УДК 616-092(616.24+616.233)-002-036.12:577.125.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-115-128

РЕЦЕПТОРЫ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ СО СРЕДНЕЙ И ДЛИННОЙ ЦЕПЬЮ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

О.Ю.Кытикова, Т.П.Новгородцева, Ю.К.Денисенко, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко

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, 73-г

РЕЗЮМЕ. Хронические воспалительные заболевания органов дыхания, такие как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, являются глобальной проблемой современности в связи с широкой распространенностью и трудностью контроля течения. Механизм хронизации воспаления в бронхолегочной системе тесно взаимосвязан с метаболическими нарушениями обмена липидов и их дериватов. Липиды и их медиаторы играют как провоспалительную так и противовоспалительную роль при хронической воспалительной бронхолегочной патологии. В частности, свободные жирные кислоты (СЖК) выполняют важные сигнальные и регуляторные функции в организме, координируя метаболические и иммунные взаимосвязи. Механизм, потенциально связывающий СЖК и воспалительные реакции, включает активацию их рецепторов (FFAR – free fatty acid receptor), экспрессирующихся на клетках дыхательного тракта, а также на нервных и иммунных клетках. В настоящее время FFAR считаются привлекательными мишенями при лечении хронической бронхолегочной патологии, так как модуляция их активности с помощью применения алиментарных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) может влиять на активность и разрешение воспаления в бронхолегочной системе. Однако спорные вопросы, касающиеся эффективности и стандартизации доз ПНЖК, по-прежнему ограничивают их широкое применение. В данном обзоре обобщены литературные данные о роли СЖК со средней и длинной цепью в иммунорегуляции организма в норме и при хронической бронхолегочной патологии. Систематизированы данные о рецепторах СЖК со средней и длинной цепью – FFAR1 и FFAR4, FFAR-опосредованных путях передачи сигналов в регуляции метаболизма и иммунных ответов. Дискутируются перспективность и сложные вопросы применения жирных кислот в лечении хронической бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: жирные кислоты, рецепторы свободных жирных кислот, хроническая бронхолегочная патология, полиненасыщенные жирные кислоты.

MEDIUM AND LONG CHAIN FREE FATTY ACID RECEPTORS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF RESPIRATORY DISEASES

O.Yu.Kytikova, T.P.Novgorodtseva, Yu.K.Denisenko, M.V.Antonyuk, T.A.Gvozdenko

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. Chronic inflammatory diseases of the respiratory tract, including asthma and chronic obstructive pulmonary disease, are a global problem of our time due to the widespread prevalence and difficulty of controlling the course. The mechanism of chronic inflammation in the bronchopulmonary system is closely related to metabolic disorders of lipids and their derivatives. Lipids and their mediators play both a pro-inflammatory and anti-inflammatory role in chronic inflammatory bronchopulmonary pathology. In particular, free fatty acids (FFAs) perform important signaling and regu-

Контактная информация
Оксана Юрьевна Кытикова, д-р мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, 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: kytikova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to
Oksana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: kytikova@yandex.ru

Для цитирования:
Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Рецепторы свободных жирных кислот со средней и длинной цепью в патофизиологии заболеваний органов дыхания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.115–128. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-115-128

For citation:
Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Medium and long chain free fatty acid receptors in the pathophysiology of respiratory diseases. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):115–128 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-115-128

latory functions in the body, coordinating metabolic and immune relationships. The mechanism that potentially binds FFAs and inflammatory reactions involves the activation of their receptors (FFAR – free fatty acid receptor), which are expressed on the cells of the respiratory tract, as well as on nerve and immune cells. Currently, FFARs are considered attractive targets in the treatment of chronic bronchopulmonary pathology, since modulation of their activity through the use of alimentary polyunsaturated fatty acids (PUFA) can affect the activity and resolution of neuroimmune inflammation in the bronchopulmonary system. However, controversial issues regarding their effectiveness and dose standardization of PUFA continue to limit their widespread use. This review summarizes the literature data on the role of medium- and long-chain FFAs in the body's immunoregulation in normal conditions and in chronic bronchopulmonary pathology. Data on medium and long chain FFA receptors – FFAR1 and FFAR4, FFAR-mediated signaling pathways in the regulation of metabolism and immune responses are systematized. The perspective and complex issues of the use of fatty acids in the treatment of chronic bronchopulmonary pathology are discussed.

Key words: fatty acids, receptors of free fatty acids, chronic bronchopulmonary pathology, polyunsaturated fatty acids.

Введение

Широкая распространенность и трудность контроля течения хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, включая бронхиальную астму (БА) и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), указывает на необходимость выявления новых терапевтических мишеней [1, 2]. В последние годы наблюдается интерес к изучению не только нейроиммунных механизмов хронизации воспаления в бронхолегочной системе [3, 4], но и метаболических изменений, обусловленных нарушениями состава жирных кислот (ЖК) мембран клеток и синтеза липидных медиаторов, участвующих в разрешении острого воспаления [5–7]. Дисбаланс иммунной и метаболической систем имеет тесную двустороннюю взаимосвязь [8]. Например, метаболизм липидов регулирует дифференцировку CD4+ Т-клеток в направлении Т-эффекторных или Т-регуляторных клеток, которые играют важную роль в адаптивной иммунной системе и участвуют в патогенезе многих хронических воспалительных заболеваний. Кроме того, нарушение регуляции липидного статуса осложняет течение и способствует прогрессированию БА [9] и ХОБЛ [10]. С одной стороны, липиды и их медиаторы играют провоспалительную роль при хронической воспалительной бронхолегочной патологии, и влияние лейкотриенов и простагландинов в патофизиологии данных заболеваний хорошо известно. С другой стороны, ряд исследований предполагают противовоспалительную роль ряда ЖК [9]. Пристальное внимание отводится свободным жирным кислотам (СЖК), составляющим небольшой процент от содержания ЖК в организме, но выполняющим важные сигнальные функции [11, 12]. Длинноцепочечные и среднецепочечные ЖК, синтезируемые de novo или поступающие в организм в результате потребления жиров, а также ЖК с короткой цепью, образующиеся в кишечнике в результате частичного переваривания растворимой клетчатки, представляют собой основные источники СЖК в метаболической сети.

СЖК служат в качестве естественных лигандов для рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) и специфических рецепторов свободных жирных кислот FFAR, связанных с белками семейства GPCR (G protein-coupled receptor (GPCR)) [7, 12]. Геном человека содержит более 800 типов GPCR, которые принадлежат к большому семейству генов. FFAR присутствуют в различных тканях и клетках и реагируют на различные лиганды, поэтому участвуют в патогенезе многих заболеваний, регулируя воспалительный процесс и секрецию пептидных гормонов [13, 14]. Именно FFAR являются координаторами иммунометаболических процессов организма, что делает их мишенями для многих лекарственных препаратов [12, 15–17]. В настоящее время изучается потенциальная таргетная ценность FFAR для лечения хронической бронхолегочной патологии [19, 21]. Например, модуляция их уровня с помощью применения алиментарных полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) может влиять на активность и разрешение воспаления в бронхолегочной системе.

В базе данных PubMed проводился поиск информации по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «жирные кислоты, рецепторы свободных жирных кислот, хроническая бронхолегочная патология, полиненасыщенные жирные кислоты» и период публикаций «2015–2021». Рассматривались только статьи на английском языке. В результате проведенного анализа идентифицированных статей нами установлено, что в международных базах данных имеется достаточное количество литературных источников, посвященных рецепторам СЖК и ПНЖК [12, 14, 17, 18 и др.]. Меньшее число статей отражает вопросы активности рецепторов СЖК при заболеваниях легких и механизмы воздействия алиментарных ПНЖК на данные рецепторы [19, 20, 21 и др.]. Среди перечисленных выше источников только небольшое их количество является обзорными работами, что указывает на необходимость систематизации накопленных в литературе данных. В настоящем обзоре нами были обобщены сведения о номенклатуре, метаболизме и транспорте ЖК. Обсуждается значение ЖК со средней и длинной цепью в иммунорегуляции организма в норме и при хронических обструктивных заболеваниях бронхолегочной системы. Систематизированы данные о рецепторах СЖК со средней и длинной цепью – FFAR1 и FFAR4, описаны особенности их активации, экспрессии, сигнальные механизмы, и их предполагае-

мая роль в развитии и терапии хронических бронхолегочных заболеваний. Дискутируются взаимоотношения СЖК со средней и длинной цепью с их рецепторами FFAR1 и FFAR4, а также перспективность и сложные вопросы применения ЖК в пульмонологии.

Свободные жирные кислоты

Высшие ЖК являются одноосновными карбоновыми кислотами с углеродной цепью, состоящей из четного или нечетного числа атомов углерода и карбоксильной и метильной групп на ее концах. Природные ЖК делятся на насыщенные (не имеющие двойных связей) и ненасыщенные ЖК, которые содержат от 1 (моноеновые или мононенасыщенные ЖК) до 6 (полиеновые или ПНЖК) двойных связей. По положению двойной связи углеродной цепи ПНЖК делят на ω9, ω6 и ω3 ЖК. ЖК ω9 семейства синтезируются в организме. Линолевая (18:2ω6) кислота из семейства ω6 ПНЖК и ά-линоленовая (18:3ω3) кислоты из семейства ω3 ПНЖК являются незаменимыми эссенциальными кислотами, не способными синтезироваться в организме млекопитающих [22, 23]. Жирные кислоты ω3 и ω6 семейств, синтезируемые из α-линоленовой и линолевой кислот представлены в таблице 1.

Таблица 1

Жирные кислоты ω3 и ω6 семейств, синтезируемые из α-линоленовой и линолевой кислот

Жирные кислоты ω6 семейства, синтезируемые из 18:2ω6		Жирные кислоты ω3 семейства, синтезируемые из 18:3ω3	
Название	Липидная формула	Название	Липидная формула
γ-линоленовая	18:3ω6	стиоридовая	18:4ω3
дигомо-γ-линоленовая	20:3ω6	эйкозатетраеновая	20:4ω3
арахидоновая	20:4ω6	эйкозапентаеновая	20:5ω3
адреновая (докозотетраеновая)	22:4ω6	ω3 докозапентаеновая	22:5ω3
тетракозатетраеновая	24:4ω6	тетракозапентаеновая	24:5ω3
тетракозапентаеновая	24:5ω6	тетракозагексаеновая	24:6ω3
ω6 докозапентаеновая	22:5ω6	докозагексаеновая	22:6ω3

Физико-химические свойства ЖК зависят не только от степени ненасыщенности, но и длины углеводородной цепи. ЖК подразделяются на длинноцепочечные (long-chain fatty acids (C12-C22)), среднецепочечные (medium-chain fatty acids (C7-C12)) и короткоцепочечные (short-chain fatty acids (C2-C6)) ЖК [24]. ЖК со средней и длинной цепью синтезируются *de novo* или поступают в организм в результате потребления жиров, в то время как ЖК с короткой цепью образуются в кишечнике в результате частичного переваривания растворимой клетчатки [25]. Также ЖК подразделяют на неэстерифицированные (свободные жирные кислоты – СЖК) и эстерифицированные в комплексе со сложными липидами, триацилглицеридами, фосфолипидами, эфирами стеринов. Короткоцепочечные СЖК, образующиеся в кишечнике, могут непосредственно абсорбироваться через энтероциты и попадать в кровоток [11]. Средне- и длинноцепочечные СЖК образуются в результате гидролиза триацилглицеридов или липогенеза в печени *de novo* из избытка поступающих сахаров.

СЖК являются уникальными лигандами и выполняют сигнальные функции организма, влияя на транскрипцию генов посредством взаимодействия с PPARs и FFAR [26, 27]. Последние будут рассмотрены ниже, так как представляют собой одну из перспективных мишеней в пульмонологии.

Рецепторы свободных жирных кислот со средней и длинной цепью

Специфические рецепторы FFAR принадлежат к семейству GPCR [12, 14]. G-белки состоят из α-, β- и γ-субъединиц. Суперсемейство GPCR включает в себя четыре подсемейства белков в соответствии с их α-субъединицами (Gi, Gs, G12/13 и Gq/11 (включающее Gq, G11, G14 и G15/16)), которые называются аррестинами [13]. Каждое из четырех подсемейств G-белков связано с различными сигнальными путями: Gq/11 активирует семейство фосфолипазы C, Gs стимулирует сигнальный путь аденилатциклазы, а Gi его ингибирует, G12/13 активирует гуанозин-5'-трифосфат.

Ряд рецепторов GPCR (GPR40, GPR41, GPR43, GPR84, GPR119 и GPR120) могут быть активированы СЖК. Специфическими рецепторами для ЖК со средней и длинной цепью являются FFAR1 (GPR40) и FFAR4 (GPR120) [26]. GPR119 и GRP84 взаимодействуют со среднецепочечными ЖК. Специфические рецепторы для ЖК со средней и длинной цепью и место их экспрессии в организме отражены в таблице 2.

Таблица 2

Специфические рецепторы для ЖК со средней и длинной цепью

Рецепторы	Место экспрессии	Натуральные лиганды для FFAR	Литературный источник
FFAR1 (GPR40)	Нервные клетки, иммунные клетки, адипоциты, β-клетки поджелудочной железы, моноциты, гладкомышечные клетки дыхательных путей	Длинноцепочечные и среднецепочечные ЖК	[17, 18, 20, 26–30]
FFAR4 (GPR120)	Нервные клетки, макрофаги, адипоциты, β-клетки поджелудочной железы, эпителиальные клетки кишечника, гипоталамус, мышечные клетки, гепатоциты, эпителиальные клетки легких	Длинноцепочечные и среднецепочечные ЖК	[16, 31, 32]
GPR119	β-клетки поджелудочной железы, L-клетки желудочно-кишечного тракта.	Среднецепочечные ЖК	[33–35]
GRP84	Лейкоциты, моноциты, макрофаги, головной мозг, тимус, селезенка, легкие	Среднецепочечные ЖК	[36, 37-42]

FFAR1

Функциональная экспрессия FFAR1 обнаружена в клетках поджелудочной железы, иммунных, нервных клетках, адипоцитах, вкусовых рецепторах и гладкомышечных клетках дыхательных путей [12, 18, 19, 26]. FFAR1 играет важную роль в различных физиологических процессах, в частности в секреции инсулина и энергетическом обмене. В связи с этим, данный рецептор рассматривается в первую очередь как антидиабетическая мишень. Продемонстрировано, что агонисты FFAR1 улучшают контроль глюкозы при сахарном диабете 2 типа (СД2) без риска развития гипогликемии и имеют значительный потенциал в отношении терапевтического контроля данного заболевания. Большинство агонистов FFAR1 – производные арилалкановой кислоты и тиазолидиндионы, а также ЖК, фенольные соединения, антоцианы и индольные алкалоиды [17]. Присутствие двух сайтов связывания и отсутствие консервативных структурных мотивов данного GPCR ставят много вопросов о механизмах его активации [29]. Кристаллическая структура FFAR1 показала, что два лиганда в совершенно разных сайтах одновременно могут быть агонистами и оказывать положительный синергетический эффект (MK-8666 и AP8) [28]. Область агонистов FFAR1 чрезвычайно конкурентоспособна в последние годы, однако некоторые агонисты обладают выраженной гепатотоксичностью, что требует дополнительных исследований [18]. Так, из-за данного побочного эффекта, была завершена III фаза клинического исследования агониста TAK-875 [30].

FFAR4

Поскольку FFAR4 преимущественно образуется в энтероэндокринных L-клетках, интерес к этому рецептору был сосредоточен на его потенциальной способности стимулировать секрецию инкретинового глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) [12, 31]. Позже продемонстрировано, что FFAR4 также продуцируются нервными, иммунными клетками [26]. В последние годы установлено, что FFAR4 высоко экспрессируется в провоспалительных, M1-подобных макрофагах, поэтому был исследован противовоспалительный потенциал передачи сигналов FFAR4, в частности, в гепатоцитах, мышечных клетках, головном мозге [16, 31]. Недавно стало ясно, что данный рецептор экспрессируется и в эпителиальных клетках легких [32]. В настоящее время активно изучается роль FFAR1 и FFAR4 в патогенезе бронхолегочных заболеваний.

GPR119

Рецептор GPR119 экспрессируется в β-клетках поджелудочной железы и L-клетках желудочно-кишечного тракта, продуцирующих GLP-1 [33]. Кроме того, мРНК GPR119 экспрессируется в головном мозге грызунов [34]. Агонисты GPR119 обладают способностью увеличивать секрецию глюкагона, особенно в ответ на развитие гипогликемии у грызунов с СД2. Соединение 9i показало агонистическую активность против клеток HEK293T, экспрессирующих GPR119, повышая толерантность к глюкозе и увеличивая секрецию инсулина. В экспериментальных условиях также продемонстрировано, что 9i уменьшает массу тела и нормализует биохимические показатели крови [35].

GRP84

Рецептор GRP84, связанный с Gi-белком, экспрессируется лейкоцитами, моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, микроглией головного мозга, а также клетками тимуса, селезенки и легких [36, 37]. Активация GPR84 в макрофагах сопровождается выработкой цитокинов, что свидетельствует о провоспалительной роли данного рецептора [38]. В последние годы достигнуты значительные успехи в разработке агонистов и антагонистов GPR84. Так, антагонисты GLPG1205 ((S)-2-((1,4-dioxan-2-yl)methoxy)-9-(cyclopropylethynyl)-6,7-dihydro-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one), PBI-4050 (sodium 2-(3-pentylphenyl)acetate), PBI-4547 (sodium 2-(3,5-dipentylphenyl)acetate), 3,3'-Diindolylmethanes проходят клинические испытания при ряде воспалительных и фиброзных заболеваний [39]. GLPG1205 проходит II фазу клинического исследова-

ния по поводу идиопатического легочного фиброза [40]. Хотя блокада GPR84 может оказаться эффективной и при заболеваниях, связанных с воспалением кишечника, неизвестно, могут ли агонисты GPR84 быть эффективными регуляторами метаболизма. Необходимы дальнейшие исследования для реализации терапевтического потенциала антагонистов и агонистов GPR84 [41, 42].

Рецепторы свободных жирных кислот со средней и длинной цепью в патофизиологии бронхолегочных заболеваний

Клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей человека играют значимую роль в физиологиии и патологии легких благодаря своим сократительным, иммуномодулирующим и ремоделирующим функциям. Повышенные уровни СЖК в плазме крови модулируют системное воспаление, связанное с метаболическим синдромом [43]. Диета с высоким содержанием жиров резко усиливает воспаление дыхательных путей и снижает действие бронходилататоров у пациентов с БА [7]. Индукция пролиферации клеток гладких мышц дыхательных путей и их сокращение происходит посредством FFAR1 и FFAR4. Так, в бронхиальных кольцах морских свинок активация FFAR1 усиливает вызванное ацетилхолином сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей [19]. Результаты работы S.Xu et al. [20] позволили данному коллективу выдвинуть предположение, что FFAR1 модулирует взаимосвязь между процессами возбуждения и сокращения в клетках гладких мышц дыхательных путей, а также играет роль в развитии их гиперреактивности. Авторы также рассматривают агонист FFAR1 – TAK875 как новый терапевтический агент, направленный на лечение трудноконтролируемой БА или гиперреактивности дыхательных путей при ожирении.

Однако не все СЖК отрицательно влияют на функцию легких. Недавнее исследование показало, что рецептор СЖК – FFAR4 опосредует расслабление гладкомышечных клеток дыхательных путей [21]. Стоит отметить, что FFAR4 вовлечен в процессы релаксации гладкомышечных клеток дыхательных путей и бронходилатации в нормальных физиологических условиях, а в контексте моделей респираторных заболеваний данный рецептор также оказывает и противовоспалительный эффект [21]. В исследовании R.Prihandoko et al. показано, что агонист TUG-891 обладает активностью в отношении FFAR1 и FFAR4, а агонист TUG-1197 активирует только FFAR4 [21]. Оба агониста были одинаково эффективны в релаксации гладкомышечных клеток дыхательных путей *ex vivo* и *in vivo* в легких мышей, а агонист TUG-891 эффективен у человека и взаимодействует преимущественно с FFAR4. Эти данные подтверждают вывод о том, что FFAR4 может быть фармакологической мишенью для лечения хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей человека. Данные R.Prihandoko et al. также указывают, что двойные агонисты FFAR1/FFAR4 могут эффективно опосредовать расслабление гладкомышечных клеток дыхательных путей, в отличие от селективных агонистов FFAR4 [21].

Сигнальные механизмы FFAR1 и FFAR4

Сигнальный механизм FFAR1

Механизм FFAR1-опосредованной пролиферации гладкомышечных клеток дыхательных путей включает в себя два сигнальных пути: MEK/ERK и PI3K/Akt [19].

Сигнальный путь MEK/ERK активируется Gi и Gq через c-Raf [44]. Пролиферация гладкомышечных клеток дыхательной системы запускается тремя вариантами. Первый вариант реализуется через каскад c-Raf/MEK/ERK/гладкомышечные клетки дыхательных путей. Второй вариант подразумевает продолжение первого каскада c-Raf/MEK/ERK, который на уровне mTORC1 сходится с внутриклеточным путем PI3K/Akt и передает сигнал на гладкомышечные клетки через него. Третий вариант активации рецептором Gi сигнального пути MEK/ERK включает его ингибирующее действие на аденилатциклазу, что приводит к снижению уровня цАМФ, активности PKA и блокированию фосфорилирования c-Raf (Gi/аденилатциклаза/цАМФ/PKA/c-Raf/MEK/ERK сигнальный путь). Еще один Gi-опосредованный сигнальный путь MEK/ERK включает субъединицы Gβγ белка Gi. Сигнальный каскад субъединиц Gβγ и Gq, которые опосредуют FFAR1-стимулированное фосфорилирование ERK, до сих пор неясен и требует дальнейшего изучения.

Активация PI3K/Akt также способствует пролиферации гладкомышечных клеток. Внутриклеточный путь PI3K/Akt включает ras и Src и активируется Gi, а также субъединицами Gβγ посредством прямой активации PI3K (Gi/ras/Src/PI3K/Akt). Нижестоящей молекулой PI3K/Akt является mTORC1, которая, как указывалось выше, также перекрестно активируется через MEK/ERK. Это позволяет предположить, что PI3K/Akt и MEK/ERK через mTORC1 активируют строго регулируемую киназу p70S6K, способствующую развитию гиперплазии гладкомышечных клеток и ремоделированию дыхательных путей. Рибосомный белок S6 является следующей за p70S6K нижестоящей мишенью сигнального каскада и отвечает за пролиферацию гладких мышц дыхательных путей.

Как упоминалось выше, FFAR1 человека классически связывается с Gq и Gi белками [12]. Ранее считалось, что FFAR1-стимулированное повышение внутриклеточной концентрации кальция в гладкомышечных клетках опосредовано белком Gq [44]. Однако было показано, что индуцированное олеиновой кислотой фосфорилирование c-Raf/ERK было блокировано ингибиторами Gi и Gq белков. Фосфорилирование Akt, индуцированное олеиновой кислотой не блокировалось ингибитором Gq белка (YM-254890), но устраня-

лось ингибитором Gi белка и это позволило предположить, что фосфорилирование Akt опосредовано белком Gi, связанным с FFAR1 [44]. Эти данные указывают на то, что стимуляция FFAR1 в гладкомышечных клетках индуцирует нижестоящие внутриклеточные сигнальные каскады через оба белка Gq и Gi.

Таким образом, сигнальные пути MEK/ERK и PI3K/Akt независимо индуцируют FFAR1-опосредованную пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей и сходятся в точке каскада mTORC1/p70S6K/S6 [19, 44].

Сигнальный механизм FFAR4

Рецептор FFAR4 может задействовать несколько сигнальных путей для регулирования различных физиологических функций организма и реализации противовоспалительного эффекта [45]. Так, активация Gq/G11 приводит к повышению уровня внутриклеточного кальция [Ca2 +]. Этот путь является центральным для многих эффектов FFAR4. Кроме того, Gi способен оказывать ингибирующее действие на аденилатциклазу, что приводит к снижению уровня цАМФ. FFAR4 способен взаимодействовать с рецепторами фосфорилирования, но этот механизм практически не изучен.

Известно, что FFAR4 способен образовывать комплекс с β-аррестином 2, однако сигнальная роль комплекса FFAR4/β-аррестин 2 все еще изучается. Все больше данных указывают на то, что противовоспалительное действие FFAR4 зависит от данного комплекса, который блокирует воспалительные сигнальные пути, опосредованные TNFα и толл-подобным рецептором-4 (TLR4), уменьшая активность воспаления [46]. Известна важная роль TLR4 в индукции гиперчувствительности дыхательных путей [7]. Активация TLR4 сопровождается формированием Th2-ответа и развитием аллергического воспаления, TLR4 также вовлечены в формирование нейтрофильного воспаления, характерного для фенотипов БА с низким уровнем Th2-ответа, которое ассоциировано с более тяжелым течением заболевания [47]. Продемонстрировано, что комплекс FFAR4/β-аррестин взаимодействует с трансформирующим фактором роста бета (TGF-β), киназой, активированной TGF-β (TAK1) и белком, связывающим молекулу TAK1 (TAB-1), блокируя высвобождение провоспалительных медиаторов. Механизм противовоспалительного действия включает ингибирование TAK1 через взаимодействие β-аррестина 2 с TAB1, который является активирующим белком для TAK1. Ингибирование TAK1 блокирует нисходящую цепь передачи сигналов в системах IKKβ/NFκB и JNK/AP1. Ядерный фактор каппа B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-kB) и активирующий протеин 1 (protein activator-1 (AP1)) ответственны как за индукцию врожденного иммунного ответа посредством экспрессии различных провоспалительных цитокинов и антимикробных факторов, так и за стимуляцию приобретенного иммунного ответа через влияние на созревание дендритных клеток, презентации антигенов и ряд других процессов [48]. Активация IKKβ и JNK необходима для передачи сигналов TLR и TNF-α, поэтому локус ингибирования данного рецептора находится на этих киназах. Стимуляция FFAR4 ингибирует фосфорилирование и активацию TAK1, обеспечивая механизм ингибирования передачи сигналов через TLR и TNF-α. Хотя аррестины связаны с GPCR-опосредованной регуляцией MAP/ERK киназ, их роль в данном сигнальном пути также исследуется [45]. Стоит отметить, что противовоспалительные эффекты, опосредованные комплексом FFAR4/β-аррестин 2 не были характерны для Gq и G11.

Оценка роли FFAR4 в легких в настоящее время находится на ранней стадии исследования, но, вероятно, имеет большие перспективы [32].

Перспективы изучения и спорные вопросы взаимоотношений свободных жирных кислот со средней и длинной цепью и их рецепторов

Вопрос о том, является ли добавление ω3 ПНЖК в качестве парентерального питательного вещества клинически полезным при бронхолегочной патологии, остается открытым [49, 50, 51]. Альфа-линоленовая, эйкозапентаеновая, докозагексаеновые кислоты и их производные играют ключевую роль в разрешении воспаления. Более высокое их потребление связано со снижением заболеваемости при ряде патологий [22, 23], хотя их влияние на бронхолегочные заболевания, такие как ХОБЛ и БА, изучено недостаточно. Считается, что ПНЖК влияют на активность системного воспаления.

При изучении связи потребления ω3 ПНЖК и респираторными симптомами среди взрослых США с ХОБЛ установлены выраженные индивидуальные различия в ответных реакциях [52]. Авторы данного исследования подчеркивают, что индивидуальные факторы следует принимать во внимание, поскольку это позволит прогнозировать различные ответы на прием ω3 ПНЖК. Результаты исследования H.Choi et al. [49] показали, что потребление ω3 ПНЖК не связано с функцией легких, но связано с улучшением качества жизни пациентов с ХОБЛ. Аналогичные результаты представлены M.Fekete et al. [53]. Существуют данные, что более высокие уровни докозагексаеновой кислоты связаны с более низким риском госпитализации и смерти из-за интерстициальных заболеваний легких и меньшим количеством аномалий легких по метаданным популяционных когортных исследований [50].

Липидные медиаторы, полученные из ω3 ПНЖК играют ключевую роль в процессах разрешения хронического воспаления при БА [54, 55]. Результаты исследования T.Mochimaru et al. продемонстрировали, что эйкозапентаеновая кислота и ее последующие метаболиты обладают противовоспалительным действием, уменьшая уровень эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА [56]. У детей с полимор-

физмом десатуразы ЖК (RS1535) высокое потребление ω3 ПНЖК из рыбы в детстве было тесно связано с низким риском развития БА до подросткового возраста. При этом авторы исследования не обнаружили доказательств связи между потреблением ω3 ПНЖК и заболеваемостью БА в целом (n=4543) [57]. Лечение больных БА ω3 ПНЖК показало эффективность в снижении контрольного теста на БА (ACT), максимальной скорости выдоха (PEFR), объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV_1). Однако вопрос о том, может ли диетическое потребление ЖК защитить от развития и прогрессирования БА, остается спорным.

Длинноцепочечные ЖК могут активировать как FFAR1, так и FFAR4, однако их активность и селективность варьируются в зависимости от рецептора. Так, олеиновая кислота имеет более высокое сродство к FFAR1. Посредством активации FFAR1 данная кислота (10 мкМ) индуцирует фосфорилирование как ERK, так и Akt (вовлечены оба сигнальные пути – MEK/ERK и PI3K/Akt) [44], в отличие от FFAR4 посредством нокдауна si RNA. Линолевая и α-линоленовые кислоты обладают равной эффективностью в отношении FFAR1 и FFAR4. Линолевая кислота также индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток дыхательных путей посредством фосфорилирования ERK, Akt и p70S6K [44].

Ограниченное число исследований указывает на то, ω3 ПНЖК оказывают положительные эффекты на восстановление эпителия дыхательных путей посредством FFAR4, который экспрессируется на гладких мышцах дыхательных путей [19, 32]. Так, K.-P.Lee et al. [32] применяли препарат ω3 ПНЖК (Omacor, 7,75 мг/кг) на модели острого повреждения дыхательных путей у мышей с нокаутом FFAR4 (1 инъекция 30 мг / кг внутрибрюшинно). Через 7-14 дней у мышей, получавших данный препарат, наблюдали появление клеток эпителия бронхов, в то время как в группе контроля – через 21 день. Однако, введение данного препарата необходимо исследовать и на предмет острого повреждения дыхательных путей, поскольку ω3 ПНЖК стимулируют пролиферацию, но ингибируют дифференцировку клеток Клара, осуществляющих защиту эпителия бронхиол.

В исследовании R.Prihandoko et al. [21] были приведены доказательства того, что один из механизмов действия FFAR4 в отношении стимулирования расслабления гладкой мускулатуры дыхательных путей мыши заключается в опосредованном рецептором высвобождении простагландина PGE2, который впоследствии действует на простаноидный рецептор EP2. В моделях острого и хронического воспаления, вызванного клещом домашней пыли, озоном и сигаретным дымом, агонисты FFAR4 снижали сопротивление дыхательных путей. Реакция на агонисты FFAR4 / FFAR1 также выражалась релаксацией гладких мышц дыхательных путей человека *ex vivo*. Фармакологическое нацеливание на FFAR4 легких имеет эффективность *in vivo* и может иметь терапевтическое значение при лечении БА и ХОБЛ [21]. Однако, сложность биологии простаноидов ограничивает эффективность таргетного воздействия на них при заболевании дыхательных путей.

Таким образом, FFAR4 высоко экспрессируется в провоспалительных макрофагах и функционирует как рецептор для ω3 ПНЖК, опосредуя их противовоспалительные эффекты через ингибирование TLR2/3/4 и TNF-α. Однако, анализ важности этого рецептора по отношению к противоспалительным сигнальным путям и эффектам ω3 ПНЖК еще предстоит окончательно выяснить, так как появляющиеся в литературе данные позволяют предположить, что FFAR4 может быть не единственным эффектором для данных ЖК [59]. Например, в ряде работ продемонстрировано, что положительный эффект влияния ω3 ПНЖК не всегда зависит от данного рецептора [60]. Также актуален вопрос, достаточны ли уровни ω3 ПНЖК в диетических добавках для того, чтобы активировать рецептор до проявления эффектов данных ЖК. Важно, что распространенные ЖК способны активировать FFAR4, в то время как специфические, редкие ЖК или их производные не проявляют большой активности в отношении FFAR4 *in vitro* [61]. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли FFAR4 в регуляции функции гладкомышечных клеток дыхательных путей.

Заключение

Одним из механизмов, поддерживающих хронизацию воспаления в бронхолегочной системе, являются нарушения состава ЖК мембран клеток и синтеза липидных медиаторов, участвующих в разрешении воспаления. Долгие годы ЖК считались только строительными блоками для триглицеридов, фосфолипидов или эфиров холестерина, однако открытие GPCR, к которым относят FFAR, проложило путь для изучения фармакологии рецепторов межклеточных липидных медиаторов. Известно, что ЖК взаимодействуют с рецепторами FFAR, экспрессирующимися на клетках дыхательного тракта, а также на нервных и иммунных клетках, которые могли бы стать привлекательной мишенью для разработки методов лечения хронической бронхолегочной патологии.

В последние годы был исследован противовоспалительный потенциал передачи сигналов через FFAR4, что может быть привлекательным при терапии хронических воспалительных заболеваний легких. FFAR4 функционирует как рецептор/сенсор ω3 ПНЖК и обеспечивает мощные противовоспалительные эффекты, включает несколько сигнальных путей для регулирования различных физиологических функций организма. Так, активация Gq/G11 приводит к повышению уровня внутриклеточного кальция (Ca2+). Кроме того, Gi способен оказывать ингибирующее действие на аденилатциклазу, что приводит к снижению уровня цАМФ. FFAR4 способен взаимодействовать с рецепто-

рами фосфорилирования, но этот механизм практически не изучен. Известно, что FFAR4 способен образовывать комплекс с β-аррестином 2, за которым следует эндоцитоз рецептора и ингибирование TAB1-опосредованной активации TAK1, обеспечивающий механизм ингибирования провоспалительных сигнальных путей TLR и TNF-α. Кроме того, ω3 ПНЖК вызывают опосредованные FFAR4 сенсибилизирующие к инсулину эффекты *in vivo*, которые могут быть важны при лечении фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

Наряду с нервными и иммунными клетками, FFAR1 экспрессируется на гладких мышцах дыхательных путей, способствует их сокращению, развитию гипертрофии и гиперплазии, вызывая обострение и прогрессирование БА. Поэтому данный рецептор также привлекает пристальное внимание исследователей. FFAR1 является рецептором для ω6 ПНЖК. Механизм FFAR1-опосредованной пролиферации гладкомышечных клеток дыхательных путей включает в себя два сигнальных пути: MEK/ERK и PI3K/Akt, которые независимо индуцируют FFAR1-опосредованную пролиферацию клеток гладкомышечных клеток дыхательных путей и сходятся в точке каскада mTORC1/p70S6K/S6. Дальнейшее изучение роли данного рецептора в патогенетических механизмах бронхолегочной патологии является крайне актуальным направлением исследований. Поддержание баланса ω3/ω6 ПНЖК, имеющего важное значение для реализации противовоспалительных функций ω3 ПНЖК, позволит модулировать активность хронического воспаления в бронхолегочной системе.

Спорные вопросы, касающиеся эффективности и стандартизации доз ПНЖК, по-прежнему ограничивают их широкое применение при бронхолегочной патологии. Анализ важности FFAR4 по отношению к противоспалительным сигнальным путям и эффектам ω3 ПНЖК еще предстоит окончательно выяснить. Актуален вопрос, достаточны ли уровни ω3 ПНЖК в диетических добавках для того, чтобы активировать рецептор до проявления эффектов данных ЖК. Важно, что распространенные ЖК способны активировать FFAR4, в то время как специфические, редкие ЖК или их производные, не проявляют большой активности в отношении FFAR4 *in vitro*. Необходимы дальнейшие исследования изучения роли FFAR4 в пролиферации гладкомышечных клеток дыхательных путей. Длинноцепочечные ЖК могут активировать как FFAR1, так и FFAR4, однако их активность и селективность варьируются в зависимости от рецептора.

Таким образом, систематизированные в обзоре данные о ЖК со средней и длинной цепью и их рецепторах позволят привлечь внимание научно-исследовательских коллективов к новым терапевтическим мишеням при бронхолегочной патологии.

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. Vogelmeier C.F., Román-Rodríguez M., Singh D., Han M.K., Rodríguez-Roisin R., Ferguson G.T. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations // Respir. Med. 2020. Vol.166. Article number: 105938. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938

2. Beasley R., Braithwaite I., Semprini A., Kearns C., Weatherall M., Pavord I.D. Optimal Asthma Control: Time for a New Target // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020. Vol.201, №12. P.1480−1487. doi: 10.1164/rccm.201910-1934CI

3. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. The role of regulatory neuropeptides and neurotrophic factors in asthma pathophysiology // Russian Open Medical Journal. 2019. Vol.8. Article CID: e04014. doi: 10.15275/rusomj.2019.0402

4. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Concentration and BDNF/TrkB Gene Polymorphisms in Croatian Adults with Asthma // J. Pers. Med. 2020. Vol.10, №4. Article number: 189. doi: 10.3390/jpm10040189

5. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Denisenko Y.K., Gvozdenko T.A. Molecular targets of fatty acid ethanolamides in asthma // Medicina. 2019. Vol.55, №4. Article number: 87. doi: 10.3390/medicina55040087

6. Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Dysfunction of transient receptor potential ion channels as an important pathophysiological mechanism in asthma // Russian Open Medical Journal. 2020. Vol.9, №1. Article CID: e0102. doi: 10.15275/rusomj.2020.0102

7. Kytikova O.Y., Perelman J.M., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Kolosov V.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors as a Therapeutic Target in Asthma // PPAR Research. 2020. Article ID: 8906968. https://doi.org/10.1155/2020/8906968

8. Cai F., Jin S., Chen G. The Effect of Lipid Metabolism on CD4+ T Cells // Mediators Inflamm. 2021. Article ID: 6634532. doi: 10.1155/2021/6634532

9. Monga N., Sethi G.S., Kondepudi K.K., Naura A.S. Lipid mediators and asthma: Scope of therapeutics // Biochem. Pharmacol. 2020. Vol.179. Article number: 113925. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113925

10. Markelić I., Hlapčić I., Rogić D., Rako I., Samaržija M., Popović-Grle S., Rumora L., Vukić Dugac A. Lipid profile and atherogenic indices in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2021. Vol.31, №1. P.153−161. doi: 10.1016/j.numecd.2020.07.039

11. Sobczak A.IS., Pitt S.J., Smith T.K., Ajjan R.A., Stewart A.J. Lipidomic profiling of plasma free fatty acids in type-1 diabetes highlights specific changes in lipid metabolism // Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids. 2021. Vol.1866, №1. Article number: 158823. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158823

12. Milligan G., Shimpukade B., Ulven T., Hudson B.D. Complex pharmacology of free fatty acid receptors // Chem. Rev. 2017. Vol.117, №1. P.67–110. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00056

13. Congreve M., de Graaf C., Swain N.A., Tate C.G.. Impact of GPCR Structures on Drug Discovery // Cell. 2020. Vol.181, №1. P.81−91. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.003

14. Kimura I., Ichimura A., Ohue-Kitano R., Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease // Physiol. Rev. 2020. Vol.100, №1. P.171−210. doi: 10.1152/physrev.00041.2018

15. Son S.E., Kim N.J., Im D.S.Development of Free Fatty Acid Receptor 4 (FFA4/GPR120) Agonists in Health Science // Biomol. Ther. (Seoul). 2021. Vol.29, №1. P.22−30. doi: 10.4062/biomolther.2020.213

16. Bartoszek A., Moo E.V., Binienda A., Fabisiak A., Krajewska J.B., Mosińska P., Niewinna K., Tarasiuk A., Martemyanov K., Salaga M., Fichna J.. Free Fatty Acid Receptors as new potential therapeutic target in inflammatory bowel diseases // Pharmacol. Res. 2020. Vol.152. Article number: 104604. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104604

17. Hara T. Ligands at Free Fatty Acid Receptor 1 (GPR40) // Handb Exp. Pharmacol. 2017. Vol.236. P.1-16. doi: 10.1007/164_2016_59

18. Rani L., Grewal A.S., Sharma N., Singh S. Recent Updates on Free Fatty Acid Receptor 1 (GPR-40) Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus // Mini Rev. Med. Chem. 2020. Vol.21, №4. P.426−470. doi: 10.2174/1389557520666201023141326

19. Mizuta K., Matoba A., Shibata S., Masaki E., Charles W., Emala Sr. Obesity-induced asthma: Role of free fatty acid receptors // Jpn Dent. Sci. Rev. 2019. Vol.55, №1. P.103–107. doi: 10.1016/j.jdsr.2019.07.002

20. Xu S., Schwab A., Karmacharya N., Cao G., Woo J., Kim N., An S.S., Panettieri R.A. Jr., Jude J.A. FFAR1 activation attenuates histamine-induced myosin light chain phosphorylation and cortical tension development in human airway smooth muscle cells // Respir. Res. 2020. Vol.21, №1. Article number: 317. doi: 10.1186/s12931-020-01584-w

21. Prihandoko R., Kaur D., Wiegman C.H., Alvarez-Curto E., Donovan C., Chachi L., Ulven T., Tyas M.R., Euston E., Dong Z., Alharbi A.G.M., Kim R.Y., Lowe J.G., Hansbro P.M., Chung K.F., Brightling C.E., Milligan G., Tobin A.B. Pathophysiological regulation of lung function by the free fatty acid receptor FFA4 // Sci. Transl. Med. 2020. Vol.12, №557. Article number: eaaw9009. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw9009

22. Bhatt D.L., Budoff M.J., Mason R.P. A Revolution in Omega-3 Fatty Acid Research // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol.76, №18. P.2098−2101. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.005

23. Lan M., Nguyen T., Gray S. Omega-3 Fatty Acid Supplements for the Prevention of Cardiovascular Disease // Sr Care Pharm. 2020. Vol.35, №7. P.318−323. doi: 10.4140/TCP.n.2020.318

24. Qiu X., Xie X., Meesapyodsuk D. Molecular mechanisms for biosynthesis and assembly of nutritionally important very long chain polyunsaturated fatty acids in microorganisms // Prog. Lipid Res. 2020. Vol.79. Article number: 101047. doi: 10.1016/j.plipres.2020.101047

25. Zhang L., Hames K.C., Jensen M.D. Regulation of direct adipose tissue free fatty acid storage during mixed meal ingestion and high free fatty acid concentration conditions // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2021. Vol.320, №2. P.208−218. doi: 10.1152/ajpendo.00408.2020

26. Pujol J.B., Christinat N., Ratinaud Y., Savoia C., Mitchell S.E., Dioum E.H.M. Coordination of GPR40 and Ketogenesis Signaling by Medium Chain Fatty Acids Regulates Beta Cell Function // Nutrients. 2018. Vol.10, №4. Article number: 473. doi: 10.3390/nu10040473

27. Mizuta K., Sasaki H., Zhang Y., Matoba A., Emala C.W. Sr. The short-chain free fatty acid receptor FFAR3 is expressed and potentiates contraction in human airway smooth muscle // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2020. Vol.318, №6. P.1248−1260. doi: 10.1152/ajplung.00357.2019

28. Teng D., Chen J., Li D., Wu Z., Li W., Tang Y., Liu G. Computational Insights into Molecular Activation and Positive Cooperative Mechanisms of FFAR1 Modulators // J. Chem. Inf. Model. 2020. Vol.60, №6. P.3214−3230. doi: 10.1021/acs.jcim.0c00030

29. Atanasio S., Deganutti G., Reynolds CA .Addressing free fatty acid receptor 1 (FFAR1) activation using supervised molecular dynamics. J. Comput. Aided Mol. Des. 2020. Vol.34, №11. P.1181−1193. doi: 10.1007/s10822-020-00338-6

30. Li Z., Zhou Z., Zhang L. Current status of GPR40/FFAR1 modulators in medicinal chemistry (2016-2019): a patent review // Expert Opin. Ther. Pat. 2020. Vol.30 №1. P.27−38. doi: 10.1080/13543776.2020

31. Nagasawa T., Ishimaru K., Higashiyama S., Hama Y., Mitsutake S. Teadenol A in microbial fermented tea acts as

a novel ligand on GPR120 to increase GLP-1 secretion // Food Funct. 2020. Vol.11, №12. P.10534−10541. doi: 10.1039/d0fo02442b

32. Lee K.-P., Park S.-J., Kang S., Koh J.-M., Sato K., Chung H.-Y., Okajima F., Im D.-S., ω-3 polyunsaturated fatty acids accelerate airway repair by activating FFA4 in club cells // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2017. Vol.312, №6. P.835–844. doi.org/10.1152/ajplung.00350.2016

33. Im D.S. GPR119 and GPR55 as Receptors for Fatty Acid Ethanolamides, Oleoylethanolamide and Palmitoylethanolamide // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol.22, №3. Article number: 1034. doi: 10.3390/ijms22031034

34. Li N.X., Brown S., Kowalski T., Wu M., Yang L., Dai G., Petrov A., Ding Y., Dlugo, T., Wood H.B. GPR119 agonism increases glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia. Diabetes. 2018. Vol.67, №7. P.1401–1413. doi: 10.2337/db18-0031

35. Chen J., Sang Z., Li L., He L., Ma L. Discovery of 5-methyl-2-(4-((4-(methylsulfonyl)benzyl)oxy)phenyl)-4-(piperazin-1-yl)pyrimidine derivatives as novel GRP119 agonists for the treatment of diabetes and obesity // Mol. Divers. 2017. Vol.21, №3. P.637−654. doi: 10.1007/s11030-017-9755-6

36. Chen L.H., Zhang Q., Xie X., Nan F.J.Modulation of the G-Protein-Coupled Receptor 84 (GPR84) by Agonists and Antagonists // J. Med. Chem. 2020. Vol.63, №24. P.15399–15409. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01378

37. Peters A., Rabe P., Krumbholz P., Kalwa H., Kraft R., Schöneberg T., Stäubert C. Natural biased signaling of hydroxycarboxylic acid receptor 3 and G protein-coupled receptor 84 // Cell Commun. Signal. 2020. Vol.18, №1. Article number: 31. doi: 10.1186/s12964-020-0516-2

38. Luscombe Vincent B., Lucy D., Bataille Carole J.R., Russell Angela J., Greaves David R. 20 Years an Orphan: Is GPR84 a Plausible Medium-Chain Fatty Acid-Sensing Receptor? // DNA and Cell Biology. 2020. Vol.39. №11. P.1926–1937. https://doi.org/10.1089/dna.2020.5846

39. Pillaiyar T., Köse M, Sylvester K., Weighardt H., Thimm D., Borges G., Förster I., von Kügelgen I/, Müller C.E. Diindolylmethane Derivatives: Potent Agonists of the Immunostimulatory Orphan G Protein-Coupled Receptor GPR84 // J. Med. Chem. 2017. Vol.60, №9. P.3636–3655. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01593

40. Labéguère F., Dupont S., Alvey L., Soulas F.. Discovery of 9-Cyclopropylethynyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one (GLPG1205), a Unique GPR84 Negative Allosteric Modulator Undergoing Evaluation in a Phase II Clinical Trial // J. Med. Chem. 2020. Vol.63, №22. P.13526–13545. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00272

41. Lin-Hai Chen., Qing Zhang., Xin Xie., Fa-Jun Nan. Modulation of the G-Protein-Coupled Receptor 84 (GPR84) by Agonists and Antagonists // J. Med. Chem. 2020. Vol.63, №24. P.15399–15409. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01378

42. Marsango S., Barki N., Jenkins L., Tobin A.B., Milligan G. Therapeutic validation of an orphan G protein-coupled receptor: The case of GPR84 // Br. J. Pharmacol. 2020. P.1–13. https://doi.org/10.1111/bph.15248

43. Denisenko Y.K., Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Kantur T.A. Lipid-Induced Mechanisms of Metabolic Syndrome // J. Obes. 2020. Vol.2020. Article ID: 5762395. doi: 10.1155/2020/5762395

44. Matoba A., Matsuyama N., Shibata S., Masaki E., Emala C.W., Mizuta K. The free fatty acid receptor 1 promotes airway smooth muscle cell proliferation through MEK/ERK and PI3K/Akt signaling pathways // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2018. Vol.314, №3. P.333–348. doi: 10.1152/ajplung.00129.2017

45. Alvarez-Curto E., Inoue A., Jenkins L., Raihan S. Z., Prihandoko R., Tobin A.B., Milligan G., Targeted elimination of G proteins and arrestins defines their specific contributions to both intensity and duration of G protein-coupled receptor signalling // J. Biol. Chem. 2016. Vol.291, №53. P.27147–27159. doi.org/10.1074/jbc.M116.754887

46. Pærregaard S.I. FFAR4 (GPR120) Signaling is not required for anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects of omega-3 fatty acids // Mediators Inflamm. 2016. Vol.2016. Article number: 1536047. doi: 10.1155/2016/1536047

47. Lv J., Yu Q., Lv J., Di C., Lin X., Su W., Wu M., Xia Z. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation // Eur. J. Immunol. 2018. Vol.48, №11. P.1838–1850. doi: 10.1002/eji.201847663

48. Zakeri A., Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models // Front. Immunol. 2018. Vol.9. Article number: 1027. doi: 10.3389/fimmu.2018.01027

49. Choi H., Kim T. Polyunsaturated fatty acids, lung function, and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Yeungnam Univ. J. Med. 2020. Vol.37, №3. P.194–201. doi: 10.12701/yujm.2020.00052

50. Kim J.S., Steffen B.T., Podolanczuk A.J., Kawut S.M., Noth I., Raghu G., Michos E.D., Hoffman E.A., Axelsson G.T., Gudmundsson G., Gudnason V., Gudmundsson E.F., Murphy R.A., Dupuis J., Xu H., Vasan R.S., O'Connor G.T., Harris W.S., Hunninghake G.M., Barr R.G., Tsai M.Y., Lederer D.J. Associations of omega-3 Fatty Acids With Interstitial Lung Disease and Lung Imaging Abnormalities Among Adults // Am. J. Epidemiol. 2021. Vol.190, №1. P.95–108. doi: 10.1093/aje/kwaa168

51. Abdo-Sultan M.K., Abd-El-Lateef R.S., Kamel F.Z. Efficacy of Omega-3 Fatty Acids Supplementation versus Sublingual Immunotherapy in Patients with Bronchial Asthma // Egypt. J. Immunol. 2019. Vol.26, №1. P.79–89.

52. Lemoine S.CM., Brigham E.P., Woo H., Hanson C.K., McCormack M.C., Koch A. Omega-3 fatty acid intake and prevalent respiratory symptoms among U.S. adults with COPD // BMC Pulm. Med. 2019. Vol.19. Article number: 97. doi: 10.1186/s12890-019-0852-4

53. Fekete M., Szőllősi G., Németh A.N., Varga JT. [Clinical value of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in chronic obstructive pulmonary disease] // Orv. Hetil. 2021. Vol.162, №1. P.23–30. doi: 10.1556/650.2021.31973

54. Fussbroich D., Colas R.A., Eickmeier O., Trischler J., Jerkic S.P., Zimmermann K., Göpel A., Schwenger T., Schaible A., Henrich D., Baer P., Zielen S., Dalli J., Beermann C., Schubert R.A. combination of LCPUFA ameliorates airway inflammation in asthmatic mice by promoting pro-resolving effects and reducing adverse effects of EPA // Mucosal Immunol. 2020. Vol.13, №3. P.481–492. doi: 10.1038/s41385-019-0245-2

55. van Brakel L., Mensink R.P., Wesseling G., Plat J. Nutritional Interventions to Improve Asthma-Related Outcomes through Immunomodulation: A Systematic Review // Nutrients. 2020. Vol.12, №12. Article number: 3839. doi: 10.3390/nu12123839

56. Mochimaru T., Fukunaga K., Miyata J., Matsusaka M., Masaki K., Kabata H., Ueda S., Suzuki Y., Goto T., Urabe D., Inoue M., Isobe Y., Arita M., Betsuyaku T. 12-OH-17,18-Epoxyeicosatetraenoic acid alleviates eosinophilic airway inflammation in murine lungs // Allergy. 2018. Vol.73, №2. P.369–378. doi: 10.1111/all.13297

57. Talaei M., Sdona E., Calder P.C., Jones L.R., Emmett P.M., Granell R., Bergström A., Melén E., Shaheen S.O. Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids in childhood, FADS genotype, and incident asthma // Eur. Respir. J. 2021. Article number: 2003633. doi: 10.1183/13993003.03633-2020

58. El-Fayoumi S.H., Mahmoud A.A., Fahmy A., Ibrahim IAA.E. Effect of omega-3 fatty acids on glucose homeostasis: role of free fatty acid receptor 1 // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2020. Vol.393, №10. P.1797–1808. doi: 10.1007/s00210-020-01883-5

59. Saini R.K., Keum Y.S. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance. A review // Life Sci. 2018. Vol.203. P.255–267. doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.049

60. Shewale S.V. In vivo activation of leukocyte GPR120/FFAR4 by PUFAs has minimal impact on atherosclerosis in LDL receptor knockout mice // J. Lipid Res. 2017. Vol.58, №1. P.236–246. doi: 10.1194/jlr.M072769

61. Houthuijzen J.M. Fatty acid 16:4(n-3) stimulates a GPR120-induced signaling cascade in splenic macrophages to promote chemotherapy resistance // FASEB J. 2017. Vol.31. P.2195–2209. doi: 10.1096/fj.201601248R

REFERENCES

1. Vogelmeier C.F., Román-Rodríguez M., Singh D., Han M.K., Rodríguez-Roisin R., Ferguson G.T. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med.* 2020; 166:105938. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938

2. Beasley R., Braithwaite I., Semprini A., Kearns C., Weatherall M., Pavord I.D. Optimal Asthma Control: Time for a New Target. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201(12):1480−1487. doi: 10.1164/rccm.201910-1934CI

3. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. The role of regulatory neuropeptides and neurotrophic factors in asthma pathophysiology. *Russian Open Medical Journal* 2019; 8:e04014. doi: 10.15275/rusomj.2019.0402

4. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Concentration and BDNF/TrkB Gene Polymorphisms in Croatian Adults with Asthma. *J. Pers. Med.* 2020; 10(4):189. doi: 10.3390/jpm10040189

5. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Denisenko Y.K., Gvozdenko T.A. Molecular targets of fatty acid ethanolamides in asthma. *Medicina* 2019; 55(4):87. doi: 10.3390/medicina55040087

6. Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Dysfunction of transient receptor potential ion channels as an important pathophysiological mechanism in asthma. *Russian Open Medical Journal* 2020; 9 (1):e0102. doi: 10.15275/rusomj.2020.0102

7. Kytikova O.Y/, Perelman J.M., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Kolosov V.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors as a Therapeutic Target in Asthma. *PPAR Research* 2020; 2020:8906968. https://doi.org/10.1155/2020/8906968

8. Cai F., Jin S., Chen G. The Effect of Lipid Metabolism on CD4+ T Cells. *Mediators Inflamm.* 2021; 2021:6634532. doi: 10.1155/2021/6634532

9. Monga N., Sethi G.S., Kondepudi K.K., Naura A.S. Lipid mediators and asthma: Scope of therapeutics. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 179:113925. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113925

10. Markelić I., Hlapčić I., Rogić D., Rako I., Samaržija M., Popović-Grle S., Rumora L., Vukić Dugac A. Lipid profile and atherogenic indices in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021; 31(1):153−161. doi: 10.1016/j.numecd.2020.07.039

11. Sobczak A.IS., Pitt S.J., Smith T.K., Ajjan R.A., Stewart A.J. Lipidomic profiling of plasma free fatty acids in type-1 diabetes highlights specific changes in lipid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* 2021;

1866(1):158823. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158823

12. Milligan G., Shimpukade B., Ulven T., Hudson B.D. Complex pharmacology of free fatty acid receptors. *Chem. Rev.* 2017; 117(1):67–110. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00056

13. Congreve M., de Graaf C., Swain N.A., Tate C.G. Impact of GPCR Structures on Drug Discovery. *Cell* 2020; 181(1):81−91. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.003

14. Kimura I., Ichimura A., Ohue-Kitano R., Igarashi M. Free Fatty Acid Receptors in Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2020; 100(1):171−210. doi: 10.1152/physrev.00041.2018

15. Son S.E., Kim N.J., Im D.S.Development of Free Fatty Acid Receptor 4 (FFA4/GPR120) Agonists in Health Science. *Biomol. Ther. (Seoul)* 2021; 29(1):22−30. doi: 10.4062/biomolther.2020.213

16. Bartoszek A., Moo E.V., Binienda A., Fabisiak A., Krajewska J.B., Mosińska P., Niewinna K., Tarasiuk A., Martemyanov K., Salaga M., Fichna J. Free Fatty Acid Receptors as new potential therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Pharmacol. Res.* 2020; 152:104604. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104604

17. Hara T. Ligands at Free Fatty Acid Receptor 1 (GPR40). *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 236:1−16. doi: 10.1007/164_2016_59

18. Rani L., Grewal A.S., Sharma N., Singh S. Recent Updates on Free Fatty Acid Receptor 1 (GPR-40) Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Mellitus. Mini Rev. Med. Chem.* 2020; 21(4):426−470. doi: 10.2174/1389557520666201023141326

19. Mizuta K., Matoba A., Shibata S., Masaki E., Charles W., Emala Sr. Obesity-induced asthma: Role of free fatty acid receptors. *Jpn Dent. Sci. Rev.* 2019; 55(1):103–107. doi: 10.1016/j.jdsr.2019.07.002

20. Xu S., Schwab A., Karmacharya N., Cao G., Woo J., Kim N., An S.S., Panettieri R.A. Jr., Jude J.A. FFAR1 activation attenuates histamine-induced myosin light chain phosphorylation and cortical tension development in human airway smooth muscle cells. *Respir. Res.* 2020; 21(1):317. doi: 10.1186/s12931-020-01584-w

21. Prihandoko R., Kaur D., Wiegman C.H., Alvarez-Curto E., Donovan C., Chachi L., Ulven T., Tyas M.R., Euston E., Dong Z., Alharbi A.G.M., Kim R.Y., Lowe J.G., Hansbro P.M., Chung K.F., Brightling C.E., Milligan G., Tobin A.B. Pathophysiological regulation of lung function by the free fatty acid receptor FFA4. *Sci. Transl. Med.* 2020; 12(557):eaaw9009. doi: 10.1126/scitranslmed.aaw9009

22. Bhatt D.L., Budoff M.J., Mason R.P. A Revolution in Omega-3 Fatty Acid Research. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(18):2098−2101. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.005

23. Lan M., Nguyen T., Gray S. Omega-3 Fatty Acid Supplements for the Prevention of Cardiovascular Disease. *Sr Care Pharm.* 2020; 35(7):318−323. doi: 10.4140/TCP.n.2020.318

24. Qiu X., Xie X., Meesapyodsuk D. Molecular mechanisms for biosynthesis and assembly of nutritionally important very long chain polyunsaturated fatty acids in microorganisms. *Prog. Lipid Res.* 2020; 79:101047. doi: 10.1016/j.plipres.2020.101047

25. Zhang L., Hames K.C., Jensen M.D. Regulation of direct adipose tissue free fatty acid storage during mixed meal ingestion and high free fatty acid concentration conditions. *Am .J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021; 320(2):208−218. doi: 10.1152/ajpendo.00408.2020

26. Pujol J.B., Christinat N., Ratinaud Y., Savoia C., Mitchell S.E., Dioum E.H.M. Coordination of GPR40 and Ketogenesis Signaling by Medium Chain Fatty Acids Regulates Beta Cell Function. *Nutrients* 2018; 10(4):473. doi: 10.3390/nu10040473

27. Mizuta K., Sasaki H., Zhang Y., Matoba A., Emala C.W. Sr. The short-chain free fatty acid receptor FFAR3 is expressed and potentiates contraction in human airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020; 318(6):1248−1260. doi: 10.1152/ajplung.00357.2019

28. Teng D., Chen J., Li D., Wu Z., Li W., Tang Y., Liu G. Computational Insights into Molecular Activation and Positive Cooperative Mechanisms of FFAR1 Modulators. *J. Chem. Inf. Model.* 2020; 60(6):3214−3230. doi: 10.1021/acs.jcim.0c00030.

29. Atanasio S., Deganutti G., Reynolds CA . Addressing free fatty acid receptor 1 (FFAR1) activation using supervised molecular dynamics. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2020; 34(11):1181−1193. doi: 10.1007/s10822-020-00338-6

30. Li Z., Zhou Z., Zhang L. Current status of GPR40/FFAR1 modulators in medicinal chemistry (2016-2019): a patent review. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2020; 30(1):27−38. doi: 10.1080/13543776.2020

31. Nagasawa T., Ishimaru K., Higashiyama S., Hama Y., Mitsutake S. Teadenol A in microbial fermented tea acts as a novel ligand on GPR120 to increase GLP-1 secretion. *Food Funct.* 2020; 11(12):10534−10541. doi: 10.1039/d0fo02442b

32. Lee K.-P., Park S.-J., Kang S., Koh J.-M., Sato K., Chung H.-Y., Okajima F., Im D.-S., ω-3 polyunsaturated fatty acids accelerate airway repair by activating FFA4 in club cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2017; 312(6):835–844. doi.org/10.1152/ajplung.00350.2016

33. Im D.S. GPR119 and GPR55 as Receptors for Fatty Acid Ethanolamides, Oleoylethanolamide and Palmitoylethanolamide. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(3):1034. doi: 10.3390/ijms22031034

34. Li N.X., Brown S., Kowalski T., Wu M., Yang L., Dai G., Petrov A., Ding Y., Dlugo, T., Wood H.B. GPR119 ag-

onism increases glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2018; 67(7):1401–1413. doi: 10.2337/db18-0031

35. Chen J., Sang Z., Li L., He L., Ma L. Discovery of 5-methyl-2-(4-((4-(methylsulfonyl)benzyl)oxy)phenyl)-4-(piperazin-1-yl)pyrimidine derivatives as novel GRP119 agonists for the treatment of diabetes and obesity. *Mol. Divers.* 2017; 21(3):637–654. doi: 10.1007/s11030-017-9755-6

36. Chen L.H., Zhang Q., Xie X., Nan F.J. Modulation of the G-Protein-Coupled Receptor 84 (GPR84) by Agonists and Antagonists. *J. Med. Chem.* 2020; 63(24):15399–15409. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01378

37. Peters A., Rabe P., Krumbholz P., Kalwa H., Kraft R., Schöneberg T., Stäubert C. Natural biased signaling of hydroxycarboxylic acid receptor 3 and G protein-coupled receptor 84. *Cell Commun. Signal.* 2020; 18(1):31. doi: 10.1186/s12964-020-0516-2

38. Luscombe Vincent B., Lucy D., Bataille Carole J.R., Russell Angela J., Greaves David R.. 20 Years an Orphan: Is GPR84 a Plausible Medium-Chain Fatty Acid-Sensing Receptor? *DNA and Cell Biology* 2020; 39 (11):1926–1937. https://doi.org/10.1089/dna.2020.5846

39. Pillaiyar T., Köse M, Sylvester K., Weighardt H., Thimm D., Borges G., Förster I., von Kügelgen I/, Müller C.E. Diindolylmethane Derivatives: Potent Agonists of the Immunostimulatory Orphan G Protein-Coupled Receptor GPR84. *J. Med. Chem.* 2017; 60(9):3636–3655. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01593

40. Labéguère F., Dupont S., Alvey L., Soulas F.. Discovery of 9-Cyclopropylethynyl-2-((S)-1-[1,4]dioxan-2-ylmethoxy)-6,7-dihydropyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one (GLPG1205), a Unique GPR84 Negative Allosteric Modulator Undergoing Evaluation in a Phase II Clinical Trial. *J. Med. Chem.* 2020; 63(22):13526–13545. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00272

41. Lin-Hai Chen., Qing Zhang., Xin Xie., Fa-Jun Nan. Modulation of the G-Protein-Coupled Receptor 84 (GPR84) by Agonists and Antagonists. *J. Med. Chem.* 2020; 63(24):15399–15409. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01378

42. Marsango S., Barki N., Jenkins L., Tobin A.B., Milligan G. Therapeutic validation of an orphan G protein-coupled receptor: The case of GPR84. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 1–13. https://doi.org/10.1111/bph.15248

43. Denisenko Y.K., Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Kantur T.A. Lipid-Induced Mechanisms of Metabolic Syndrome. *J. Obes.* 2020; 2020: 5762395. doi: 10.1155/2020/5762395

44. Matoba A., Matsuyama N., Shibata S., Masaki E., Emala C.W., Mizuta K. The free fatty acid receptor 1 promotes airway smooth muscle cell proliferation through MEK/ERK and PI3K/Akt signaling pathways. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2018; 314(3):333–348. doi: 10.1152/ajplung.00129.2017

45. Alvarez-Curto E., Inoue A., Jenkins L., Raihan S. Z., Prihandoko R., Tobin A.B., Milligan G., Targeted elimination of G proteins and arrestins defines their specific contributions to both intensity and duration of G protein-coupled receptor signalling. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(53):27147–27159. doi.org/10.1074/jbc.M116.754887

46. Pærregaard S.I. FFAR4 (GPR120) Signaling is not required for anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects of omega-3 fatty acids. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:1536047. doi: 10.1155/2016/1536047

47. Lv J., Yu Q., Lv J., Di C., Lin X., Su W., Wu M., Xia Z. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48(11):1838–1850. doi: 10.1002/eji.201847663

48. Zakeri A., Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models. *Front Immunol.* 2018; 9:1027. doi: 10.3389/fimmu.2018.01027

49. Choi H., Kim T. Polyunsaturated fatty acids, lung function, and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Yeungnam Univ. J. Med.* 2020; 37(3):194–201. doi: 10.12701/yujm.2020.00052

50. Kim J.S., Steffen B.T., Podolanczuk A.J., Kawut S.M., Noth I., Raghu G., Michos E.D., Hoffman E.A., Axelsson G.T., Gudmundsson G., Gudnason V., Gudmundsson E.F., Murphy R.A., Dupuis J., Xu H., Vasan R.S., O'Connor G.T., Harris W.S., Hunninghake G.M., Barr R.G., Tsai M.Y., Lederer D.J. Associations of omega-3 Fatty Acids With Interstitial Lung Disease and Lung Imaging Abnormalities Among Adults. *Am. J. Epidemiol.* 2021; 190(1):95–108. doi: 10.1093/aje/kwaa168

51. Abdo-Sultan M.K., Abd-El-Lateef R.S., Kamel F.Z. Efficacy of Omega-3 Fatty Acids Supplementation versus Sublingual Immunotherapy in Patients with Bronchial Asthma. *Egypt. J. Immunol.* 2019; 26(1):79–89.

52. Lemoine S.CM., Brigham E.P., Woo H., Hanson C.K., McCormack M.C., Koch A. Omega-3 fatty acid intake and prevalent respiratory symptoms among U.S. adults with COPD. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19:97. doi: 10.1186/s12890-019-0852-4

53. Fekete M., Szőllősi G., Németh A.N., Varga J.T. [Clinical value of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in chronic obstructive pulmonary disease]. *Orv. Hetil.* 2021; 162(1):23–30 (in Hungarian). doi: 10.1556/650.2021.31973

54. Fussbroich D., Colas R.A., Eickmeier O., Trischler J., Jerkic S.P., Zimmermann K., Göpel A., Schwenger T., Schaible A., Henrich D., Baer P., Zielen S., Dalli J., Beermann C., Schubert R.A. combination of LCPUFA ameliorates airway inflammation in asthmatic mice by promoting pro-resolving effects and reducing adverse effects of EPA. *Mucosal Immunol.* 2020; 13(3):481–492. doi: 10.1038/s41385-019-0245-2

55. van Brakel L., Mensink R.P., Wesseling G., Plat J. Nutritional Interventions to Improve Asthma-Related Outcomes through Immunomodulation: A Systematic Review. *Nutrients* 2020; 12(12):3839. doi: 10.3390/nu12123839

56. Mochimaru T., Fukunaga K., Miyata J., Matsusaka M., Masaki K., Kabata H., Ueda S., Suzuki Y., Goto T., Urabe D., Inoue M., Isobe Y., Arita M., Betsuyaku T.12-OH-17,18-Epoxyeicosatetraenoic acid alleviates eosinophilic airway inflammation in murine lungs. *Allergy* 2018; 73(2):369–378. doi: 10.1111/all.13297

57. Talaei M., Sdona E., Calder P.C., Jones L.R., Emmett P.M., Granell R., Bergström A., Melén E., Shaheen S.O. Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids in childhood, FADS genotype, and incident asthma. *Eur. Respir. J.* 2021; 2003633. doi: 10.1183/13993003.03633-2020

58. El-Fayoumi S.H., Mahmoud A.A., Fahmy A., Ibrahim IAA.E. Effect of omega-3 fatty acids on glucose homeostasis: role of free fatty acid receptor 1. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2020; 393(10):1797–1808. doi: 10.1007/s00210-020-01883-5

59. Saini R.K., Keum Y.S. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance. A review. *Life Sci.* 2018; 203:255–267. 10.1016/j.lfs.2018.04.049

60. Shewale S.V. In vivo activation of leukocyte GPR120/FFAR4 by PUFAs has minimal impact on atherosclerosis in LDL receptor knockout mice. *J. Lipid Res.* 2017; 58(1):236–246. doi: 10.1194/jlr.M072769

61. Houthuijzen J.M. Fatty acid 16:4(n-3) stimulates a GPR120-induced signaling cascade in splenic macrophages to promote chemotherapy resistance. *FASEB J.* 2017; 31:2195–2209. doi: 10.1096/fj.201601248R

Информация об авторах:

Оксана Юрьевна Кытикова, д-р мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, 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/0000-0001-5018-0271; e-mail: kytikova@yandex.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

Юлия Константиновна Денисенко, д-р биол. наук, зав. лабораторией биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: 0000-0003-4130-8899; e-mail: karaman@inbox.ru

Марина Владимировна Антонюк, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, 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/0000-0002-2492-3198; e-mail: antonyukm@mail.ru

Татьяна Александровна Гвозденко, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6413-9840; e-mail: vfdnz@mail.ru

Author information:

Oksana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, 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/0000-0001-5018-0271; e-mail: kytikova@yandex.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

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; ORCID: 0000-0003-4130-8899; e-mail: karaman@inbox.ru

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitative Treatment, 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/0000-0002-2492-3198; e-mail: antonyukm@mail.ru

Tatiana A. Gvozdenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of RAS, Main Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Director of the 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/0000-0002-6413-9840; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

Поступила 17.02.2021
Принята к печати 18.03.2021

Received February 17, 2021
Accepted March 18, 2021