

УДК 616.248:612.112:547.295.96(612.092.4)

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-15-21

ВЛИЯНИЕ N-АЦИЛ-ЭТАНОЛАМИНА АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СИНТЕЗ ЦИТОКИНОВ И ОКСИЛИПИНОВ ЛЕЙКОЦИТАМИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Проблема поиска высокоэффективных способов лечения и контроля бронхиальной астмы (БА) остается актуальной задачей современной патофизиологии и фармакологии. Перспективными биомолекулами для регуляции иммунных процессов являются N-ацил-этанолamines арахидоновой кислоты (NAE 20:4), проявляющие иммунорегуляторные свойства. **Цель.** В условиях *in vitro* изучить влияние NAE 20:4 на способность иммунокомпетентных клеток лиц с БА синтезировать провоспалительные цитокины и оксипирины. **Материалы и методы.** Объектом исследования явилась цельная кровь 11 пациентов с БА легкой степени тяжести контролируемого течения и 10 здоровых добровольцев. Эксперимент *in vitro* проводили в стимулированной и нестимулированной липополисахаридом (LPS) крови в течение 6 часов. NAE 20:4 добавляли в концентрациях 1,0 мМ, 3,0 мМ и 10,0 мМ. Уровень цитокинов (TNF α , IL-8), тромбоксана B₂ (TXB₂) и лейкотриена B₄ (LTB₄) анализировали ELISA методом. **Результаты.** В крови лиц с БА до *in vitro* воздействия NAE 20:4 установлено повышение уровней TNF α , IL-8, TXB₂, LTB₄, что указывает на формирование системного хронического воспаления. Инкубация клеток крови без LPS не повлияла на изменение спектра исследуемых медиаторов, внесение NAE 20:4 в дозе 10 мМ снизило синтез TNF α , IL-8, LTB₄, TXB₂. *In vitro* стимуляция LPS клеток крови приводила к гиперпродукции цитокинов и оксипиринов. NAE 20:4 в дозе 1 мМ в стимулированной LPS крови не оказывал влияние на выработку сигнальных молекул, тогда как NAE 20:4 в концентрации 3 мМ снижал уровень TNF α , IL-8. NAE 20:4 в дозе 10,0 мМ ингибировал синтез цитокинов и LTB₄. Уровень TXB₂ под действием NAE 20:4 в дозе 10,0 мМ не изменился. **Заключение.** Полученные результаты исследования выявили дозозависимый противовоспалительный эффект NAE 20:4, характеризующийся в его способности влиять на синтез провоспалительных цитокинов и оксипиринов клетками иммунной системы лиц с БА в условиях *in vitro*. Дальнейшее изучение NAE 20:4 открывает новые перспективы в разработке таргетных способов коррекции иммунных процессов при БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, воспаление, этанолamines жирных кислот, цитокины, оксипирины.

INFLUENCE OF N-ACYL-ETHANOLAMINE OF ARACHIDONIC ACID ON THE SYNTHESIS OF CYTOKINES AND OXYLIPINS BY THE BLOOD LEUKOCYTES OF PATIENTS WITH ASTHMA UNDER *IN VITRO* CONDITIONS

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

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

SUMMARY. Introduction. The search for highly effective methods for the treatment and control of asthma remains an urgent task of modern pathophysiology and pharmacology. N-acyl-ethanolamines of arachidonic acid (NAE 20:4) are

Контактная информация

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, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: denisenko.imkvl@gmail.com

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

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

For citation:

Denisenko Yu.K., Bocharova N.V., Kovalenko I.S., Novgorodtseva T.P. Influence of N-acyl-ethanolamine of arachidonic acid on the synthesis of cytokines and oxylipins by the blood leukocytes of patients with asthma under in vitro conditions. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):15–21 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-15-21

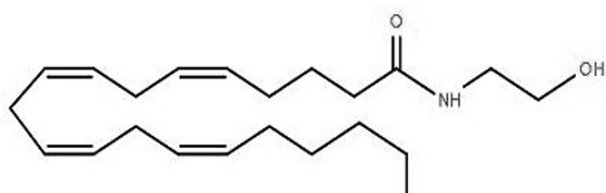
promising biomolecules for the regulation of the immune processes. **Aim.** To investigate the *in vitro* influence of NAE 20:4 on the immune cells' ability from patients with asthma to synthesize pro-inflammatory cytokines and oxylipins. **Materials and methods.** The objective of the study was the blood of 11 patients with mild controlled asthma and 10 healthy volunteers. The *in vitro* experiment was carried out in stimulated and not stimulated by lipopolysaccharide (LPS) blood for 6 hours. NAE 20:4 was added at 1.0 μM , 3.0 μM or 10.0 μM doses. The levels of cytokines (TNF α , IL-8), thromboxane B₂ (TXB₂) and leukotriene B₄ (LTB₄) were analyzed by the ELISA method. **Results.** We found an increase in TNF α , IL-8, TXB₂, LTB₄ in the blood of persons with asthma before *in vitro* NAE 20:4 exposure, which indicates systemic chronic inflammation. Incubation of blood cells without LPS did not affect the change in the spectrum of mediators studied. Whereas the treatment of NAE 20:4 at a 10 μM reduced the synthesis of TNF α , IL-8, LTB₄, TXB₂. *In vitro* blood cells stimulation by LPS led to hyperproduction of cytokines and oxylipins. NAE 20:4 at a dose of 1 μM in LPS-stimulated blood had no effect on the production of signaling molecules, while NAE 20:4 at a concentration of 3 μM reduced the level of TNF α , IL-8. NAE 20:4 at a dose of 10.0 μM inhibited the cytokines and LTB₄ synthesis. The level of TXB₂ under the influence of NAE 20:4 at 10.0 μM did not change. **Conclusion.** The results of the study revealed a dose-dependent anti-inflammatory effect of NAE 20:4, characterized by its ability to influence the synthesis of pro-inflammatory cytokines and oxylipins by the immune cells of individuals with asthma *in vitro*. Further study of NAE 20:4 opens up new prospects for the development of targeted methods for regulating immune processes in asthma.

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

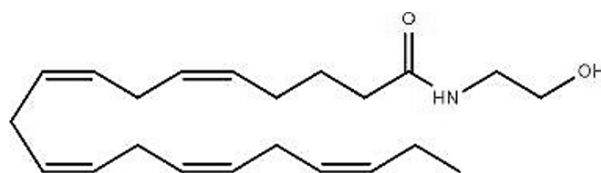
Бронхиальная астма (БА) является распространенным хроническим заболеванием органов дыхания, характеризующимся высокой гетерогенностью клинических форм, вариабельностью течения и сложными патофизиологическими механизмами [1]. За последние годы достигнут очевидный прогресс в терапии больных БА, в то же время данное заболевание по-прежнему остается причиной высокой инвалидизации пациентов и смертельных исходов [2]. Показано, что более чем у половины больных БА, получающих лечение, отсутствует контроль над заболеванием, и, следовательно, имеется высокий риск развития обострений [3]. В связи с чем существует высокая потребность в разработке новых терапевтических и профилактических способов лечения и контроля астмы с учетом современных достижений молекулярной медицины.

Поскольку хроническое системное воспаление остается ключевым механизмом развития и утяжеления БА [2, 4], то основной поиск методов профилактики и лечения БА должен быть сосредоточен на возможности регуляции иммунных реакций.

В последнее время большой интерес направлен на изучение противовоспалительных свойств особых липидных молекул – N-ацил-этанолamines (NAE от англ. N-acylethanolamine) полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). NAE принадлежат к семейству липидных сигнальных молекул, синтезирующихся в организме млекопитающих, в том числе и человека. Данные молекулы состоят из ацильной цепи, связанной с этаноламином через амидную связь, отличаются длиной и степенью ненасыщенности жирнокислотного остатка (рис. 1) [5].



Н-ацил-этаноламин арахидоновой кислоты
(NAE 20:4)



Н-ацил-этаноламин эйкозапентаеновой кислоты
(NAE 20:5)

Рис.1. Химическая формула NAE арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот. Источник: LIPIDMAPS <https://www.lipidmaps.org/databases/>

N-ацил-этанолamines являются продуктами ферментативных реакций соответствующих n-3 или n-6 ПНЖК. В частности NAE 20:4 синтезируется из мембранных фосфолипидов, содержащих арахидоновую кислоту (20:4n6), под действием N-ацил фосфатидилэтаноламин специфической фосфолипазы D (NAPE-PLD от англ. phosphatidylethanolaminespecific phospholipase-D) и N-ацилтрансферазы (NAT от англ. N-acyltransferase) [6]. В организме человека NAE, как сигнальная молекула, выполняет множество физиологических функций: регулируют иммунные реакции и

процессы воспаления; контролируют поведенческие процессы, включая тревогу, память; поддерживают энергетический баланс; регулируют рост и пролиферацию нервных и иммунных клеток; обладают антиаггрегационными свойствами [6–10]. Широкое разнообразие выполняемых функций NAE в организме обусловило исследование их регуляторных и фармакологических свойств при различного рода заболеваниях. В экспериментах *in vitro* были продемонстрированы противовоспалительные свойства N-ацил-этанолamines арахидоновой (NAE 20:4), эйкозапентаеновой

(NAE 20:5) и докозагексаеновой (NAE 22:6) кислот [7, 10, 11]. Показана способность NAE блокировать синтез воспалительного цитокина – фактора некроза опухоли α (TNF α) и оксипинов (тромбоксан B₂, лейкотриен B₄) [12]. Использование NAE 20:5 в исследованиях на стимулированных липополисахаридом перитонеальных макрофагах и адипоцитах выявило способность данного этаноламина подавлять образования интерлейкина 6 (IL-6), оксида азота (NO) и моноцитарного хемотоксического фактора – 1 (MCP-1) [7]. N-ациламины n-3 ПНЖК показали нейропротективную и противовоспалительную активности на экспериментальной модели очаговой ишемии у мышей [6, 8].

Как видно из представленных данных NAE ПНЖК являются многообещающими биорегуляторами иммунных процессов. В то же время отсутствуют исследования, показывающие ответную реакцию иммунных клеток лиц с БА на введение N-ацил-этанолamina арахидоновой кислоты.

Цель исследования – в условиях *in vitro* изучить влияние N-ацил-этанолamina арахидоновой кислоты на способность иммунокомпетентных клеток лиц с БА синтезировать провоспалительные цитокины и оксипины.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования *in vitro* эксперимента являлась цельная кровь 11 пациентов с БА легкой степени тяжести контролируемого течения и 10 здоровых добровольцев, поступавшая из клинического подразделения Владивостокского филиала ДНЦ ФПД. Забор крови у пациентов осуществлялся после подписания ими информированного согласия в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» (2013).

Заболевание диагностировалось на основании протокола Глобальной стратегии лечения и профилактики БА [1], данных анамнеза, объективного осмотра, пикфлоуметрии, спирометрии с выполнением бронхолитического теста (спирограф «Fukuda», Япония), лабораторного исследования. Критериями включения в исследование было отсутствие симптомов обострения БА в течение последних 2 месяцев. Критериями исключения являлись наличие профессиональных заболеваний бронхолегочной системы, сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) и их осложнений, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, острых патологических состояний и обострений хронических болезней.

Венозную кровь для исследования отбирали утром натощак в стерильные пробирки Vacuette с ЭДТА K2, 9 мл, у 11 пациентов с БА (8 женщин, 3 мужчин) в возрасте от 24 до 38 лет и 10 здоровых добровольцев в возрасте 21-45 лет. Далее в кровь в соотношении 1:5 добавляли среду RPMI 1640 (Среда RPMI 1640, без глутамина, с феноловым красным, без ХЕПЕС, Thermo Fisher Scientific). За 30 мин до инкубации и стимуляции липополисахаридом (LPS) вносили в исследуемых концентрациях (1,0; 3,0 и 10,0 μ M) N-ацил-этанолamin арахидоновой кислоты (NAE 20:4, Sigma-aldrich). Далее для стимуляции иммунного ответа в концентрации 10 мкг/мл в биоматериал добавляли липополисахарид (LPS серотип 0111:B4, Sigma-Aldrich) и инкубировали в термостате при 37°C в течение 6 часов. Другой сет пробирок без LPS, но с соответствующими дозами NAE 20:4 продолжали инкубировать при обозначенных выше условиях (рис. 2). После инкубации биоматериал центрифугировали при 2500 об/мин в течение 15 минут. Супернатант отбирали и замораживали для хранения при -80°C.

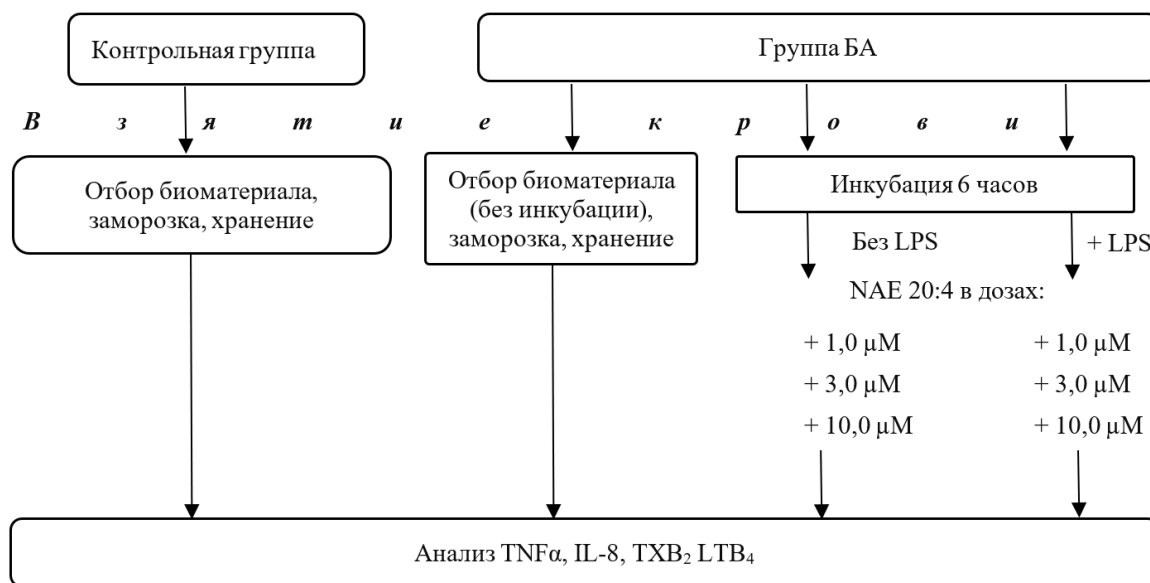


Рис.2. Дизайн эксперимента.

Анализ уровня TNF α , IL-8 определяли методом иммуноферментного анализа (наборы фирмы ООО Цитокин). Секрецию тромбоксана B₂ (TXB₂) и лейкотриена B₄ (LTB₄) анализировали ELISA методом (Amersham Biosciences UK, Biotrak EIA system). Элюирование оксилипинов из плазмы крови осуществляли твердофазной хроматографией (Solid Phase Extraction-SPE) с помощью SPE картриджей (C18, Sigma-Aldrich). Результаты выражали в пг/мл.

Статистический анализ полученных результатов оценивали с помощью программного продукта Statistica 10.0. После проверки выборки на нормальность распределения вычисляли следующие статистические параметры: средняя величина (M), ошибка средней (m), среднее квадратическое (стандартное) отклонение (σ), критерий значимости Стьюдента (t).

Результаты исследования

Анализ уровня исследуемых провоспалительных медиаторов у лиц с БА до *in vitro* воздействия этаноламином арахидоновой кислоты показал повышенные уровни TNF α , IL-8, LTB₄ и TXB₂ ($p < 0,001$ для всех параметров) по сравнению с группой здоровых пациентов (табл.). Выявлено двукратное повышение содержания TNF α и IL-8, на 34% повысилась концентрация LTB₄ и на 22% – TXB₂ в крови пациентов с БА. Следовательно, течение БА даже в легкой степени характеризуется интенсификацией образования провоспалительных медиаторов, что, в конечном итоге, является причиной развития системного хронического воспаления и утяжеления заболевания.

Таблица

Оценка показателей провоспалительных цитокинов и оксилипинов до и после воздействия NAE 20:4

Показатели	TNF α пг/мл	IL-8 пг/мл	LTB ₄ пг/мл	TXB ₂ пг/мл
Контрольная группа	2,31 $\pm$ 0,15	2,18 $\pm$ 0,09	12,07 $\pm$ 1,2	63,18 $\pm$ 1,1
Группа пациентов с БА				
До эксперимента / без инкубации	***4,75 $\pm$ 0,8	***4,01 $\pm$ 0,12	***18,3 $\pm$ 1,1	***81,4 $\pm$ 4,1
Инкубация 6 часов				
Без LPS	5,21 $\pm$ 0,9	3,21 $\pm$ 0,81	21,52 $\pm$ 2,4	79,51 $\pm$ 8,1
1 μ M NAE 20:4	4,18 $\pm$ 0,15	4,52 $\pm$ 0,02	20,21 $\pm$ 2,01	87,2 $\pm$ 7,4
3 μ M NAE 20:4	4,24 $\pm$ 0,29	+++2,66 $\pm$ 0,15	24,05 $\pm$ 1,97	72,4 $\pm$ 9,5
10 μ M NAE 20:4	+++2,47 $\pm$ 0,08	++2,11 $\pm$ 0,17	+16,54 $\pm$ 1,9	+69,5 $\pm$ 8,3
LPS	###14,10 $\pm$ 0,9	###9,14 $\pm$ 1,07	###36,85 $\pm$ 2,5	###168,25 $\pm$ 10,8
LPS+1 μ M NAE 20:4	13,38 $\pm$ 1,15	10,24 $\pm$ 0,92	30,21 $\pm$ 3,01	157,2 $\pm$ 7,4
LPS+3 μ M NAE 20:4	10,21 $\pm$ 0,19 [#]	7,54 $\pm$ 1,05 [#]	34,05 $\pm$ 1,8	172,4 $\pm$ 9,5
LPS+10 μ M NAE 20:4	9,13 $\pm$ 0,81 ^{###}	7,01 $\pm$ 0,51 ^{###}	20,21 $\pm$ 1,9 ^{###}	169,5 $\pm$ 8,3

Примечание: (*) – статистическая значимость различий относительно контрольной группы, (+) – статистическая значимость различий относительно результатов, полученных после инкубации крови пациентов с БА, но без LPS; (#) слева – статистическая значимость различий относительно результатов, полученных до (без) инкубации крови пациентов с БА; (#) справа – статистическая значимость различий относительно результатов, полученных после инкубации крови пациентов с БА с LPS. *(+)[#] – $p < 0,05$; **(+)^{##} – $p < 0,01$; ***(+)^{###} – $p < 0,001$.

Инкубация клеток крови без LPS в течение 6 часов не повлияла на изменение спектра исследуемых медиаторов (результаты сравнивались с показателями до инкубации), тогда как внесение NAE 20:4 в дозе 10 μ M значительным образом снизило синтез TNF α (в 2,1 раза, $p < 0,001$), IL-8 (в 1,5 раза, $p < 0,01$), LTB₄ (в 1,3 раза, $p < 0,05$), TXB₂ (1,14 раза, $p < 0,05$). N-ацил-этанолламин арахидоновой кислоты в дозах 1 μ M и 3 μ M не оказывал эффекта на выработку TNF α и оксилипинов. В то же время отмечалось достоверное снижение синтеза клетками иммунной системы IL-8 ($p < 0,05$) под воздействием NAE 20:4 в дозе 3 μ M. Как видно из получен-

ных данных, NAE 20:4 в дозе 10 μ M и частично в концентрации 3 μ M проявил ярко выраженный противовоспалительный эффект в нестимулированной LPS крови пациентов с БА.

Как и предполагалось, *in vitro* стимуляция иммунных клеток крови больных астмой LPS приводила к значительному увеличению выработки иммунными клетками цитокинов и оксилипинов, отвечающих за острую воспалительную реакцию. После нагрузочного теста LPS и инкубации в течение 6 часов уровень TNF α повысился в 3 раза ($p < 0,001$), IL-8 в 2,2 раза ($p < 0,001$), LTB₄ и TXB₂ в 2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с иден-

тичными параметрами до инкубации LPS.

Исследование *in vitro* влияния NAE 20:4 на образование провоспалительных медиаторов клетками белой крови, взятой у пациентов с БА и стимулированной LPS, показал дозозависимый противовоспалительный эффект данного этаноламина. Так, в самой низкой концентрации 1 μM NAE 20:4 практически не оказывал влияние на выработку сигнальных молекул. Наблюдалась незначительная тенденция к снижению уровня LTB_4 под действием этаноламина арахидоновой кислоты в дозе 1 μM . Воздействие NAE 20:4 в концентрации 3 μM способствовало достоверному снижению уровня исследуемых цитокинов: уровень $\text{TNF}\alpha$ снизился на 27% ($p < 0,01$), IL-8 на 17% ($p < 0,05$), тогда как данная доза этаноламина не повлияла на образование эйкозаноидов. Показано, что NAE 20:4 в дозе 10,0 μM оказал ингибирующий эффект на синтез клетками иммунной системы провоспалительных цитокинов и оксипинов. Под действием NAE 20:4 в дозе 10,0 μM концентрация $\text{TNF}\alpha$ снижалась на 35% ($p < 0,001$), IL-8 на 23% ($p < 0,01$), уровень LTB_4 продемонстрировал падение на 45% ($p < 0,001$). Уровень TXB_2 под действием N-ацил-этанолamina арахидоновой кислоты в количестве 10,0 μM не изменился по сравнению с данным параметром стимулированной LPS крови, но без добавления исследуемого этаноламина.

Полученные результаты исследования выявили ярко выраженный дозозависимый противовоспалительный эффект этаноламина арахидоновой кислоты, характеризующийся в его способности влиять на синтез провоспалительных цитокинов и оксипинов клетками иммунной системы в условиях *in vitro* как в стимулированной, так и в нестимулированной LPS крови.

Обсуждение результатов исследования

Конъюгаты жирных кислот с этаноламинами широко представлены в природе и выполняют множество функций – от регуляции поведения до контроля иммунных процессов [5]. Широкое разнообразие функций, выполняемых N-этанолaminaми жирных кислот, давно привлекает внимание исследователей. В нашем эксперименте *in vitro* были впервые продемонстрированы противовоспалительные дозозависимые эффекты этаноламина арахидоновой кислоты на клетках крови больных БА. Известно, что хроническое системное воспаление является ключевым патогенетическим механизмом развития, утяжеления БА и потери контроля над заболеванием [2]. Поиск новых таргетных спосо-

бов регуляции иммунных реакций при БА является наиболее актуальной проблемой современной патофизиологии и фармакологии. Нами показано, что NAE 20:4 в дозе 10,0 μM подавляет биосинтез провоспалительных цитокинов, таких как $\text{TNF}\alpha$ и IL-8 , и образование эйкозаноида LTB_4 . Только в нестимулированной LPS крови NAE 20:4 был способен снизить продукцию TXB_2 , тогда как после гиперактивации липополисахаридом иммунной системы этаноламин арахидоновой кислоты не изменял уровень TXB_2 . По-видимому, способность NAE 20:4 угнетать образование провоспалительных липидных медиаторов недостаточна при сверхвысокой продукции TXB_2 в условиях острого воспаления. Выявленную особенность необходимо учитывать при дальнейших исследованиях и разработке фармпрепаратов на основе этаноламинов. Возможно, NAE ПНЖК окажутся более эффективными при регуляции системного хронического воспаления, а не при острой воспалительной реакции. В исследованиях J.Meijerink et al. [10] показана способность NAE ПНЖК подавлять экспрессию мРНК циклооксигеназы 2 – основного фермента синтеза оксипинов из семейства тромбоксанов и простагландинов. Данным эффектом NAE можно объяснить тот факт, что N-этанолamin арахидоновой кислоты не повлиял на образование тромбоксана B_2 в стимулированной LPS крови. Способность NAE 20:4 ингибировать синтез $\text{TNF}\alpha$ и IL-8 обусловлена свойствами данного этаноламида угнетать экспрессию ядерного фактора транскрипции $\text{NF-}\kappa\text{B}$ через PPAR α [13].

Таким образом, полученные результаты исследования противовоспалительных свойств NAE 20:4 открывают новые перспективы в разработке таргетных способов коррекции иммунных процессов при БА. Необходимы дальнейшие исследования по установлению клеточно-молекулярного механизма действия N-ацил-этаноламинов жирных кислот при заболеваниях легких.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. URL: <https://ginasthma.org>
2. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma // Lancet. 2018. Vol.391, Iss.10122. P.783–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
3. Tsaouri S., Mavroudi A., Feketea G., Guibas G.V. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in allergic asthma in children // Front. Pediatr. 2017. Vol.5. Article number: 8. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00187>

4. Berdine G., Alexander R., Nugent K. Clinical entities, phenotypes, causation, and endotypes based on selected asthma publications // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2020. Vol.33, Iss.4. P.580–585. <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1793444>.
5. Patel D., Witt S.N. Ethanolamine and Phosphatidylethanolamine: Partners in Health and Disease // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. Vol.2017. Article number: 4829180. <https://doi.org/10.1155/2017/4829180>
6. Paton K.F., Shirazi R., Vyssotski M., Kivell B.M. N-docosahexaenoyl ethanolamine (synaptamide) has antinociceptive effects in male mice // *Eur. J. Pain.* 2020. Vol.24, Iss.10. P.1990–1998. <https://doi.org/10.1002/ejp.1641> 2020
7. Meijerink J., Plastin P., Vincken J.P., Poland M., Attya M., Balvers M., Gruppen H., Gabriele B., Witkamp R.F. The ethanolamide metabolite of DHA, docosahexaenoyl ethanolamine, shows immunomodulating effects in mouse peritoneal and RAW264.7 macrophages: evidence for a new link between fish oil and inflammation // *Br. J. Nutr.* 2011. Vol.105, Iss.12. P.1798–1807. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005635>
8. Shirazi R.S., Vyssotski M., Lagutin K., Thompson D., MacDonald Ch., Luscombe V., Glass M., Parker K., Gowing E.K., Williams D., Clarkson A.N. Neuroprotective activity of new Δ^3 -N-acyl ethanolamines in a focal ischemia stroke model // *Lipids.* 2021. Vol.57, Iss.1. P.1–15. <https://doi.org/10.1002/lipd.12326>
9. Ghanbari M.M., Loron A.G., Sayyah M. The ω -3 endocannabinoid docosahexaenoyl ethanolamide reduces seizure susceptibility in mice by activating cannabinoid type 1 receptors // *Brain Res. Bull.* Vol. 2021. Vol.170. P.74–80. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.02.011>
10. Meijerink J., Poland M., Balvers M.G., Plastina P., Lute C., Dwarkasing J., van Norren K., Witkamp R.F. Inhibition of COX-2-mediated eicosanoid production plays a major role in the anti-inflammatory effects of the endocannabinoid N-docosahexaenoyl ethanolamine (DHEA) in macrophages // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol.172(1):24–37. <https://doi.org/10.1111/bph.12747>
11. Kytikova O., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Denisenko Y., Gvozdenko T. Molecular Targets of Fatty Acid Ethanolamides in Asthma // *Medicina.* 2019. Vol.55, Iss.4. Article number: 87. <https://doi.org/10.3390/medicina55040087>
12. Караман Ю.К., Лобанова Е.Г. Эндоканнабиноиды и эйкозаноиды: биосинтез, механизмы их взаимосвязи, роль в иммунных процессах // *Медицинская иммунология.* 2013. Т.15, №2. С.119–130. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-2-119-130>
13. Augimeri G., Plastina P., Gionfriddo G., Rovito D., Giordano C., Fazio A., Barone I., Catalano S., Andò S., Bonofiglio D., Meijerink J., Witkamp R. N-Eicosapentaenoyl Dopamine, A Conjugate of Dopamine and Eicosapentaenoic Acid (EPA), Exerts Anti-inflammatory Properties in Mouse and Human Macrophages // *Nutrients.* 2019. Vol.11, Iss.9. Article number:2247 <https://doi.org/10.3390/nu11092247>

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Available at: <https://ginasthma.org>
2. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. *Lancet* 2018; 391(10122):783–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
3. Tsaouri S., Mavroudi A., Feketea G., Guibas G.V. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in allergic asthma in children. *Front. Pediatr.* 2017; 5:8. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00187>
4. Berdine G., Alexander R., Nugent K. Clinical entities, phenotypes, causation, and endotypes based on selected asthma publications. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)* 2020; 33(4):580–585. <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1793444>
5. Patel D., Witt S.N. Ethanolamine and Phosphatidylethanolamine: Partners in Health and Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017:4829180. <https://doi.org/10.1155/2017/4829180>
6. Paton K.F., Shirazi R., Vyssotski M., Kivell B.M. N-docosahexaenoyl ethanolamine (synaptamide) has antinociceptive effects in male mice. *Eur. J. Pain* 2020; 24(10):1990–1998. <https://doi.org/10.1002/ejp.1641> 2020
7. Meijerink J., Plastin P., Vincken J.P., Poland M., Attya M., Balvers M., Gruppen H., Gabriele B., Witkamp R.F. The ethanolamide metabolite of DHA, docosahexaenoyl ethanolamine, shows immunomodulating effects in mouse peritoneal and RAW264.7 macrophages: evidence for a new link between fish oil and inflammation. *Br. J. Nutr.* 2011; 105(12):1798–1807. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005635>
8. Shirazi R.S., Vyssotski M., Lagutin K., Thompson D., MacDonald Ch., Luscombe V., Glass M., Parker K., Gowing E.K., Williams D., Clarkson A.N. Neuroprotective activity of new Δ^3 -N-acyl ethanolamines in a focal ischemia stroke model. *Lipids* 2021; 57(1):1–15. <https://doi.org/10.1002/lipd.12326>
9. Ghanbari M.M., Loron A.G., Sayyah M. The ω -3 endocannabinoid docosahexaenoyl ethanolamide reduces seizure susceptibility in mice by activating cannabinoid type 1 receptors. *Brain Res. Bull.* 2021; 170:74–80. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.02.011>
10. Meijerink J., Poland M., Balvers M.G., Plastina P., Lute C., Dwarkasing J., van Norren K., Witkamp R.F. Inhibition of COX-2-mediated eicosanoid production plays a major role in the anti-inflammatory effects of the endocannabinoid N-docosahexaenoyl ethanolamine (DHEA) in macrophages. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 172(1):24–37. <https://doi.org/10.1111/bph.12747>

10.1111/bph.12747

11. Kytikova O., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Denisenko Y., Gvozdenko T. Molecular Targets of Fatty Acid Ethanolamides in Asthma. *Medicina* 2019; 55(4):87. <https://doi.org/10.3390/medicina55040087>

12. Karaman Yu.K., Lobanova E.G. [Endocannabinoids and eicosanoids: biosynthesis and interactions with immune response]. *Medical Immunology (Russia)* 2013; 15(2):119–130 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-2-119-130>

14. Augimeri G., Plastina P., Gionfriddo G., Rovito D., Giordano C., Fazio A., Barone I., Catalano S., Andò S., Bonofiglio D., Meijerink J., Witkamp R. N-Eicosapentaenoyl Dopamine, A Conjugate of Dopamine and Eicosapentaenoic Acid (EPA), Exerts Anti-inflammatory Properties in Mouse and Human Macrophages. *Nutrients* 2019; 11(9):2247. <https://doi.org/10.3390/nu11092247>

Информация об авторах:

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; <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>; e-mail: denisenko.imkvl@gmail.com

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

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

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

Author information:

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; <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>; e-mail: denisenko.imkvl@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

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

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

Поступила 21.02.2022
Принята к печати 17.03.2022

Received February 21, 2022
Accepted March 17, 2022