

УДК 616.248-08:612-092.18:615.324

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-129-137

## ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ N-АЦИЛЭТАНОЛАМИНОВ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА ПРИМЕРЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

И.С.Коваленко, Ю.К.Денисенко, Т.П.Новгородцева, Н.В.Бочарова, У.М.Оматова

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г*

**РЕЗЮМЕ. Введение.** В настоящее время не до конца изучены и механизмы процессов разрешения хронического воспаления при бронхиальной астме (БА). Требуется поиск новых фармакологических препаратов и веществ для лечения и контроля течения БА. Перспективными в этом направлении являются N-ацилэтанол амины (NAE) полиненасыщенных жирных кислот – биоактивные липидные молекулы, которые проявляют множество сигнальных функций. NAE способны влиять на синтез провоспалительных цитокинов, а также являются субстратом для синтеза липидных сигнальных молекул проразрешающего действия. В настоящем обзоре собраны данные о NAE, приведены общие сведения, биосинтез, а также описаны их противовоспалительные эффекты. **Цель.** Обобщение данных отечественных и зарубежных исследователей о возможности применения NAE в терапии заболеваний органов дыхания на примере БА. **Материалы и методы.** В обзоре использованы данные статей, опубликованных в PubMed, Google Scholar, eLIBRARY. **Результаты.** Изучение литературы по данному вопросу позволили заключить, что синтетические NAE – перспективные фармакологические объекты для терапии БА, однако необходимы дальнейшие испытания противовоспалительных эффектов NAE, установление молекулярного механизма их действия на процессы воспаления.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, клеточно-молекулярные мишени, этаноламины полиненасыщенных жирных кислот.

## PROSPECTS FOR THE PHARMACOLOGICAL APPLICATION OF N-ACYLETHANOLAMINES OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN THE THERAPY OF RESPIRATORY DISEASES ON THE EXAMPLE OF BRONCHIAL ASTHMA

I.S.Kovalenko, Yu.K.Denisenko, T.P.Novgorodtseva, N.V.Bocharova, U.M.Omatova

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

**SUMMARY. Introduction.** At present, the mechanisms of the processes of resolving chronic inflammation in asthma are not fully understood. A search for new pharmacological preparations and substances for the treatment and control of the course of asthma is required. Promising in this direction are N-acylethanolamines (NAE) of polyunsaturated fatty acids – bioactive lipid molecules that exhibit many signaling functions. NAEs are capable of influencing the synthesis of pro-inflammatory cytokines and are also appear to be a substrate for the synthesis of pro-permissive lipid signaling molecules. This review collects data on NAE, provides an overview, biosynthesis, and describes their anti-inflammatory effects. **Aim.**

### Контактная информация

Иван Сергеевич Коваленко, аспирант, лаборатория биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: dr.kovalenko.is@gmail.com

### Correspondence should be addressed to

Ivan S. Kovalenko, Postgraduate student, Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: dr.kovalenko.is@gmail.com

### Для цитирования:

Коваленко И.С., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Бочарова Н.В., Оматова У.М. Перспективы фармакологического применения N-ацилэтанол аминов полиненасыщенных жирных кислот в терапии заболеваний органов дыхания на примере бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.86. С.129–137. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-129-137

### For citation:

Kovalenko I.S., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Bocharova N.V., Omatova U.M. Prospects for the pharmacological application of N-acylethanolamines of polyunsaturated fatty acids in the therapy of respiratory diseases on the example of bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (86):129–137 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-129-137

Summarizing the data of domestic and foreign researchers on the possibility of NAE in the treatment of respiratory diseases on the example of bronchial asthma. **Materials and methods.** The review uses data from articles published in PubMed, Google Scholar, eLIBRARY. **Results.** The study and compilation of literature on this issue made it possible to conclude that synthetic NAEs are promising pharmacological objects for asthma therapy, however, further testing of the anti-inflammatory effects of NAEs and the establishment of the molecular mechanism of their action on inflammation processes are needed.

*Key words: asthma, cellular and molecular targets, ethanolamines of polyunsaturated fatty acids.*

### Введение

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов (свистящих хрипов, одышки, заложенности в груди и кашля), изменяющихся по времени, интенсивности и проявляющихся вместе с обструкцией дыхательных путей. Гетерогенность БА проявляется различными фенотипами [1]. Анализ гетерогенности способствует нашему пониманию патогенеза заболевания и разработке новых терапевтических стратегий, особенно при тяжелом течении болезни. Наблюдаемые характеристики (фенотипы) астмы, включая клинические проявления и лежащие в его основе механизмы (эндотипы), сложны и представляют собой множество взаимодействий организма и окружающей среды. Гетерогенность БА затрудняет её лечение у многих пациентов. В связи с чем актуальным является поиск и разработка новых методов и способов лечения астмы.

В промышленно развитых странах миллионы людей страдают от неадекватной активации и нарушения регуляции иммунных реакций, ответственных за развитие БА. Эти расстройства становятся все более распространенными и представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения [2]. Воспаление дыхательных путей при БА во многих случаях опосредуется через продолжающуюся активацию Т-хелперного иммунного ответа 2-го типа (Th2) с инфильтрацией в слизистую оболочку бронхов активированных тучных клеток, дендритных и Th2 клеток. Эти клетки высвобождают провоспалительные медиаторы, такие как интерлейкин (IL)-5, IL-13, простагландины, лейкотриены, и вызывают эозинофилию. Текущие терапевтические стратегии БА в основном противовоспалительные и направлены на контроль симптомов. Тогда как основополагающий механизм развития хронического системного воспаления при астме заключен в нарушении процессов его разрешения. Появляется все больше свидетельств и доказательств того, что хроническое и неконтролируемое воспаление при БА – это результат не только повышенного или повторяющегося воздействия провокационных экзо- и эндогенных раздражителей, приводящих к избыточному воспалению дыхательных путей, но и следствие неконтролируемого и недостаточного включения контррегуляторных сигнальных путей разрешения воспаления. Действительно, снижение уровня липидных проразрешающих медиаторов вместе с дефектом экспрессии соответствующих генов и рецепто-

ров связано с тяжелой и неконтролируемой астмой [2]. Этот факт требует уточнения фармакологических подходов для лечения и контроля БА.

Естественное разрешение воспаления дыхательных путей в настоящее время признано активной реакцией с хорошо скоординированными клеточными событиями под контролем эндогенных проразрешающих медиаторов, которые позволяют восстановить гомеостаз клеток и тканей. Ведущими участниками процесса разрешения воспаления являются липидные медиаторы – продукты ферментативных реакций полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), включая липоксины, синтезированные из арахидоновой кислоты (20:4n-6, АА от англ. arachidonic acid), резолвины Е-серии, полученные из эйкозапентаеновой кислоты (ЕРА, 20:5n-3 от англ. eicosapentaenoic acid), резолвины D-серии, протектины и марезины, образованные из докозагексаеновой кислоты (ДНА, 22:6n-3 от англ. docosahexaenoic acid). ПНЖК n-3, включая ЕРА, докозапентаеновую кислоту и ДНА, проявляют широкий спектр различных эффектов в организме человека. В том числе большое количество эпидемиологических исследований и клинических испытаний свидетельствуют о положительной связи между потреблением n-3 ПНЖК и уменьшением воспалительных симптомов. Результаты, полученные с помощью трансгенных мышей, показали, что более высокое содержание n-3 ПНЖК в тканях придает им противовоспалительный и/или тканезащитный фенотип [3]. Многие биологические действия ПНЖК опосредованы их превращением в биоактивные липидные медиаторы, продуцируемые оксигеназами жирных кислот, такими как циклооксигеназы (COX от англ. cyclooxygenase), липоксигеназы (LOX от англ. lipoxygenase) и монооксигеназы цитохрома P450 (CYP от англ. cytochrome P450) [4, 5]. Например, АА высвобождается из мембранных фосфолипидов в ответ на воспалительные стимулы и затем превращается в эйкозаноиды – простагландины, лейкотриены и липоксины. n-3 ПНЖК – ЕРА и ДНА, также могут превращаться в очагах воспаления в биологически активные медиаторы противовоспалительного и проразрешающего характера действия.

Считается, что противовоспалительный эффект n-3 ПНЖК осуществляется не только за счет образования эйкозаноидов и проразрешающих липидных медиаторов, но и за счет превращения их в альтернативные метаболиты [6], такие как N-ацилэтанолamines ПНЖК. NAE являются важными биоактивными липидными молекулами, которые проявляют множество сигналь-

ных функций. Нарушение биосинтеза NAE, а также баланса между их количеством детерминирует изменение различных физиологических процессов, начиная от регуляции воспаления и заканчивая контролем поведенческих реакций. В литературе превалирует информация о значении NAE, в частности этаноламина арахидоновой кислоты, или анандамида, в нейро-регуляторных процессах и нейровоспалении. Учитывая уникальную иммунорегуляторную роль N-ацилэтанолламинов n-3 ПНЖК в воспалительных реакциях, представляет большой интерес изучение NAE эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в механизме регуляции хронического системного воспаления при заболеваниях органов дыхания.

### Биосинтез NAE

Перспективными агентами для лечения воспаления при БА могут стать этаноламины ПНЖК. N-ацилэта-

ноламины являются продуктами метаболизма глицерофосфатидилэтанолламинов. По химической номенклатуре NAE представляют собой амиды жирных кислот, где ацильный фрагмент связан с этаноламином через амидную группу, и классифицируются на основе количества атомов углерода, которыми они обладают, и уровня насыщения ацильной цепи (рис. 1) [7]. Наиболее изученными NAE жирных кислот являются: N-пальмитоилэтанолламин или этаноламин пальмитиновой кислоты (PEA от англ. N-palmitoylethanolamine), N-эйкозапентаеноилэтанолламин или этаноламин эйкозапентаеновой кислоты (EPEA от англ. N-eicosapentaenoylethanolamine), N-докозагексаеноилэтанолламин или этаноламин докозагексаеновой кислоты (DHEA от англ. N-docosahexaenoyl ethanolamine) или синаптамид, N-арахидоноилэтанолламин или этаноламин арахидоновой кислоты, или анандамид (AEA от англ. N-arachidonylethanolamine).

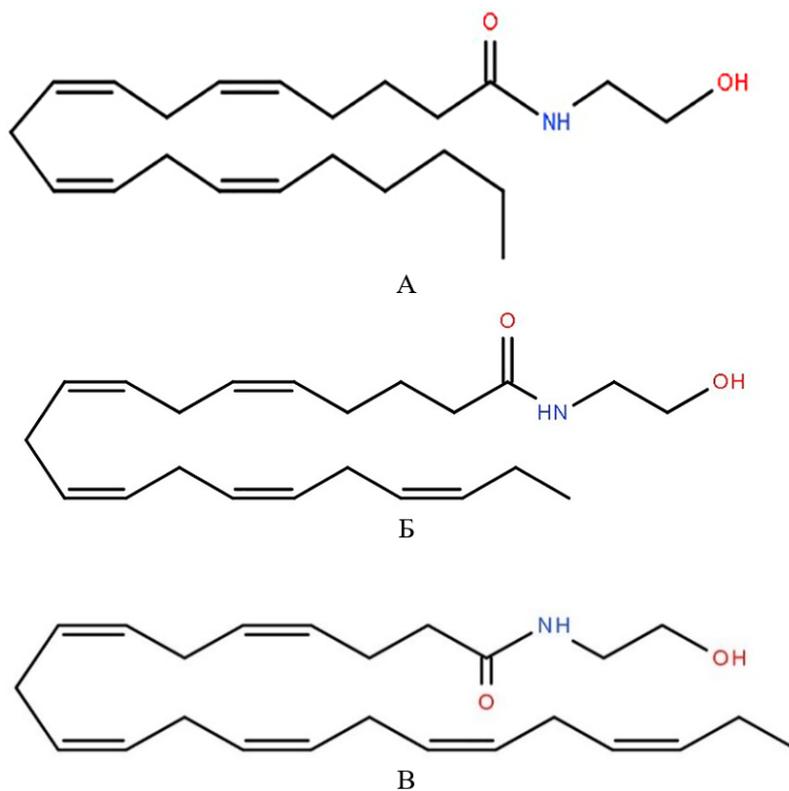


Рис. 1. Химическая структура N-ацилэтанолламинов: А – этаноламид арахидоновой кислоты (анандамин); Б – этаноламид эйкозапентаеновой кислоты; В – этаноламид докозагексаеновой кислоты (синаптамид). Источник: LIPIDMAPS <https://www.lipidmaps.org/databases/>

Синтез NAE осуществляется из мембранных глицерофосфатидилэтанолламинов под действием специфической фосфолипазы (NAPE-PLD, от англ. N-acyl phosphatidylethanolamine-specific phospholipase-D) (рис. 2). Первая реакция биосинтеза NAE – это N-ацилирование этаноламиновых фосфолипидов диацильного типа, приводящее к образованию N-ацилированных этаноламинфосфолипидов. Ответственный фермент данной реакции – N-ацилтрансфераза, которая имеет

несколько уникальных свойств [8]. Во-первых, фермент использует фосфатидилхолин, 1-ацил-лизо-фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин и кардиолипин в качестве донорских субстратов и селективно извлекает ацильную группу из положения sn-1 этих доноров. Таким образом, 2-ациллизофосфолипид, который обычно продуцируется фосфолипазой A1, является другим продуктом этой реакции. Ацил-КоА не используется, хотя эта молекула служит донорским субстра-

том для многих других ацилтрансфераз. Во-вторых, фермент связан с мембранами и может быть солибилизован с помощью неионного детергента Nonidet P-40. В-третьих, активность фермента стимулируется  $Ca^{2+}$ . Заметное повышение уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  активирует N-ацилтрансферазу [8]. Однако неясно, усиливает ли умеренное повышение уровня  $Ca^{2+}$ , вызванное физиологическими стимулами, ферментативную активность. Несмотря на многолетние усилия,  $Ca^{2+}$ -зависимая N-ацилтрансфераза остается не исследованной на молекулярном уровне.

Следующий этап биосинтеза амидов жирных кислот – высвобождение NAE из фосфатидилэтанолamines с участием фермента NAPE-PLD. NAPE-PLD прочно связана с мембранами. Растворимый фермент, полученный обработкой детергентом, можно стимулировать за счет миллимолярных концентраций двух-

валентных катионов, включая  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$  [9]. Однако физиологические регуляторы активности NAPE-PLD неизвестны. Липополисахарид (ЛПС) подавляет экспрессию мРНК NAPE-PLD в клетках макрофагов RAW264.7. ЛПС изменяет состояние ацетилирования гистоновых белков, связанных с промотором NAPE-PLD, и подавляет транскрипцию мРНК NAPE-PLD [10]. Фактор транскрипции Sp1 участвует в регуляции базовой экспрессии NAPE-PLD, но не в подавлении ЛПС.

Далее образовавшиеся амиды жирных кислот деградируются amidгидролазой жирных кислот (FAAH от англ. fatty acid amide hydrolase), которая гидролизует NAE до соответствующих жирных кислот и этаноламина. FAAH представляет собой серингидролазу, принадлежащую к семейству сигнатур амидаз [11].

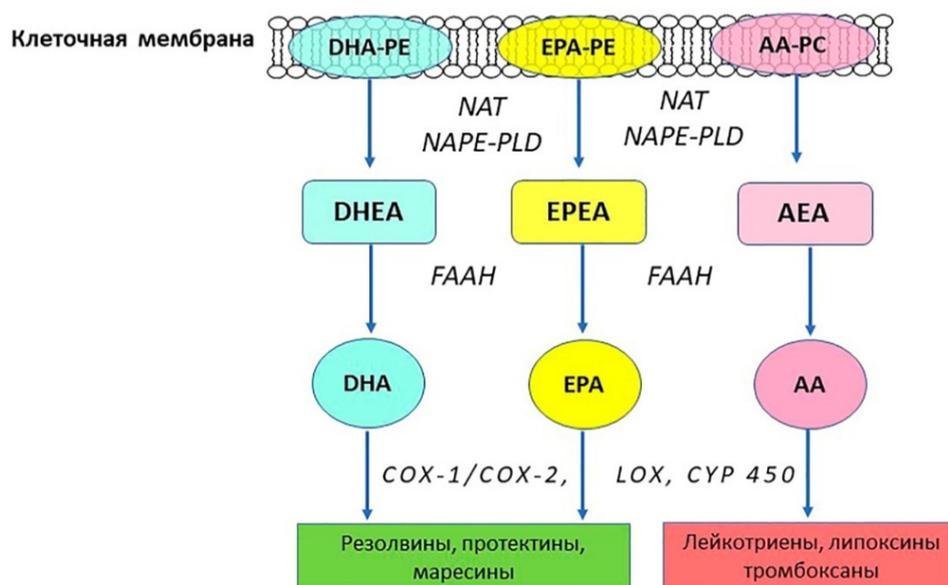


Рис. 2. Схема биосинтеза этаноламинов жирных кислот (оригинальная схема авторов).

DHEA и EPEA относят к группе эндогенных каннабиноидов, которые являются предшественниками более мощных биоактивных молекул, действующих через каннабиноидные рецепторы (CB), либо любым другим способом (CB-независимый путь). DHEA и EPEA могут подвергаться дальнейшим модификациям посредством COX, LOX и CYP450 с образованием оксилипинов. Механизм действия этих новообразованных метаболитов еще предстоит изучить. Известно, что DHEA и EPEA обладают антипролиферативными, а также противовоспалительными свойствами и могут быть ключевыми модуляторами воспалительного каскада [12]. Однако, механизм их действия до сих пор до конца не раскрыт.

#### Фармакологическая роль NAE в реакциях воспаления

Как было сказано выше, наиболее изученный эта-

ноламин ПНЖК – этаноламин арахидоновой кислоты или анандамид, который представляет собой нейромедиатор. Анандамид был первым обнаруженным эндоканнабиноидом [13]. Эффекты анандамида могут проявляться как в центральной, так и в периферической нервной системе. Эти различные воздействия опосредуются в первую очередь каннабиноидными рецепторами CB1 в центральной нервной системе и каннабиноидными рецепторами CB2, обнаруженные в иммунокомпетентных клетках [14].

В наших предыдущих исследованиях было изучено влияние N-ацил-этанолamina арахидоновой кислоты на синтез цитокинов и оксилипинов лейкоцитами крови пациентов с БА в условиях *in vitro* [15]. Установлен дозозависимый противовоспалительный эффект N-ацил-этанолamina арахидоновой кислоты у больных БА. Способность NAE 20:4 ингибировать синтез TNF- $\alpha$  и IL-8 обусловлена свойствами данного этаноламида

угнетать экспрессию ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B через PPAR $\alpha$ . Полученные данные являются отправной точкой для дальнейшего исследования противовоспалительного действия этаноламинов ПНЖК при БА и создания таргетных препаратов контроля хронического воспаления.

Однако не только N-ацил-этаноламин арахидоновой кислоты способен проявлять противовоспалительные эффекты. Некоторые амиды жирных кислот, в том числе те, которые связываются с каннабиноидными рецепторами, проявляют противовоспалительные или общие иммуномодулирующие свойства [16]. Сравнивая ряд NAE по их способности ингибировать высвобождение NO из стимулированных RAW264.7 макрофагов, было показано, что DHEA был наиболее мощным из испытанных соединений, вызывая дозозависимый эффект [17]. EPEA и DHEA также были способны ингибировать высвобождение NO, тогда как анандамид был неактивен по отношению к нитроксиогенной системе. Интересно, что предшественник DHEA – DHA показал гораздо меньший эффект. В той же клеточной линии DHEA значительно подавлял продукцию хемокина CCL2 (MCP-1), а в перитонеальных макрофагах мышей, стимулированных ЛПС, снижал продукцию CCL2, IL-6 и NO. Ингибирование происходило на уровне транскрипции, поскольку экспрессия гена CCL2 и индуцируемой NOS угнеталась DHEA. В дифференцированных адипоцитах 3T3-L1 DHEA и EPEA уменьшали ЛПС-индуцированную продукцию CCL2 и IL-6 [18]. Оба соединения были эффективны уже при такой низкой концентрации, как 1 нМ. Аналогично тому, что было показано для анандамида, было обнаружено, что уровни DHEA и EPEA в тканях увеличиваются у мышей, которых кормили рыбьим жиром после воспалительного стимула [19]. Это указывает на роль этих соединений как эндогенных противовоспалительных медиаторов. Повышенный синтез DHEA и EPEA после применения ПНЖК важно учитывать при терапии алиментарными длинноцепочечными жирными кислотами.

Для дальнейшего выяснения основных механизмов иммуномодулирующей активности DHEA было изучено его влияние на синтез различных ключевых медиаторов воспаления [20]. DHEA дозозависимо снижал уровни простагландинов и тромбксана B2, генерируемых циклооксигеназой 2 в макрофагах RAW264.7, стимулированных ЛПС. В низких концентрациях DHEA вызывал меньший эффект на синтез оксилипинов в активированных макрофагах, тогда как его исходное соединение DHA не изменяло уровни метаболитов, образуемых COX-2 в этом диапазоне концентраций. Поскольку экспрессия белка COX-2 не изменилась, эти эффекты могли быть связаны с конкуренцией DHEA или его оксигенированных метаболитов с AA. Действительно ли DHEA действует в качестве субстрата для COX-2, генерируя таким образом активные или неактивные метаболиты, или оказывает он в основном

свои эффекты напрямую, индуцируя сдвиг в провоспалительных медиаторах, еще предстоит выяснить.

DHEA оказывал противовоспалительное действие на нескольких различных моделях воспаления. Например, синтез и противовоспалительные свойства DHEA впервые были продемонстрированы в адипоцитах 3T3-L1. Добавление DHA в дозах от 10 до 50 мкМ через 24 часа увеличивало уровень превращения DHA в DHEA в 2-7 раз выше по сравнению с контрольной группой. Добавление DHEA в концентрации от 1 нМ до 10 мкМ снижало выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), в дифференцированных адипоцитах стимулированных ЛПС. Примечательно, что оба маркера были снижены на 50% в присутствии 10 нМ DHEA по сравнению с DHA, которая не действовала в этой концентрации. Кроме того, при целенаправленном ингибировании каннабиноидных рецепторов показано, что снижение провоспалительных маркеров частично опосредовано PPAR $\gamma$  и CB2 рецептором. Эти исследования подтвердили, что DHEA в адипоцитах проявляет противовоспалительные свойства, которые опосредованы как CB-рецепторами, так и без них [18].

Эффекты DHEA были дополнительно исследованы на макрофагах. DHEA в дозе 10 мкМ в значительной степени ингибировала продукцию оксида азота (NO) и MCP-1 в ЛПС-стимулированных RAW264.7 и перитонеальных макрофагах [19]. Чтобы выяснить потенциальную роль передачи сигналов толл-подобного рецептора (TLR) в противовоспалительных эффектах, вызванных DHEA, было исследовано участие пути первичного ответа миелоидной дифференцировки TLR3/TLR4. Интересно, что обработка DHEA макрофагов, индуцированных ЛПС полицитидиловой кислотой, приводила к значительному снижению уровня NO. Однако DHEA не ингибирует активацию NF- $\kappa$ B или IFN- $\beta$ , связанную с TLR3/TLR4 путем. Кроме того, исследования показали, что CB1, CB2 и PPAR $\gamma$  вносят минимальный вклад в снижение NO с помощью DHEA. Далее предполагается, что снижение продукции NO идет неисследованным путем. В настоящее время известно, что DHEA может косвенно снижать провоспалительную реакцию за счет уменьшения количества эйкозаноидов, производных AA, или она дополнительно преобразуется ферментами, синтезирующими эйкозаноиды, с образованием противовоспалительных липидных метаболитов [21].

Так как было показано, что EPA обладает противовоспалительными свойствами, эффекты EPEA изучались на адипоцитах и миоцитах. В адипоцитах 3T3-L1 добавление от 10 до 50 мкМ EPA приводило к увеличению EPEA в 3,5-10,9 раз. Когда LPS-стимулированные адипоциты обрабатывали EPEA, уровни провоспалительных цитокинов IL-6 и MCP-1 снижались на 50%. Стимуляция LPS повышала уровни EPEA в несколько раз больше, чем DHEA, возможно, из-за более высоких эндогенных уровней этерифицированной

ЕРА, чем ДНА [18, 22]. В миоблестах С2С12, обработанных ЕРЕА, увеличивалась экспрессия эндоканнабиноидных рецепторов. Кроме того, ЕРЕА-индуцированная экспрессия эндоканнабиноидного рецептора была исследована для регулирования чувствительности к инсулину посредством активации пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Интересно, что, когда миоблесты С2С12 были обработаны ЕРЕА, фосфорилирование р38 МАРК было изменено. Уровни мРНК N-ацилфосфатидилэтаноламина фосфолипазы увеличивались при добавлении ЕРЕА [23]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что ЕРЕА может косвенно оказывать свои противовоспалительные эффекты за счет повышения уровня других эндоканнабиноидов. В конечном счете они могут способствовать снижению уровня провоспалительных цитокинов и повышать чувствительность к инсулину посредством активации пути МАРК.

#### Заключение

Таким образом, этаноламины ПНЖК являются многообещающими липидными биомодуляторами системного воспаления, в том числе и при БА, учитывая природу развития данного заболевания. Этанолламины ПНЖК задействованы во многих физиологических процессах организма, начиная от регуляции когнитив-

ных функций и заканчивая контролем процесса разрешения воспаления. Предполагается, что нарушение адекватного эндогенного синтеза НАЕ является важным звеном в общем механизме формирования системного воспаления при БА. С одной стороны, НАЕ способны влиять на синтез провоспалительных цитокинов, с другой – они являются субстратом для синтеза липидных сигнальных молекул проразрешающего действия. Подобные эффекты НАЕ можно использовать для регуляции хронического воспаления, направляя реакцию в сторону разрешения воспалительного процесса. Необходимы дальнейшие испытания противовоспалительных эффектов НАЕ для установления молекулярного механизма их действия на процессы воспаления при БА.

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

#### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

#### Funding Sources

This study was not sponsored

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.393–447. EDN: HZEHSI. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
2. Barnig C., Bezema T., Calder P.C., Charloux A., Frossard N., Garssen J., Haworth O., Dilevskaya K., Levi-Schaffer F., Lonsdorfer E., Wauben M., Kraneveld A.D., te Velde A.A. Activation of resolution pathways to prevent and fight chronic inflammation: Lessons from asthma and inflammatory bowel disease // Front. Immunol. 2019. Vol.10. Article number: 1699. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01699>
3. Lecques J.D., Kerr B., Hillyer L.M., Kang J.X., Robinson L.E., Ma D.W. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Ameliorate Neurobehavioral Outcomes Post-Mild Traumatic Brain Injury in the Fat-1 Mouse Model // Nutrients. 2021. Vol.13., Iss.11. Article number: 4092. <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/11/4092>
4. Serhan C. N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology // Nature. 2014. Vol.510, Iss.7503. P.92–101. <https://www.nature.com/articles/nature13479>
5. Isobe Y., Arita M. Identification of novel omega-3 fatty acid-derived bioactive metabolites based on a targeted lipidomics approach // J. Clin. Biochem. Nutr. 2014. Vol.55, Iss.2. P.79–84. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcbrn/55/2/55\\_14-18/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcbrn/55/2/55_14-18/_article)
6. Saini R.K., Keum Y.S. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance – A review // Life Sci. 2018. Vol.203. P.255–267. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.049>
7. Blancaflor E.B., Kilaru A., Keereetaweep J., Khan B.R., Faure L., Chapman K.D. N-Acylethanolamines: lipid metabolites with functions in plant growth and development // Plant J. 2014. Vol.79, Iss.4. P.568–583. <https://doi.org/10.1111/tpj.12427>
8. Tsuboi K., Uyama T., Okamoto Y., Ueda N. Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism // Inflamm. Regen. 2018. Vol.38, Iss.1. P.1–10. <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0086-5>
9. Hussain Z., Uyama T., Tsuboi K., Ueda N. Mammalian enzymes responsible for the biosynthesis of N-acylethanolamines // Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids. 2017. Vol.1862, Iss.12. P.1546–1561. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.08.006>
10. Guo Y., Uyama T., Rahman S., Sikder M. M., Hussain Z., Tsuboi K., Miyake M., Ueda N. Involvement of the  $\gamma$  Isoform of cPLA2 in the Biosynthesis of Bioactive N-Acylethanolamines // Molecules. 2021. Vol.26, Iss.17. Article

number: 5213. <https://doi.org/10.3390/molecules26175213>

11. Tripathi R.K.P. A perspective review on fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors as potential therapeutic agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. Vol.188. Article number: 111953. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111953>.

12. McDougle D.R., Watson J.E., Abdeen A.A., Adili R., Caputo M.P., Krapf J.E., Johnson R.W., Kilian K.A., Holinstat M., Das A. Anti-inflammatory  $\omega$ -3 endocannabinoid epoxides // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2017. Vol.114, Iss.30. P.E6034–E6043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1610325114>

13. Levy J.M. Endogenous cannabinoids may regulate chronic inflammation in aspirin-exacerbated respiratory disease // *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg*. 2020. Vol.6, Iss.4. P.255–257. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.07.004>

14. Chanda D., Neumann D., Glatz J. F. C. The endocannabinoid system: Overview of an emerging multi-faceted therapeutic target // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2019. Vol.140. P.51–56. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.11.016>

15. Денисенко Ю.К., Бочарова Н.В., Коваленко И.С., Новгородцева Т.П. Влияние N-ацил-этанолamina арахидоновой кислоты на синтез цитокинов и оксипинов лейкоцитами крови пациентов с бронхиальной астмой в условиях *in vitro* // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022. Вып. 83. С.15–21. EDN: SEXPIC. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-15-21>

16. Pacher P., Kogan N. M., Mechoulam R. Beyond THC and endocannabinoids // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2020. Vol.60. P.637–659. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021441>

17. Balvers M.G., Verhoeckx K.C., Meijerink J., Bijlsma S., Rubingh C.M., Wortelboer H.M., Witkamp R.F. Time-dependent effect of *in vivo* inflammation on eicosanoid and endocannabinoid levels in plasma, liver, ileum and adipose tissue in C57BL/6 mice fed a fish-oil diet // *Int. Immunopharmacol*. 2012. Vol.13, Iss.2. P.204–214. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.03.022>

18. Balvers M.G., Verhoeckx K.C., Plastina P., Wortelboer H.M., Meijerink J., Witkamp R.F. Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid are converted by 3T3-L1 adipocytes to N-acyl ethanolamines with anti-inflammatory properties // *Biochim. Biophys. Acta*. 2010. Vol.1801, Iss.10. P.1107–1114. <https://doi.org/10.1016/j.bbailip.2010.06.006>

19. Meijerink J., Plastina P., Vincken J.P., Poland M., Attya M., Balvers M., Gruppen H., Gabriele B., Witkamp R.F. The ethanolamide metabolite of DHA, docosahexaenoyl ethanolamine, shows immunomodulating effects in mouse peritoneal and RAW264. 7 macrophages: evidence for a new link between fish oil and inflammation // *Br. J. Nutr*. 2011. Vol.105, Iss.12. P.1798–1807. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005635>

20. Watson J.E., Kim J.S., Das A. Emerging class of omega-3 fatty acid endocannabinoids & their derivatives // *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2019. Vol.143. Article number: 106337. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106337>

21. de Bus I., Zuilhof H., Witkamp R., Balvers M., Albada B. Novel COX-2 products of n-3 polyunsaturated fatty acid-ethanolamine-conjugates identified in RAW264. 7 macrophages // *J. Lipid Res*. 2019. Vol.60, Iss.11. P.1829–1840. <https://doi.org/10.1194/jlr.M094235>

22. Kim J., Carlson M. E., Watkins B. A. Docosahexaenoyl ethanolamide improves glucose uptake and alters endocannabinoid system gene expression in proliferating and differentiating C2C12 myoblasts // *Front. Physiol*. 2014. Vol.5. Article number: 100. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00100>

23. Barnig C., Levy B. D. Innate immunity is a key factor for the resolution of inflammation in asthma // *Eur. Respir. Rev*. 2015. Vol.24, Iss.135. P.141–153. <https://doi.org/10.1183/09059180.00012514>

## REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'eva O.S., Geppе N.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Malakhov A.B., Meshcheryakova N.I., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S., Khaitov R.M., Il'ina N.I., Kurbatcheva O.M., Astafieva N.G., Demko I.V., Fomina D.S., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vishneva E.A., Novik G.A. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Pulmonologiya* 2022; 32(3):393–447 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>

2. Barnig C., Bezema T., Calder P.C., Charloux A., Frossard N., Garssen J., Haworth O., Dilevskaya K., Levi-Schaffer F., Lonsdorfer E., Wauben M., Kraneveld A.D., te Velde A.A. Activation of Resolution Pathways to Prevent and Fight Chronic Inflammation: Lessons From Asthma and Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2019; 10:1699. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01699>

3. Lecques J. D., Kerr B., Hillyer L. M., Kang J. X., Robinson L. E., Ma D.W. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids Ameliorate Neurobehavioral Outcomes Post-Mild Traumatic Brain Injury in the Fat-1 Mouse Model. *Nutrients* 2021; 13(11):4092. <https://doi.org/10.3390/nu13114092>

4. Serhan C. N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 2014; 510(7503):92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>

5. Isobe Y., Arita M. Identification of novel omega-3 fatty acid-derived bioactive metabolites based on a targeted lipi-

- domics approach. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2014; 55(2):79–84. <https://doi.org/10.3164/jcbtn.14-18>
6. Saini R. K., Keum Y. S. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance – A review. *Life Sci.* 2018; 203:255–267. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.049>
7. Blancaflor E.B., Kilaru A., Keereetaweep J., Khan B.R., Faure L., Chapman K.D. N-Acylethanolamines: lipid metabolites with functions in plant growth and development. *Plant J.* 2014; 79(4):568–583. <https://doi.org/10.1111/tpj.12427>
8. Tsuboi K., Uyama T., Okamoto Y., Ueda N. Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. *Inflamm. Regen.* 2018; 38:28. <https://doi.org/10.1186/s41232-018-0086-5>
9. Hussain Z., Uyama T., Tsuboi K., Ueda N. Mammalian enzymes responsible for the biosynthesis of N-acylethanolamines. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids* 2017; 1862(12):1546–1561. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.08.006>
10. Guo Y., Uyama T., Rahman S., Sikder M. M., Hussain Z., Tsuboi K., Miyake M., Ueda N. Involvement of the  $\gamma$  Isoform of cPLA2 in the Biosynthesis of Bioactive N-Acylethanolamines. *Molecules* 2021; 26(17):5213. <https://doi.org/10.3390/molecules26175213>
11. Tripathi R.K.P. A perspective review on fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors as potential therapeutic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2020; 188:111953. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111953>
12. McDougale D. R., Watson J. E., Abdeen A. A., Adili R., Caputo M. P., Krapf J. E., Johnson R. W., Kilian K. A., Holinstat M., Das A. Anti-inflammatory  $\omega$ -3 endocannabinoid epoxides. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2017; 114(30):E6034–E6043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1610325114>
13. Levy J.M. Endogenous cannabinoids may regulate chronic inflammation in aspirin-exacerbated respiratory disease. *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2020; 6(4):255–257. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.07.004>
14. Chanda D., Neumann D., Glatz J. F. C. The endocannabinoid system: Overview of an emerging multi-faceted therapeutic target. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2019; 140:51–56. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.11.016>
15. Denisenko Yu.K., Bocharova N.V., Kovalenko I.S., Novgorodtseva T.P. [Influence of N-acyl-ethanolamine of arachidonic acid on the synthesis of cytokines and oxylipins by the blood leukocytes of patients with asthma under in vitro conditions]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):15–21 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-15-21>
16. Pacher P., Kogan N.M., Mechoulam R. Beyond THC and Endocannabinoids. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2020; 60:637–659. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021441>
17. Balvers M. G., Verhoeckx K. C., Meijerink J., Bijlsma S., Rubingh C. M., Wortelboer H. M., Witkamp R. F. Time-dependent effect of in vivo inflammation on eicosanoid and endocannabinoid levels in plasma, liver, ileum and adipose tissue in C57BL/6 mice fed a fish-oil diet. *Int. Immunopharmacol.* 2012; 13(2):204–214. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.03.022>
18. Balvers M.G., Verhoeckx K.C., Plastina P., Wortelboer H.M., Meijerink J., Witkamp R.F. Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid are converted by 3T3-L1 adipocytes to N-acyl ethanolamines with anti-inflammatory properties. *Biochim. Biophys. Acta* 2010; 1801(10):1107–1114. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.06.006>
19. Meijerink J., Plastina P., Vincken J.P., Poland M., Attya M., Balvers M., Gruppen H., Gabriele B., Witkamp R.F. The ethanolamide metabolite of DHA, docosahexaenoylethanolamine, shows immunomodulating effects in mouse peritoneal and RAW264.7 macrophages: evidence for a new link between fish oil and inflammation. *Br. J. Nutr.* 2011; 105(12):1798–1807. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005635>
20. Watson J.E., Kim J.S., Das A. Emerging class of omega-3 fatty acid endocannabinoids & their derivatives. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2019; 143:106337. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106337>
21. de Bus I., Zuilhof H., Witkamp R., Balvers M., Albada B. Novel COX-2 products of n-3 polyunsaturated fatty acid-ethanolamine-conjugates identified in RAW264.7 macrophages. *J. Lipid Res.* 2019; 60(11):1829–1840. <https://doi.org/10.1194/jlr.M094235>
22. Kim J., Carlson M.E., Watkins B.A. Docosahexaenoyl ethanolamide improves glucose uptake and alters endocannabinoid system gene expression in proliferating and differentiating C2C12 myoblasts. *Front. Physiol.* 2014; 5:100. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00100>
23. Barnig C., Levy B.D. Innate immunity is a key factor for the resolution of inflammation in asthma. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24(135):141–153. <https://doi.org/10.1183/09059180.00012514>

**Информация об авторах:**

**Иван Сергеевич Коваленко**, аспирант, лаборатория биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: dr.kovalenko.is@gmail.com

**Author information:**

**Ivan S. Kovalenko**, Postgraduate student, Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: dr.kovalenko.is@gmail.com

**Юлия Константиновна Денисенко**, д-р биол. наук, зав. лабораторией биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>; e-mail: [denisenko.imkvl@gmail.com](mailto:denisenko.imkvl@gmail.com)

**Yulia K. Denisenko**, PhD, DSc (Biol.), Head of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: [denisenko.imkvl@gmail.com](mailto:denisenko.imkvl@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

**Татьяна Павловна Новгородцева**, д-р биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>; e-mail: [nauka@niivl.ru](mailto:nauka@niivl.ru)

**Tatiana P. Novgorodtseva**, PhD, DSc (Biol.), Professor, Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: [nauka@niivl.ru](mailto:nauka@niivl.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

**Наталья Владимировна Бочарова**, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: [natellav@inbox.ru](mailto:natellav@inbox.ru)

**Natalia V. Bocharova**, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: [natellav@inbox.ru](mailto:natellav@inbox.ru)

**Ульяна Михайловна Омадова**, младший научный сотрудник, лаборатория биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: [u.omatova@ya.ru](mailto:u.omatova@ya.ru)

**Uliana M. Omatova**, Junior Staff Scientist, Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: [u.omatova@ya.ru](mailto:u.omatova@ya.ru)

Поступила 12.10.2022  
Принята к печати 29.10.2022

Received October 12, 2022  
Accepted October 29, 2022