

УДК 616.248-002:612.111[547.268.24:57.016.4:612.015.36](.001.5)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-59-67

ВЛИЯНИЕ N-ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОИЛЭТАНОЛАМИНА НА РЕГУЛЯЦИЮ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

И.С.Коваленко¹, Т.И.Виткина¹, Т.П.Новгородцева¹, Н.В.Бочарова¹, С.П.Касьянов², Р.М.Султанов²

¹Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, Русская, 73г

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук, 690041, г. Владивосток, Пальчевского, 17

РЕЗЮМЕ. Введение. Бронхиальная астма (БА) характеризуется гетерогенностью, множеством фенотипов и различными клиническими проявлениями. Важную роль в воспалительной реакции при бронхиальной астме играют цитокины. Количество, а также соотношение определенных цитокинов определяет механизм и тип воспалительного ответа при бронхиальной астме, от которого зависит эффективность лечения данного заболевания. Именно поэтому требуется разработка новых методов терапии больных с бронхиальной астмой, нацеленных на коррекцию цитокинового дисбаланса. Одним из перспективных и малоизученных веществ является N-эйкозапентаеноилэтанолламин (NAE EPA), который проявляет противовоспалительные свойства, оказывая воздействие на цитокины. **Цель.** В условиях *in vitro* изучить дозозависимый эффект NAE EPA на выработку цитокинов клетками периферической крови у лиц с бронхиальной астмой. **Материалы и методы.** Объектом исследования явилась цельная кровь, разбавленная в соотношении 1:5 культуральной средой 15 пациентов с БА легкой и средней степени тяжести контролируемого течения и 16 здоровых лиц. Эксперимент *in vitro* проводили в стимулированной липополисахаридом (LPS) разведенной крови (инкубация с LPS при 37°C в течение 30 минут). Затем вносили экспериментальное вещество NAE EPA в концентрациях 1,0; 5,0 и 10,0 мкмоль/л и инкубировали при 37°C ещё в течение 6 часов в режиме плавного перемешивания. Уровни цитокинов: интерлейкинов (IL) (2, 4, 6, 10, 17A), фактора некроза опухоли (TNF)- α и интерферона (IFN)- γ исследовали методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Анализ уровня цитокинов у больных БА показал, что повышение содержания в плазме крови IL-2, TNF α , IL-6, IL-17A сопровождалось снижением уровня регуляторного IL-10. При внесении NAE EPA в дозировке 1 мкмоль/л статистически значимых изменений не было выявлено. Воздействие экспериментального вещества в дозе 5 мкмоль/л способствовало снижению содержания IL-6 в клетках крови больных на 19% ($p < 0,05$). При воздействии NAE EPA в дозировке 10 мкмоль/л наблюдалось наибольшее количество статистически значимых изменений в уровнях цитокинов. Выявлялось снижение уровня IL-17A на 15% ($p < 0,05$), IL-2 – на 14% ($p < 0,05$), IL-6 – на 50% ($p < 0,01$), TNF- α – на 10% ($p < 0,05$) относительно значений до воздействия. **Заключение.** NAE EPA демонстрирует потенциал как регулятор синтеза про- и противовоспалительных цитокинов при бронхиальной астме с превалированием Th-17 типа иммунного ответа. Полученные результаты могут быть использованы в разработке новых стратегий лечения больных с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, воспаление, этаноламины жирных кислот, цитокины.

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., Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Бочарова Н.В., Касьянов С.П., Султанов Р.М. Влияние N-эйкозапентаеноилэтанолламина на регуляцию синтеза цитокинов клетками крови больных бронхиальной астмой в условиях *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.59–67. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-59-67

For citation:

Kovalenko I.S., Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Bocharova N.V., Kasyanov S.P., Sultanov R.M. The effect of N-eicosapentaenoyl ethanolamine on the regulation of cytokine synthesis by blood cells of patients with bronchial asthma *in vitro*. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):59–67 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-59-67

THE EFFECT OF N-EICOSAPENTAENOYL ETHANOLAMINE ON THE REGULATION OF CYTOKINE BY BLOOD CELLS OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA *IN VITRO*

I.S.Kovalenko¹, T.I.Vitkina¹, T.P.Novgorodtseva¹, N.V.Bocharova¹, S.P.Kasyanov², R.M.Sultanov²

¹Vladivostok 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

²A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, 17 Palchevskoko Str., Vladivostok, 690041, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Bronchial asthma is characterized by heterogeneity, multiple phenotypes, and varying clinical manifestations. Cytokines play a crucial role in the inflammatory response in asthma. The quantity, as well as the ratio of certain cytokines, determines the mechanism and type of inflammatory response in asthma, upon which the effectiveness of treatment of this disease depends. That is why the development of new methods of treating patients with asthma, aimed at correcting cytokine imbalance, is required. One of the promising substances is N-eicosapentaenoyl-ethanolamine (NAE-EPA), which exhibits anti-inflammatory properties by affecting cytokines, but remains poorly studied. **Aim.** To study the dose-dependent effect of N-eicosapentaenoyl-ethanolamine on the production of cytokines by peripheral blood cells, *in vitro*, in subjects with asthma. **Materials and methods.** The object of the study was whole blood, diluted 1:5 with culture medium of 15 patients with mild to moderate controlled asthma and 16 healthy subjects. The *in vitro* experiment was carried out in lipopolysaccharide-stimulated (LPS) blood samples (incubation with LPS at 37°C for 30 minutes). Then, the experimental substance N-acylethanolamine eicosapentaenoic acid (NAE EPA) was added in concentrations of 1.0; 5.0, and 10.0 μM and incubated at 37°C for 6 hours with gentle mixing. Cytokine levels (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF-α, and INF-γ) were studied by enzyme-linked immunoassay. **Results.** Analysis of the level of cytokines in patients with asthma showed that an increase in the plasma levels of IL-2, TNF-α, IL-6, and IL-17A is accompanied by a decrease in the level of regulatory IL-10. When NAE EPA was added at a dosage of 1 μM, no statistically significant changes were detected. Exposure to the experimental substance at a dose of 5 μM contributed to a decrease in IL-6 in the blood cells of patients by 19% (p<0.05). Exposure to NAE EPA at 10 μM produced the greatest number of statistically significant changes in cytokine levels. There was a decrease in IL-17A by 15% (p<0.05), IL-2 by 14% (p<0.05), IL-6 by 50% (p<0.01), and TNF-α by 10% (p<0.05) relative to values before exposure. **Conclusion.** N-eicosapentaenoyl ethanolamine shows potential as a regulator of pro- and anti-inflammatory cytokine synthesis in bronchial asthma with a predominant Th-17 type of immune response. The results obtained may contribute to the development of new treatment strategies for patients with asthma.

Key words: bronchial asthma, inflammation, fatty acid ethanolamines, cytokines.

Бронхиальная астма (БА) характеризуется гетерогенностью, множеством фенотипов и различными клиническими проявлениями [1]. Наиболее важную роль в воспалительной реакции при бронхиальной астме играют цитокины [2]. Количество, а также соотношение определенных цитокинов обуславливает механизм и тип воспалительного ответа при бронхиальной астме, от которого зависит эффективность лечения данного заболевания [3]. На сегодняшний день выделяют аллергическую (эозинофильную) и неаллергическую (нейтрофильную) бронхиальную астму. Эти виды БА делятся на различные типы, которые зависят от иммунного ответа и участия в воспалительном процессе определенных иммунокомпетентных клеток и медиаторов воспаления [4, 5]. Важную роль в формировании БА играет Т-хелперный (Th) путь иммунного ответа [6-9]. Выработка цитокинов определенного типа будет определять их дальнейший баланс за счет конкурентных взаимодействий, и определять риск прогрессирования патологии. Именно поэтому требуется разработка новых методов терапии больных с БА, которые нужно направить на регуляцию цитокинового статуса и синтеза локальных провоспалительных ци-

токинов. В последнее время в научном сообществе активно исследуются свойства N-ацилэтаноламинов жирных кислот (NAE от англ. N-acyl ethanolamine), которые модулируют различные физиологические процессы, такие как боль, стресс, тревога, аппетит, регуляция сердечно-сосудистой системы, а также воспаления. NAE являются участниками сложной липидной сигнальной системы, изучение их может способствовать формированию новых знаний о механизмах регуляции широкого спектра заболеваний воспалительного генеза [10-14]. Одним из перспективных веществ из группы NAE, способных регулировать воспалительную реакцию, является N-эйкозапентаеноилэтаноламин (NAE EPA). Согласно данным научной литературы он обладает противовоспалительными свойствами [15], но его влияние на воспалительный процесс при бронхиальной астме остаётся малоизученным

Цель исследования – в условиях *in vitro* изучить дозозависимый эффект N-эйкозапентаеноилэтанолamina на выработку цитокинов клетками периферической крови у лиц с БА.

Материалы и методы исследования

Для эксперимента *in vitro* использовали цельную кровь 15 больных с БА легкой и средней степени тяжести контролируемого течения, и 16 здоровых лиц. 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. Бронхиальная астма диагностировалась на основании данных анамнеза, объективного осмотра, физикальных, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Цельную кровь в соотношении 1:5 разбавляли культуральной средой RPMI 1640 (Thermo Fisher Scientific, США). Для стимуляции иммунного ответа в биоматериал добавляли липополисахарид (LPS) (серотип 0111:B4, Sigma-Aldrich, США) в концентрации 10 мкг/мл и инкубировали в термостате при 37°C в течение 30 минут в режиме плавного перемешивания. Затем в пробы вносили экспериментальное вещество NAE EPA в концентрациях 1,0, 5,0 и 10,0 мкмоль/л и инкубировали при 37°C ещё в течение 6 часов в режиме плавного перемешивания. NAE EPA предоставлен лабораторией фармакологии Национального научного центра морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН. Для контроля действия этаноламина образцы разбавленной крови инкубировались по такому же протоколу без нагрузки веществами. После инкубации биоматериал центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант отбирали и замораживали при -80°C для хранения и последующего использования. Контрольные пробы, характеризующие цитокиновый статус у лиц с БА, обрабатывали по аналогичной схеме.

В супернатанте методом иммуноферментного анализа (автоматический ИФА-анализатор Evolis Twin Plus, Bio-Rad, США) исследовали уровень цитокинов: интерлейкина (IL)-2, IL-10 (наборы Вектор-Бест, Россия), IL-4, IL-6, IL-17A, фактора некроза опухоли (TNF)- α и интерферона (IFN)- γ (наборы ООО «Цитокин», Россия). Для определения направленности иммунного ответа рассчитывали соотношения ключевых цитокинов, формирующих Т-хелперный тип: IL-17A/INF- γ ; IL-17A/TNF- α ; IL-17A/IL-4.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в программе Statistica, версия 6.1 (StatSoft, США). Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25 – Q75). Так как у большинства групп признаки имели распределение отличное от нормального, множественное сравнение между группами было проведено с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Для решения проблемы

множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Все различия считались значимыми при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение исследования

Для установления особенностей цитокинового статуса у больных БА и определения типа астмы было проанализировано содержание цитокинов в супернатанте периферической крови в сравнении с группой здоровых лиц. Было выявлено, что у больных БА повышались уровни цитокина IL-17A на 117% ($p < 0,001$), IL-2 на 20% ($p < 0,05$), IL-6 на 93% ($p < 0,001$), TNF- α – на 23% ($p < 0,05$) относительно аналогичных показателей здоровых лиц (рис. 1). Отмечалось снижение уровня INF- γ на 26% ($p < 0,01$), IL-10 на 27% ($p < 0,001$) относительно группы здоровых лиц. Наблюдалась тенденция к возрастанию концентрации IL-4 в супернатанте крови у лиц с БА. Использовались коэффициенты для определения типа бронхиальной астмы. У здоровых лиц соотношение IL-17A/INF- γ составило 0,47; IL-17A/TNF- α – 0,06; IL-17A/IL-4 – 11,63. У больных БА данные коэффициенты были значительно увеличены: 1,39; 29,6 и 21,78, соответственно. Эти данные указывали на рост уровней провоспалительных цитокинов, и, следовательно, на наличие системного воспаления. Полученные результаты свидетельствуют о перераспределении у больных БА ключевых цитокинов, отвечающих за регуляторные Th пути (возрастание уровня IL-17A, снижение содержания INF- γ) что приводит к превалированию Th-17 типа иммунного ответа.

Для исследования влияния NAE EPA *in vitro* образцы крови больных БА стимулировали LPS, что вызвало увеличение уровней IL-17A на 59% ($p < 0,001$), TNF- α на 3289% ($p < 0,001$), IL-4 на 107% ($p < 0,01$), IL-6 на 21061% ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями крови не подвергавшейся LPS-стимуляции. Изменения остальных цитокинов были незначительны и не показали статистической значимости. Соотношение ключевых цитокинов значительно увеличилось по сравнению с пробой не подвергавшейся LPS-стимуляции: IL-17A/INF- γ достиг значения 2,32; IL-17A/TNF- α – 1,39; IL-17A/IL-4 – 16,80. По мнению авторов это произошло за счет активации Th-17 под действием LPS. Использование экзогенных NAE EPA на LPS-стимулированной крови больных БА показало следующие результаты (рис. 2). При внесении в экспериментальную пробу дозы 1 мкмоль/л статистически значимых изменений не было выявлено. Наблюдалась тенденция к снижению уровней IL-17A, IL-6, IL-2 и повышению значений TNF- α и IL-4. Под действием вещества было выявлено снижение коэффициентов IL-17A/INF- γ – 2,27; IL-17A/TNF- α – 1,24; IL-17A/IL-4 – 13,41. Использование NAE EPA в дозе 5 мкмоль/л способствовало снижению уровня IL-6 на 19% ($p < 0,05$) в сравнении с показателями в LPS-стимулированной крови. Была выявлена тенденция к снижению количе-

ства IL-17A и TNF- α . Внесение NAE EPA в дозе 5 мкмоль/л повлияло на дальнейшее снижение соотношений: IL-17A/INF- γ – 2,22; IL-17A/TNF α – 1,24; IL-17A/IL-4 – 12,40. Под воздействием NAE EPA в дозировке 10 мкмоль/л выявлялось наибольшее количество статистически значимых изменений в уровнях цитокинов. Наблюдалось снижение IL-17A на 15%

($p < 0,05$), IL-2 – на 14% ($p < 0,05$), IL-6 – на 50% ($p < 0,01$), TNF- α – на 10% ($p < 0,05$) относительно значений до воздействия NAE EPA. В данной дозировке наблюдалась также тенденция к снижению количества IL-4. Соответственно после использования максимальной дозы NAE EPA изменялись и соотношения: IL-17A/INF- γ – 2,00; IL-17A/TNF- α – 1,32; IL-17A/IL-4 – 15,92.

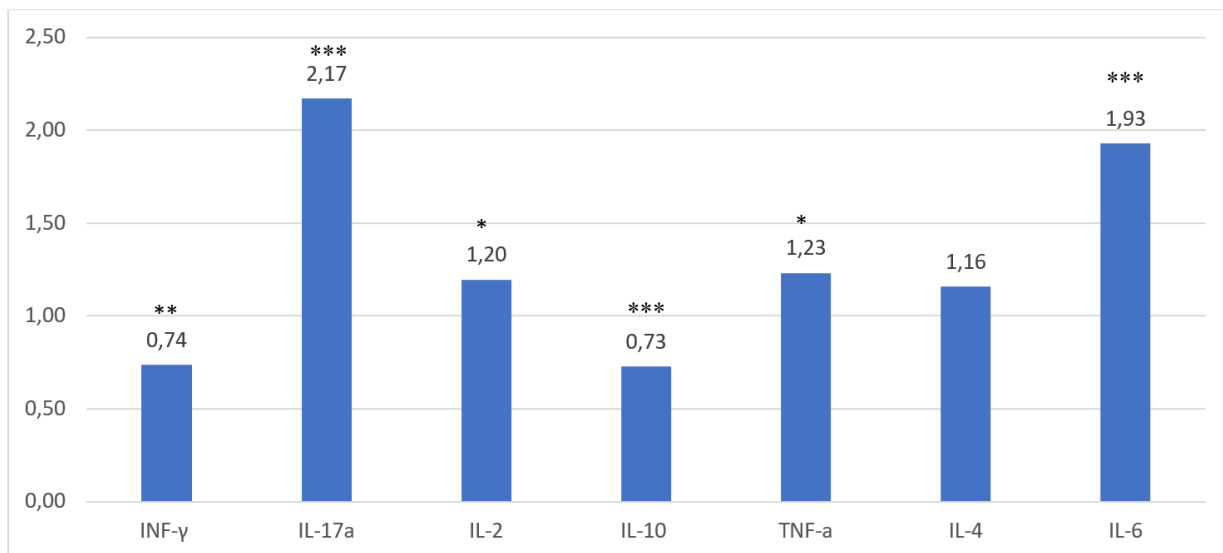


Рис. 1. Изменения уровней цитокинов в супернатанте крови у больных с бронхиальной астмой относительно здоровых лиц (уровни цитокинов здоровых лиц приняты за единицу). Статистическая значимость различий между группами: * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$); *** ($p < 0,001$).

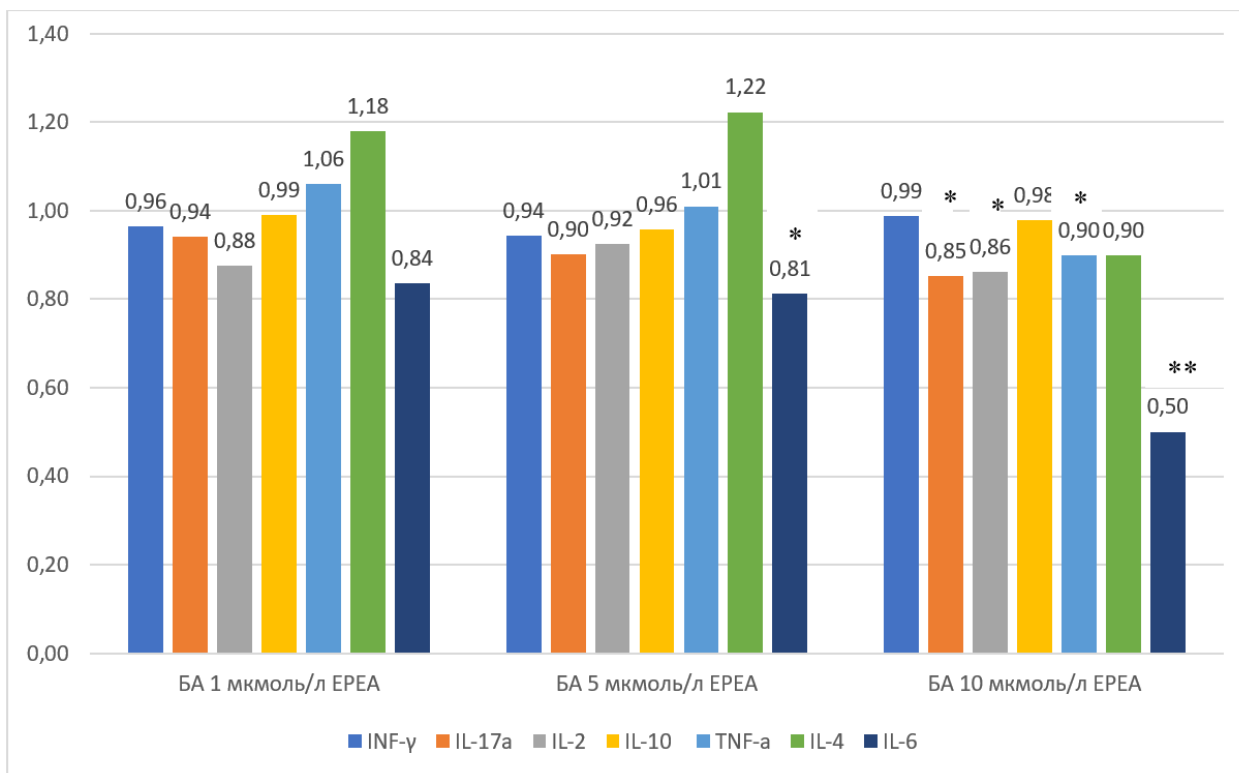


Рис. 2. Изменения уровней цитокинов под воздействием NAE EPA в образцах LPS-индуцированной крови от лиц с бронхиальной астмой. Значения цитокинов в LPS-стимулированной крови приняты за единицу. Статистическая значимость различий между группами: * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$).

Таким образом, в эксперименте *in vitro* у лиц с БА Th-17 типа был выявлен противовоспалительный дозозависимый эффект NAE EPA, наиболее проявляющийся в максимальной дозировке 10 мкмоль/л. Наши результаты свидетельствуют, что данный NAE ингибирует воспалительный ответ при бронхиальной астме с превалированием Th-17 типа иммунного ответа.

Несмотря на продолжающиеся дебаты о терапевтическом потенциале, значительный пул публикаций свидетельствует о том, что *n-3* полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) играют важную физиологическую роль. Биохимические механизмы, способствующие этим полезным эффектам, еще полностью не выяснены. Все больше данных свидетельствует о том, что эти действия опосредованы как окислительными, так и неокислительными путями метаболизма, которые превращают ω -3 жирные кислоты (ЖК) в биоактивные липидные метаболиты [13, 14, 16–18]. Один из неокислительных путей включает превращение *n-3* эйкозапентаеновой кислоты в N-эйкозапентаеноилэтаноламид. Недавние исследования показали, что N-ацилэтаноламиды, полученные из алиментарных *n-3* ПНЖК, могут дополнительно метаболизироваться ферментами цитохромом P-450, липооксигеназой и циклооксигеназой. Интересно, что NAE EPA обладает более высоким противовоспалительным и антипролиферативным потенциалом, чем его предшественник – эйкозапентаеновая кислота. Многочисленные исследования показывают, что NAE являются естественными активаторами рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR от англ. peroxisome proliferator-activated receptors). В частности, показано, что активация изоформ PPAR α и γ оказывает противовоспалительное действие в различных тканях, что, вероятно, связано с влиянием NAE на путь транскрипционного фактора «каппа би» (NF-kB от англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [19, 20]. Одним из механизмов действия NAE может являться образование последующих метаболитов, обладающих сигнальной функцией. В частности, образующиеся под действием цитохрома P-450, эпоксидные продукты этаноламинов обладают эйкозаноидной и эндоканнабиноидной активностью, влияя тем самым на несколько воспалительных сигнальных путей через каннабиноидные рецепторы 2 типа и PPAR γ . Перечисленная способность N-ацилэтаноламинов регулировать воспаление через разные сигнальные механизмы делает их более эффективными по сравнению с исходными липидными субстратами [21].

В мировой литературе исследования по изучению действия NAE на цитокиновый статус представлены в единичных работах и описание их механизмов взаимодействия крайне скудны. В эксперименте на микроглии показано, что NAE EPA ингибирует выработку провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 в культуре клеток. Изменение уровня экспрессии цитокинов

указывает на то, что эти метаболиты, вероятно, переключают состояние с провоспалительного фенотипа на репаративный противовоспалительный фенотип клеток. NAE EPA демонстрирует противовоспалительную активность в отношении перитонеальных макрофагов и адипоцитов, в значительной степени снижая уровни IL-6, оксида азота и моноцитарного хемотаксического протеина-1 [22, 23]. В исследовании Simard M. et al. показано, что NAE EPA эффективно уменьшал уровни маркеров воспаления в псориатической коже [18]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами, свидетельствующими о снижении уровня противовоспалительных цитокинов у больных БА при применении NAE EPA.

В нашем исследовании было выявлено, что введение NAE EPA снижает уровень провоспалительных цитокинов IL-6, IL-17A, IL-2, TNF- α *in vitro*. Данный эффект максимально проявлялся при добавлении этаноламина в дозировке 10 мкмоль/л. Следует отметить, что воздействие экспериментального вещества перераспределяло вычисляемое нами соотношение цитокинов (вследствие уменьшения концентрации IL-17A). Эти результаты подчеркивают потенциал NAE EPA как регулятора воспалительной реакции при БА. Особое значение это может играть в коррекции Th-17-опосредованного воспаления, которое характеризуется устойчивостью к стандартному лечению кортикостероидами и тяжелым течением заболевания [24].

Заключение

Таким образом, N-эйкозапентаеноилэтаноламин в дозе 10 мкмоль/л демонстрирует потенциал как регулятор воспалительного ответа при бронхиальной астме с превалированием Th-17 типа иммунного ответа. Применение данного вещества позволит осуществить направленное воздействие на синтез ключевых цитокинов, способствующих утяжелению бронхиальной астмы. Полученные результаты дадут возможность разработать новые стратегии лечения для пациентов с астмой, которые плохо реагируют на традиционную терапию. Требуются дальнейшие исследования для определения клеточно-молекулярного механизма действия N-эйкозапентаеноилэтаноламида и детализованного подбора доз NAE EPA с целью коррекции цитокинового статуса 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 (Update 2018). URL: www.ginasthma.org
2. Boonpiyathad T., Sözener Z.C., Satitsuksanoa P., Akdis C.A. Immunologic mechanisms in asthma // *Semin. Immunol.* 2019. Vol. 46. Article number: 101333. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101333>
3. Xie Y., Abel P.W., Casale T.B., Tu Y. TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022 Vol.149, Iss. 2. P. 467–479. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.769>
4. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma // *Allergy.* 2020. Vol. 75, Iss. 2. P.311–325. <https://doi.org/10.1111/all.13985>
5. Murphy R.C., Pavord I.D., Alam R., Altman M.C. Management strategies to reduce exacerbations in non-T2 asthma // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Vol. 9, Iss. 7. P.2588–2597. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.033>
6. Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Калинина Е.П., Лобанова Е.Г., Антонюк М.В. Иммуные механизмы формирования бронхиальной астмы контролируемого и частично контролируемого течения // *Медицинская иммунология.* 2019. Т. 21, № 3. С. 495–502. EDN:ACFPTR. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-495-502>
7. Hammad H., Lambrecht, B. N. The basic immunology of asthma // *Cell.* 2021. Vol. 184, Iss. 6. P. 1469–1485. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.016>
8. Corren J., Castro M., O'Riordan T., Hanania N.A., Pavord I.D., Quirce S., Chipps B.E., Wenzel S.E., Thangavelu K., Rice M.S., Harel S., Jagerschmidt A., Khan A.H., Kamat S., Maroni J., Rowe P., Lu Y., Amin N., Pirozzi G., Ruddy M., Graham N.M.H., Teper A. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Vol. 8, Iss. 2. P. 516–526. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.050>
9. Quintana F.J. Old dog, new tricks: IL-6 cluster signaling promotes pathogenic Th17 cell differentiation // *Nat. Immunol.* 2016. Vol. 18, Iss. 1. P.8–10. <https://doi.org/10.1038/ni.3637>
10. Коваленко И.С., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Бочарова Н.В., Омагова У.М. Перспективы фармакологического применения N-ацилэтаноламинов полиненасыщенных жирных кислот в терапии заболеваний органов дыхания на примере бронхиальной астмы // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2022. Вып.86. С.129–137. EDN: SWUMFK. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-129-137>
11. Kytikova O.Yu., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Kovalenko I.S., Antonyuk M.V. Polyunsaturated fatty acids and lipid mediators controlling chronic inflammation in asthma // *Russian Open Medical Journal.* 2023. Vol. 12, Iss. 2. Article number: 201. EDN: GSXZLB. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0201>
12. Кыткова О.Ю., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Бочарова Н.В., Коваленко И.С. Эпоксиды полиненасыщенных жирных кислот в регуляции воспаления // *Биомедицинская химия.* 2022. Т.68, №3. С. 177–189. EDN: LCNLOJ. <https://doi.org/10.18097/PBMC20226803177>
13. Balvers M.G.J., Verhoeckx K.C.M., 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.bbali.2010.06.006>
14. Nouredine N., Hartling I., Wawrzyniak P., Srikanthan P., Lou P.H., Lucchinetti E., Krämer S.D., Rogler G., Zaugg M., Hersberger M. Lipid emulsion rich in n-3 polyunsaturated fatty acids elicits a pro-resolution lipid mediator profile in mouse tissues and in human immune cells // *Am. J. Clin. Nutr.* 2022. Vol. 116, Iss. 3. P. 786–797. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac131>
15. Коваленко И.С., Бочарова Н.В., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Дозозависимый эффект этаноламина эйкозапентаеновой кислоты на синтез оксипиринов клетками крови пациентов с бронхиальной астмой в условиях in vitro // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2023. Вып.89. С.18–24. EDN: TOIGNK. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-18-24>
16. Meijerink J., Balvers M., Witkamp R. N. Acyl amines of docosahexaenoic acid and other n-3 polyunsaturated fatty acids - from fishy endocannabinoids to potential leads // *Br. J. Pharmacol.* 2013. Vol. 169, Iss. 4, P. 772–783. <https://doi.org/10.1111/bph.12030>
17. Tyrtysnaia A., Konovalova S., Bondar A., Ermolenko E., Sultanov R., Manzhulo I. Anti-Inflammatory Activity of N-Docosahexaenoylethanolamine and N-Eicosapentaenoylethanolamine in a Mouse Model of Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. Article number: 10728. <https://doi.org/10.3390/ijms221910728>
18. Simard M., Tremblay A., Morin S., Rioux G., Flamand N., Pouliot R. N-eicosapentaenoyl-ethanolamine decreases the proliferation of psoriatic keratinocytes in a reconstructed psoriatic skin model // *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13. Article number: 12113. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39185-4>
19. de Bus I., Witkamp R., Zuilhof H., Albada B., Balvers M. The role of N-3 PUFA-derived fatty acid derivatives and their oxygenated metabolites in the modulation of inflammation // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2019. Vol. 144. Article number: 106351. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106351>
20. Ширинский И.В., Ширинский В.С. Плейотропные свойства PPAR- α : от экспериментов к клинике // *Медицинская иммунология.* 2021. Т.23, №3. С. 439–454. EDN: AQCDFK. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PEO-2222>

21. Duan J., Song Y., Zhang X., Wang C. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived bioactive lipids on metabolic disorders // *Front. Physiol.* 2021. Vol.12. Article number: 646491. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.646491>
22. 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 ω -3 endocannabinoid epoxides // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2017. Vol. 114, Iss. 30. P. E6034–E6043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1610325114>
23. Ramakrishnan R.K., Al Heialy S., Hamid Q. Role of IL-17 in asthma pathogenesis and its implications for the clinic // *Expert Rev. Respir. Med.* 2019. Vol. 13, Iss. 11. P. 1057–1068. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1666002>
24. Murakami Y., Ishii T., Nunokawa H., Kurata K., Narita T., Yamashita N. TLR9-IL-2 axis exacerbates allergic asthma by preventing IL-17A hyperproduction // *Sci. Rep.* 2020. Vol.10, Iss.1 Article number: 18110. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75153-y>

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2018). Available at: www.ginasthma.org
2. Boonpiyathad T., Sözener Z.C., Satitsuksanoa P., Akdis C.A. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin. Immunol.* 2019; 46:101333. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101333>
3. Xie Y., Abel P.W., Casale T.B., Tu Y. TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022;149(2):467–479. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.769>
4. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy* 2020;75(2):311–325. <https://doi.org/10.1111/all.13985>
5. Murphy R.C., Pavord I.D., Alam R., Altman M.C. Management strategies to reduce exacerbations in non-T2 asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9(7):2588–2597. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.033>
6. Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Kalinina E.P., Lobanova E.G., Antonyuk M.V. [Immune mechanisms of formation of bronchial asthma of controlled and partially controlled course]. *Medical Immunology (Russia)* 2019; 21(3): 495–502 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-495-502>
7. Hammad H., Lambrecht B. N. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021; 184(6):1469–1485. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.016>
8. Corren J., Castro M., O'Riordan T., Hanania N.A., Pavord I.D., Quirce S., Chipps B.E., Wenzel S.E., Thangavelu K., Rice M.S., Harel S., Jagerschmidt A., Khan A.H., Kamat S., Maroni J., Rowe P., Lu Y., Amin N., Pirozzi G., Ruddy M., Graham N.M.H., Teper A. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(2):516–526. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.050>
9. Quintana F.J. Old dog, new tricks: IL-6 cluster signaling promotes pathogenic TH17 cell differentiation. *Nat. Immunol.* 2016;18(1):8–10. <https://doi.org/10.1038/ni.3637>
10. Kovalenko I.S., Denisenko Y.K., Novgorodtseva T.P., Bocharova N.V., Omatova U.M. Prospects for the pharmacological use of N-acyl ethanolamines of polyunsaturated fatty acids in the treatment of respiratory diseases using the example of bronchial asthma. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 86:129–137 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-129-137>
11. Kytikova O.Y., Denisenko Y.K., Novgorodtseva T.P., Kovalenko I.S., Antonyuk M.V. Polyunsaturated fatty acids and lipid mediators controlling chronic inflammation in asthma. *Russian Open Medical Journal.* 2023; 12:201. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0201>
12. Kytikova O.Y., Denisenko Y.K., Novgorodtseva T.P., Bocharova N.V., Kovalenko, I.S. [Fatty acid epoxides in the regulation of the inflammation]. *Biomed. Khim.* 2022; 68(3):177–189 (in Russian). <https://doi.org/10.18097/PBMC20226803177>
13. Balvers M. G. J., Verhoeckx K. C. M., 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>
14. Nouredine N., Hartling I., Wawrzyniak P., Srikanthan P., Lou P.H., Lucchinetti E., Krämer S.D., Rogler G., Zaugg M., Hersberger M. Lipid emulsion rich in n-3 polyunsaturated fatty acids reveals a pro-resolution lipid mediator profile in mouse tissues and in human immune cells. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 116(3):786–797. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac131>. PMID: 35849016
15. Kovalenko I.S., Bocharova N.V., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K. Dose-dependent effect of eicosapentaenoic acid ethanolamine on the synthesis of oxylipins by blood cells of patients with bronchial asthma in vitro. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin of physiology and pathology of respiration* 2023; 89:18–24 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-18-24>
16. Meijerink J., Balvers M., Witkamp R. N. Acyl amines of docosahexaenoic acid and other n-3 polyunsaturated fatty acids - from fishy endocannabinoids to potential leads. *Br. J. Pharmacol.* 2013;169(4):772–783. <https://doi.org/10.1111/bph.12030>

17. Tyrtysynaia A., Konovalova S., Bondar A., Ermolenko E., Sultanov R., Manzhulo I. Anti-inflammatory activity of N-docosahexaenoyl ethanolamine and N-eicosapentaenoyl ethanolamine in a mouse model of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(9): 10728. <https://doi.org/10.3390/ijms221910728>
18. Simard M., Tremblay A., Morin S., Rioux G., Flamand N., Pouliot R. N-eicosapentaenoyl ethanolamine decreases the proliferation of psoriatic keratinocytes in a reconstructed psoriatic skin model. *Sci. Rep.* 2023; 13(1): 12113. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39185-4>
19. de Bus I., Witkamp R., Zuillhof H., Albada B., Balvers M. The role of n-3 PUFA-derived fatty acid derivatives and their oxygenated metabolites in the modulation of inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2019; 144:106351. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106351>
20. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. [Pleiotropic properties of PPAR- α : from experiments to the clinic]. *Medical Immunology (Russia)* 2021; 23(3):439–454 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PEO-2222>
21. Duan J., Song Y., Zhang X., Wang C. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived bioactive lipids on metabolic disorders. *Front Physiol.* 2021; 12:646491. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.646491>
22. 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 ω -3 endocannabinoid epoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2017; 114(30): E6034–E6043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1610325114>
23. Ramakrishnan R.K., Al Heialy S., Hamid Q. Role of IL-17 in asthma pathogenesis and its implications for the clinic. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13(11):1057–1068. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1666002>
24. Murakami Y., Ishii T., Nunokawa H., Kurata K., Narita T., Yamashita N. TLR9-IL-2 axis exacerbates allergic asthma by preventing IL-17A hyperproduction. *Sci. Rep.* 2020; 10(1):18110. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75153-y>

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

Татьяна Исааковна Виткина, д-р биол. наук, профессор, заведующая лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, ведущий 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: tash30@mail.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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>; e-mail: nauka@niivl.ru

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

Сергей Павлович Касьянов, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория фармакологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: serg724@yandex.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

Tatyana I. Vitkina, PhD, DSc (Biol.) Professor, Head of the Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: tash30@mail.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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>; e-mail: nauka@niivl.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

Sergey P. Kasyanov, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Pharmacology, A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences; e-mail: serg724@yandex.ru

Роман Миргасимович Султанов, младший научный сотрудник, лаборатория фармакологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: sultanovruslan90@ya.ru

Ruslan M. Sultanov, Junior Staff Scientist, Laboratory of Pharmacology, A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences; e-mail: sultanovruslan90@ya.ru

*Поступила 28.12.2023
Принята к печати 28.02.2024*

*Received December 28, 2023
Accepted February 28, 2024*