

УДК 612.397.23:577.27+616.248:612.397.23+577.27

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-104-110

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ ЛИПИДНЫХ МЕТАБОЛИТОВ И СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Т.И.Виткина¹, И.С.Коваленко¹, Н.В.Бочарова¹, Т.П.Новгородцева¹, Е.В.Ермоленко²

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. Липидный метаболизм является ключевым звеном во многих патофизиологических процессах и его нарушение может играть значимую роль в формировании хронического воспаления при бронхиальной астме (БА). **Цель.** Установить характер взаимодействия жирных кислот (ЖК) и их производных с параметрами цитокинового звена иммунитета и их вклад в системное воспаление у больных бронхиальной астмой. **Материалы и методы.** В плазме крови больных БА исследовали спектр ЖК (газовая хромато-масс-спектрометрия), уровни эндогенных этаноламинов (NAE) ЖК (высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией) и содержание цитокинов (иммуноферментный анализ). Степень взаимодействия между показателями оценивали с помощью системного анализа по уровню индекса интегральной сопряженности (D). **Результаты.** Установлено, что отклик иммунной системы в наибольшей степени был связан с относительным содержанием n-6 полиненасыщенных ЖК. При этом модификация состава ЖК в наибольшей степени была сопряжена с интерлейкинами (IL) 17A, 10, 4 и 6. Выявлено, что эндогенные NAE: этаноламин арахидоновой кислоты (20:4n6) и этаноламин докозагексаеновой кислоты (22:6n3) имели значительную вовлеченность в цитокиновую регуляцию при легкой БА. NAE 20:4n-6 имел максимальную взаимосвязь с IL-17A, интерфероном γ , фактором некроза опухоли (TNF) α и IL-2, NAE 22:6n3 – с IL-17A, IL-6, TNF- α . **Заключение.** Проведенное исследование позволило установить вклад нарушений триггерных параметров липидного метаболизма в системное воспаление. Модификация состава ЖК и нарушение синтеза их медиаторов вносит дисрегуляцию в работу цитокинового звена иммунной системы, что может способствовать развитию и хронизации системной воспалительной реакции у больных БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитокины, жирные кислоты, N-ацилэтанолламины, оценка интегральной сопряженности.

FEATURES OF INTERACTION BETWEEN SELECTIVE LIPID METABOLITES AND IMMUNE SYSTEM SIGNALING MOLECULES IN PATIENTS WITH ASTHMA

T.I.Vitkina¹, I.S.Kovalenko¹, N.V.Bocharova¹, T.P.Novgorodtseva¹, E.V.Ermolenko²

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

Контактная информация

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, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: natellav@inbox.ru

Correspondence should be addressed to

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, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: natellav@inbox.ru

Для цитирования:

Виткина Т.И., Коваленко И.С., Бочарова Н.В., Новгородцева Т.П., Ермоленко Е.В. Особенности взаимодействия селективных липидных метаболитов и сигнальных молекул иммунной системы у больных с бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.104–110. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-104-110

For citation:

Vitkina T.I., Kovalenko I.S., Bocharova N.V., Novgorodtseva T.P., Ermolenko E.V. Features of interaction between selective lipid metabolites and immune system signaling molecules in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2024; (94):104–110 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-104-110

SUMMARY. Introduction. Lipid metabolism is a key component in many pathophysiological processes, and its disruption can play a significant role in the development of chronic inflammation in asthma. **Aim.** To determine the nature of the interaction between fatty acids (FAs) and their derivatives with cytokine parameters of the immune system and their contribution to systemic inflammation in patients with asthma. **Materials and methods.** The spectrum of FAs in the plasma of patients with asthma was analyzed using gas chromatography-mass spectrometry. Levels of endogenous fatty acid ethanolamides (NAEs) were measured using high-performance liquid chromatography with mass spectrometry. Cytokine levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The degree of interaction between the parameters was assessed using systemic analysis based on the integral coupling index (D). **Results.** It was established that the immune system response was most strongly associated with the relative content of n-6 polyunsaturated fatty acids. Modification of the FA composition was most significantly linked with interleukins (IL) 17A, 10, 4, and 6. Endogenous NAEs—arachidonoyl ethanolamide (AEA, 20:4n6) and docosahexaenoyl ethanolamide (DHEA, 22:6n3)—showed significant involvement in cytokine regulation in mild asthma. NAE 20:4n6 had the strongest association with IL-17A, interferon- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α , and IL-2; NAE 22:6n3 was associated with IL-17A, IL-6, and TNF- α . **Conclusion.** The study established the contribution of disturbances in trigger parameters of lipid metabolism to systemic inflammation. Modification of FA composition and disruption of the synthesis of their mediators lead to dysregulation of the cytokine network of the immune system, which may contribute to the development and chronicity of systemic inflammatory reactions in patients with asthma.

Key words: asthma, cytokines, fatty acids, N-acyl ethanolamines, integral conjugacy assessment.

Как показывают исследования последних лет, важная роль в регуляции как адаптивных, так и врожденных иммунных реакций при бронхиальной астме (БА) принадлежит метаболизму липидов. Липидный метаболизм является ключевым регулятором реакций иммунокомпетентных клеток, при этом селективные липидные метаболиты интегрируют сигналы окружающей среды с внутриклеточными процессами. Жирные кислоты (ЖК) влияют на функцию клеток, оказывая плейотропные эффекты в патофизиологических процессах [1-3]. Нарушение процесса метаболитических превращений ЖК инициирует патогенетические механизмы развития и прогрессирования иммунных осложнений при БА [4].

Помимо воздействия непосредственно самих ЖК на регуляторные цепочки про- и противовоспалительных стимулов существенное влияние оказывают их метаболиты. ЖК являются предшественниками веществ с высокой регуляторной активностью – N-ацилэтаноламинов (NAE). NAE являются эндогенными биоактивными липидами, имеющими многочисленные функции, включая контроль воспаления. Физиологически этаноламины ЖК синтезируются из мембранных фосфолипидов в результате последовательного действия нескольких ферментов: N-ацилфосфатидилэтаноламин-специфической фосфолипазы D, протеин-тирозинфосфатазы 22, α/β -гидролазы 4, глицерофосфодиэстеразы 1. Их содержание в плазме также определяется и уровнем распада NAE под действием двух гидролитических ферментов – N-ацилэтаноламин-гидролизующей кислой амидазы и гидролазы амида жирных кислот, до соответствующих ЖК и этаноламина [5]. Способность NAE регулировать про- и противовоспалительные процессы основывается на специфическом взаимодействии с рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом α , каннабиноидными, ванилоидными рецепторами и последующем запуске сигнальных путей.

Сложность формирования воспалительного про-

цесса при БА обуславливает необходимость детализации вклада отдельных компонентов липидома для выделения наиболее весомых регуляторов системного воспаления. В связи с чем, целью исследования было установить характер взаимодействия жирных кислот и их производных с параметрами цитокинового звена иммунитета и их вклад в системное воспаление у больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы исследования

Обследовано 97 человек с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения в возрасте от 38 до 50 лет. БА диагностировали в соответствии с критериями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, 2023), международной классификации болезней 10-го пересмотра [6]. Исследование одобрено этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ. Пациенты предоставили информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: БА средней и тяжелой степени тяжести, неконтролируемого течения; оверлэп синдром БА и ХОБЛ; профессиональные заболевания бронхолегочной системы; эндокринные, сердечно-сосудистые (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) заболевания; алиментарно-конституционное ожирение III-IV степени; заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации, острые воспалительные процессы.

Состав ЖК в плазме крови исследовали методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Экстракцию липидов проводили из плазмы крови смесью хлороформ-метанол 1:2 согласно методу Блайя и Дайера [7]. Уровень ЖК оценивали по содержанию их метиловых эфиров (МЭЖК). Анализ МЭЖК проводили на хроматографе GC-17A (Shimadzu, Япония) с пламенно-ионизационным детектором. Идентификация пиков МЭЖК проводилась по временам удерживания индивидуальных эфиров ЖК и по значениям эквива-

лентной длины цепи. Результаты выражались в процентах от суммы ЖК. Выявлено 39 индивидуальных насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с длиной цепи от C12 до C22, как с чётным, так и нечётным числом углеродных атомов [8]. Рассчитан показатель, отражающий метаболическое превращение олеиновой и стеариновой кислот 18:1n-9/18:0, а также суммарные показатели ПНЖК и их соотношение (суммарный показатель ПНЖК семейства n-6 (Sum n-6), суммарный показатель ПНЖК семейства n-3 (Sum n-3); суммарный показатель 20-22 ПНЖК n-6 семейства (Sum20-22n-6), суммарный показатель 20-22 ПНЖК n-3 семейства (Sum20-22n-3); Sum20-22n-6/Sum20-22n-3).

Количественное определение эндогенных NAE ЖК проводили в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией на приборе LC-MS 8060 (Shimadzu, Япония). Анализировали NAE после предварительной экстракции липидов по методу Блая и Дайера [7]. Масс-спектры получали при ионизации в электрическом поле в режиме регистрации положительных ионов. Смесь анализировали с помощью мониторинга множественных реакций (MRM). Количественную оценку каждого NAE проводили с помощью LabSolution (Shimadzu, Япония). Были идентифицированы этаноламины арахидоновой (NAE 20:4n6), пальмитиновой (NAE 16:0), олеиновой (NAE 18:1n9) и докозагексаеновой (NAE 20:5n3) ЖК.

В плазме крови иммуноферментным методом (анализатор Evolis Twin Plus (Bio-Rad, США)) исследовали уровень интерлейкинов (IL): 2, 10 (АО «Вектор-Бест», Россия), 4, 6, 17A, фактора некроза опухоли (TNF) α , интерферона (IFN) γ (ООО «Цитокин», Россия) согласно протоколам производителей.

Нормальность распределения исследуемых параметров оценивали по критериям Шапиро-Уилка. С учетом характера распределения большинства показателей был использован непараметрический метод оценки корреляционных связей (Спирмена). При расчете интегральных взаимодействий использовали программу «Statistica 10.0» с отбором парных корреляций r при $p < 0,05$.

Для расчета показателя интегральной сопряженности D использовали статистически значимые корреляционные связи r ($p < 0,05$), фактическая величина которых суммировалась и относилась к максимальной сумме корреляционных связей при $R=1,0$ [9]. Расчет вели по формуле:

$$D = \frac{\sum_i^n r}{\sum_i^N R},$$

где: D – показатель интегральной сопряженности (в у.е.); n – количество корреляционных связей ($p < 0,05$); r – величина фактической корреляционной связи ($p < 0,05$); N – максимальное число предполагаемых корреляционных ячеек в матрице; R – максимальная величина корреляционной связи, равная 1,0.

Показатель D позволяет оценить отклик индивидуального параметра одной системы на комплексные изменения параметров другой. Чем выше его значение, тем существеннее вклад триггерных параметров в функционал анализируемого показателя. В здоровом организме внутри- и межсистемная сопряженность параметров стремится к минимуму, при патологических процессах она нарастает пропорционально их интенсификации. В нашем исследовании на первом этапе соотносили матрица с параметрами, отражающими модификацию спектра ЖК, и индивидуальные показатели цитокинового звена иммунитета. Далее определялся отклик индивидуальных параметров ЖК на комплексные изменения цитокинового профиля лиц с БА. На втором этапе исследования аналогичным образом последовательно оценивалась сопряженность производных ЖК и цитокинов.

Результаты исследования и их обсуждение

На текущий момент не вызывает сомнений факт, что иммунный ответ при БА характеризуется запуском множества сигнальных путей, обеспечивающих поддержание и интенсификацию системной воспалительной реакции. Липидные медиаторы, в частности ЖК и их производные, служат центральными регуляторами сигнальных процессов иммунной системы и могут изменять функцию иммунокомпетентных клеток [1-4].

На первом этапе исследования была проведена количественная оценка интегрального отклика отдельных представителей цитокинового звена иммунной системы на изменение состава ЖК. Изучение взаимосвязи модификации состава ЖК с компонентами иммунной системы при БА позволило установить, что наибольший интегральный показатель D был определен для общего спектра ЖК с IL-17 (0,77 у.е.), что могло свидетельствовать о высоком патогенном потенциале модификации жирнокислотного профиля. Это связано с тем, что, по мнению ряда авторов, стимуляция Т-хелперного (Th)-17 типа иммунного ответа является предпосылкой к хронизации заболевания и усилению резистентности к получаемой терапии [10]. О важности вклада ЖК в регуляцию иммунного ответа свидетельствовала и величина показателя D для IL-10 (0,69 у.е.). Изменение выработки этого цитокина опосредует соотношение про- и противовоспалительных факторов, её снижение в дальнейшем может привести к дисрегуляции и реполяризации Т-хелперного типа клеточной реакции [11]. Высокое значение показателя сопряженности для INF- γ ($D=0,69$ у.е.), выявленное в нашем исследовании, может говорить о том, что при легкой форме БА, Th1 тип иммунного ответа также стимулируется ЖК. IL-4, усиление выработки которого в контексте БА представляет собой неблагоприятный прогностический признак [12], также активно взаимодействовал с составом ЖК ($D=0,69$ у.е.). Несколько меньший уровень D (0,62 у.е.) был выявлен для важнейшего провоспалительного цитокина – IL-6. Он формирует множество негативных событий, таких как

активация выработки воспалительных интерлейкинов, реполяризация Т-хелперного иммунного ответа, гиперстимуляция врожденного и адаптивного звеньев иммунитета [13–15]. Из представленных цитокинов в наименьшей степени формировался отклик на ЖК у регулятора адаптивного иммунного ответа – IL-2 ($D=0,08$ у.е.).

Оценка взаимодействия индивидуальных параметров жирнокислотного профиля и комплекса сигнальных молекул иммунной системы показала, что наибольший отклик был достигнут для расчетных характеристик метаболизма ЖК. Максимальный уровень D ($0,86$ у.е.) был зафиксирован для суммарного показателя 20-22 ПНЖК n-6 семейства (Sum20-22n-6), обуславливающего негативный эффект возрастания доли n-6 ПНЖК при БА [8]. Анализ интегрального воздействия для суммарных показателей ЖК, характеризующих баланс про- и противовоспалительных процессов, демонстрировал превалирование вклада в формирование цитокинового профиля представителей семейства n-6. Так, для Sum20-22 n-3 и Sum n-3 D составлял $0,14$, в то время как D для суммы n-6 ЖК Sum n-6 достигал величины $0,71$ у.е. Показатель, отражающий соотношение ПНЖК семейств n-6 и n-3 (Sum20-22n-6/Sum20-22n-3), также был достаточно высоким ($D=0,72$ у.е.). В значительной мере интенсивность воспалительного ответа мог поддерживать и высокий показатель насыщенных ($D=0,62$ у.е.) и моновенасыщенных ЖК ($D=0,67$ у.е.). Один из самых значительных интегральных откликов был получен для показателя 18:1n-9/18:0 ($D=0,84$ у.е.), отражающего метаболические превращения насыщенной стеариновой кислоты в моновенасыщенную олеиновую кислоту, что характеризует интенсивность образования ЖК с противовоспалительными свойствами [16, 17].

Исследование взаимодействия между показателями уровня эндогенных этаноламинов в плазме крови больных БА и сигнальных молекул иммунной системы позволило выявить следующие закономерности. Наибольший отклик иммунной системы был отмечен на уровне NAE 20:4n-6 ($D=0,54$ у.е.) и NAE 22:6n-3 ($D=0,52$ у.е.). Данные NAE проявляли максимальную вовлеченность в цитокиновую регуляцию при легкой БА. При этом из всех исследованных этаноламинов NAE 20:4n-6 имел максимальные связи с IL-17A ($D=0,67$ у.е.), INF- γ ($D=0,52$ у.е.), TNF- α ($D=0,5$ у.е.) и IL-2 ($D=0,44$ у.е.). Вовлеченность NAE 22:6n-3 в формирование иммунного ответа характеризовалась высокими значениями интегрального показателя взаимодействий с IL-17A ($D=0,67$ у.е.), IL-6 ($D=0,61$ у.е.), TNF- α ($D=0,59$ у.е.). Меньший отклик имели NAE 16:0 ($D=0,48$ у.е.) и NAE 18:1 ($D=0,31$ у.е.). NAE 16:0 имел наибольшую сопряженность с уровнями IL-6 ($D=0,64$ у.е.), TNF- α ($D=0,53$ у.е.) и IL-17A ($D=0,51$ у.е.). N-ацилэтаноламиды являются ключевыми биоактивными регуляторами иммунных процессов. Возможности NAE в регуляции про- и

противовоспалительных механизмов определяются специфическим взаимодействием рецепторов и сигнальных путей. Так, NAE регулируют миграцию CD8+ клеток, ингибируют Th1/Th17 ответ, индуцируют апоптоз В-клеток, подавляют дегрануляцию и продукцию активных форм кислорода нейтрофилами, способствуют снижению экспрессии моноцитами различных цитокинов [18–20]. В свою очередь, провоспалительные стимулы, такие как липополисахариды, фактор активации тромбоцитов и другие, способны усиливать синтез NAE в макрофагальных клетках [21], что предполагает значимое влияние иммунной системы на активность NAE. Низкие уровни эндогенных этаноламинов могут способствовать недостаточному сигналингу в поддержании физиологического баланса синтеза цитокинов, что вносит свой вклад в нарушение регуляции иммунной системы [22]. Таким образом, наше исследование показывает наличие обширных перекрестных взаимодействий между NAE и компонентами иммунной системы у больных БА легкой степени тяжести. Мы считаем, что изменения содержания эндогенных NAE может являться одним из триггерных механизмов нарушения иммунного гомеостаза, вызывая усиление влияния провоспалительного компонента при легкой БА.

Выводы

Установлено взаимодействие между показателями липидного профиля и сигнальных молекул иммунной системы у больных БА легкой степени тяжести. Наибольший отклик иммунной системы выявлен на содержание n-6 ЖК с провоспалительными свойствами и на активность образования олеиновой кислоты. Максимальная ответная реакция на модификацию ЖК спектра наблюдается для IL-17A, IL-10, IL-4, IL-6. Среди эндогенных этаноламинов значительную вовлеченность в цитокиновую регуляцию при легкой БА имеют NAE 20:4n6 и NAE 22:6n3. При этом NAE 20:4n-6 имеет максимальную взаимосвязь с IL-17A, INF- γ , TNF- α и IL-2; NAE 22:6n3 – с IL-17A, IL-6, TNF- α . Полученные данные свидетельствуют, что нарушение метаболизма моно- и ПНЖК, а также их производных N-ацилэтаноламинов, вероятно, вносит дизрегуляцию в функционирование цитокинового звена иммунной системы, что может способствовать развитию и хронизации системной воспалительной реакции 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. Kytikova O.Yu., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Bocharova N.V., Kovalenko I.S. Fatty acid epoxides in the regulation of the inflammation // *Biomed. Chem.* 2022. Vol.68, Iss.3. P.177–189. <https://doi.org/10.18097/PBMC20226803177>
2. 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 // *ROMJ.* 2023. Vol.12, Iss.2. Article number:e201. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0201>
3. Rodrigues H.G., Takeo S.F., Curi R., Vinolo M.A. Fatty acids as modulators of neutrophil recruitment, function and survival // *Eur. J. Pharmacol.* 2016. Vol.15, Iss.785. P.50–58. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.098>
4. Hidalgo M.A., Carretta M.D., Burgos R.A. Long chain fatty acids as modulators of immune cells function: contribution of FFA1 and FFA4 receptors // *Front. Physiol.* 2022. Vol.12. Article number:668330. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021>
5. Alhouayek M., Bottemanne P., Makriyannis A., Muccioli G.G. N-acyl ethanolamine-hydrolyzing acid amidase and fatty acid amide hydrolase inhibition differentially affect N-acyl ethanolamine levels and macrophage activation // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2017. Vol.1862, Iss.5. P.474–484. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.01.001>
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
7. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959. Vol.37, №8. P.911–917. <https://doi.org/10.1139/o59-099>
8. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Жукова Н.В., Антонюк М.В., Лобанова Е.Г., Калинина Е.П. Ассоциация метаболизма жирных кислот с системной воспалительной реакцией при хронических заболеваниях органов дыхания // *Биомедицинская химия.* 2016. Т.62, Вып.3. С.341–347. <https://doi.org/10.18097/PBMC20166203341>
9. Vitkina T.I., Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Grigorieva E.A. The influence of weather and climate on patients with respiratory diseases in Vladivostok as a global health implication // *J. Environ. Health Sci. Eng.* 2019. Vol.17, №2. С.907–916. <https://doi.org/10.1007/s40201-019-00407-5>
10. Hong L., Herjan T., Bulek K., Xiao J., Comhair S., Erzurum S.C., Xiaoxia L., Liu C. Mechanisms of Corticosteroid resistance in type 17 asthma // *J. Immunol.* 2022. Vol.209, №10. P.1860–1869. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200288>
11. Carlini V., Noonan D.M., Abdalalem E., Goletti D., Sansone C., Calabrone L., Albini A. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions // *Front. Immunol.* 2023, Vol.14. Article number:1161067. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
12. Nur Husna S.M., Md Shukri N., Mohd Ashari N.S., Wong K.K. IL-4/IL-13 axis as therapeutic targets in allergic rhinitis and asthma // *PeerJ.* 2022. Vol.10. Article number:e13444. <https://doi.org/10.7717/peerj.1344>
13. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Knyshova V.V., Antonyuk M.V., Bocharova N.V., Kytikova O. Yu. Associations of fatty acid composition in leukocyte membranes with systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease progression // *ROMJ.* 2022. Vol.11, №4. Article number:e0401. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2022.0401>
14. Ma S., Ming Y., Wu J., Cui G. Cellular metabolism regulates the differentiation and function of T-cell subsets // *Cell. Mol. Immunol.* 2024. Vol.21, Iss.5. P.419–435. <https://doi.org/10.1038/s41423-024-01148-8>
15. Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A., Vitkina T.I., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Knyshova V.V. Regulatory signal mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology // *ROMJ.* 2019. Т. 8. № 1. С. 106. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0106>
16. Santa-Maria C., López-Enriquez S., Montserrat-de la Paz S., Geniz I., Reyes-Quiroz M.E., Moreno M., Palomares F., Sobrino F., Alba G. Update on anti-inflammatory molecular mechanisms induced by oleic acid // *Nutrients.* 2023. Vol.15, Iss.1. Article number:224. <https://doi.org/10.3390/nu15010224>
17. Silva-Martinez G.A., Rodriguez-Rios D., Vaquero A., Esteller M., Carmona F.J., Moran S., Nielsen F.C., Wickstrom-Lindholm M., Wrobel K., Wrobel K., Barbosa-Sabanero G., Zaina S., Lund G. Arachidonic and oleic acid exert distinct effects on the DNA methylome // *Epigenetics.* 2016. Vol.11, Iss.5. P.321–334. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1161873>
18. Barrie N., Manolios N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease // *Eur. J. Rheumatol.* 2017. Vol.4, Iss.3. P.210–218. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.17025>
19. Chiurchi V., Battistini L., Maccarrone M. Endocannabinoid signalling in innate and adaptive immunity // *Immunology.* 2015. Vol.144, Iss.3. P.352–364. <https://doi.org/10.1111/imm.12441>
20. Tyrtysnaia A., Konovalova S., Ponomarenko A., Egoraeva A., Manzhulo I. Fatty acid-derived N-acyl ethanolamines dietary supplementation attenuates neuroinflammation and cognitive impairment in LPS murine model // *Nutrients.* 2022. Vol.14. Vol.18. Article number:3879. <https://doi.org/10.3390/nu14183879>
21. Rahaman O., Ganguly D. Endocannabinoids in immune regulation and immunopathologies // *Immunology.* 2021. Vol.164, Iss.2. P.242–252. <https://doi.org/10.1111/imm.13378>

22. Kurlyandchik I., Lauche R., Tiralongo E., Warne L.N., Schloss J. Plasma and interstitial levels of endocannabinoids and N-acylethanolamines in patients with chronic widespread pain and fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis // *Pain Rep.* 2022. Vol.7, Iss.6. Article number:e1045. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001045>

REFERENCES

1. Kytikova O.Yu., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Bocharova N.V., Kovalenko I.S. Fatty acid epoxides in the regulation of the inflammation. *Biomed. Chem.* 2022; 68(3):177–189. <https://doi.org/10.18097/PBMC20226803177>
2. 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(2):e0201. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0201>
3. Rodrigues H.G., Takeo S.F., Curi R., Vinolo M.A. Fatty acids as modulators of neutrophil recruitment, function and survival. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 15(785):50–58. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.098>
4. Hidalgo M.A., Carretta M.D., Burgos R.A. Long chain fatty acids as modulators of immune cells function: contribution of FFA1 and FFA4 receptors. *Front. Physiol.* 2021; 12:668330. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.668330>
5. Alhouayek M., Botteman P., Makriyannis A., Muccioli G.G. N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase and fatty acid amide hydrolase inhibition differentially affect N-acylethanolamine levels and macrophage activation. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol.* 2017; 5(1862):474–484. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.01.001>
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
7. Bligh E. G., Dyer W. J. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Canadian J. Biochem. Physiol.* 1959; 8(37):911–917. <https://doi.org/10.1139/O59-099>
8. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Zhukova N.V., Antonyuk M.V., Lobanova E.G., Kalinina E.P. [Association of fatty acid metabolism with systemic inflammatory response in chronic respiratory diseases]. *Biomed. chem.* 2016; 3(62):341–347 (in Russian). <https://doi.org/10.18097/PBMC20166203341>
9. Vitkina T.I., Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Grigorieva E.A. The influence of weather and climate on patients with respiratory diseases in Vladivostok as a global health implication. *J. Environ. Health Sci. Eng.* 2019; 2(17):907–916. <https://doi.org/10.1007/s40201-019-00407-5>
10. Hong L., Herjan T., Bulek K., Xiao J., Comhair S., Erzurum S.C., Xiaoxia L., Liu C. Mechanisms of corticosteroid resistance in type 17 asthma. *J. Immunol.* 2022; 10(209):1860–1869. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200288>
11. Carlini V., Noonan D.M., Abdalalem E., Goletti D., Sansone C., Calabrone L., Albin A. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Front. Immunol.* 2023; 14:1161067. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
12. Nur Husna S.M., Md Shukri N., Mohd Ashari N.S., Wong K.K. IL-4/IL-13 axis as therapeutic targets in allergic rhinitis and asthma. *PeerJ* 2022; 10:e13444. <https://doi.org/10.7717/peerj.13444>
13. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Knyshova V.V., Antonyuk M.V., Bocharova N.V., Kytikova O. Yu. Associations of fatty acid composition in leukocyte membranes with systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease progression. *ROMJ* 2022. 11(4):e0401. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2022.0401>
14. Ma S., Ming Y., Wu J., Cui G. Cellular metabolism regulates the differentiation and function of T-cell subsets. *Cell. Mol. Immunol.* 2024. 21(5):419–435. <https://doi.org/10.1038/s41423-024-01148-8>
15. Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A., Vitkina T.I., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Knyshova V.V. Regulatory signal mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology. *ROMJ* 2019; 1(8): e0106
16. Santa-Maria C., Lopez-Enriquez S., Montserrat-de la Paz S., Geniz I., Reyes-Quiroz M.E., Moreno M., Palomares F., Sobrino F., Alba G. Update on anti-inflammatory molecular mechanisms induced by oleic acid. *Nutrients* 2023; 15(1):224. <https://doi.org/10.3390/nu15010224>
17. Silva-Martinez G.A., Rodriguez-Rios D., Vaquero A., Esteller M., Carmona F.J., Moran S., Nielsen F.C., Wickstrom-Lindholm M., Wrobel K., Wrobel K., Barbosa-Sabanero G., Zaina S., Lund G. Arachidonic and oleic acid exert distinct effects on the DNA methylome. *Epigenetics* 2016; 11(5):321–334. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1161873>
18. Barrie N., Manolios N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: Its relevance to rheumatic disease. *Eur. J. Rheumatol.* 2017; 3(4):210–218. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.17025>
19. Chiurchi V., Battistini L., Maccarrone M. Endocannabinoid signalling in innate and adaptive immunity. *Immunology* 2015; 144(3):352–364. <https://doi.org/10.1111/imm.12441>
20. Tyrtysnaia A., Konovalova S., Ponomarenko A., Egoraeva A., Manzhulo I. Fatty acid-derived N-acylethanolamines dietary supplementation attenuates neuroinflammation and cognitive impairment in LPS murine model. *Nutrients* 2022; 14(18):3879. <https://doi.org/10.3390/nu14183879>
21. Rahaman O., Ganguly D. Endocannabinoids in immune regulation and immunopathologies. *Immunology* 2021; 2(1.164):242–252. <https://doi.org/10.1111/imm.13378>
22. Kurlyandchik I., Lauche R., Tiralongo E., Warne L.N., Schloss J. Plasma and interstitial levels of endo-cannabinoids

and N-acylethanolamines in patients with chronic widespread pain and fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Pain Rep.* 2022; 6(7):e1045. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001045>

Информация об авторах:

Татьяна Исааковна Виткина, д-р биол. наук, профессор РАН, зав 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

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 Боcharова, 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

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@niiivl.ru

Ермоленко Екатерина Владимировна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории сравнительной биохимии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: ecrire_711@mail.ru

Author information:

Tatyana I. Vitkina, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, 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

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

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@niiivl.ru

Ekaterina V. Ermolenko, Ph.D (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Comparative Biochemistry, A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences; e-mail: ecrire_711@mail.ru

Поступила 02.10.2024
Принята к печати 30.10.2024

Received October 02, 2024
Accepted October 30, 2024