

II ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ В РФ:



Производство и обращение лекарственных средств, лекарственное обеспечение, нормативно-правовое регулирование

В фокусе программы Конгресса главные новации в регулировании фармацевтического рынка в 2015-2016 году: начало функционирования общего рынка лекарственных средств ЕАЭС с 1 января 2016 г. и изменения в государственной регистрации лекарственных средств. Участие в Конгрессе даст уникальную возможность узнать непосредственно о готовящихся новациях законодательства, практике проведения проверок и применении мер ответственности за правонарушения, разобраться в нюансах правоприменения, а также задать вопросы, на которые не смогли найти ответ в процессе работы представителям регулирующих органов и ведущим экспертам.

Также среди ключевых тем Конгресса:

**11
НОЯБРЯ**

СЕМИНАР-КОНФЕРЕНЦИЯ

Регулирование фармацевтической деятельности в России и на Евразийском экономическом пространстве. Вопросы регистрации. Охрана прав интеллектуальной собственности

- Новации в лицензировании фармацевтической деятельности, контроле и надзоре.
- Новое в регулировании доклинических и клинических исследований.
- Проверки на фармпредприятиях: подготовка и эффективное взаимодействие с проверяющими.
- Особенности государственных и муниципальных закупок лекарственных средств и медицинской техники в 2015–2016 гг. Антимонопольное законодательство.
- Особенности ввоза в РФ лекарственных средств и фармацевтических субстанций.

**12
НОЯБРЯ**

СЕМИНАР-КОНФЕРЕНЦИЯ

Регулирование производства и ввоза лекарственных средств на территории РФ, антимонопольная политика и контроль цен на фармацевтическом рынке

- Вопросы лицензирования производства лекарственных средств.
- Инспектирование на соответствие стандартам GMP.
- Инспектирование зарубежных производственных площадок на соответствие правилам надлежащей производственной практики.
- Вопросы обеспечения прав интеллектуальной собственности на фармрынке. Стратегии патентной защиты в области фармацевтики и биотехнологий. Режимы эксклюзивности и конфиденциальности данных клинических и доклинических исследований.
- Контрафакт в фармацевтике: российская судебная практика.

www.farma.asergroup.ru
info@asergroup.ru +7 (495) 988-61-15

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ISSN 0023-1134

Химико-фармацевтический журнал



МОСКВА • ФОЛИУМ • 2015

9

Black
Yellow
Magenta
Cyan

ООО Фолиум, Москва, (495) 256-0828, Химико-фармацевтический журнал, № 9 (2015), Обложка

www.asergroup.ru
Индексы: 45419 ("Пресса России"); 71481 ("Роспечать"); 99152 ("Почта России")



Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2015

С. В. Оковитый¹, С. В. Радько¹, Е. Б. Шустов²

СУКЦИНАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ (SUCNR1) КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ

¹ ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия МЗ РФ, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А.

² ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий ФМБА РФ, Россия, 143442, Московская область, Красногорский р-н, пос. Светлые горы, вл. 1.

В последние годы проведено немало исследований, посвященных рецепторам, сопряженным с G-белками, их расположению в организме, механизму активации и возможным путям фармакологического воздействия. Интермедианты углеводного, жирового и белкового обменов, цикла трикарбоновых кислот в качестве эндогенных лигандов к большой группе экс-орфанных рецепторов активно участвуют в регуляции обменных процессов, а их синтетические аналоги, как агонисты, так и антагонисты, могут являться перспективными объектами разработки новых лекарственных средств при широком круге заболеваний (сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, аутоиммунные заболевания, гипертоническая болезнь, гипертрофия и ишемия миокарда, нейродегенеративные процессы, болезни печени и т.д.). Данный обзор посвящен GPR91 (SUCNR1) рецепторам, идентифицированным в жировой ткани, печени, почках, сердце, головном мозге, нейронах сетчатки, дендритных клетках, тромбоцитах и рассматривающимся в качестве физиологических регуляторов и сенсоров клеточных стресс-индуцированных повреждений и гипоксии.

Ключевые слова: GPR91-рецепторы; SUCNR1-рецепторы; сукцинат; реамберин.

Рецепторы, сопряженные с G-белками (G-protein-coupled receptors (GPCRs)), первоначально были описаны как семейство рецепторов, активируемых гормонами, нейротрансмиттерами и другими медиаторами. Тем не менее в последние годы увеличивается количество открытых GPCRs, которые активируются эндогенными метаболитами. Многие из этих эндогенных метаболитов являются субстратами или промежуточными продуктами энергетического обмена.

Поскольку GPCRs являются идеальными целями для лекарственных препаратов, то очевидно, что рецепторы для эндогенных метаболитов несут значительный потенциал в качестве мишеней для новых фармакотерапевтических стратегий [1]. Для большинства из этих рецепторов были разработаны синтетические лиганды и в некоторых случаях начаты клинические исследования.

GPR91 (G-protein coupled receptor 91) принадлежит к семейству мембранных пуриnergических P2Y-рецепторов. Он имеет 7 трансмембранных участков и состоит из 330 аминокислот с внеклеточным N-концом и внутриклеточным C-концом [2, 3]. В новом обозначении, связанном с идентифицированными эндогенными лигандами, этот рецептор получил обозначение SUCNR1.

Эндогенным лигандом SUCNR1 является сукцинат. Его плазменные концентрации, измеренные на грызунах, варьируют от 6 до 20 μM , а у человека от 2 – 3 до

2 – 20 μM в сыворотке и плазме крови соответственно. Концентрация сукцината в моче мышей в физиологических условиях составляет около 20 – 30 μM . С учетом значений EC_{50} сукцината у человека и мыши (56 ± 8) и (28 ± 5) μM соответственно в физиологических условиях уровень этого эндогенного лиганда в плазме и моче слишком низок для активации рецептора [4, 5]. Однако, поскольку значения в физиологических условиях лишь примерно в 2 раза ниже, чем уровень EC_{50} , необходимо незначительное повышение концентрации сукцината в плазме или моче, чтобы полностью активировать SUCNR1 [4].

Сукцинатсодержащие препараты, как правило, дают кратковременное повышение уровня сукцината в крови, который быстро распределяется в ткани. Так, изучение фармакокинетики N-метилглюкаминовой соли янтарной кислоты (реамберин) показало, что при внутривенном введении в дозе 5 мг/кг максимальный уровень препарата (в пересчете на сукцинат) наблюдается в течение 1 мин после введения с последующим быстрым снижением до уровня 9 – 10 мкг/мл. Через 40 мин после введения концентрация сукцината в крови возвращается к значениям, близким к фоновым (1 – 6 мкг/мл), что требует внутривенного капельного введения препарата [6].

Тестирование около 200 соединений, в том числе сходных по строению с субстратами цикла трикарбоновых кислот, показало, что, кроме сукцината, с ре-

цептором взаимодействуют лишь только малеат и метилмалонат, но с активностью, в 5 – 10 раз меньшей по сравнению с сукцинатом [4].

Накопление внеклеточного сукцината, прежде всего, связано с его утечкой из митохондрий, что встречается при глубоких степенях клеточных повреждений, гипоксии, свободнорадикальных процессах, митохондриальной дисфункции и разобщении окисления-фосфорилирования. Сукцинат накапливается внеклеточно при ишемии, токсемии и гипергликемии, что позволяет при хроническом воздействии этих патологических состояний превысить уровень чувствительности рецепторов. Следовательно, SUCNR1-рецепторы могут рассматриваться как сенсоры клеточных стресс-индуцированных повреждений и гипоксии [7, 8].

Предполагается, что модуляция активности SUCNR1 через изменение концентрации сукцината является одним из способов контроля секреции метаболитических гормонов или регуляции метаболической активности определённых клеток. То есть, по сути, действие сукцината в определенной мере можно назвать гормоноподобным (в дополнение к своим функциям энергодающего субстрата) [9, 10].

Механизм активации SUCNR1 связан по меньшей мере с 2 сигнальными путями — Gi/o и Gq — в зависимости от ткани, в которой располагается рецептор. Взаимодействие сукцината с SUCNR1 приводит к увеличению уровня кальция, инозит-3-фосфата (ИФ) и ингибированию образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). С другой стороны, в кардиомиоцитах и тромбоцитах сукцинат стимулирует образование цАМФ, а также способствует накоплению кальция. Подобно другим GPCRs, постоянная стиму-

ляция SUCNR1 приводит к интернализации или десенсibilизации рецепторов [11]. На клеточных культурах (HEK293 cells) также было показано, что при стимуляции сукцинатом может наблюдаться интернализация рецептора в эндосомы/лизосомы. В то же время в почечных MDCK (Madin–Darby Canine Kidney) клетках временная десенсibilизация рецептора хотя и наблюдалась, но это не влекло за собой значимой интернализации рецептора [4].

SUCNR1 экспрессируется в белой жировой ткани, печени, сердце, нейронах сетчатки, кишечнике, селезенке и клетках иммунной системы, включая дендритные клетки [5, 10]. Локализация сукцинатных рецепторов представлена в таблице.

В SUCNR1-положительных адипоцитах белой жировой ткани сукцинат ингибирует липолиз и предотвращает высвобождение жирных кислот. С учетом повышенного уровня сукцината, обнаруживаемого у грызунов на моделях сахарного диабета и метаболического синдрома, предполагается, что он таким образом может ограничивать липолиз при состояниях, когда молекулы глюкозы и свободных жирных кислот находятся в избытке [10, 11, 15].

В печени SUCNR1 экспрессируется исключительно в покоящихся звездчатых клетках печени (hepatic stellate cells, HSC), а при их активации происходит быстрое уменьшение его экспрессии. Предполагается, что SUCNR1 служит ранним детектором печеночного стресса или повреждения. Воздействие ишемии на модели перфузируемой печени приводит к увеличению концентрации в перфузате сукцината в 14 раз, примерно до 1 μM . В HSC, обработанных сукцинатом, повышается уровень экспрессии миофибробластического

Локализация SUCNR1 рецепторов и эффекты их активации

Ткань/орган	Клетки	Эффект	Литература
Почка	HEK293 (Human Embryonic Kidney 293)	Накопление Ca^{2+} , активация ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases), ПГЕ2 (простогландин E2)	[2, 4, 12, 13]
Почка	Эндотелий сосудов, GEnC (glomerular endothelial cells)	Накопление Ca^{2+} , высвобождение ренина, опосредуемое NO, ПГЕ2	[10, 2, 5, 12, 14, 3, 13]
Почка	Клетки плотного пятна (<i>macula densa</i>), MMDD1 (Macula Densa-Like Cell Line)	Накопление Ca^{2+} , активация ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases), высвобождение ПГЕ2	[10, 11, 2, 5, 12, 14, 3, 15]
Почка	Основные клетки собирательных трубочек, MDCK (Madin–Darby canine kidney)	Накопление Ca^{2+} , активация ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases), высвобождение ПГЕ2	[2, 5, 14, 3]
Печень	Звёздчатые клетки печени	Увеличение экспрессии α -гладкомышечного актина	[4, 10, 16]
Сердце	Кардиомиоциты	Активация протеинкиназы A, накопление Ca^{2+} , гипертрофия	[17, 10, 15, 18]
Костный мозг, кровь	CD4 ⁺ -клетки-предшественники, мегакариоциты, эритроидные клетки-предшественники	Увеличение ИФ, активация ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases), пролиферация, антиапоптотический эффект	[4, 10]
Кровь	Тромбоциты	Усиливает агрегацию тромбоцитов через цАМФ и ИФ	[4, 10, 19, 20]
Кровь	Незрелые дендритные клетки	Накопление Ca^{2+} , хемотаксис, усиление продукции цитокинов	[4, 21, 22]
Сетчатка	Ганглионарные клетки сетчатки	Секреция VEGF (vascular endothelial growth factor)	[4, 10, 23, 24, 25, 26, 15]
Белая жировая ткань	Адипоциты	Ингибирование липолиза	[10, 19, 12]
Головной мозг	Нейроны коры	Экспрессия основных проангиогенных факторов, регуляция активности NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторов	[27, 23, 28, 29, 30]
Головной мозг	Астроциты	Изменение уровня Ca^{2+}	[27]

маркера (α -актина гладких мышц), что говорит о независимой стимуляции им HSC. Активация HSC может служить как для восстановления поврежденных тканей в ишемизированной печени, так и при длительной экспозиции, способствовать развитию фиброза. Однако быстрая down-регуляция SUCNR1 при повышении активности HSC должна ограничивать этот процесс. Сигнальные пути, приводящие к активации HSC сукцинатом, остаются неясными. В отличие от адипоцитов и клеток почек, в HCS сукцинат не увеличивает концентрацию Ca^{2+} в цитозоле, не снижает форсколин-индуцированные уровни цАМФ и не повышает уровень цАМФ, что подразумевает отсутствие связи с Gq- и Gi-белками соответственно [2, 16].

Хотя мРНК SUCNR1 первоначально не обнаружены в сердце с помощью ПЦР в реальном времени (RT-ПЦР) [5], последующие исследования продемонстрировали наличие SUCNR1 мРНК и белка в свежееизолированных препаратах кардиомиоцитов желудочков, где он локализован в мембране сарколеммы и Т-каналов [17]. Под влиянием сукцината повышается сердечный выброс [15].

В условиях острой или хронической ишемии миокарда сукцинат посредством активации SUCNR1 рецептора запускает фосфорилирование внеклеточного домена сигнал-регулирующей киназы (ERK1/2), повышение внутриклеточного содержания кальция и цАМФ, экспрессию гена кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы $\text{P}\delta$ (CaMK $\text{P}\delta$), транслокации гистондеацетилазы 5 (HDAC5) в цитоплазму, что является внутриклеточным сигналом для запуска процессов гипертрофии миокарда [17, 18]. Этот эффект связан с сигнальной цепью ядерных протеинкиназ PI3K/Akt. Важным открытием стало то, что продолжительная инкубация кардиомиоцитов при высоких (10 мМ) концентрациях сукцината индуцирует апоптоз. Предполагается регуляторная роль SUCNR1 рецепторов в этом процессе в сердце при ишемии и гипоксии [15].

SUCNR1 экспрессируется в гемопоэтических клетках-предшественниках и нескольких типах клеток крови и иммунных клеток. В гемопоэтических клетках-предшественниках активированные введением сукцината SUCNR1 рецепторы индуцируют пролиферацию клеток и предотвращают их апоптоз, что на модели миелосупрессии у мышей, вызванной химиотерапией, приводит к повышению уровня гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов. Этот эффект может быть полезен для пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию и восстанавливающихся после нее [2]. В тромбоцитах воздействие сукцината на рецептор ведет к агрегации тромбоцитов через снижение активности цАМФ-зависимых путей и активации фосфоинозит-3- β -киназного пути с результирующим повышением активности $\text{Pb}/\text{P}\beta\alpha$ рецепторов, что может реализовываться при атеротромбозе, когда концентрация сукцината локально увеличивается за счет местной гипоксии [20].

SUCNR1 отсутствует в моноцитах, Т- и В-лимфоцитах, но обнаруживается в незрелых дендритных клетках (ДК). Предполагается, что экспрессия SUCNR1 индуцируется тогда, когда моноциты развиваются в незрелые ДК, однако по мере созревания плотность рецепторов значительно уменьшается [22]. В незрелых ДК сукцинат дозозависимо стимулирует миграцию клеток и, таким образом, опосредует хемотаксис. Кроме того, через SUCNR1 и Toll-like рецепторы происходит синергичная выработка фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-1-бета. У мышей при введении столбнячного токсина в лимфатических узлах накапливаются более высокие уровни зрелых ДК по сравнению с мышами, лишенными SUCNR1-рецепторов (SUCNR1^{-/-} мыши). Кожные трансплантаты, полученные у SUCNR1^{-/-} мышей, имеют более низкие показатели отторжения после трансплантации, что открывает перспективы использования антагонистов SUCNR1 рецептора у пациентов после трансплантации органов [22].

В сетчатке SUCNR1 преимущественно экспрессируется в ганглионарных (ганглиозных) клетках сетчатки, принимая важное участие в ее васкуляризации. Предполагается, что SUCNR1-регулируемое увеличение роста сосудов происходит за счет секреции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и значительно активируется при сахарном диабете или ишемии сетчатки [4]. Не так давно была обнаружена экспрессия SUCNR1 в пигментном эпителии апикальной мембраны сетчатки и установлено, что дефицит этого рецептора может быть одним из патогенетических механизмов развития возрастной макулярной дистрофии [25].

В почках SUCNR1 локализуется в афферентных артериолах и сосудистой сети клубочков. Кроме того, SUCNR1 обнаружен на мембране клеток коркового слоя восходящей части петли Генле, плотного пятна, коркового и мозгового слоёв собирательных трубочек [3, 10, 15]. Сукцинат является одним из регуляторов высвобождения ренина из юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) через SUCNR1, находящиеся на мембране клеток плотного пятна, участвуя в функционировании каскада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3, 12 – 14, 31]. Микроперфузионные исследования в сочетании с живой визуализацией изолированных клубочков показали, что перфузия сукцинат-содержащим буфером индуцирует выброс ренина из клеток ЮГА и вызывает вазодилатацию афферентных артериол [25]. SUCNR1-рецептор в почках при возбуждении запускает механизм внутриклеточной мобилизации кальция, фосфорилирования внеклеточно регулируемой киназы (ERK)1/2, активизации каскада арахидоновой кислоты с образованием простаглицина и простагландина ПГЕ2. Активация почечных рецепторов сукцинатом увеличивает реабсорбцию фосфата и глюкозы, стимулирует глюконеогенез. SUCNR1-опосредованное высвобождение ренина из ЮГА опосредуется оксидом азота и ПГЕ2, что впоследствии трансактивирует простаглицлиновые EP2 и/или EP4 рецепторы на зернистых клетках ЮГА. Экспериментально показано, что

при введении экзогенного сукцината может повышаться артериальное давление, которое нормализуется блокаторами рецепторов ангиотензина [13, 32].

Локализация и функция SUCNR1-рецепторов в ЦНС пока изучена недостаточно. Рецептор обнаруживается в нейронах коры головного мозга мышей, и, в меньших количествах, в астроцитах [23, 27, 28, 30, 33]. Предполагается, что сукцинат выполняет роль центрального триггера, регулирующего высвобождение проангиогенных факторов, например, после неонатальной гипоксии/ишемии, позволяющего ограничивать размер инфаркта. Введение сукцината в желудочки мозга мышей приводит к экспрессии одного из основных проангиогенных факторов VEGF с пиком на 24 ч [27]. Одновременно наблюдается увеличение образования ангиопоэтинов 1 и 2 (Ang1, Ang2) и ангиогенных медиаторов воспаления — интерлейкинов 1 β и 6 [24]. Также установлено, что эта ангиогенная регуляция генов зависит от сукцинат-индуцированной продукции ПГЕ2, оказывающей свое действие через специфический простагландиновый EP4-рецептор [27]. На модели гипоксической/ишемической энцефалопатии у животных показано, что активация ПГЕ2 EP4-рецептора вызывала коротко- и долгосрочную церебропротекцию, в основе которой лежало увеличение перфузии как ипси-, так и контрлатерального полушарий. Такая динамика изменений кровотока свидетельствует об отсутствии феномена “обкрадывания” и возможном перераспределении кровотока в направлении поврежденного полушария мозга [30].

У SUCNR1^{-/-} мышей через 96 ч после гипоксии/ишемии не увеличивалась плотность сосудов, а зона инфаркта была в 3 раза больше по сравнению с контролем. Введение сукцината в желудочки мозга в концентрации, эквивалентной обнаруживаемой в тканях мозга при гипоксии/ишемии, позволяло уменьшить область пенумбры и основной размер инфаркта примерно на 50 % через 96 ч после гипоксии/ишемии [23, 28, 34].

Помимо SUCNR1, в ЦНС (астроциты переднего мозга крысы и *nucleus accumbens* человека) предполагается существование особого подтипа сукцинатного рецептора, который помимо сукцината распознает также γ -гидроксибутират. По аналогии с SUCNR1 он получил наименование SUCBR1 [33, 35 – 38]. Активация предполагаемого рецептора в мозге его агонистами вызывает повторяющиеся изменения уровня Ca²⁺ в астроцитах независимо от нейрональной сигнализации [33, 35].

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что сукцинат через специфические рецепторы участвует в энергетическом и ревазуляризованном восстановлении головного мозга после гипоксии/ишемии.

Помимо этого, в ЦНС сукцинатные рецепторы ротормаживают NMDA-опосредованные механизмы поведения и судорожной активности. Так, внутрижелудочковое введение высоких доз сукцината (0,8 – 7,5 мкмоль) вызывает дозозависимое судорожное поведение у мышей. Совместное введение с дизо-

цилпином — антагонистом рецепторов возбуждающих аминокислот — полностью предотвращает сукцинат-индуцированные судороги, что предполагает участие NMDA рецепторов в судорожном действии сукцината [29].

Недостаточность в ЦНС фермента сукцинат-семиальдегиддегидрогеназы, приводящая к накоплению γ -гидроксибутирата (и далее γ -оксималяной кислоты), и сукцинат семиальдегида с параллельным снижением уровня сукцината у детей может приводить к задержке приобретения двигательных и языковых навыков, судорожным припадкам, умственной отсталости, расстройствам сна, атаксии, мышечной гипотонии и поведенческим расстройствам [39].

Недавно было показано, что сукцинат (а также фумарат) могут индуцировать синтез противовоспалительных белков, стресс-адаптационных гормонов, экспрессию гена гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH), а также подавлять пищевое поведение [11].

Таким образом, учитывая важную регуляторную роль, которую играет сукцинат в липидном обмене, образовании клеток крови и кровеносных сосудов, регуляции кровяного давления и сердечно-сосудистой системы, иммунном ответе, перспективно изыскание новых фармакологических путей сукцинат-опосредуемой регуляции. Значительный интерес представляет поиск агонистов и антагонистов SUCNR1-рецепторов как потенциально перспективных средств фармакотерапии гипоксических расстройств, почечной гипертензии, диабетических поражений, метаболического синдрома, аутоиммунных заболеваний и т.д. Лучшее понимание механизмов управления и регулирования метаболических функций в норме и при патологии позволит разработать принципиально новые фармакологические стратегии для предотвращения или лечения этих расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. T. Bay, L. F. Eghorn, A. B. Klein, P. Wellendorph, *Biochem. Pharmacol.*, **87**(2), 200 – 228 (2014).
2. P. M. Deen, J. H. Robben, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **22**(8), 1416 – 1422 (2011).
3. J. H. Robben, R. A. Fenton, S. L. Vargas, et al., *Kidney International.*, **76**(12), 1258 – 1267 (2009).
4. A. C. Ariza, P. M. Deen, J. H. Robben, *Front. Endocrinol.*, **3**(22), 1 – 8 (2012).
5. W. He, F. J. Miao, D. C. Lin, et al., *Nature*, **429**(6988), 188 – 193 (2004).
6. С. В. Оковитый, В. В. Гайворонская, А. Н. Куликов, С. Н. Шульенин, *Клиническая фармакология. Избранные лекции*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2009).
7. С. В. Оковитый, Д. С. Суханов, В. А. Заплутанов, А. Н. Смагина, *Клин. мед.*, **90**(9), 69 – 74 (2012).
8. L. D. Lukianova, *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.*, № 1, 3 – 19 (2011).
9. М. Н. Кондрашова, *Вопр. биол. мед. и фарм. химии*, № 1, 7 – 12 (2002).
10. C. C. Blad, C. Tang, S. Offermanns, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **11**(8), 603 – 619 (2012).
11. T. T. Chen, E. I. Maevsky, M. L. Uchitel, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **6**(7), 1 – 11 (2015).
12. J. Peti-Peterdi, H. Gevorgyan, L. Lam, A. Riquier-Brison, *Pflügers Archiv: Eur. J. Physiol.*, **465**(1), 53 – 58 (2013).

13. I. Toma, J. J. Kang, A. Sipos, et al., *J. Clin. Investig.*, **18**(7), 2526 – 2534 (2008).
14. J. Peti-Peterdi, *Kidney Int.*, **78**(12), 1214 – 1217 (2010).
15. S. Tonack, C. Tang, S. Offermanns, *Am. J. Physiol.*, **304**(4), 501 – 513 (2012).
16. P. R. Correa, E. A. Kruglov, M. Thompson, et al., *J. Hepatol.*, **47**(2), 262 – 269 (2007).
17. C. J. Aguiar, J. A. Rocha-Franco, P. A. Sousa, et al., *Cell Commun. Signal.*, **12**(78), 1 – 17 (2014).
18. L. Yang, D. Yu, H. H. Fan, et al., *Int. J. Clin. Experim. Pathol.*, **7**(9), 5414 – 5428 (2014).
19. K. R. Feingold, A. Moser, J. K. Shigenaga, C. Grunfeld, *J. Lipid Res.*, **55**(12), 2501 – 2508 (2014).
20. C. Höglberg, O. Gidlof, C. Tan, et al., *J. Thromb. Haemostasis*, **9**(2), 361 – 372 (2009).
21. R. Bompreszi, *Ther. Advances in Neurolog. Disorders*, **8**(1), 20 – 30 (2015).
22. T. Rubic, G. Lametschwandtner, S. Jost, et al., *Nature Immunol.*, **9**(11), 1261 – 1269 (2008).
23. P. A. Burns, D. J. Wilson, *Angiogenesis*, **6**(1), 73 – 77 (2003).
24. A. Naldini, F. Carraro, *Cur. Drug Targets Inflamm. Allergy*, **4**(1), 3 – 8 (2005).
25. S. Favret, F. Binet, E. Lapalme, et al., *AGING*, **5**(6), 427 – 444 (2013).
26. J. C. Rivera, P. Sapieha, J. S. Joyal, et al., *Neonatology*, **100**(4), 343 – 353 (2011).
27. D. Hamel, M. Sanchez, F. Duhamel et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **34**(2), 285 – 293 (2014).
28. T. H. Adair, W. J. Gay, J. P. Montani, *Am. J. Physiol.*, **259**(3), 393 – 404 (1990).
29. C. Roehrs, E. R. Garrido-Sanabria, A. C. Da Silva, et al., *Neuroscience*, **125**(4), 964 – 971 (2004).
30. H. Taniguchi, C. Anacker, O. Wang, K. Andresson, *Exp. Neurol.*, **255**, 30 – 37 (2014).
31. J. Peti-Peterdi, *J. Clin. Investig.*, **123**(7), 2788 – 2790 (2013).
32. Е. Б. Шустов, С. В. Оковитый, *Биомедицина*, № 2, 15 – 29 (2015).
33. T. Molnár, A. Dobolyi, G. Nyitrai, et al., *BMC Neuroscience*, **12**(96), 1 – 17 (2011).
34. Z. M. Nawab, J. T. Daugirdas, T. S. Ing, et al., *Trans Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **30**, 184 – 188 (1984).
35. T. Molnár, K. Antal, G. Nyitrai, Z. Emri, *Neuroscience*, **162**(2), 268 – 281 (2009).
36. T. Molnár, P. Barabas, L. Heja, et al., *Neurosci. Res.*, **86**(7), 1566 – 1576 (2008).
37. T. Molnár, J. Visy, A. Simon, et al., *Bioorgan. & Med. Chem. Lett.*, **18**(23), 6290 – 6292 (2008).
38. T. Molnár, E. K. Fekete, J. Kardos, et al., *Neurosci. Res.*, **84**(1), 27 – 36 (2006).
39. M. Gahr, B. J. Connemann, C. J. Schonfeldt-Lecuona, R. W. Freudenmann, *Fortschritte Neurologie-Psychiatrie*, **81**(3), 154 – 161 (2013).

Поступила 17.08.15

SUCCINATE RECEPTORS (SUCNR1) AS A PROMISING TARGET FOR PHARMACOTHERAPY

S. V. Okovityi¹, S. V. Rad'ko¹, and E. B. Shustov²

¹ St. Petersburg State Chemico-Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, 197376 Russia.

² Scientific Center for Biomedical Technologies, Federal Medicobiological Agency, pos. Svetlye Gory, P. O. Otradnoe, Moscow oblast, 143442 Russia.

In recent years, many studies have been devoted to G-protein coupled receptors, their localization in the body, mechanisms of activation, and possible ways of pharmacological regulation. Intermediates of citric acid cycle, carbohydrate, fat and protein metabolism as endogenous ligands for a large group of orphan receptors are actively involved in the regulation of metabolic processes, and their synthetic analogs, both agonists and antagonists, may be promising targets for the development of new drugs for a wide range of diseases (diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, autoimmune diseases, hypertension, myocardial hypertrophy and ischemia, neurodegenerative processes, liver disease, etc.). This review describes GPR91 (SUCNR1) receptors identified in adipose tissue, liver, kidneys, heart, brain, retinal neurons, dendritic cells, platelets and considered as physiological regulators, sensors of cell stress-induced damage and hypoxia.

Keywords: GPR91 receptors; SUCNR1 receptors; succinate; reamberin.