

УДК 616.248:577.125.33]612.111

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-18-24

## ДОЗАЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТ ЭТАНОЛАМИНА ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СИНТЕЗ ОКСИЛИПИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

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

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.** Поиск новых высокоэффективных способов лечения и контроля бронхиальной астмы (БА) – актуальная задача в патофизиологии и фармакологии. Перспективным веществом для регуляции системного хронического воспаления является N-ацил-этанолламин эйкозапентаеновой кислоты (ЕРЕА), проявляющий иммунорегуляторные свойства. **Цель.** В условиях *in vitro* изучить дозозависимый эффект этаноламина эйкозапентаеновой кислоты на синтез и метаболизм оксипинов клетками крови у пациентов с БА. **Материалы и методы.** Объектом исследования явилась цельная кровь 5 больных БА легкой и средней степени тяжести контролируемого течения и 6 здоровых человек. Эксперимент *in vitro* проводили в стимулированной липополисахаридом (ЛПС) крови после инкубации в течение 30 минут. Затем вносили экспериментальное вещество N-ацил-этанолламин эйкозапентаеновой кислоты (NAE 20:5) в концентрациях 1,0, 5,0 и 10,0  $\mu\text{M}$  и инкубировали при 37°C в течение 6 часов в режиме плавного перемешивания. Уровень оксипинов исследовали методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Экспериментальное воздействие N-ацилэтанолламинов эйкозапентаеновой кислоты имело следующие эффекты. Под действием этаноламина эйкозапентаеновой кислоты в концентрации 1  $\mu\text{M}$  снизился уровень PGE2 на 51% ( $p < 0,001$ ) и увеличилось количество 15-HEPE на 32% ( $p < 0,05$ ) в ЛПС-индуцированной плазме крови относительно значений до воздействия этаноламина. Также ЕРЕА в данной дозировке показал тенденцию к увеличению уровня 18-HEPE. Воздействие ЕРЕА в дозе 5  $\mu\text{M}$  способствовало значительному снижению уровней LTB4 на 34% ( $p < 0,001$ ), PGE2 на 51% ( $p < 0,001$ ), а также увеличению уровней 12-HEPE на 33% ( $p < 0,01$ ), 15-HEPE на 36% ( $p < 0,05$ ) и 18-HEPE на 87% ( $p < 0,01$ ). Под действием ЕРЕА в дозировке 10  $\mu\text{M}$  было выявлено статистически значимое воздействие на весь спектр исследуемых оксипинов. Так, применение данной дозы этаноламина в ЛПС-индуцированной крови продемонстрировало снижение концентрации LTB4 на 37% ( $p < 0,001$ ), LXA4 на 22% ( $p < 0,05$ ), PGE2 на 50% ( $p < 0,001$ ), и увеличение концентрации 5-HEPE на 25% ( $p < 0,05$ ), 12-HEPE на 76% ( $p < 0,001$ ), 15-HEPE на 75% ( $p < 0,001$ ), 18-HEPE на 155% ( $p < 0,001$ ) относительно значений до воздействия ЕРЕА. **Заключение.** Дальнейшее изучение NAE жирных кислот открывает новые перспективы в исследовании таргетных способов коррекции воспалительной реакции при БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, воспаление, этаноламины жирных кислот, оксипиновы.

## DOSE-DEPENDENT EFFECT OF ETHANOLAMINE OF EICOSAPENTAENOIC ACID ON THE SYNTHESIS OF OXYLIPINS BY BLOOD CELLS OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA *IN VITRO*

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

### 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., Бочарова Н.В., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Дозозависимый эффект этаноламина эйкозапентаеновой кислоты на синтез оксипинов клетками крови пациентов с бронхиальной астмой в условиях *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.18–24. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-18-24

### For citation:

Kovalenko I.S., Bocharova N.V., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K. Dose-dependent effect of ethanolamine of eicosapentaenoic acid on the synthesis of oxylipins by blood cells of patients with bronchial asthma *in vitro*. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):18–24 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-18-24

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

**SUMMARY. Introduction.** The search for new highly effective methods for the treatment and control of bronchial asthma is an urgent task in pathophysiology and pharmacology. A promising substance for the regulation of systemic chronic inflammation is N-acyl-ethanolamine (EPEA) of eicosapentaenoic acid, which exhibits immunoregulatory properties. **Aim.** To study the dose-dependent effect of eicosapentaenoic acid ethanolamine on the synthesis and metabolism of oxylipins by blood cells in patients with asthma under *in vitro* conditions. **Materials and methods.** The object of the study was the whole blood of 5 patients with controlled mild-to-moderate asthma and 6 healthy people. The *in vitro* experiment was carried out in lipopolysaccharide-stimulated blood after incubation for 30 minutes. Then the experimental substance N-acyl-ethanolamine of eicosapentaenoic acid (NAE 20:5) was added at concentrations of 1.0, 5.0 and 10.0  $\mu\text{M}$  and incubated at 37°C for 6 hours in gentle mixing mode. The level of oxylipins was studied by enzyme immunoassay. **Results.** Experimental exposure to N-acyl-ethanolamines of eicosapentaenoic acid had the following effects. Under the influence of ethanolamine of eicosapentaenoic acid at a concentration of 1  $\mu\text{M}$ , the level of PGE2 decreased by 51% ( $p < 0.001$ ) and the amount of 15-HEPE increased by 32% ( $p < 0.05$ ) in lipopolysaccharide-induced blood plasma relative to the values before exposure to ethanolamine. Also EPEA at this dosage showed a tendency to increase the level of 18-HEPE. Exposure to EPEA at 5  $\mu\text{M}$  resulted in a significant decrease in LTB4 levels by 34% ( $p < 0.001$ ), PGE2 levels by 51% ( $p < 0.001$ ), as well as an increase in 12-HEPE levels by 33% ( $p < 0.01$ ), 15-HEPE by 36% ( $p < 0.05$ ) and 18-HEPE by 87% ( $p < 0.01$ ). Under the influence of EPEA at a dosage of 10  $\mu\text{M}$ , a statistically significant effect on the entire spectrum of the studied oxylipins was revealed. Thus, the use of this dose of ethanolamide in LPS-induced blood showed a decrease in the concentration of LTB4 by 37% ( $p < 0.001$ ), LXA4 by 22% ( $p < 0.05$ ), PGE2 by 50% ( $p < 0.001$ ) and an increase in 5-HEPE concentration by 25% ( $p < 0.05$ ), 12-HEPE by 76% ( $p < 0.001$ ), 15-HEPE by 75% ( $p < 0.001$ ), 18-HEPE by 155% ( $p < 0.001$ ) relative to pre-EPEA values. **Conclusion.** Further study of NAE fatty acids opens up new perspectives in the study of targeted methods for correcting the inflammatory response in bronchial asthma.

**Keywords:** bronchial asthma, inflammation, fatty acid ethanolamines, oxylipins.

Бронхиальная астма (БА) является хроническим заболеванием органов дыхания, характеризуется гетерогенностью, различными клиническими проявлениями и многообразной патофизиологией. У многих больных нарушен контроль над заболеванием, что усложняет терапию и приводит к более тяжелому течению астмы, инвалидизации и смерти [1]. Исходя из вышеперечисленного имеется потребность в исследовании, разработке и внедрении новых способов терапии и контроля над БА.

Важным патогенетическим механизмом БА, приводящим к нарушению контроля и развитию обострений, является системное хроническое воспаление. В развитии хронического воспаления при БА большую роль играют провоспалительные оксипирины, такие как лейкотриены, простагландины, тромбоксаны. Оксипирины – биологически активные молекулы, образующиеся из полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Различные оксипирины обладают как противовоспалительными, так и провоспалительными свойствами. Исходя из этого оксипирины являются важным звеном в механизме хронического системного воспаления [2].

Одними из наиболее изученных медиаторов, участвующих в патогенезе БА, являются образующиеся из арахидоновой кислоты по 5-липоксигеназному пути лейкотриены, обладающие выраженными провоспалительными и бронхоконстрикторными свойствами. Лейкотриены производятся эозинофилами, базофилами, тучными клетками, макрофагами и миелоидными дендритными клетками. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов в рандомизированных клинических исследованиях на больных БА свидетель-

ствует об уменьшении симптомов заболевания и улучшении легочной функции, уменьшении частоты обострений, усилении контроля над заболеванием у взрослых и детей с астмой различной степени тяжести. Эти данные позволяют предположить важность изучения роли других оксипиринов в патогенезе БА, и возможности влияния на их синтез для более эффективной терапии пациентов [3].

Именно поэтому новые методы терапии больных БА должны быть направлены на иммунорегуляцию и снижение хронического воспаления, в том числе через регуляцию синтеза и активности провоспалительных оксипиринов.

В последние годы научное сообщество заинтересовано в исследовании противовоспалительных свойств N-ацил этаноламинов жирных кислот (NAE от англ. N-acyl ethanolamine). NAE жирных кислот представляют собой производные этаноламина, в которых один из водородов аминной группы замещен ацильной группой различной длины и степени насыщенности. В многочисленных исследованиях NAE жирных кислот показали свои противовоспалительные свойства при различных заболеваниях воспалительного характера [4–7].

Перспективным веществом, способным регулировать системную хроническую воспалительную реакцию, является N ацил-этаноламин эйкозапентаеновой кислоты (EPEA от англ. Eicosapentaenoyl ethanolamide). По данным исследований отмечены его противовоспалительные свойства при различных заболеваниях, но механизм действия при БА остается малоизученным [7, 8].

Цель исследования – в условиях *in vitro* изучить дозозависимый эффект этаноламина эйкозапентаеновой кислоты на синтез и метаболизм оксипинов клетками крови у пациентов с БА.

### Материалы и методы исследования

Для эксперимента *in vitro* использовалась цельная кровь 5 пациентов с БА легкой и средней степени тяжести контролируемого течения, и 6 здоровых человек. Всеми добровольцами было подписано информированное добровольное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденными Приказом МЗ РФ №200 от 01.04.2016. Заболевание диагностировалось на основании данных анамнеза, объективного осмотра, физикальных, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Цельную кровь в соотношении 1:5 разбавляли культуральной средой RPMI 1640 (Среда RPMI 1640, без глутамина, с феноловым красным, без ХЕПЕС, Thermo Fisher Scientific, США). Для стимуляции иммунного ответа в концентрации 10 мкг/мл в биоматериал добавляли липополисахарид (LPS – от англ. Lipopolysaccharide) (LPS серотип 0111:B4, Sigma-Aldrich) и инкубировали в термостате при 37°C в течение 30 минут в режиме плавного перемешивания. Затем вносили экспериментальное вещество N-ацил-этанолламин эйкозапентаеновой кислоты (NAE 20:5) в концентрациях 1,0, 5,0 и 10,0 мМ и инкубировали при 37°C в течение 6 часов в режиме плавного перемешивания. N-ацил-этанолламин предоставлен лабораторией фармакологии ФГБНУ «Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» ДВО РАН. Для контроля действия этаноламина инкубировались образцы крови по такому же протоколу без нагрузки веществами. После инкубации биоматериал центрифуги-

гировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант отбирали и замораживали при -80°C для хранения и последующего использования.

В плазме методом иммуноферментного анализа исследовали уровень данных оксипинов: 12-гидрокси-эйкозапентаеновая кислота (12-HEPE от англ. Hydroxyeicosapentaenoic acid), 5-гидроксиэйкозапентаеновая кислота (5-HEPE), 15-гидроксиэйкозапентаеновая кислота (15-HEPE), 18-гидроксиэйкозапентаеновая кислота (18-HEPE), простагландин E2 (PGE2 от англ. Prostaglandin E2), липоксин A4 (LXA4 от англ. Lipoxin A4), лейкотриен B4 (LTB4 – от англ. Leukotriene B4) (наборы BlueGene, KHP). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в программе Statistica 6.1. Количественные значения представлены в виде медианы и интерквартильного интервала. Множественное сравнение между группами проведено с использованием критерия Краскела-Уоллиса. В качестве пост-хок теста использован тест Данна.

### Результаты исследования

Для установления особенностей оксипинового статуса у больных БА проведено исследование содержания про- и противовоспалительных эйкозаноидов в сравнении с группой здоровых лиц. Обнаружено, что у больных БА наблюдается повышение уровня провоспалительного медиатора LTB4 на 28% ( $p < 0,01$ ) относительно здоровых лиц (рис. 1). При этом отмечено значительное снижение противовоспалительных оксипинов 5-HEPE на 30% ( $p < 0,01$ ), 12-HEPE на 35% ( $p < 0,05$ ), 15-HEPE на 63% ( $p < 0,001$ ), 18-HEPE на 42% ( $p < 0,001$ ) относительно значений, установленных в группе здоровых лиц. Также была отмечена тенденция к повышению LXA4 на 14%. Данные результаты могут свидетельствовать о наличии у больных БА хронического системного воспаления, а также об истощении пула проразрешающих медиаторов, что не позволяет уменьшить или контролировать системную воспалительную реакцию.

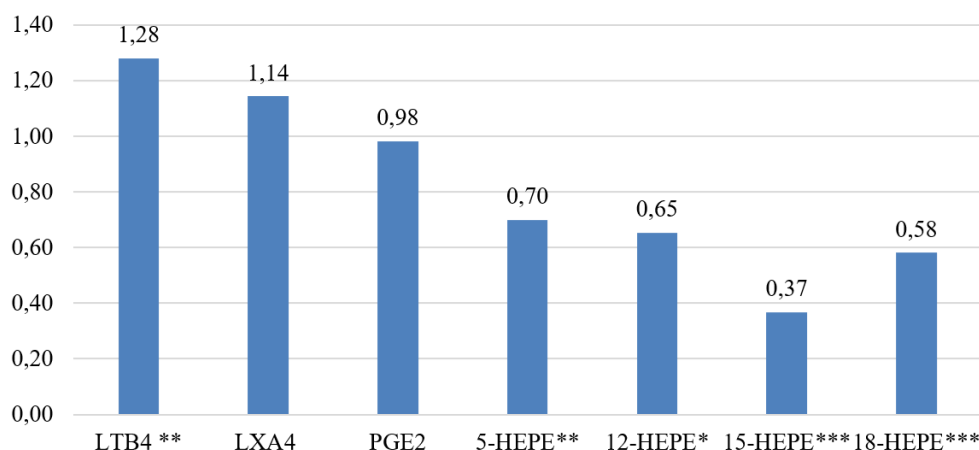


Рис. 1. Относительные изменения уровней оксипинов у больных БА относительно здоровых лиц (уровни оксипинов здоровых лиц приняты за единицу). Статистическая значимость: \* ( $p < 0,05$ ); \*\* ( $p < 0,01$ ); \*\*\* ( $p < 0,001$ ).

Для исследования влияния *in vitro* N-ацилэтаноламинов п-3 ПНЖК использовалась стимулированная липополисахаридом кровь больных БА. Действие LPS на клетки экспериментальной крови пациентов вызвало увеличение уровня LTB4 на 34% ( $p<0,001$ ), PGE2 на 109% ( $p<0,001$ ) и снижение противовоспалительного эйкозаноида 5-HEPE на 17% ( $p<0,05$ ) относительно

значений до стимуляции LPS (рис. 2). После оценки данных результатов можно сделать вывод, что воздействие LPS на кровь больных БА вызвало индукцию синтеза провоспалительных медиаторов (LTB4, LXA4, PGE2) и снижение содержания противовоспалительного медиатора (5-HEPE).

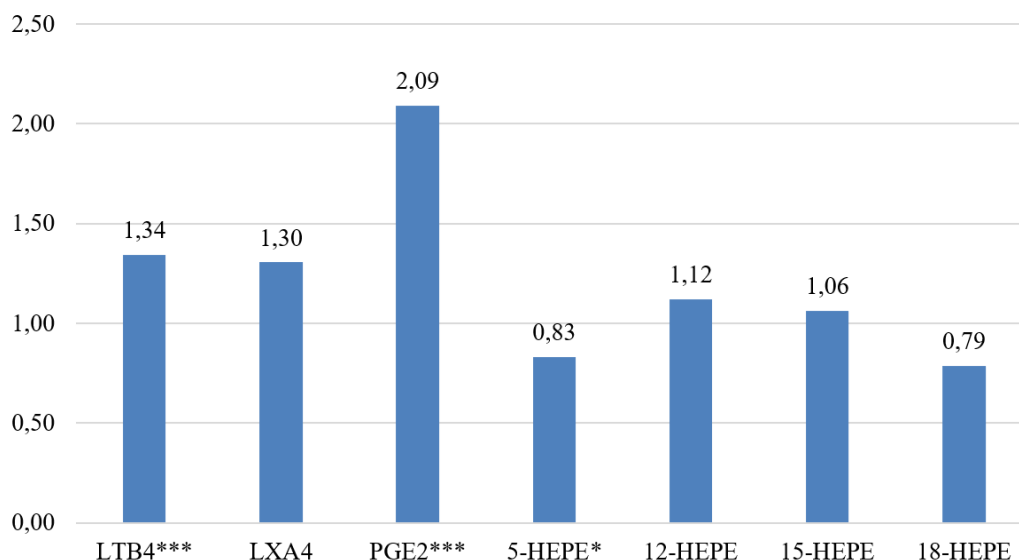


Рис. 2. Относительное изменение содержания оксипинов под воздействием ЛПС-стимуляции. Значения оксипинов плазмы крови до ЛПС-стимуляции приняты за единицу. Статистическая значимость: \* ( $p<0,05$ ); \*\* ( $p<0,01$ ); \*\*\* ( $p<0,001$ ).

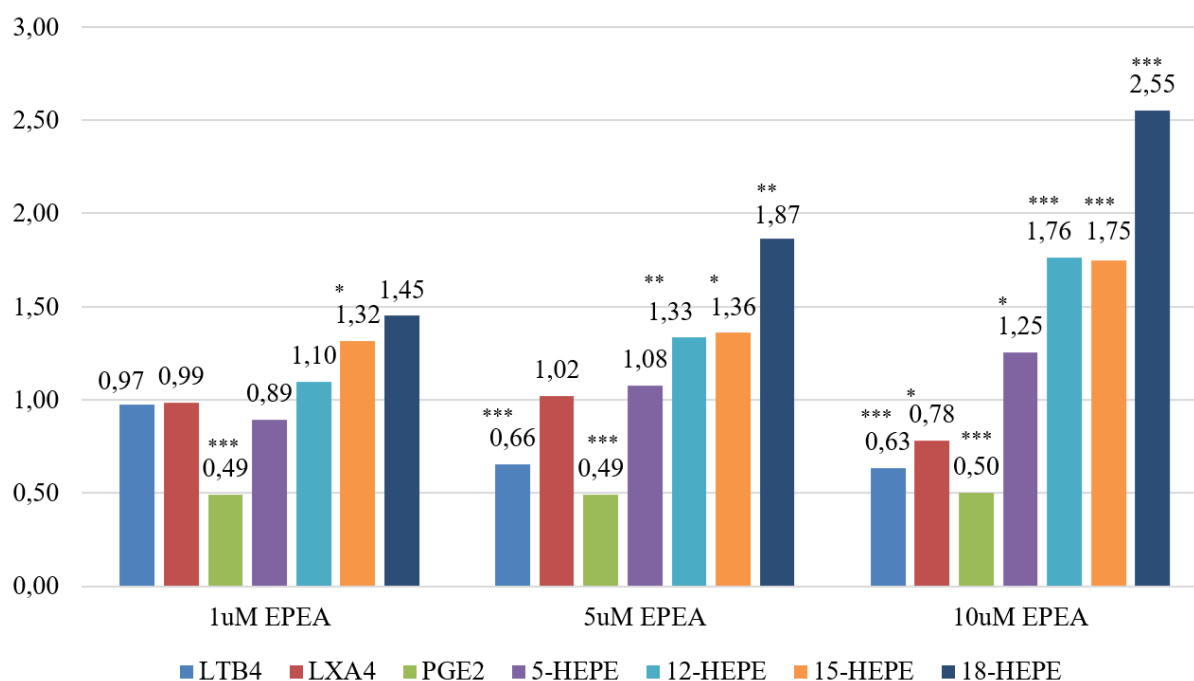


Рис. 3. Изменения уровней оксипинов под воздействием EPEA в ЛПС-индуцированной крови больных БА. Значения оксипинов в ЛПС-стимулированной плазме крови приняты за единицу. Статистическая значимость: \* ( $p<0,05$ ); \*\* ( $p<0,01$ ); \*\*\* ( $p<0,001$ ).



Экспериментальное воздействие N-ацилэтанолamina n-3 ПНЖК имело следующие эффекты. Под действием этаноламина эйкозапентаеновой кислоты в концентрации 1  $\mu\text{M}$  снизился уровень PGE2 на 51% ( $p < 0,001$ ) и увеличилось количество 15-HEPE на 32% ( $p < 0,05$ ) в LPS-индуцированной плазме крови относительно значений до воздействия этаноламина (рис. 3). Также EPEA в данной дозировке показал тенденцию к увеличению уровня 18-HEPE. Воздействие EPEA в дозе 5  $\mu\text{M}$  способствовало значительному снижению уровней LTB4 на 34% ( $p < 0,001$ ), PGE2 на 51% ( $p < 0,001$ ), а также увеличению уровней 12-HEPE на 33% ( $p < 0,01$ ), 15-HEPE на 36% ( $p < 0,05$ ) и 18-HEPE на 87% ( $p < 0,01$ ). Под действием EPEA в дозировке 10  $\mu\text{M}$  было выявлено статистически значимое воздействие на весь спектр исследуемых оксипинов. Так, применение данной дозы этаноламина эйкозапентаеновой кислоты в LPS-индуцированной крови продемонстрировало снижение концентрации: LTB4 на 37% ( $p < 0,001$ ); LXA4 на 22% ( $p < 0,05$ ); PGE2 на 50% ( $p < 0,001$ ); и увеличение концентрации 5-HEPE на 25% ( $p < 0,05$ ); 12-HEPE на 76% ( $p < 0,001$ ); 15-HEPE на 75% ( $p < 0,001$ ); 18-HEPE на 155% ( $p < 0,001$ ) относительно значений до воздействия EPEA.

Таким образом, в эксперименте *in vitro* на LPS-индуцированных клетках крови пациентов с БА выявлен противовоспалительный дозозависимый эффект этаноламина эйкозапентаеновой кислоты, проявляющийся при воздействии EPEA во всех концентрациях. В максимальной степени этот эффект наблюдался при воздействии исследуемого вещества в дозе 10  $\mu\text{M}$ . Данное вещество способно ингибировать синтез провоспалительных и стимулировать синтез противовоспалительных оксипинов.

#### Обсуждение результатов исследования

На данный момент общеизвестно, что системное хроническое воспаление у больных БА приводит к утяжелению заболевания, а также к потере контроля над ним. В настоящий момент актуальной проблемой является поиск новых способов контроля над иммунной системой у больных БА [9]. Одним из таких регуляторов могут выступать N-ацилэтаноламины жирных кислот, которые широко представлены в природе и

выполняют множество функций – от регуляции поведения до контроля иммунных процессов [10]. В нашей работе было исследовано действие одного из представителей семейства NAE жирных кислот – этаноламина эйкозапентаеновой кислоты на активность липидных медиаторов воспалительного процесса в условиях БА.

Результаты исследования показали, что EPEA оказывает противовоспалительный дозозависимый эффект, проявляющийся при воздействии EPEA во всех концентрациях. В максимальной степени этот эффект наблюдался при воздействии исследуемого вещества в дозе 10  $\mu\text{M}$ . Под действием EPEA в дозировке 10  $\mu\text{M}$  было выявлено статистически значимое воздействие на весь спектр исследуемых оксипинов. Так, применение данной дозы этаноламина эйкозапентаеновой кислоты в LPS-индуцированной крови продемонстрировало снижение концентрации LTB4, LXA4 и PGE2, и увеличение концентрации 5-HEPE, 12-HEPE, 15-HEPE и 18-HEPE относительно значений до воздействия EPEA.

Все полученные в ходе эксперимента данные демонстрируют, что NAE жирных кислот являются эффективными агентами регуляции хронического системного воспаления при заболеваниях органов дыхания. Они обладают противовоспалительными свойствами и являются перспективными веществами для терапии системного хронического воспаления. Мы считаем, что полученные результаты исследования открывают новые способы воздействия на иммунные процессы при БА. Необходимы дальнейшие исследования для определения клеточно-молекулярного механизма действия этаноламина эйкозапентаеновой кислоты у больных 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. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. URL: <https://ginasthma.org>
2. Misheva M., Johnson J., McCullagh J. Role of Oxylipins in the Inflammatory-Related Diseases NAFLD, Obesity, and Type 2 Diabetes // *Metabolites*. 2022. Vol.12, Iss.12. Article number: 1238. <https://doi.org/10.3390/metabo12121238>
3. Trinh H.K.T., Lee S.H., Cao T.B.T., Park H.S. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019. Vol.13, Iss.12. P.1169–1178. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1670640>
4. Saturnino C., Popolo A., Ramunno A., Adesso S., Pecoraro M., Plutino M.R., Rizzato S., Albinati A., Marzocco S., Sala M., Iacopetta D., Sinicropi M.S. Anti-Inflammatory, Antioxidant and Crystallographic Studies of N-Palmitoyl-ethanol Amine (PEA) Derivatives // *Molecules*. 2017. Vol.22, Iss.4. Article number: 616. <https://doi.org/10.3390/molecules22040616>
5. Liang L., Takamiya R., Miki Y., Heike K., Taketomi Y., Sugimoto N., Yamaguchi M., Shitara H., Nishito Y., Ko-

bayashi T., Hirabayashi T., Murakami M. Group IVE cytosolic phospholipase A2 limits psoriatic inflammation by mobilizing the anti-inflammatory lipid N-acyl ethanolamine // *FASEB J.* 2022. Vol.36, Iss.5. Article number: e22301. <https://doi.org/10.1096/fj.202101958R>

6. Balvers M.G., Verhoeckx K.C., Plastina P., Wortelboer H.M., Meijerink J., Witkamp R.F. Docosaheptaenoic 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.bbalip.2010.06.006>

7. 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. Vol.114, Iss.30. E6034–E6043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1610325114>

8. Carnevale L.N., Das A. Novel Anti-inflammatory and Vasodilatory  $\omega$ -3 Endocannabinoid Epoxide Regioisomers // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. Vol.1161. P.219–232. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-21735-8\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-030-21735-8_17)

9. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // *Ожирение и метаболизм.* 2018. Т.15, №4. С.9–14. EDN: ZAQBJJ. <https://doi.org/10.14341/omet9578>

10. Patel D., Witt S.N. Ethanolamine and Phosphatidylethanolamine: Partners in Health and Disease // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. Vol.2017. Article number: 4829180. <https://doi.org/10.1155/2017/4829180>

## REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org>

2. Misheva M., Johnson J., McCullagh J. Role of Oxylipins in the Inflammatory-Related Diseases NAFLD, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Metabolites* 2022; 12(12):1238. <https://doi.org/10.3390/metabo12121238>

3. Trinh H.K.T., Lee S.H., Cao T.B.T., Park H.S. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13(12):1169–1178. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1670640>

4. Saturnino C., Popolo A., Ramunno A., Adesso S., Pecoraro M., Plutino M.R., Rizzato S., Albinati A., Marzocco S., Sala M., Iacopetta D., Sinicropi M.S. Anti-Inflammatory, Antioxidant and Crystallographic Studies of N-Palmitoyl-ethanol Amine (PEA) Derivatives. *Molecules* 2017; 22(4):616. <https://doi.org/10.3390/molecules22040616>

5. Liang L., Takamiya R., Miki Y., Heike K., Taketomi Y., Sugimoto N., Yamaguchi M., Shitara H., Nishito Y., Kobayashi T., Hirabayashi T., Murakami M. Group IVE cytosolic phospholipase A2 limits psoriatic inflammation by mobilizing the anti-inflammatory lipid N-acyl ethanolamine. *FASEB J.* 2022; 36(5):e22301. <https://doi.org/10.1096/fj.202101958R>

6. Balvers M.G., Verhoeckx K.C., Plastina P., Wortelboer H.M., Meijerink J., Witkamp R.F. Docosaheptaenoic 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>

7. 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 Anti-inflammatory  $\omega$ -3 endocannabinoid epoxides. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2017; 114(30):E6034–E6043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1610325114>

8. Carnevale L.N., Das A. Novel Anti-inflammatory and Vasodilatory  $\omega$ -3 Endocannabinoid Epoxide Regioisomers. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1161:219–232. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-21735-8\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-030-21735-8_17)

9. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. [Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity]. *Obesity and metabolism* 2018; 15(4):9–14 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/omet9578>

10. Patel D., Witt S.N. Ethanolamine and Phosphatidylethanolamine: Partners in Health and Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017:4829180. <https://doi.org/10.1155/2017/4829180>

## 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

**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

## 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

**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

---

**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; e-mail: nauka@niivl.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

**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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

**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; e-mail: karaman@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

**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: karaman@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

---

*Поступила 15.08.2023  
Принята к печати 31.08.2023*

*Received August 15, 2023  
Accepted August 31, 2023*

---