranes: regulating factors for interleukin 1beta synthesis. *J Rheumatol.* 2005 Apr;32(4):704-12.
87. Martel-Pelletier J, Mineau F, Fahmi H, et al. Regulation of the expression of 5-lipoxygenase-activating protein/5-lipoxygenase and the synthesis of leukotriene B(4) in osteoarthritic chondrocytes: role of transforming growth factor beta and eicosanoids. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec;50(12):3925-33.
88. Benabdoune H, Rondon EP, Shi Q, et al. The role of resolvin D1 in the regulation of inflammatory and catabolic mediators in osteoarthritis. *Inflamm Res.* 2016 Aug;65(8):635-45. doi: 10.1007/s00011-016-0946-x. Epub 2016 Apr 7.
89. La Porta C, Bura SA, Negrete R, Maldonado R. Involvement of the endocannabinoid system in osteoarthritis pain. *Eur J Neurosci.* 2014 Feb;39(3):485-500. doi: 10.1111/ejn.12468.
90. Burston JJ, Sagar DR, Shao P, et al. Cannabinoid CB2 receptors regulate central sensitization and pain responses associated with osteoarthritis of the knee joint. *PLoS One.* 2013 Nov 25;8(11):e80440. doi: 10.1371/journal.pone.0080440. eCollection 2013.
91. Sheibanie AF, Tadmori I, Jing H, et al. Prostaglandin E2 induces IL-23 production in bone marrow-derived dendritic cells. *FASEB J.* 2004 Aug;18(11):1318-20. Epub 2004 Jun 4.
92. Haroon N. Ankylosis in ankylosing spondylitis: current concepts. *Clin Rheumatol.* 2015 Jun;34(6):1003-7. doi: 10.1007/s10067-015-2956-4.
93. Tan S, Wang R, Ward MM. Syndesmophyte growth in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015 Jul;27(4):326-32. doi: 10.1097/BOR.000000000000179.
94. de Vlam K, Lories RJ, Luyten FP. Mechanisms of pathologic new bone formation. *Curr Rheumatol Rep.* 2006 Oct;8(5):332-7.
95. Каратеев АЕ, Эрдес ШФ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: долго и упорно! *Терапевтический архив.* 2014;(11):123-7. [Каратеев АЕ, Эрдес ШФ. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: long and hard! *Терапевтический архив.* 2014;86(11):123-7. (In Russ.)].
96. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
97. Diaz-Gonzalez F, Sanchez-Madrid F. NSAIDs: learning new tricks from old drugs. *Eur J Immunol.* 2015 Mar;45(3):679-86. doi: 10.1002/eji.201445222. Epub 2015 Jan 21.
98. Vecchio AJ, Malkowski MG. The structural basis of endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenase-2. *J Biol Chem.* 2011 Jun 10;286(23):20736-45. doi: 10.1074/jbc.M111.230367. Epub 2011 Apr 13.
99. Vecchio AJ, Simmons DM, Malkowski MG. Structural basis of fatty acid substrate binding to cyclooxygenase-2. *J Biol Chem.* 2010 Jul 16;285(29):22152-63. doi: 10.1074/jbc.M110.119867. Epub 2010 May 12.
100. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life.* 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
101. Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 Oct;6(12):2117-40.
102. Каратеев АЕ. Мелоксикам: «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив.* 2014;86(5):99-105. [Каратеев АЕ. Meloxicam: «the Golden mean» nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Терапевтический архив.* 2014;86(5):99-105. (In Russ.)].
103. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med.* 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S.
104. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology.* 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
105. Iyer JP, Srivastava PK, Dev R, et al. Prostaglandin E(2) synthase inhibition as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets.* 2009 Jul;13(7):849-65. doi: 10.1517/14728220903018932.
106. Mbalaviele G, Pauley AM, Shaffer AF, et al. Distinction of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) inhibition from cyclooxygenase-2 inhibition in cells using a novel, selective mPGES-1 inhibitor. *Biochem Pharmacol.* 2010 May 15;79(10):1445-54. doi: 10.1016/j.bcp.2010.01.003. Epub 2010 Jan 11.
107. O'Byrne PM. Asthma treatment: antileukotriene drugs. *Can Respir J.* 1998 Jul-Aug;5 Suppl A:64A-70A.
108. Cingi C, Muluk N, Ipci K, Sahin E. Antileukotrienes in upper airway inflammatory diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Nov;15(11):64. doi: 10.1007/s11882-015-0564-7.
109. Kulkarni SK, Singh VP. Licofelone: the answer to unmet needs in osteoarthritis therapy? *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Jan;10(1):43-8.
110. Bertolini A, Ottani A, Sandrini M. Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res.* 2001 Dec;44(6):437-50.
111. Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Bias P, et al. Protective effects of licofelone, a 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitor, versus naproxen on cartilage loss in knee osteoarthritis: a first multicentre clinical trial using quantitative MRI. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):938-47. doi: 10.1136/ard.2008.088732. Epub 2008 Jul 23.
112. Blake D, Robson P, Ho M, et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jan;45(1):50-2. Epub 2005 Nov 9.
113. Elati A, Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG.* 2009 Oct;116 Suppl 1:61-9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02329.x.
114. Linet OI, Ogrine FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Apr 4;334(14):873-7.
115. Woodward DF, Wang JW, Poloso NJ. Recent progress in prostaglandin F2alpha ethanamide (prostamide F2alpha) research and therapeutics. *Pharmacol Rev.* 2013 Jul 26;65(4):1135-47. doi: 10.1124/pr.112.007088. Print 2013.
116. LeVarge BL. Prostanoid therapies in the management of pulmonary arterial hypertension. *Ther Clin Risk Manag.* 2015 Mar 31;11:535-47. doi: 10.2147/TCRM.S75122. eCollection 2015.
117. Cholkar K, Gilger BC, Mitra AK. Topical delivery of aqueous micellar resolvin E1 analog (RX-10045). *Int J Pharm.* 2016 Feb 10;498(1-2):326-34. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.12.037. Epub 2015 Dec 17.

Поступила 17.09.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.