ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ/HUMAN AND ANIMAL PHYSIOLOGY

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.156.39

РАЗНООБРАЗИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ОБОНЯТЕЛЬНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Научная статья

Баева Е.С.[1, *]
[1] ORCID : 0000-0002-9572-0101;
[1] Воронежский государственный медицинский университет Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (galaxy1985[at]mail.ru)

Аннотация

В статье рассматриваются структурно-функциональные особенности организации обонятельных рецепторов, хемоспецифичности обонятельного анализатора, а также экспрессии рецепторов в различных тканях организма человека. Описаны основные пути передачи сигналов обонятельными рецепторами и их функция в макрофагах человека и животных. Обсуждаются стратегии деорфанизации обонятельных рецепторов в макрофагах, которые в настоящее время оцениваются на предмет терапевтического потенциала и физиологической значимости в клинической практике. Анализ литературы по теме исследования позволяет заключить, что изучение роли обонятельных рецепторов в поддержании физиологических процессов в организме человека имеет перспективную диагностическую значимость.

Ключевые слова: обонятельные рецепторы, обонятельный эпителий, сенсорные нейроны, G-белок, одоранты, деорфанизация.

THE DIVERSITY AND FUNCTION OF OLFACTORY RECEPTORS

Research article

Baeva Y.S.[1, *]
[1] ORCID : 0000-0002-9572-0101;
[1] Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

* Corresponding author (galaxy1985[at]mail.ru)

Abstract

The article examines the structural and functional traits of olfactory receptor organisation, chemospecificity of the olfactory analyser, and receptor expression in various tissues of the human organism. The main signal transduction pathways by olfactory receptors and their function in human and animal macrophages are described. Strategies for deorphanisation of olfactory receptors in macrophages, which are currently being evaluated for therapeutic potential and physiological relevance in clinical practice, are discussed. Analysis of the literature on the topic of the study allows to conclude that the research of the role of olfactory receptors in the maintenance of physiological processes in the human body has a promising diagnostic significance.

Keywords: olfactory receptors, olfactory epithelium, sensory neurons, G-protein, odorants, deorphanisation.

Введение

Обоняние играет важнейшую роль в нескольких аспектах жизни. Расстройства обоняния очень распространены среди населения в целом и могут привести к неправильному питанию, потере веса, пищевым отравлениям, депрессии и другим расстройствам. Одоранты впервые обнаруживаются в верхней части носа основным обонятельным эпителием (ОЭ). В этой области миллионы обонятельных сенсорных нейронов (OSNs) взаимодействуют с молекулами запаха через рецепторы запаха, которые относятся к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белком. Возникающий электрический сигнал передается по аксонам к главной обонятельной луковице мозга. Затем информация направляется в другие области мозга, что приводит к восприятию запаха и эмоциональным и поведенческим реакциям. Отмирающие клетки постоянно замещаются стволовыми клетками, локализованными в базальной области эпителия. Повреждение этого эпителия может быть вызвано множеством факторов, приводящих к аносмии (потере обоняния) [1]. Являясь одной из самых «древних» физиологических систем в онтогенезе человека, обонятельная сенсорная система участвует в выполнении ряда жизненно важных функций; в настоящей статье мы рассмотрим современные представления о типах и функционировании обонятельных рецепторов.

История открытия и типы рецепторов

Обонятельные рецепторы (ОР) были впервые описаны в 1991 году Линдой Бак и Ричардом Акселем [2], [3]. В своих первоначальных наблюдениях они предположили, что это новое семейство рецепторов относится только к обонятельному эпителию носа. Эти рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), активируются летучими химическими соединениями, также известными как одоранты [4]. Предполагается, что ОР человека способны различать от 10 000 до более чем триллиона различных запахов. Однако экспрессия ОР не ограничивается эпителием носа [5]. ОР были обнаружены во многих различных типах клеток и органах.

Основные типы генов, кодирующих обонятельные рецепторы, описаны в работе [6]. Согласно данным авторов, все гены ОР можно разделить на 2 основных подкласса: первый подкласс включает 64 типа генов, второй — 704. В геноме

человека гены первого класса выражены в меньшей степени, они больше характеры для рыб и амфибий, в то время как второй класс включает 14 семейств.

Наше обоняние позволяет нам ориентироваться в огромном количестве химически разнообразных молекул запаха. Эта задача решается путем комбинаторной активации примерно 400 рецепторов, связанных с G-белком, которые закодированы в геноме человека [8]. Каким образом одоранты распознаются рецепторами, остается неясным. Исследования обонятельной системы в последние годы были в основном предопределены последствиями пандемии Covid-19, ввиду которой у многих людей начались проблемы с обонянием (рис. 1). Поэтому многое удалось исследовать с целью минимизации нежелательных реакций ковидной инфекции.

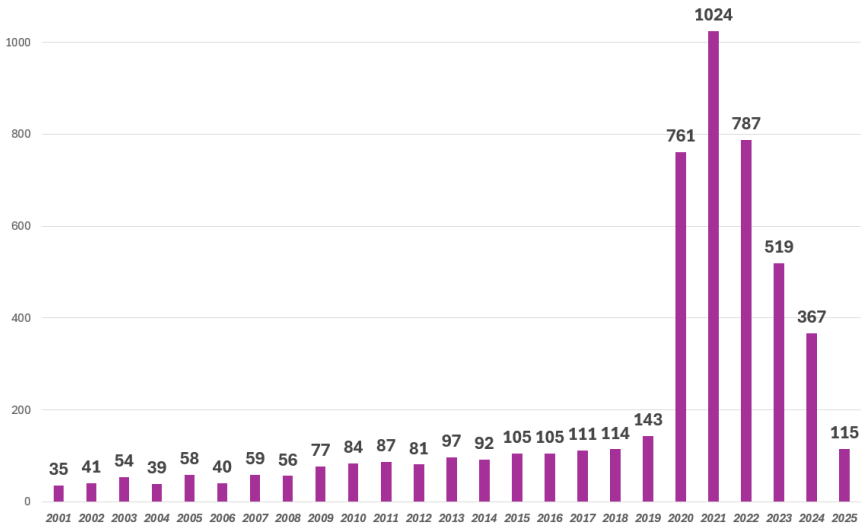

Рисунок 1 - Количество публикаций по вопросу «аносмия»
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.156.39.1

Примечание: по данным PubMed

Так, с помощью криоэлектронной микроскопии определена структура активного рецептора запаха человека OR51E2, связанного с пропионатом жирной кислоты [9]. Пропионат связывается в закупоренном кармане OR51E2 и образует специфические контакты, имеющие решающее значение для активации рецептора. Мутация в OR51E2, связывающем одорант, изменяет спектр распознавания жирных кислот с различной длиной цепи, что позволяет предположить, что селективность одоранта контролируется взаимодействием между одорантом и рецептором одоранта. Моделирование молекулярной динамики показывает, что индуцированные пропионатом конформационные изменения во внеклеточной петле 3 активируют OR51E2. ОР первого класса, напротив, как правило, в большей степени относятся к отдушкам на основе карбоновых кислот [9].

Для функционирования ОР требуется множество вспомогательных и сигнальных молекул (рис. 2).

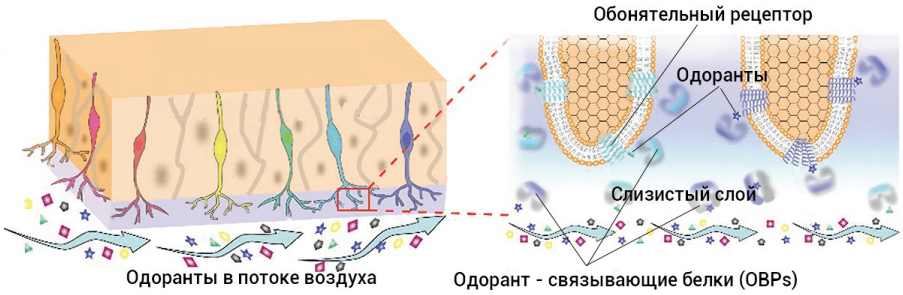

Рисунок 2 - Распознавание молекул пахучих веществ обонятельным анализаторов
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.156.39.2

Примечание: по ист. [9] с изменениями

В обонятельном эпителии ОР связываются с альфа–субъединицей обонятельного G-белка (Golf), что приводит к активации аденилатциклазы 3 (Adcy3) и образованию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), за которым следует активация ионных каналов, управляемых циклическими нуклеотидами (CNGs), и последующему потоку Ca2+ [3].

Сложная хемоспецифичность обонятельной системы, вероятно, обусловлена большим семейством короткозамкнутых гептаэллических рецепторных белков, экспрессирующихся в нейронах, широко распространенных в одной из нескольких зон нейроэпителия носа. Идентифицировано подсемейство обонятельных рецепторов, которое характеризуется четкими структурными особенностями, а также уникальным паттерном экспрессии. Представители этого семейства рецепторов встречаются у млекопитающих, таких как грызуны и опоссумы, но не у низших позвоночных. Все идентифицированные подтипы содержат расширенную третью внеклеточную петлю, которая обладает амфифильными свойствами и содержит множество заряженных аминокислот в консервативных положениях. Обонятельные сенсорные нейроны, экспрессирующие эти типы рецепторов, разделены небольшими группами на кончиках центральных носовых раковин, что представляет собой новый паттерн экспрессии обонятельных рецепторов. Было обнаружено, что у мышей гены, кодирующие новое подсемейство рецепторов, находятся в небольшом непрерывном сегменте геномной ДНК. Основываясь на видовой специфичности, а также на уникальных структурных свойствах и характере экспрессии, можно предположить, что новое подсемейство рецепторов может выполнять особую функцию в обонятельной системе млекопитающих [11].

Обонятельные рецепторы (ОР) экспрессируются не только в обонятельных сенсорных нейронах; они также наблюдаются за пределами обонятельной системы во всех других тканях человека, протестированных на сегодняшний день, включая яички, легкие, кишечник, кожу, сердце и кровь [3], [12], [13], [14]. Было установлено, что в этих тканях экспрессия определенных ОР происходит исключительно в одной ткани, в то время как другие ОР более широко распространены во многих тканях человеческого организма. По большинству эктопически экспрессируемых ОР имеются ограниченные данные об их функциональной роли. Было показано, что они участвуют в модуляции процессов межклеточного распознавания, миграции, пролиферации, апоптотического цикла, экзоцитоза и поиска путей. Кроме того, появляется все больше доказательств того, что они потенциально могут служить в качестве диагностических и терапевтических инструментов, поскольку ОР высоко экспрессируются в различных раковых тканях [6]. Интересно, что в дополнение к каноническим сигнальным путям, активируемым ОР в обонятельных сенсорных нейронах, были продемонстрированы альтернативные пути в тканях, не связанных с обонянием.

Эктопические обонятельные рецепторы (EORS) экспрессируются в тканях человеческого организма, не относящихся к носу [15]. Они относятся к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белком (GPCR). EORS, возможно, не способны распознавать одоранты как носовые обонятельные рецепторы (ORS), но все же могут активироваться одорантами и участвовать в различных биологических процессах, таких как противовоспаление, энергетический обмен, апоптоз и т.д. Употребление в пищу продуктов с сильным вкусом, таких как сельдерей, апельсины, лук и специи, помогает уменьшить воспаление и укрепить нашу иммунную систему. Во время переваривания этих продуктов в пищеварительной системе человека и метаболизма кишечной микробиотой пахучие вещества, тесно взаимодействующие с запахами, могут играть важную роль в различных биологических функциях, таких как выделение серотонина, регуляция аппетита и т.д., и в конечном итоге влиять на здоровье и болезни. Таким образом, EORS могут быть потенциальной мишенью, связывающей пищевые лиганды и их биологическую активность [15].

ОР участвуют в регенерации кератиноцитов, подвижности сперматозоидов, контроле кровяного давления, борьбе с раком и атеросклерозом и многим другим. Было также высказано предположение, что ОР могут модулировать прогрессирование опухоли, например, при остром ихроническом миелолейкозе. Некоторые метаболиты, образующиеся в результате диеты, обмена веществ, микробиоты, окислительного стресса и воспаления, могут быть лигандами и влиять на ряд заболеваний человека. Примерно 40% всех фармацевтических препаратов, представленных на рынке, нацелены на GPCR [8].

Экспрессия обонятельных рецепторов в макрофагах

Обнаружено, что ОР экспрессируются также в макрофагах как у мышей, так и у людей [16]. Моноциты и макрофаги обладают высокоспециализированной сенсорной системой, состоящей из рецепторов распознавания образов, GPCR и тирозинкиназных рецепторов. Среди GPCR, ОР могут «чувствовать запах» метаболитов и позволяют макрофагам реагировать на окружающую среду. Этот ответ может, среди прочего, опосредовать активацию инфламмасом, которые также высоко консервативны у позвоночных. Для активации инфламмасомы NLRP3 требуется первичный сигнал (сигнал 1), часто опосредуемый Toll-подобным рецептором 4 (TLR4), за которым следует вторичный сигнал, способствующий взаимодействию субъединиц NLRP3 с пириновым доменом ассоциированного с апоптозом спекоподобного белка. Домен ASC инициирует сборку инфламмасом, что приводит к процессингу IL-1β каспазой 1 и может индуцировать запрограммированную гибель воспалительных клеток [3]. Этот процесс полезен для защиты от условно-патогенных микроорганизмов; однако, если его не устранить, он может быть вредным и вызывать хроническое воспаление и прогрессирование ряда воспалительных заболеваний [17].

ОР — это самая многочисленная группа в суперсемействе генов GPCR у млекопитающих. Их функциональное исследование еще продолжается; по-видимому, макрофаги и моноциты экспрессируют несколько типов ОР в качестве сенсоров для небольших молекул в окружающей среде. Таким образом, макрофаги могут продуцировать множество молекул, таких как цитокины, модулирующие воспаление и болезни. Одна из разумных гипотез заключается в том, что ОР изменяют экспрессию генов в макрофагах в зависимости от статуса активации, а также от диеты или заболевания. ОР действительно могут определять метаболиты, присутствующие в крови и тканях, возможно, играя роль в контроле гомеостаза или реагировании на стресс и болезни. Текущим ограничением в понимании или функционировании макрофагов является недостаточная характеристика большинства ОР и большое количество единичных рецепторов,

которые не имеют известного лиганда. Нацеливание на ОР, экспрессируемые в макрофагах и моноцитах, могут стать новыми терапевтическими мишенями для лечения, профилактики и обращения вспять таких заболеваний, как атеросклероз и рак [6].

Первые доказательства того, что ОР могут экспрессироваться в макрофагах, были получены в 2013 году Ли и соавторами в легких и дыхательных путях, идентифицированных с помощью технологии микрочипов Illumina [3]. Интересно, что экспрессия по меньшей мере восьми ОР (ORL1014, известных как Or6b2, ORL657, ORL622, ORL568, Or8g18, ORL446, Or8u8, ORL352, ORL272 и ORL65) была значительно повышена при одновременном введении липополисахарида (LPS) и IFNγ. Экспрессия ORL622 была в 5 раз выше, чем при применении только LPS или IFNγ. Это было подтверждено на уровне белка иммунофлуоресценцией в легочных макрофагах. Недавно ORs получили новые систематизированные названия генов, которые можно найти в базе данных обонятельных рецепторов (https://senselab.med.yale.edu/ORDB/). Обнаружено, что экспрессия OR6A2 положительно коррелирует с содержанием макрофагов. Эти данные подтверждают идею о том, что OR6A2 может способствовать развитию атеросклероза у людей.

Передача сигналов обонятельными рецепторами и их функция в макрофагах. Ли и соавт. были первыми, кто сообщил о возможных функциях, которые выполняют ОР в макрофагах. Их первоначальное исследование показало, что октанал (10 мкм) способен повышать индуцированную ЛПС экспрессию CCL2 (MCP-1), которая была снижена дилтиаземом (блокатором ионных каналов Ca2+). Гены, кодирующие передачу обонятельных сигналов, такие как Adcy3 и катионные каналы CNGA1,2,3,4 и CNGB1, экспрессируются в сосудистых макрофагах. Октанал, родственный лиганд для Olfr2, индуцировал повышение уровня цАМФ и приток Ca2+ с кинетикой, соответствующей каналам CNG. BMDMs у мышей Adcy3+/- показали снижение притока кальция. Блокатор CNG дилтиазем полностью устранил приток кальция и выработку IL-1. Обработанные октаналом макрофаги по-разному экспрессируют гены, участвующие в процессах окислительного стресса и продукции АФК [3].

В 2021 году Вадеву С. [7] и его коллеги исследовали функциональность другого белка, называемого Olfr78, который, как было описано ранее, экспрессируется в почках и других органах и имеет отношение к секреции ренина в ответ на короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA). Они обнаружили, что Olfr78 экспрессируется по меньшей мере в 40% BMDM в стабильном состоянии. Было показано, что лактат активирует Olfr78. Концентрация лактата в кондиционируемой опухолью среде (ТКМ) опухолей человека и мыши составляет ≈8-20 ммоль/л и, как сообщалось, влияет на многие типы клеток, включая дифференцировку макрофагов, способствуя проопухолевым M2-TAM, опосредующим иммуномодуляцию и прогрессирование опухоли. Стимуляция BMDMs с помощью LPS и IFNγ снижает экспрессию Olfr78 в BMDMs. ТКМ с дефицитом лактата был менее способен опосредовать поляризацию макрофагов M2 и секрецию IL-4, IL-10 и TGFβ. Интересно, что снижение уровня Olfr78 улучшило выживаемость в мышиной модели карциномы легких Льюиса (далее называемой «опухоль легкого»). Известно также, что ортолог Olfr78 человека OR51E2 также связывает SCFAs и высоко экспрессируется при раке предстательной железы и, возможно, при других видах рака. Более низкая экспрессия OR51E2 достоверно коррелирует с более длительной выживаемостью в анализе Каплана–Мейера [8].

Показано, что сосудистые макрофаги мышей экспрессируют обонятельный рецептор Olfr2 и все связанные с ним транспортные и сигнальные молекулы. Olfr2 обнаруживает соединение октанал, которое активирует пириновый домен семейства NLR, содержащий 3(NLRP3) инфламмасому, ииндуцирует секрецию интерлейкина-1β в макрофагах человека и мыши. Обнаружено, что плазма крови человека и мыши содержит октанал, продукт перекисного окисления липидов, в концентрациях, достаточных для активации Olfr2 и человеческого ортологического обонятельного рецептора 6A2(OR6A2). Полагают, что ингибирование OR6A2 может стать многообещающей стратегией профилактики и лечения атеросклероза.

Деорфанизация

Стратегии деорфанизации обонятельных рецепторов в макрофагах ОР начинают оценивать на предмет терапевтического потенциала и физиологической значимости [3]. В общей сложности 80% ОР человека не имеют известных лигандов и называются орфанными рецепторами. Таким образом, деорфанизация, которая означает соединение рецепторов с соответствующими лигандами, является важной задачей в этой области. Несколько клеточных линий, включая HeLa и Hana3A, могут быть использованы для целей деорфанизации. Сообщается, что экзогенные пищевые ароматизаторы, такие как SCFA, а также природные или синтетические ароматизирующие соединения и эндогенные метаболиты, активируют различные клеточные линии in vitro. До настоящего времени экспрессия ОР в макрофагах была связана с эндогенным окислением и метаболическими процессами, которые модулируют возможные воспалительные и болезнетворные состояния. Однако потенциально экспрессируется еще несколько рецепторов, и очень немногие из них имеют известные лиганды. Деорфанизация ОР, экспрессирующихся в макрофагах, становится критически важной для определения их функции. Стратегии, использованные в ранее описанных клеточных линиях, могут быть также применены к первичным макрофагам или клеточным линиям макрофагов.

К настоящему времени известно, что исследования генетического влияния на обоняние ограничены несколькими примерами. Чтобы обобщить влияние мутаций на структурном уровне, учеными (Jimenez R.C., Casajuana-Martin N., García-Recio A. и соавт.) проанализирован список из 119 069 естественных вариантов ОР человека, собранных из открытых источников. Мутации OR были классифицированы в зависимости от их геномного и белкового контекста, а также частоты их встречаемости в нескольких человеческих популяциях [18]. Функциональная интерпретация естественных изменений была оценена на основе растущих знаний о структуре и функциях семейства рецепторов, связанных с G-белком(GPCR), к которому принадлежат ORs. Анализ показывал необычайное разнообразие естественных вариаций в репертуаре генов обоняния у отдельных особей и популяций, причем значительное число изменений происходило в структурно консервативных областях. Авторами разработано интерактивное веб-

приложение (hORMdb, база данных мутаций обонятельных рецепторов человека), выполнены топологические аннотации и популяционный анализ природных вариантов обонятельных рецепторов человека и создано интерактивное приложение для изучения данных о людях или мутациях [18]. Эти усилия, наряду с продолжающимися исследованиями в области изучения генетических изменений в других сенсорных рецепторах, могут сформировать новую область знаний в области сенсогеномики, которая должна быть рассмотрена производителями продуктов питания и косметических товаров широкого потребления на благо населения в целом [19], [21], [23], [25].

Заключение

Таким образом, исследование роли обонятельных рецепторов в поддержании физиологических и патофизиологических процессов в организме человека имеет перспективную диагностическую значимость. Накопленный опыт позволяет констатировать, что функции обонятельных рецепторов неоднозначны и содержат большой терапевтический потенциал в ключе борьбы с воспалительными и онкологическими процессами различной этиологии.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.156.39.3

Conflict of Interest

None declared.

Review

International Research Journal Reviewers Community
DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.156.39.3

Список литературы на английском языке / References in English

1. Glezer I. Olfactory receptor function / I. Glezer, B. Malnic // Handb Clin Neurol. — 2019. — № 164. — P. 67–78. — DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00005-8.
2. Buck L. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition / L. Buck, R. Axel // Cell. — 1991. — № 65. — P. 175–187. — DOI: 10.1016/0092- 8674(91)90418-X.
3. Orecchioni M. Olfactory receptors in macrophages and inflammation / M. Orecchioni, H. Matsunami, K. Ley // Front Immunol. — 2022. — № 13. — P. 1029244. — DOI: 10.3389/fimmu.2022.1029244.
4. Buck L.B. Olfactory receptors and odor coding in mammals / L.B. Buck // Nutr Rev. — 2004. — № 62. — P. S184–S188; discussion S224–241. — DOI: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00097.x.
5. Drew L. Olfactory receptors are not unique to the nose / L. Drew // Nature. — 2022. — № 606. — P. S14–S17. — DOI: 10.1038/d41586-022-01631-0.
6. Glusman G. The olfactory receptor gene superfamily: data mining, classification, and nomenclature / G. Glusman, A. Bahar, D. Sharon [et al.] // Mamm Genome. — 2000. — № 11 (11). — P. 1016–1023. — DOI: 10.1007/s003350010196.
7. Vadevoo S.M.P. The macrophage odorant receptor Olfr78 mediates the lactate-induced M2 phenotype of tumor-associated macrophages / S.M.P. Vadevoo, G.R. Gunassekaran, C. Lee [et al.] //*Proc Natl Acad Sci U. S. A.*— 2021. — № 118 (37). — Article e2102434118. — DOI: 10.1073/pnas.2102434118.
8. Wu C. The structure and function of olfactory receptors / C. Wu, M. Xu, J. Dong [et al.] // Trends Pharmacol Sci. — 2024. — № 45 (3). — P. 268–280. — DOI: 10.1016/j.tips.2024.01.004.
9. Billesbølle C.B. Structural basis of odorant recognition by a human odorant receptor / C.B. Billesbølle, C.A. de March, W.J.C. van der Velden [et al.] // Nature. — 2023. — № 15 (7953). — P. 742–749. — DOI: 10.1038/s41586-023-05798-y.
10. Wang G. A Colorimetric Artificial Olfactory System for Airborne Improvised Explosive Identification / G. Wang, Y. Li, Z. Cai [et al.] // Adv Mater. — 2020. — № 32 (14). — Article e1907043. — DOI: 10.1002/adma.201907043.
11. Kubick S. Subfamily of olfactory receptors characterized by unique structural features and expression patterns / S. Kubick, J. Strotmann, I. Andreini [et al.] // J Neurochem. — 1997. — № 69 (2). — P. 465–475. — DOI: 10.1046/j.1471-4159.1997.69020465.x.
12. Flegel C. Expression profile of ectopic olfactory receptors determined by deep sequencing / C. Flegel, S. Manteniotis, S. Osthold [et al.] // PloS One. — 2013. — № 8. — Article e55368. — DOI: 10.1371/journal.pone.0055368.
13. Parmentier M. Expression of members of the putative olfactory receptor gene family in mammalian germ cells / M. Parmentier, F. Libert, S. Schurmans [et al.] // Nature. — 1992. — № 355. — P. 453–455. — DOI: 10.1038/355453a0.
14. Lee S.J. Therapeutic potential of ectopic olfactory and taste receptors / S.J. Lee, I. Depoortere, H. Hatt // Nat Rev Drug Discovery. — 2019. — № 18. — P. 116–138. — DOI: 10.1038/s41573-018-0002-3.
15. Raka R.N. Human ectopic olfactory receptors and their food originated ligands: a review / R.N. Raka, H. Wu, J. Xiao [et al.] // Crit Rev Food Sci Nutr. — 2022. — № 62 (20). — P. 5424–5443. — DOI: 10.1080/10408398.2021.1885007.
16. Matsunami H. Olfactory receptors in macrophages and inflammation / H. Matsunami, K. Ley // Front Immunol. — 2022. — № 13. — Article 1029244. — DOI: 10.3389/fimmu.2022.1029244.
17. Orecchioni M. Olfactory receptor 2 in vascular macrophages drives atherosclerosis by NLRP3-dependent IL-1 production / M. Orecchioni, K. Kobiyama, H. Winkels [et al.] // Science. — 2022. — № 375 (6577). — P. 214–221. — DOI: 10.1126/science.abg3067.
18. Jimenez R.C. The mutational landscape of human olfactory G protein-coupled receptors / R.C. Jimenez, N. Casajuana-Martin, A. García-Recio [et al.] // BMC Biol. — 2021. — № 19 (1). — P. 21. — DOI: 10.1186/s12915-021-00962-0.

19. Shi C. Monocyte recruitment during infection and inflammation / C. Shi, E.G. Pamer // Nat Rev Immunol. — 2011. — № 11. — P. 762–774. — DOI: 10.1038/nri3070.

20. Maltez V.I. Reassessing the evolutionary importance of inflammasomes / V.I. Maltez, E.A. Miao // J Immunol. — 2016. — № 196. — P. 956–962. — DOI: 10.4049/jimmunol.1502060.

21. Ishibashi S. Hypercholesterolemia in low density lipoprotein receptor knockout mice and its reversal by adenovirus-mediated gene delivery / S. Ishibashi, M.S. Brown, J.L. Goldstein [et al.] // J Clin Invest. — 1993. — № 2. — P. 883–893. — DOI: 10.1172/JCI116663.

22. Mermer P. Olfactory receptor Olfr78 (prostate-specific G protein-coupled receptor PSGR) expression in arterioles supplying skeletal and cardiac muscles and in arterioles feeding some murine organs / P. Mermer, J. Strotmann, W. Kummer [et al.] // Histochem Cell Biol. — 2021. — № 156. — P. 539–553. — DOI: 10.1007/s00418-021-02032-6.

23. Poll B.G. Olfactory receptor 78 modulates renin but not baseline blood pressure / B.G. Poll, J. Xu, K. Gupta [et al.] // Physiol Rep. — 2021. — № 9. — Article e15017. — DOI: 10.14814/phy2.15017.

24. Peterlin Z. The state of the art of odorant receptor deorphanization: a report from the orphanage / Z. Peterlin, S. Firestein, M.E. Rogers // J Gen Physiol. — 2014. — № 143. — P. 527–542. — DOI: 10.1085/jgp.201311151.

25. Busse D. A synthetic sandalwood odorant induces wound-healing processes in human keratinocytes via the olfactory receptor OR2AT4 / D. Busse, P. Kudella, N.M. Gruning [et al.] // J Invest Dermatol. — 2014. — № 134. — P. 2823–2832. — DOI: 10.1038/jid.2014.273.