

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОДНЫХ АЛКИЛ-ГЛИЦЕРИНОВ В ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Татьяна Павловна НОВГОРОДЦЕВА¹, Оксана Юрьевна КЫТИКОВА¹,
Татьяна Александровна ГВОЗДЕНКО¹, Марина Владимировна АНТОНЮК^{1,2}

¹ Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г

² Дальневосточный федеральный университет
690091, г. Владивосток, ул. Суханова, 8

В профилактике и лечении бронхиальной астмы актуальны направления научных исследований, нацеленные на изучение механизмов развития и оптимизацию терапевтических подходов к трудно контролируемым фенотипам заболевания. Таким является фенотип бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением. Центральная функция в физиологии и патологии легких, как и в этиопатогенезе ожирения, отводится липидам, играющим важнейшую роль в поддержании энергетического баланса клетки и осуществлении внутриклеточной и межклеточной сигнализации. Детализация роли метаболитов алкил-глицериновой структуры в механизмах формирования фенотипа бронхиальной астмы в сочетании с ожирением представляет собой актуальное направление современных исследований. При анализе работ по данной проблеме выделена и обоснована стратегия терапии бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением, базирующаяся на общих механизмах метаболических и сигнальных нарушений при данных заболеваниях. В последние годы, в связи с открытием взаимосвязи нарушений в биосинтезе диацильных и алк(ен)ил-ацильных фосфолипидов с заболеваниями органов дыхания и ожирением, наблюдается возрастающий интерес к их изучению в качестве перспективных терапевтических мишеней. Введение противовоспалительных природных соединений, к которым относятся алкил-глицерины, содержащиеся в морских гидробионтах, позволит модифицировать внутриклеточные сигнальные пути, отвечающие за воспалительную активацию клеток при бронхиальной астме, ассоциированной с ожирением.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, воспаление, природные алкил-глицерины.

Бронхиальная астма (БА) является одним из широко распространенных заболеваний, имеющих тенденцию к неуклонно прогрессирующему увеличению числа больных; ВОЗ оценивает ее как «нарастающую проблему» [1]. В настоящее время БА страдает до 18 % населения разных стран мира [1]. Высокая распространенность данной патологии сопряжена с необходимостью разработки программ для снижения глобального бремени БА [41]. Несмотря на тенденцию последнего десятилетия к снижению числа обращений больных за неотложной помощью, частоты госпитализаций и показателей летальности,

контроль симптомов заболевания не достигается более чем у половины пациентов с БА [4]. Одной из причин отсутствия контроля БА, по данным результатов исследований, проведенных под эгидой международной инициативы респираторной группы (IpCRg – International primary Respiratory group), является наличие сопутствующей патологии, в частности ожирения [35]. В последнее десятилетие ожирение приобретает характер мировой пандемии, приковывая пристальное внимание научно-исследовательских коллективов и представляя собой одну из актуальных проблем мира [23].

Новгородцева Т.П. – д.б.н., проф., зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Кытикова О.Ю. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Гвозденко Т.А. – д.м.н., проф. РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, ORCID [0000-0002-6413-9840](https://orcid.org/0000-0002-6413-9840)

Антонюк М.В. – д.м.н., проф., зав. лабораторией восстановительного лечения; проф. школы биомедицины, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; тел/факс (423) 2788-201

В профилактике и лечении БА актуальными являются исследования, направленные на изучение механизмов развития и оптимизацию терапевтических подходов для трудно контролируемых фенотипов БА, к которым относится фенотип БА, ассоциированной с ожирением [20]. Несмотря на значительную вариабельность рассматриваемых и обоснованных в настоящее время механизмов патогенетического действия ожирения на течение БА, метаболические аспекты взаимосвязи данных заболеваний и возможности влияния на их патологический метаболический профиль нуждаются в дополнительном изучении и детализации [39]. Только согласованные междисциплинарные усилия могут привести к выяснению фундаментальных биохимических, патофизиологических и молекулярных основ данных заболеваний, демонстрируя научно-исследовательским коллективам путь для профилактики и эффективных терапевтических вмешательств.

Центральная функция в физиологии и патологии легких, как и в этиопатогенезе ожирения, отводится липидам и нарушениям липорегуляторных процессов [5, 44]. Липиды представляют собой большую и структурно разнообразную группу в составе биомолекул, играющую важнейшую роль в поддержании энергетического баланса клетки и осуществлении внутриклеточной и межклеточной сигнализации [31]. Липиды являются основным компонентом легочного сурфактанта, и перераспределение в нем молекулярных видов фосфолипидов (ФЛ) взаимосвязано с патогенезом бронхолегочной патологии, в частности БА, муковисцидоза и острого респираторного дистресс-синдрома [17]. Несомненно и всесторонне обоснована важная роль нарушений липидного метаболизма в патофизиологии ожирения [33]. Липидные медиаторы воспаления (эйкозаноиды и лейкотриены), которые являются метаболитами арахидоновой кислоты, входящей в состав ФЛ клеточных мембран, участвуют в развитии системного воспаления, которому отводится важная патофизиологическая роль как в формировании БА, так и в развитии ожирения [12].

Эйкозаноиды – конечные продукты ферментативного окисления полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), носителями которых являются ФЛ – обязательные структурные компоненты клеточных биомембран, задействованные в важнейших регуляторных механизмах клетки. ФЛ по структурным признакам подразделяются на диацильные, алкил-ацильные и алкенил-ацильные (плазмалогены) субклассы. Метаболизм липидов в организме, большинство из которых полифункционально, определяет особую актуальность изучения непосредственного участия индиви-

дуальных липидных классов в формировании ответа организма на развитие воспалительного процесса [42]. В значительной мере данный ответ определяется соотношением диацильных и алкил (алкенил)-ацильных субклассов ФЛ [3]. В связи с открытием взаимосвязи нарушений в биосинтезе диацильных и алкил (алкенил)-ацильных ФЛ с заболеваниями органов дыхания и ожирением в последние годы наблюдается неуклонно возрастающий интерес к их изучению в качестве возможных и перспективных терапевтических мишеней [3].

В исследовании В. Zemski и соавт. установлено, что бронхиальный эпителий человека значительно обогащен диацильными ФЛ и может быть источником эйкозаноидов, производство которых инициируется высвобождением арахидоновой кислоты из мембранных ФЛ кальций-зависимой цитозольной фосфолипазой А2 [46]. 15-липоксигеназа, которая вовлечена в патогенез БА, является ферментом, который также использует арахидоновую кислоту в качестве субстрата [36]. Инициация воспаления на ранних стадиях БА опосредована преимущественным участием окисленных производных арахидоновой кислоты, в то время как окисленные производные докозагексаеновой кислоты (ДГК), доминирующей во 2-м положении плазмалогенных форм, блокируют действие провоспалительных медиаторов арахидоновой кислоты [13]. В свою очередь, дефицит алк(ен)ил-ацильных ФЛ тесно ассоциирован с бронхолегочной патологией [9]. Таким образом, поддержание баланса диацильных и алк(ен)ил-ацильных ФЛ в организме человека в настоящее время может рассматриваться как важный фактор в профилактике и лечении БА, ассоциированной с ожирением.

Предшественниками в биосинтезе ФЛ выступают алкил-глицерины (АГ) – липиды с простой эфирной связью. Природные АГ являются биологически активными соединениями и широко представлены в различных организмах, являясь основным структурным элементом клеток их самых древних представителей – археобактерий [26]. Это обусловлено устойчивостью АГ в кислой и щелочной среде, а также к окислению кислородом. Большинство из природных липидов с простой эфирной связью в положении остатка глицерина sn-1 содержат алкильную (*O*-алкил-) и алкенильную (*O*-алк-1-енил-) связи [2]. Кроме того, большая часть полярных липидов с простой эфирной связью в положении остатка глицерина sn-2 имеют ПНЖК, в основном ДГК. Алкильные и алкенильные липиды обозначаются терминами «плазманильные» и «плазмелильные» липиды соответственно, 1-*O*-(1*Z*-алкенил)-2-ацил-

глицерофосфолипиды – как плазменил-ФЛ или плазмалогены [18, 27].

Липиды мембран чрезвычайно разнообразны по составу, который определяется видом организма и типом клетки. Несмотря на известную центральную роль липидов в патофизиологии легких, вопросы выявления уникального распределения ФЛ в клетках легких, участвующих в их защите, находятся в стадии активного изучения. Легкое человека состоит из 40 различных типов клеток, каждый из которых характеризуется разнообразием ФЛ, что обусловлено вариациями в полярной подгруппе (холин, этаноламин, серин, инозитол и глицерин) в положении глицеринового остатка sn-3 и многочисленными комбинациями жирных ацильных компонентов в положении sn-1 и sn-2 остатка глицерина. По данным С.А. Pickens и соавт., с ожирением тесно связан 51 вид липидов плазмы крови. Кроме того, авторами были идентифицированы несколько видов липидов, связанных с ожирением, которые отсутствовали в известных базах данных липидов [34]. Эти результаты дают новое представление о патофизиологии ожирения, открывая потенциальные пути для таргетного терапевтического воздействия.

Тщательная характеристика липидома больных с БА и ожирением может иметь решающее значение для понимания функции, развития и исхода данных заболеваний [46]. Актуальность изучения липидов с простой эфирной связью обусловлена изменением их содержания при патологии, в сравнении с уровнем липидов у здоровых лиц. По сравнению со сложноэфирными глицерофосфолипидами, липиды с простой эфирной связью менее распространены. Присутствие плазмалогенов в мембранах клеток тканей млекопитающих определяет свойства биомембран и специфичность мембранных рецепторов [19]. В дополнение к основной, структурной роли в клеточных биомембранах, плазмалогены участвуют в дифференцировке клеток и осуществлении внутриклеточной сигнализации соответственно в реализации физиологических и когнитивных функций организма [43]. Плазмалогены действуют как эндогенные антиоксиданты за счет наличия винильной связи в алкенильном радикале. В частности, имеются данные А. Broniec и соавт., позволяющие предположить, что плазмалогены могут защитить мембранные липиды от окисления синглетным кислородом [10]. Недавнее исследование этого же научного коллектива позволяет предположить, что антиоксидантное действие плазмалогенов реализуется как внутримолекулярно, так и межмолекулярно и не зависит от положения остатка глицерина sn-1 и sn-2 или конформации их мембран [11].

Плазмалогены составляют около 18 % от общего количества ФЛ в мембранах клеток, наиболее распространенными из них являются плазмалогены фосфатидилэтаноламинов (5–22 %) и фосфатидилхолинов (0,8–22 %). Тем не менее уровни этих плазмалогенов различаются среди различных клеток или тканей, составляя более 50 % в сердце и скелетных мышцах, почках, головном мозге и эритроцитах [28]. В исследовании Т. Rog и А. Koivuniemi установлено, что клеточные мембраны, состоящие преимущественно из плазмалогенов, имели меньшую толщину в молекулярно-динамическом моделировании, в частности, в сравнении с пальмитоил-олеил-фосфатидилхолином [38]. К плазмалогенным формам относят фактор активации тромбоцитов, который является универсальным сигнальным посредником, эндогенно образующимся в клетках млекопитающих и принимающим непосредственное участие в различных физиологических процессах человека. Он участвует в процессах активации тромбоцитов при БА, аллергии, ишемии и вовлечен во все провоспалительные и регуляторные реакции в организме млекопитающих. АГ обладают высокой метаболической активностью [14]. Липиды с простой эфирной связью оказывают иммуностимулирующее действие, реализуемое посредством активации макрофагов, проявляют антибактериальную и противогрибковую активность, антиангиогенный эффект, ингибируют рост опухолевых клеток [29].

Изменение уровня плазмалогенов наблюдается как при ожирении, так и БА. В исследовании Y. Yamazaki показано, что у больных с метаболическим синдромом наблюдалось снижение доли насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот в липидах сыворотки крови, содержание которых было положительно связано с концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности и плазмалогенов, но обратно – с уровнем триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой плотности [40]. В исследовании К.Н. Pietiläinen и соавт. обнаружено уменьшение содержания липидов с простой эфирной связью при ожирении [33]. Данной группой ученых продемонстрировано, что уровень плазмалогенов, содержащих арахидоновую кислоту в положении остатка глицерина sn-2, в мембранах адипоцитов близнецов с ожирением меньше, чем у метаболически здоровых близнецов. Наоборот, содержание плазмалогенов увеличивается у тренированных людей и лиц, придерживающихся диетического питания [24]. В то же время установлено, что уровень плазмалогенов повышается в печени крыс, получающих высокожировую диету [15], что, по мнению ряда исследователей,

может свидетельствовать об активации защитных механизмов, направленных на нивелирование проявлений окислительного стресса [8]. Содержание плазмалогенов также существенно снижается у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [37]. Недавние исследования J.E. Jang и соавт. показали защитную роль плазмалогенов в развитии данной патологии посредством взаимодействия с ядерными рецепторами, активируемыми пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs), которые играют важную роль в регуляции клеточной дифференцировки [21].

Дефицит плазмалогенов ассоциирован с бронхолегочной патологией (БА, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера), демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы (рассеянный склероз), геномной патологией (синдром Дауна) и расстройствами аутистического спектра [9]. Плазмалогены, главным образом плазменил-ФЛ, входящие в состав сурфактанта (около 3 %), защищают легкие от агрессивного воздействия активных форм кислорода [18, 19]. В исследовании К.М. Wynalda и соавт. продемонстрировано, что дефицит плазмалогенов опосредует токсическое действие атмосферного озона и курения на легкие [45].

С одной стороны, длинноцепочечные жирные кислоты могут поставлять материалы для биосинтеза плазмалогенов, с другой стороны, повышенные содержания насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот в плазме может быть связано со снижением функции пероксисом [40]. Именно дисфункцией пероксисом, в которых происходят начальные этапы биосинтеза данных ФЛ, может быть обусловлен дефицит в организме человека липидов с простой эфирной связью, в частности, плазмалогенов [7]. Нарушения функционирования пероксисом играют важную роль не только в этиопатогенезе пероксисомных болезней, но и в развитии ожирения [25], что может быть привлекательной терапевтической мишенью в терапии БА, ассоциированной с ожирением. Недавние исследования показали клинико-патологическую значимость взаимодействий между липидами и эндотелиальными клетками [30]. Плазмалогены, как и сфингомиелин, составляющий около 10 % ФЛ, играют важную роль в реакции эндотелиальных клеток на развитие воспалительного процесса, и их дисфункция является важным патофизиологическим механизмом развития различных заболеваний, в частности, бронхолегочной патологии. В исследовании F.S. Ahmed и соавт. показано, что высокий уровень сфингомиелина

указывает на более быстрое ежегодное прогрессирование легочной эмфиземы [6].

Таким образом, детализация роли метаболитов алкил-глицериновой структуры в механизмах формирования фенотипа БА в сочетании с ожирением является крайне актуальным направлением современных научных исследований. Учитывая общие механизмы метаболических и сигнальных нарушений при БА и ожирении, терапевтическая стратегия лечения больных с БА, сочетанной с ожирением, может быть направлена на модификацию внутриклеточных сигнальных путей, отвечающих за воспалительную активацию клеток.

Если применение ФЛ сопровождается выраженными терапевтическими эффектами при отсутствии побочных эффектов, то применение плазмалогенов практически не изучено [22]. В настоящее время существует ряд синтетических и полусинтетических препаратов в качестве предшественников плазмалогенов, имеющих в составе алкильный фрагмент в положении sn-1 и ДГК в положении sn-2 молекулы глицерина. Известны и природные алкил-глицерины, содержащиеся в морских гидробионтах, которые являются биологически активными соединениями. АГ найдены у многих морских организмов, но лишь жир печени хрящевых рыб (акулы, скаты) служит основным источником природных АГ. Однако не у всех видов акул, а только у глубоководных акул и видов, активно мигрирующих по глубине, АГ, наряду со скваленом, являются основными липидами печеночного жира. Морские моллюски, популярный продукт питания во многих странах, богаты плазменил-ФЛ. В настоящее время появились работы, в которых именно диета, в состав которой входят морепродукты, является наиболее приемлемым источником плазмалогенов для человека [13, 16]. В то же время биологически активные добавки, разрабатываемые при использовании внутренних органов гидробионтов, рекомендуются к применению только в качестве источников ПНЖК, без учета присутствия в них липидов с алкил-группой, что сужает известный спектр их биологического действия. Отмечается и отсутствие на рынке препаратов с высокоочищенными АГ. По данным E.V. Ermolenko и соавт., наиболее перспективным источником АГ являются липиды пищеварительной железы кальмара *Berryteuthis magister*, которая содержит наибольшее их количество, преимущественно химилового спирта (73,5 % от суммы АГ) [16]. Этими же авторами показано, что введение в диету экспериментальных крыс АГ и n-3 ПНЖК позволило увеличить содержание плазмалогенов и ДГК в липидах печени животных, что позволяет авторам рекомендовать использование данных липидов

в плазмалоген-замещающей терапии человека. Дополнительные исследования, направленные на изучение механизмов действия липидов из морских гидробионтов, содержащих 1-О-алкил-диацилглицерины или концентраты АГ, позволит существенно расширить область их терапевтического применения. Изменяя структуру мембран за счет увеличения количества плазмалогенов, можно изменить набор рецепторов на поверхности мембранных структур и модифицировать межклеточные взаимодействия при системном воспалении при БА и ожирении.

Более 80 % плазмалогенов из диеты всасываются в кишечнике, приводя к увеличению концентрации плазмалогенов в плазме крови. Так, при алиментарном поступлении 1-О-алкил-2,3-диацил-глицеринов и ФЛ с простой эфирной связью в пищеварительном тракте происходит их гидролиз и образование АГ и свободных жирных кислот. Далее, в печени АГ трансформируются в плазмалогены и с липопротеинами транспортируются в различные органы и ткани организма, в том числе в легкие. Применение АГ более чем в 20 раз повышает устойчивость клеток эндотелия бронхов человека к гипоксии [47]. Еще одним из механизмов влияния диетических АГ на основные медиаторы воспалительных процессов при ожирении и БА является изменение концентрации Ca^{2+} , участвующего в поддержании мембранного потенциала покоя гладкомышечных клеток. Повышение концентрации Ca^{2+} приводит к сокращению клетки, а уменьшение – к расслаблению гладкомышечной мускулатуры. В работе F. Pedrono и соавт. продемонстрировано, что диетические добавки АГ к культуре клеток блокируют поступление ионов Ca^{2+} , что важно в терапии БА [32]. Регулируя количество АГ и состав ПНЖК в диете, можно не только повысить уровень плазмалогенов и ингибировать поступление ионов Ca^{2+} в клетку, но и снизить уровень триглицеридов и холестерина в сыворотке крови больных.

Таким образом, детализация роли метаболитов алкил-глицериновой структуры в механизмах формирования фенотипа БА в сочетании с ожирением является актуальным направлением современных исследований. Стратегия терапии БА, ассоциированной с ожирением, может базироваться на общих механизмах метаболических и сигнальных нарушений при данных заболеваниях. В связи с открытием взаимосвязи нарушений в биосинтезе диацильных и алк(ен)ил-ацильных фосфолипидов с заболеваниями органов дыхания и ожирением наблюдается возрастающий интерес к их изучению в качестве перспективных терапевтических мишеней. Введение противовоспалительных природных соединений, к которым

относятся алкил-глицериновые эфиры, содержащиеся в морских гидробионтах, позволит модифицировать внутриклеточные сигнальные пути, отвечающие за воспалительную активацию клеток при БА, ассоциированной с ожирением. Дополнительные исследования в данном направлении позволят оптимизировать контроль ассоциированной с ожирением БА на этапе восстановительного лечения с использованием природных АГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / ред. А.С. Белевский. М.: Российское респираторное общество, 2015.
2. Данилова А.Л., Шульгина Л.В., Рыбченко А.А., Шабанов Г.А., Латышев Н.А., Касьянов С.П. Влияние природных 1-О-алкил-глицеринов на защитный статус организма у пожилых людей // Междунар. журн. прикл. и фундамент. исслед. 2016. (12). 1194–1198.
3. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Жукова Н.В., Лобанова Н.Г., Антонюк М.В. Метаболические превращения полиненасыщенных жирных кислот при хронических воспалительных заболеваниях органов дыхания // Междунар. журн. прикл. и фундамент. исслед. 2015. (11). 201–206.
4. Кытикова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2017. (64). 94–100.
5. Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Кнышова В.В., Жукова Н.В., Бивалькевич Н.В. Состав жирных кислот мембран эритроцитов у пациентов с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. (48). 33–38.
6. Ahmed F.S. Plasma sphingomyelin and longitudinal change in percent emphysema on CT. The MESA lung study // Biomarkers. 2014. 19. (3). 207–13.
7. Argyriou C., D'Agostino M.D., Braverman N. Peroxisome biogenesis disorders // Transl. Sci. Rare Dis. 2016. 1. (2). 111–144.
8. Barr J., Caballeria J., Martinez-Arranz I. Obesity-dependent metabolic signatures associated with nonalcoholic fatty liver disease progression // J. Proteome Res. 2012. 11. 2521–2532.
9. Braverman N.E., Moser A.B. Functions of plasmalogen lipids in health and disease // Biochim. Biophys. Acta. 2012. 1822. (9). 1442–52.
10. Broniec A., Klosinski R., Pawlak A. Interactions of plasmalogens and their diacyl analogs with singlet oxygen in selected model systems // Free Radic. Biol. Med. 2011. 50. 892–898.

11. Broniec A., Żądło A., Pawlak A. Interaction of plasmenylcholine with free radicals in selected model systems // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. 106. 368–378.
12. Dean J.M., Lodhi I.J. Structural and functional roles of ether lipids // *Protein Cell.* 2018. 9. (2). 196–206.
13. Denisenko Y.K., Lobanova E.G., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A., Nazarenko A.V. The role of arachidonic acid metabolites (endocannabinoids and eicosanoids) in the immune processes: A review // *Int. J. Chem. Biomed. Sci.* 2015. 1. (3). 70–78.
14. Dorninger F., Forss-Petter S., Berger J. From peroxisomal disorders to common neurodegenerative diseases – the role of ether phospholipids in the nervous system // *FEBS Lett.* 2017. 591. (18). 2761–2788.
15. Eisinger K., Krautbauer S., Hebel T. Lipidomic analysis of the liver from high-fat diet induced obese mice identifies changes in multiple lipid classes // *Exp. Mol. Pathol.* 2014. 97. 37–43.
16. Ermolenko E.V., Latyshev N.A., Sultanov R.M., Kasyanov S.P. Technological approach of 1-*O*-alkyl-*sn*-glycerols separation from *Berryteuthis magister* squid liver oil // *J. Food Sci. Technol.* 2016. 53. 1722–1726.
17. Grainge C.L., Davies D.E. Epithelial injury and repair in airways diseases // *Chest.* 2013. 144. 1906–1912.
18. Honsho M., Abe Y., Fujiki Y. Dysregulation of Plasmalogen Homeostasis Impairs Cholesterol Biosynthesis // *J. Biol. Chem.* 2015. 290. (48). 28822–28833.
19. Honsho M., Fujiki Y. Plasmalogen homeostasis – regulation of plasmalogen biosynthesis and its physiological consequence in mammals // *FEBS Lett.* 2017. 591. (18). 2720–2729.
20. Huang F., Del-Río-Navarro B.E., Torres-Alcántara S., Pérez-Ontiveros J.A., Ruiz-Bedolla E., Saucedo-Ramírez O.J., Villafañá S., Sánchez Muñoz F., Bravo G., Hong E. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity // *J. Asthma.* 2017. 54. (2). 153–161.
21. Jang J.E., Park H.-S., Yoo H.J. Protective role of endogenous plasmalogens against hepatic steatosis and steatohepatitis // *Hepatology.* 2017. 66. (2). 416–431.
22. Kullenberg D., Taylor L.A., Schneider M., Massing U. Health effects of dietary phospholipids // *Lipids Health Dis.* 2012. 11. 3.
23. Kyle T.K., Dhurandhar E.J., Allison D.B. Regarding obesity as a disease: Evolving policies and their implications // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2016. 45. (3). 511–520.
24. Lankinen M., Schwab U., Kolehmainen M. A healthy nordic diet alters the plasma lipidomic profile in adults with features of metabolic syndrome in a multicenter randomized dietary intervention // *J. Nutr.* 2016. 146. 662–672.
25. Li X., Baumgart E., Dong G.X., Morrell J.C., Jimenez-Sanchez G., Valle D. PEX11alpha is required for peroxisome proliferation in response to 4-phenylbutyrate but is dispensable for peroxisome proliferator-activated receptor alpha-mediated peroxisome proliferation // *Mol. Cell Biol.* 2002. 22. 8226–8240.
26. Magnusson C.D., Haraldsson G.G. Ether lipids // *Chem. Phys. Lipids.* 2011. 164. 315–340.
27. Mangold H., Paltauf F. Ether lipids: biochemical and biomedical aspects. N.Y.: Academic Press, 1983. 456.
28. Moser A.B., Steinberg S.J., Watkins P.A., Moser H.W., Ramaswamy K., Siegmund K.D., Lee D.R., Ely J.J., Ryder O.A., Hacia J.G. Human and great ape red blood cells differ in plasmalogen levels and composition // *Lipids Health Dis.* 2011. 10. 101.
29. Messias M.S.F., Mecatti G.C., Priolli D.G., Carvalho P.O. Plasmalogen lipids: functional mechanism and their involvement in gastrointestinal cancer // *Lipids Health Dis.* 2018. 17. 41.
30. Nakamura Y., Shimizu Y., Horibata Y., Tei R., Koike R., Masawa M., Watanabe T., Shiobara T., Arai R., Chibana K., Takemasa A., Sugimoto H., Ishii Y. Changes of plasmalogen phospholipid levels during differentiation of induced pluripotent stem cells 409B2 to endothelial phenotype cells // *Sci. Rep.* 2017. 7. 9377.
31. Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Antonnyuk M.V., Knysheva V.V., Zhukova N.V., Gvozdenko T.A. Modification of the fatty acid composition of the erythrocyte membrane in patients with chronic respiratory diseases // *Lipids Health Dis.* 2013. 12. 117.
32. Pedrono F., Khan N.A., Legrand A.B. Regulation of calcium signalling by 1-*O*-alkylglycerols in human Jurkat T lymphocytes // *Life Sci.* 2004. 74. 22. 2793–2801.
33. Pietiläinen K.H., Róg T., Seppänen-Laakso T. Association of lipidome remodeling in the adipocyte membrane with acquired obesity in humans // *PLoS Biol.* 2011. 9.
34. Pickens C.A., Vazquez A.I., Jones A.D., Fenton J.I. Obesity, adipokines, and C-peptide are associated with distinct plasma phospholipid profiles in adult males, an untargeted lipidomic approach // *Sci. Rep.* 2017. 7. 6335.
35. Pinnock H., Thomas M., Tsiligianni I., Lisspers K., Østrem A., Stållberg B., Yusuf O., Ryan D., Buffels J., Cals J.W., Chavannes N.H., Henrichsen S.H., Langhammer A., Latysheva E., Lionis C., Litt J., van der Molen T., Zwar N., Williams S. The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Research Needs Statement 2010 // *Prim. Care Respir. J.* 2010. 19. (1). 1–20.
36. Profita M., Sala A., Riccobono L., Paternò A., Mirabella A., Bonanno A., Guerrera D., Pace E., Bonsignore G., Bousquet J. 15-Lipoxygenase expression and 15(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid release and reincorporation in induced sputum of asthmatic subjects // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. 105. 711–716.

37. Puri P., Wiest M.M., Cheung O. The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. 2009. 50. 1827–1838.
38. Rog T., Koivuniemi A. The biophysical properties of ethanolamine plasmalogens revealed by atomistic molecular dynamics simulations // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. 1858. 97–103.
39. Santamaria F., Montella S., Greco L., Valerio G., Franzese A., Maniscalco M., Fiorentino G., Peroni D., Pietrobelli A., De Stefano S., Sperli F., Boner A.L. Obesity duration is associated to pulmonary function impairment in obese subjects // *Obesity*. 2011. 8. 1623–8.
40. Yamazaki Y. The proportion of nervonic acid in serum lipids is associated with serum plasmalogen levels and metabolic syndrome // *J. Oleo Sci.* 2014. 63. 527–537.
41. Van Schayck O.C. Global strategies for reducing the burden from asthma // *Prim. Care Respir. J.* 2013. 22. (2). 239–243.
42. Van Diepen J.A., Berbee J.F., Havekes L.M., Rensen P.C. Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2013. 228. 306–315.
43. Wallner S., Schmitz G. Plasmalogens the neglected regulatory and scavenging lipid species // *Chem. Phys. Lipids*. 2011. 164. 573–589.
44. Wang M., Wang C., Han R.H., Han X. Novel advances in shotgun lipidomics for biology and medicine // *Prog. Lipid Res.* 2016. 61. 83–108.
45. Wynalda K.M., Murphy R.C. Low concentration ozone reacts with plasmalogen glycerophosphoethanolamine lipids in lung surfactant // *Chem. Res. Toxicol.* 2010. 23. (1). 108–117.
46. Zemski Berry K.A., Murphy R.C., Kosmider B., Mason R.J. Lipidomic characterization and localization of phospholipids in the human lung // *J. Lipid Res.* 2017. 58. (5). 926–933.
47. Zoeller R.A., Grazia T.J., LaCamera P., Park J., Gaposchkin D.P., Farber, H.W. Increasing plasmalogen levels protects human endothelial cells during hypoxia // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. 283. 671–679.

PROSPECTS FOR THE USE OF NATURAL ALKYL-GLYCEROLS IN TARGETED THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA ASSOCIATED WITH OBESITY (REVIEW)

**Tat'yana Pavlovna NOVGORODTSEVA¹, Oksana Yur'yevna KYTIKOVA¹,
Tat'yana Aleksandrovna GVOZDENKO¹, Marina Vladimirovna ANTONYUK^{1,2}**

¹ *Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration –
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment
690105, Vladivostok, Russkaya str., 73-g*

² *Far Eastern Federal University
690091, Vladivostok, Sukhanov str., 8*

There are relevant areas of research aimed at studying the mechanisms of development and optimization of therapeutic approaches to hard controllable phenotypes of bronchial asthma in the disease prevention and treatment. This is the phenotype of bronchial asthma associated with obesity. The central function in the lungs physiology and pathology as well as in the obesity etiopathogenesis is assigned to lipids, which play a crucial role in maintaining the cell energy balance and the implementation of intracellular and intercellular signalization. Detailization of the role of alkyl-glycerols structure metabolites in the mechanisms of formation of the bronchial asthma phenotype in combination with obesity is an important area of modern research. In the analysis of modern studies on this problem, the strategy of treatment of bronchial asthma associated with obesity based on the General mechanisms of metabolic and signal disorders in these diseases was identified and justified. In recent years, due to the discovery of the relationship of disorders in the biosynthesis of diacyl and alk(en)yl acyl phospholipids with respiratory diseases and obesity, there is a growing interest in their study as promising therapeutic targets. The introduction of anti-inflammatory natural compounds, which include alkyl-glycerols contained in marine hydrobionts, will modify the intracellular signaling pathways responsible for inflammatory cell activation in bronchial asthma associated with obesity.

Key words: bronchial asthma, obesity, inflammation, natural alkyl glycerols.

*Novgorodtseva T.P. – doctor of biological sciences, professor, chief researcher of the laboratory
of biomedical researches, deputy director for science*

Kytikova O. Yu. – candidate of medical sciences, researcher of laboratory of rehabilitative treatment

*Gvozdenko T.A. – doctor of medical sciences, professor of RAS, chief researcher of the laboratory
of rehabilitative treatment*

Antonyuk M.V. – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of rehabilitative treatment