

©Коллектив авторов

ЭПОКСИДЫ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

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

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания —
Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения,
690105, Владивосток, ул. Русская, 73-г; *эл. почта: kytikova@yandex.ru

Установление патофизиологических механизмов регуляции процессов воспаления является актуальной проблемой, решение которой позволит уменьшить риск развития большинства социально-значимых заболеваний. Метаболиты полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) являются ключевыми сигнальными молекулами, контролирующими интенсивность и разрешение воспаления. Открытия последних лет показали, что эпоксиды ПНЖК, образующиеся под действием цитохрома P450 (CYP), обладают противовоспалительными и проразрешающими свойствами. Также показано, что противовоспалительные эффекты ω -3 ПНЖК опосредованы их превращением в эндоканнабиноидные эпоксиды. Механизм противовоспалительного действия эпоксидов ПНЖК направлен на подавление экспрессии транскрипционных ядерных факторов, воспалительных цитокинов, модуляцию экспрессии ионных каналов транзитного рецепторного потенциала и каннабиноидных рецепторов. Изучение роли эпоксидов ПНЖК в регуляции воспаления и фармакологическое моделирование активности CYP являются многообещающим направлением в разработке новых стратегий лечения воспалительных заболеваний. В настоящем обзоре систематизированы современные литературные данные о метаболизме ПНЖК, эндоканнабиноидов и их эпоксидов, а также ключевых ферментах, участвующих в данных реакциях. Обсуждается роль эпоксидов ПНЖК в регуляции воспаления и перспективы фармакологического влияния на их биосинтез для минимизации воспаления при различных заболеваниях.

Ключевые слова: эпоксиды жирных кислот; эндоканнабиноиды; эпоксигидролазы; воспаление

DOI: 10.18097/PBMC20226803177

Принятые сокращения: CYP/CYPs – цитохром/цитохромы P-450, cytochrome/cytochromes P450; 17-HDHA – 17(S)-гидроксидокозагексаеновая кислота, 17(S)-hydroxy docosahexaenoic acid; 2-AG – 2-арахидоноилглицерол, 2-arachidonoylglycerol; ARA – арахидоновая кислота, arachidonic acid; COX – циклооксигеназа, cyclooxygenase; DHA – докозагексаеновая кислота, docosahexaenoic acid; DHEA – этаноламид докозагексаеновой кислоты, docosahexaenoyl ethanolamide; DHETs или DiHETEs – дигидроксиэйкозатриеновые кислоты, dihydroxyeicosatrienoic acids; DHFAs – дигидроксижирные кислоты, dihydroxy fatty acids; DiHDPA – дигидроксидокозапентаеновая кислота, dihydroxy docosapentaenoic acid; ECS – эндоканнабиноидная система, endocannabinoid system; EDP – эпоксидокозапентаеновая кислота, epoxydocosapentaenoic acids; EDP или EpDPE – эпоксидокозапентаеновая кислота, epoxydocosapentaenoic acid; EDP-EA – этаноламид эпоксидокозапентаеновой кислоты, epoxydocosapentaenoic acid-ethanolamide; EEQ – эпоксиэйкозатетраеновая кислота, epoxyeicosatetraenoic acid; EEQ-EA – этаноламид эпоксиэйкозатетраеновой кислоты, epoxyeicosatetraenoic acid-ethanolamide; EETs – эпоксиэйкозатриеновые кислоты, epoxyeicosatrienoic acids; EH – эпоксигидролаза, epoxide hydrolase; EPA – эйкозапентаеновая кислота, eicosapentaenoic acid; EPEA – этаноламид эйкозапентаеновой кислоты, eicosapentaenoyl ethanolamide; EpFAs – эпоксидные жирные кислоты, epoxy fatty acids; EpOME – эпоксиоктадеценаовая кислота, epoxyoctadecenoic acid; FAAH – амидгидролаза жирных кислот, fatty acid amide hydrolase; FADS – десатуразы жирных кислот, fatty acid desaturase; FADS1 – дельта 5-десатураза, fatty acid desaturase 1; FADS2 – дельта 6-десатураза, fatty acid desaturase 2; GPCR – рецепторы, связанные с G-белком, G protein-coupled receptor; HDHA – гидроксидокозагексаеновая кислота, hydroxydocosahexaenoic acid; HDoHE – гидроксидокозагексаноидные кислоты, hydroxy-docosahexaenoic acids; HEPE – гидроксидокозапентаеновая кислота, hydroxyeicosapentaenoic acid; HODE – гидроксидокозагексаеновая кислота, hydroxy-octadecadienoic acid; HPETEs – гидропероксиэйкозатетраеновые кислоты, hydroperoxyeicosatetraenoic acids; LA – линолевая кислота, linoleic acid; LOX – липоксигеназа, lipoxygenase; LTs – лейкотриены, leukotrienes; LXs – липоксин, lipoxins; MaR – марезины, maresins; mEH – микросомальная эпоксидгидролаза microsomal epoxide hydrolase; N-AEA – N-арахидоноилэтаноламин, N-arachidonylethanolamide; NAPE-PLD – N-ацилфосфатидилэтаноламин-специфическая фосфолипаза D, phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D; NAT – N-ацилтрансфераза, N-acyl transferase; NF- κ B – ядерный фактор транскрипции; PD – протектины, protectins; PE – пальмитоилэтаноламин, palmitoylethanolamide; PGs – простагландины; PPAR – ядерный рецептор, активируемый пролифератором пероксисом; PPARs – изоформы PPAR; Rv – резольвины, resolvins; sEH – растворимая эпоксидгидролаза, soluble epoxide hydrolase; SPM – проразрешающие липидные медиаторы, specialized pro-resolving mediators; TRP – транзитный рецепторный потенциал, transient receptor potential; АФК – активные формы кислорода; ЖК – жирные кислоты; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время стало очевидным, что многие болезни, такие как метаболический синдром, сердечно-сосудистые, нейродегенеративные заболевания, хронические заболевания органов дыхания, ассоциированы с хроническим воспалением. Основным патогенетическим механизмом, лежащим в основе развития хронического воспаления, является нарушение регуляции разрешения воспаления, немаловажную роль в котором играют метаболиты полиненасыщенных жирных кислот. Метаболизм омега-3 (ω -3) и омега-6 (ω -6) ПНЖК осуществляется при участии COX, LOX и CYP с образованием провоспалительных и противовоспалительных липидных медиаторов [1, 2]. Нарушение регуляции данных путей приводит к развитию воспалительных заболеваний [3], поэтому современные научные исследования направлены на изучение механизмов противовоспалительного действия липидных медиаторов и разработку эффективных стратегий контроля процессов воспаления [4].

В отличие от роли CYP, участие COX и LOX в метаболизме ПНЖК и воспалении достаточно хорошо изучено [1, 2, 5]. В последние годы стало известно, что ПНЖК окисляются CYP до EpFAs — мощных липидных медиаторов, участвующих в разрешении воспаления [6]. Наиболее изученными EpFAs являются EETs, которые действуют как сигнальные молекулы, оказывая противовоспалительное, антигипертензивное, антифиброзное, обезболивающее и антиапоптотическое действие [7-11]. Модулирование уровней EETs и их метаболитов, в частности DiHETEs, снижает активность воспалительной реакции [12]. Другая EpFA — EDP или EpDPE — оказывает ингибирующий эффект на ангиогенез, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, рост и метастазирование клеточных линий рака молочной железы и простаты человека [6, 13, 14]. Некоторые EpDPs (16,17-EpDPE и 19,20-EpDPE) более эффективны, чем EETs в подавлении воспаления. Накапливается всё больше научных данных, о том, что диеты, обогащённые ω -3 ПНЖК, обеспечивают защиту организма от сосудистого воспаления [15], нейровоспаления [16] и развития гипертонии [17, 18]. Ряд исследований подтверждает, что полезные функции ω -3 ПНЖК в значительной мере обусловлены их преобразованием в EpFAs [7, 19, 20].

Противовоспалительные механизмы действия ω -3 ПНЖК также опосредованы их превращением в ω -3 эндоканнабиноидные эпоксиды [21]. Данные эпоксиды являются производными эйкозапентаеновой (EPA 20:5 ω 3) и докозагексаеновой (DHA 22:6 ω 3) ПНЖК, образующими EEQ-EA и EDP-EA [22-24]. Эти метаболиты образуются путём прямого эпосигенирования DHEA и EPEA [23]. Окисленные производные EPEA и DHEA обладают противовоспалительным и антипролиферативным потенциалом [25]. Эндоканнабиноидные эпоксиды играют решающую роль во время развития воспаления *in vivo* [24]. Таким образом, очевидно, что ряд терапевтически полезных функций ПНЖК,

включая их противовоспалительный потенциал, обусловлен их превращением в EpFA.

Противовоспалительное и анальгезирующее действие EpFA обусловлено их модулирующим влиянием на ионные каналы TRP и GPCR [19]. Эндоканнабиноидные эпоксиды проявляют свои противовоспалительные эффекты посредством взаимодействия с эндоканнабиноидными рецепторами и TRPV1 [23]. Дальнейшее изучение рецепторов EpFA также может быть перспективной терапевтической стратегией при воспалительных заболеваниях [20].

Необходимо отметить, что наряду с образованием EpFAs с участием CYP образуются и другие оксипирины, которые под действием EH [26, 27] превращаются в провоспалительные вицинальные диолы или DHFAs и противовоспалительные DHETs [7, 8, 28]. Различают растворимую (sEH) и микросомальную (mEH) эпоксигидролазы. В настоящее время методов модуляции активности EHs, одобренных FDA, не существует [4, 13, 27, 29].

В настоящем обзоре систематизированы современные литературные данные о метаболизме EpFAs, ферментах, регулирующих этот процесс, обсуждается роль и механизм их действия в модуляции воспаления.

В базе данных PubMed был проведён поиск информации за последние три года по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: “эпоксиды жирных кислот, эндоканнабиноиды, эпоксигидролазы, воспаление”.

1. ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ МЕТАБОЛИЗМ

Жирные кислоты (ЖК) являются основными компонентами большинства липидов (глицерофосфолипиды, триацилглицериды, стеролы липидов и т.д.) и выполняют множество физиологических функций в организме. Они являются предшественниками биологически активных веществ (эйкозаноиды, докозаноиды, проразрешающие липидные медиаторы, EpFAs), являются энергетическим резервом. ЖК редко встречаются в организме в свободной форме и обычно этерифицируются в более крупные макромолекулы липидов. ЖК делят на насыщенные, мононенасыщенные и ПНЖК.

Организм млекопитающих не способен синтезировать α -линоленовую (18:3 ω 3) и линолевую (18:2 ω 6) кислоты, в связи с чем их называют незаменимыми, и крайне важно поступление этих ПНЖК с пищей. Многие липидологи склонны называть незаменимыми арахидоновую (20:4 ω 6) и эйкозапентаеновую (20:5 ω 3) кислоты, несмотря на наличие всех необходимых ферментных систем в организме для их синтеза. Образование ПНЖК с 20 и 22 атомами углерода происходит с помощью ферментов десатураз (FADS1 или FADS2) и элонгаз (ELOVL2 и ELOVL5) (рис. 1).

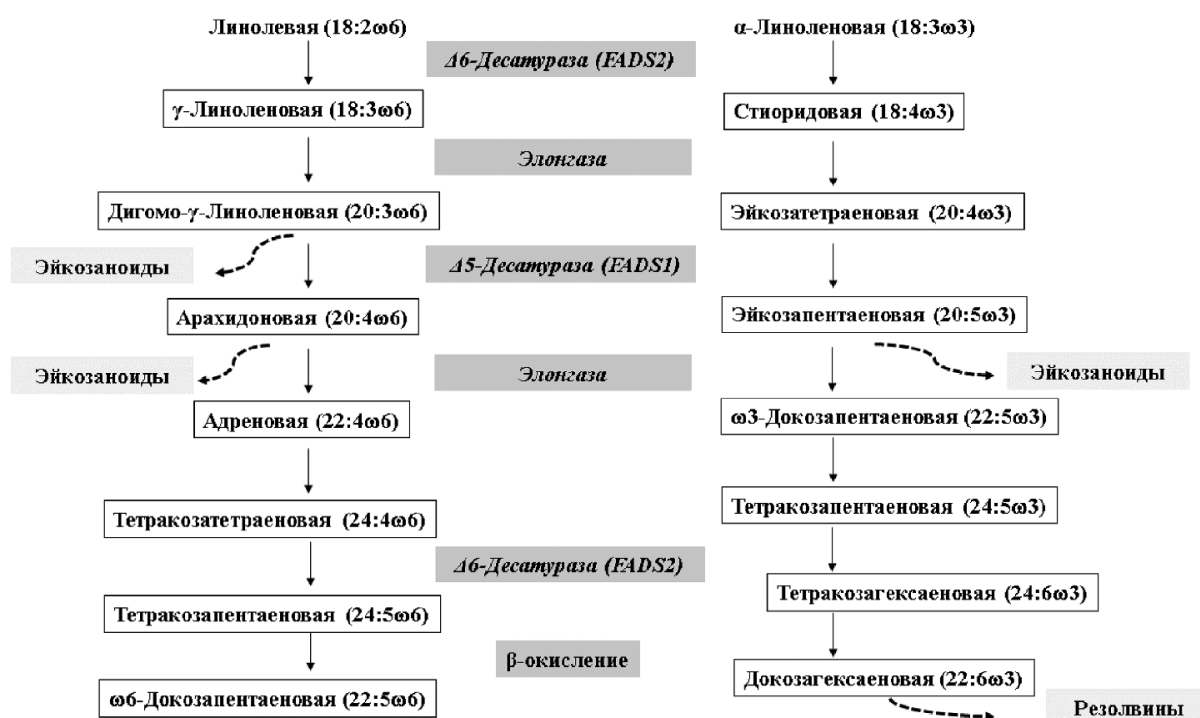
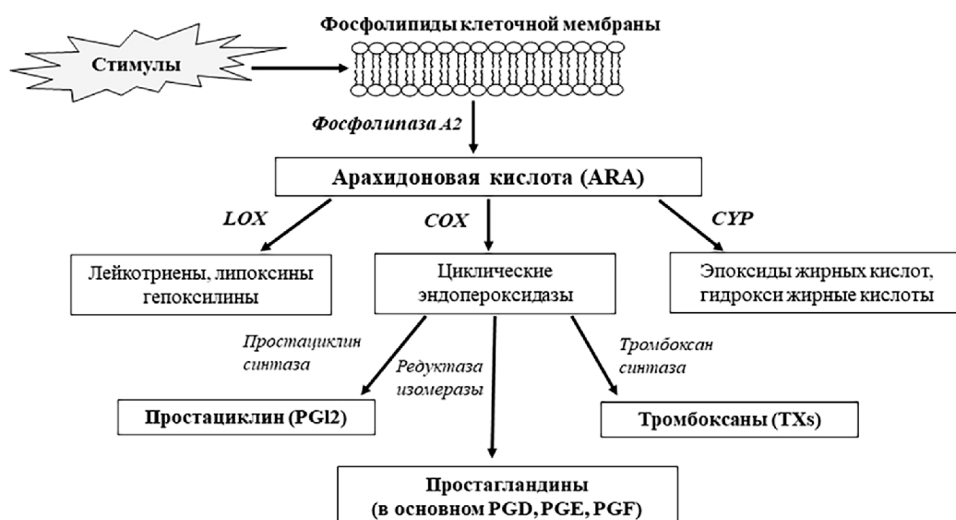
Рисунок 1. Схема биосинтеза полиненасыщенных жирных кислот ω -6 и ω -3 семейств.

Рисунок 2. Схема метаболического пути ПНЖК на примере арахидоновой кислоты.

Синтезированные ПНЖК этерифицируются в макромолекулы липидов и далее по требованию организма (чаще всего это провоспалительный стимул) под действием фосфолипазы A_2 высвобождаются с образованием свободных ЖК, которые окисляются при участии COX, LOX или CYP и метаболизируются в окисленные производные, обладающие разнообразными свойствами и механизмами действий [1, 2, 5, 30-35] (рис. 2).

2. ЛИПОКСИГЕНАЗЫ И LOX-МЕТАБОЛИТЫ

LOX представляют собой семейство негемовых железосодержащих диоксигеназ, катализирующих стереоспецифическое присоединение кислорода

к липидам, содержащим (1Z,4Z)-пентадиеновую группу, образуя гидроперекиси липидов. У человека различают 6 LOX: 5-LOX, 12S-LOX, 12R-LOX, 15-LOX-1, 15-LOX-2, eLOX3. 5-LOX и 15-LOX-1 обладают активностью лейкотриенсинтазы A_4 , которая превращает гидроперекиси в эпоксиды. Более того, человеческая 12S-LOX обладает активностью липоксинсинтазы, превращающей лейкотриен A_4 в липоксины A и B [33].

LOX из арахидоновой кислоты продуцируют биологически активные метаболиты, такие как HPETEs, HETEs, LTs и LXs. В промежуточных реакциях метаболизма EPA (20:5 ω 3) и DHA (22:6 ω 3) LOX производят большинство SPM, таких как MaR, резольвины E и D. Проразрешающие липидные

медиаторы являются производными ω -6 ПНЖК и ω -3 ПНЖК [3, 36], обладающими функциями разрешения воспаления. К проразрешающим липидным медиаторам относятся MaR, Rv, LX и PD [37, 38].

ARA (20:4 ω 6), EPA (20:5 ω 3) и DHA (22:6 ω 3) метаболизируются 5-LOX в 5-гидропероксиэйкозапентаеновую кислоту (5-HpEPE), 17S-гидроперокси-4Z,7Z,10Z,13Z,15E,19Z-докозагексаеновую кислоту (17(S)HPDHA) и LTA4 соответственно. При участии 12-LOX из EPA (20:5 ω 3) образуется 12-HEPE [2]. Процесс метаболизма ARA (20:4 ω 6) в HETE и лейкотриен B₄ (LTB₄) известен как второй путь образования эйкозаноидов. 12-LOX метаболизирует ARA в 12-HETE, 15-LOX — в 15-HETE [2]. Метаболитами линолевой кислоты (18:2 ω 6) являются HODE и EpOME [2].

При участии LOX из DHA (22:6 ω 3) образуются метаболиты докозаноидов — HDoHE, которые являются промежуточными продуктами в биосинтезе SPM [2]. Так, при участии 5-LOX образуются 4-HDoHE и 7-HDoHE, при участии 12-LOX образуется 14-HDoHE, которая метаболизируется с образованием MaR 1 и 2, 15-LOX вовлечена в синтез 17-HDoHE, которая преобразуется в Rv серии D (Rv D).

3. ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ И СОХ-МЕТАБОЛИТЫ

СОХ, также называемые простагландин-эндопероксид синтазами и простагландин-G/H-синтазами, являются гемсодержащими ферментами, обладающими как оксигеназной, так и пероксидазной активностями. У человека есть два гена СОХ: *PTGS1* и *PTGS2*, которые кодируют СОХ-1 и СОХ-2 соответственно. Традиционно считалось, что СОХ-1 — это конституционный фермент, тогда как СОХ-2 — индуцибельный (экспрессируется в ответ на воспалительные сигналы). Однако результаты нескольких исследований предполагают конститутивную экспрессию СОХ-2 в головном мозге, лёгких, кишечнике, тимусе, почках и кровеносных сосудах [33].

СОХ участвуют в образовании тромбоксанов (TxA₂, TxB₂) и простагландинов (PGE₁, PGA₁,

PGD₂, PGD₃, PGE₂, PGF₂ α , PGJ₂) [2, 30, 31]. Известно, что образование данных метаболитов из ARA (20:4 ω 6) является первым путём производства эйкозаноидов [5] (рис. 2, табл. 1). Синтезированные из арахидоновой кислоты под действием СОХ эйкозаноиды обладают провоспалительными, вазоконстрикторными, тромботическими свойствами, тогда как из эйкозапентаеновой и докозапентаеновой кислот образуются проразрешающие и противовоспалительные оксипирины.

Хорошо известно, что аспирин (ацетилсалициловая кислота) является ингибитором СОХ, механизм действия которого включает ацетилирование остатка серина (Ser530 в СОХ-2) в активном сайте. Ацетилирование СОХ-1 ведёт к полному ингибированию фермента, тогда как ацетилирование СОХ-2 способствует реакции липоксигеназного типа и образованию 15R-HETE [33].

4. ЦИТОХРОМЫ P450 И СYP-МЕТАБОЛИТЫ

CYPs представляют собой суперсемейство гемсодержащих монооксигеназ, широко распространённых во многих живых организмах. У человека существует 57 функциональных генов CYPs, и их продукты на основе аминокислотной последовательности делятся на 18 семейств и 41 подсемейство. CYPs широко распространены в тканях человека с особенно высокой экспрессией в печени, головном мозге, почках и лёгких. Внутриклеточно CYPs обычно ассоциированы с мембранами эндоплазматического ретикулума и митохондрий. Основные CYPs млекопитающих включают CYP2C8, CYP2C9 и CYP2J2.

CYPs катализируют широкий спектр реакций, но наиболее общие включают С-гидроксилирование, окисление гетероатома, деалкилирование гетероатома, эпоксилирование и миграцию групп. Многие реакции CYPs зависят от их способности катализировать расщепление диоксида и включать один из атомов кислорода в субстрат, а другой в воду.

CYPs участвуют в метаболизме широкого спектра липидов, включая ПНЖК и стеролы (табл. 2) [1, 20].

Таблица 1. Субстраты для LOX и СОХ и продукты их метаболизма

Субстрат	Продукты метаболизма	Ссылка
Продукты метаболизма LOX реакций		
ARA (20:4 ω 6)	5-HPEPE, 5-HETE, 8-HETE, 9-HETE, 11-HETE, 12-HETE, 15-HETE, 20-HETE, LTB ₄ , 5-oxoETE, 12-oxoETE, 15-oxoETE,	[2, 32]
γ -линоленовая (18:3 ω 6)	13(S)-HOTrE	[2]
линолевая кислота (18:2 ω 6)	9-HODE, 13-HODE, 9-OxoODE, 13-OxoODE	[2]
дигомо- γ -линоленовая (20:3 ω 6)	8(S)HETrE	[2]
α -линоленовая (18:3 ω 3)	9(S)HOTrE, 13(S)HOTrE, 9-OxoOTrE,	[2]
EPA (20:5 ω 3)	5S,6-epoxy-18R-HEPE, RvE1, RvE3, 5S,6-epoxy-18S-HEPE, 18S-RvE1	[2, 34]
DHA (22:6 ω 3)	MaR1, MaR2, RvD1-6, AT-Resolvins	[2, 34]
Продукты метаболизма СОХ реакций		
ARA (20:4 ω 6)	TxA ₂ , TxB ₂ , PGA ₂ , PGD ₂ , PGE ₂ , PGF ₂ α , PGJ ₂	[5, 30, 31]
EPA (20:5 ω 3)	18S-HpEPE, 18R-HpEPE	[5, 30, 31]
DPA (22:5 ω 3)	RvT1-4	[34]
γ -линоленовая (18:3 ω 6)	PGE ₁ , PGA ₁	[2]

Таблица 2. Участие CYPs в метаболизме липидов

Липидный субстрат	CYPs	Реакция
ARA, EPA, DHA, DPA	CYP1A1, CYP2C8	Эпоксидирование и гидроксирование
Стероиды	CYP3A4, CYP8B1	Гидроксирование, 12 α -гидроксирование
AA, EPA, DHA, DPA	CYP4F2	ω/ω -1-гидроксирование
Холестерол	CYP7A1, CYP11A1	7 α -гидроксирование, эпоксидирование, карбонилирование
Окситерол, Стероиды	CYP7B1	7 α -гидроксирование
Прегненолон, прогестерон	CYP17A1, CYP21A2	17-гидроксирование, гидроксирование
Тестостерон	CYP19A1	Реакция ароматизации
Холестерол, десмоesterol	CYP46A1	24S-гидроксирование, 24R-эпоксидация

Гидроксирование и эпоксидирование являются самыми распространёнными CYP-опосредованными реакциями для ПНЖК. При гидроксировании ЖК встречается как ω -гидроксирование, так и гидроксирование в средней части. Точно так же CYP-опосредованное эпоксидирование может происходить на различных двойных связях в ПНЖК. CYPs проявляют выборочное предпочтение в отношении типа реакции и позиционной специфичности. Семейства CYP1-3 катализируют реакции эпоксидирования и гидроксирования ЖК, тогда как семейство CYP4 способствует гидроксированию.

При участии CYPs генерируются EpFAs [7, 8]. К EpFAs относятся EETs, EDPs (EpDPEs), EpETE, EpDPA, EDT и эпоксиды эйкозаноидов (рис. 3) [6, 14, 39].

Метаболизм ARA (20:4 ω 6) в EETs с помощью CYP называется третьим путём метаболизма эйкозаноидов [35]. Образовавшиеся эпоксиды далее под действием sEH превращаются в DHETs [26, 28].

Ферменты CYP также вовлечены в метаболизм линолевой кислоты (18:2 ω 6) с образованием липидных медиаторов 9,10-EpOME и 12,13-EpOME и их метаболитов 9,10-DiHOME и 12,13-DiHOME [2].

Фермент sEH широко распространен в тканях человека с наибольшим присутствием в печени, почках, кишечнике, сосудистой системе и головном мозге [27]. Каждый мономер sEH состоит из C-концевого домена с эпоксидгидролазной активностью и N-концевого домена с фосфатазной активностью [11]. C-концевой домен катализирует гидролиз эпоксидов до диолов. sEH гидролизует все EpFAs, однако самая высокая каталитическая активность характерна для эпоксиоктадеценовых кислот EpOME, 14,15-EET и 13,14-EpDPE. Если участие sEH в метаболизме EpFAs хорошо документировано, то роль микросомальной эпоксидгидролазы/эпоксидгидролазы 1 (mEH/EPHX1) и эпоксидгидролазы-3 (EH3) изучена меньше [28]. В условиях *in vitro* mEH метаболизирует большинство EpFAs с более низкой скоростью, чем sEH, поэтому считалось, что она незначительно вовлечена в метаболизм EpFA *in vivo* [28]. Однако недавно было обнаружено, что mEH играет ранее неизвестную и существенную роль в метаболизме EpFA *in vivo* [40]. Так, нокаут sEH достаточен для повышения уровня EpFA, включая 14,15-EET и 12,13-EpOME, а для повышения 11,12-EET и 19,20-EDP требуется двойной нокаут sEH/mEH [40].

EpFA существуют в виде смеси региоизомеров и стереоизомеров, сформированных на основе различных ПНЖК. Некоторые из метаболитов ARA (20:4 ω 6), такие как PGE₂, играют сложную роль в воспалении, будучи изначально провоспалительными, а затем проразрешающими [30, 31]. С другой стороны, EpFA обладают противовоспалительным действием и уравнивают эффекты провоспалительных эйкозаноидов [9, 41, 42]. Уровни метаболитов эйкозаноидов также подвержены флуктуациям, что было продемонстрировано работами Zhao и соавт., показавшими, что при различном напряжении сдвига уровень метаболитов эйкозаноидов, продуцируемых эндотелиальными клетками, существенно меняется [43].

Таким образом, EpFAs представляют собой комбинацию многих метаболитов и их уровень обусловлен активностью CYP и sEH/mEH.

4.1. Метаболизм арахидоновой и линолевой кислот под действием CYP

CYP генерируют различные среднецепочечные R- и S-HETE, а также 20-HETE посредством гидроксирования арахидоновой кислоты (рис. 3). При участии эпоксигеназ CYP из ARA (20:4 ω 6) также образуется провоспалительный метаболит 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота (20-HETE). Ингибирование продукции 20-HETE может привести к многообещающим терапевтическим результатам только в том случае, если используемый ингибитор сможет стабилизировать молекулы EET [44, 45]. Из ARA путём эпоксидирования её двойных связей в качестве альтернативы получают EETs.

Превращение ARA (20:4 ω 6) в EETs называется третьим путём метаболизма эйкозаноидов [35]. Более половины всех EETs составляют 11,12-EETs и 14,15-EETs. Существует межтканевая вариабельность экспрессии эпоксигеназ CYP, что отражается на образовании EETs в различных тканях и органах [10].

EET далее метаболизируются sEH (и, возможно, другими эпоксидгидролазами) в вицинальные диолы DiHETEs [2].

CYP окисляют LA (18:2 ω 6) до EpOME, играющей важную роль в воспалении. Основным эпоксидом LA является лейкотоксин (9,10-EpOME) [46]. Другим эпоксидом LA — признанным эффективным маркером воспаления LA — является 12,13-EpOME. Уровень данного маркера позволяет отличить раннюю

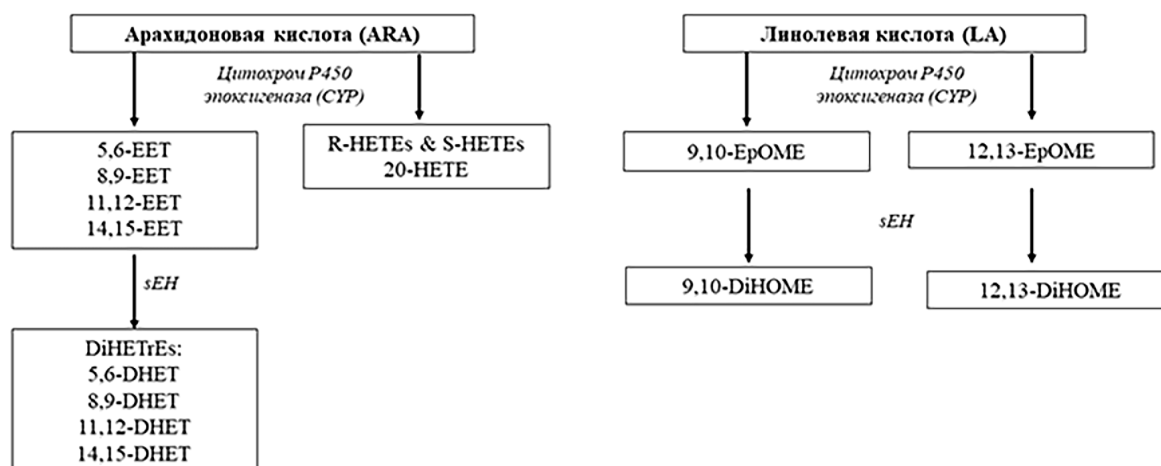


Рисунок 3. Метаболизм арахидоновой и линолевой кислот под действием CYP.

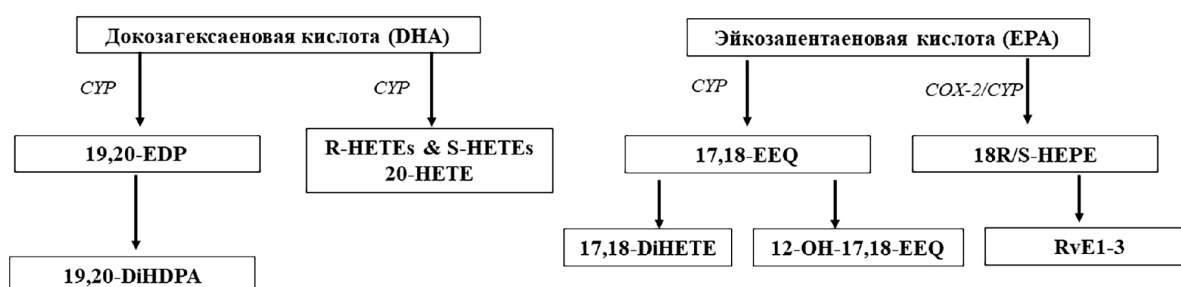


Рисунок 4. Метаболизм эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот под действием CYP.

стадию алкогольного гепатита от лёгкого алкогольного повреждения печени [47]. Далее под действием sEH 9,10-EpOME метаболизируется в 9,10-DiHOME, а 12,13-EpOME в 12,13-DiHOME.

4.2. Метаболизм эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот под действием CYP

Эпоксигеназы CYP окисляют EPA (20:5 ω 3) до EEQ и DHA (22:6 ω 3) до EDP (рис. 4) [6, 20]. Наиболее распространёнными изомерами DHA (22:6 ω 3) и EPA (20:5 ω 3) синтезируемыми CYP2C8 и CYP2J2, являются 19,20-EpDPE и 17,18-EpETE соответственно. CYP2C9 окисляет EPA (20:5 ω 3) преимущественно до 14,15-EpETE и DHA (22:6 ω 3) до 10,11-EpDPE. Предполагается, что COX-2 и CYP воздействуют на EPA с образованием 18R-гидроксиэйкозапентаеновой кислоты (18R-HEPE), которая, в свою очередь, является предполагаемым предшественником резольвинов E1, E2 и E3 (E-резольвины). EPA (20:5 ω 3) и DHA (22:6 ω 3) также являются субстратами для эндогенного производства эндоканнабиноидов [48-50].

5. ЭНДОКАННАБИНОИДНЫЕ ЭПОКСИДЫ И ИХ МЕТАБОЛИЗМ

5.1. Эндоканнабиноиды и их рецепторы

ECS включает в себя эндоканнабиноиды анандамид или N-AEA, 2-AG, PE, а также другие моноацилглицерины и N-ацилэтаноламины ПНЖК [49, 51].

Рецепторный аппарат ECS состоит из каннабиноидных рецепторов 1 и 2 типов (CB1 и CB2) [52-55]. CB1 рецепторы, сопряжённые с G-белком, преимущественно локализованы в центральной нервной системе и отвечают за адаптивную регуляцию внутриклеточных сигнальных каскадов, процессы синаптической и клеточной пластичности [56, 57]. CB2 рецепторы экспрессируются преимущественно в клетках иммунной системы [54, 58]. В различных экспериментальных моделях агонисты CB2 ингибируют рекрутирование лейкоцитов и снижают уровни TNF- α и интерлейкина 1 β (IL-1 β), IL-6, IL-18, хемоаттрактантного белка моноцитов 1 (MCP-1) и АФК [54]. Кроме того, агонизм CB2 приводит к активации 5'-AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK) и последующему запуску процессов окислительного фосфорилирования и, таким образом, противовоспалительному эффекту [33].

Помимо CB1 и CB2 рецепторов, эндоканнабиноиды, а возможно и другие этаноламиды ПНЖК, взаимодействуют со всеми изоформами PPAR [49]. Активация PPARs характерна как для эндоканнабиноидов, так и для эндоканнабиноидоподобных молекул и некоторых их метаболитов, а также второстепенных каннабиноидов [59, 60]. Было показано, что эндоканнабиноиды также способны выступать в качестве двойных агонистов PPAR γ и CB2 и нивелировать хроническое воспаление [61, 62]. Эндоканнабиноиды также являются лигандами

ваниллоидного рецептора TRPV1 и рецептора, сопряжённого с G-белком GPR55 [60]. Стимуляция рецепторов ECS связана с активацией сигнальных путей MAPK, PI/PKB и MEK/ERK. Эндоканнабиноиды метаболизируются COX2, LOX и CYP и образуют разнообразные биоактивные липидные метаболиты [59].

5.2. Эндоканнабиноидные эпоксиды

Недавние исследования показали, что ω -3 ПНЖК способны превращаться в эндоканнабиноидные эпоксиды [21]. Обнаружено, что ω -3 эндоканнабиноидные эпоксиды являются производными EPA (20:5 ω 3) и DHA (22:6 ω 3), образующими EDP-EA и EEQ-EA [22, 24]. Эти метаболиты образуются путём прямого эпоксигенирования ω -3 эндоканнабиноидов, таких как DHEA и EPEA (рис. 5).

Биосинтез DHEA осуществляется при участии NAT и NAPE-PLD. Распад DHEA опосредуется амидгидролазой жирных кислот (FAAH). Важно отметить, что DHEA является мощным ингибитором воспаления, снижая продукцию маркеров воспаления. Интересно, что окисленные производные EPEA и DHEA обладают более высоким противовоспалительным и антипролиферативным потенциалом, чем их предшественники [25].

Установлено, что ω -3 эндоканнабиноидные эпоксиды представляют собой молекулы, способные влиять на активность рецепторов CB1, CB2 и TRPV1 [23]. В отличие от AEA, EPEA проявляет высокое сродство к обоим каннабиноидным рецепторам, в то время как 17,18-EEQ-EA характеризуется слабым сродством к CB1 и высоким к CB2 [23].

Проразрешающие и провоспалительные липидные медиаторы были детально рассмотрены нами в предыдущих работах [38, 60, 63, 64]. Другие противовоспалительные липидные медиаторы,

к которым относятся эпоксидные жирные кислоты и эпоксиды эндоканнабиноидов, а также их роль в воспалении, будут рассмотрены нами ниже.

6. РОЛЬ ЭПОКСИДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ЭНДОКАННАБИНОИДНЫХ ЭПОКСИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

6.1. Роль эпоксидных жирных кислот в регуляции воспаления

Хроническое воспаление — это типовой патологический процесс, лежащий в основе развития большинства распространённых заболеваний современного общества. В связи с этим крайне актуальной является детализация механизма развития воспалительного процесса и разработка способов его регуляции. В данном аспекте EpFAs представляет особый интерес как широкая группа сигнальных липидных молекул, участвующих в регуляции воспалительных реакций.

Показано, что повышение концентрации EET путём блокирования их гидролитического расщепления растворимой эпоксидгидролазой (sEH) уменьшает долговременное повреждение, связанное с центральными неврологическими нарушениями при нейровоспалении у пациентов с болезнью Альцгеймера, деменцией, болезнью Паркинсона [41]. Этот защитный эффект опосредуется, по крайней мере частично, через поляризацию микроглии до противовоспалительного фенотипа, который блокирует воспалительное действие простагландинов и способствует заживлению ран. EETs, предотвращая транслокацию NF- κ B в ядро, блокируют транскрипцию генов воспалительных цитокинов и регулируют хемотаксис моноцитов, что минимизирует воспаление (рис. 6) [41]. В эпидемиологических исследованиях на китайской популяции показана ассоциация полиморфизма

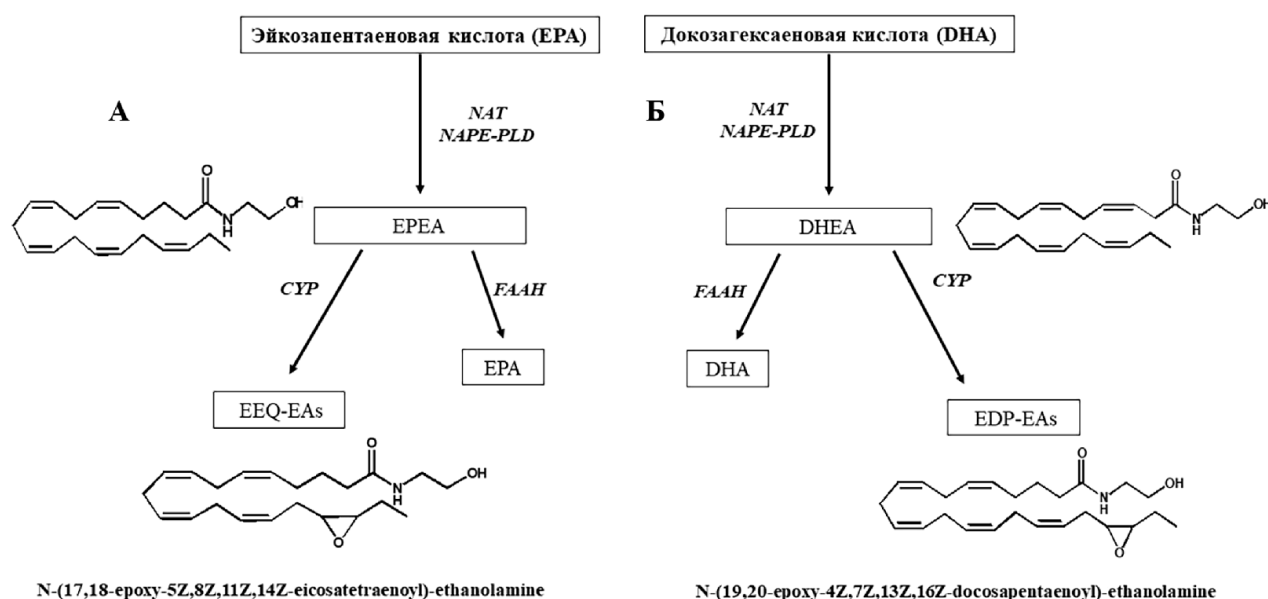


Рисунок 5. Схема метаболизма эпоксидных форм этаноламидов ω -3 ПНЖК. А) Химическая формула EEQ-EA; Б) Химическая формула EDP-EA.

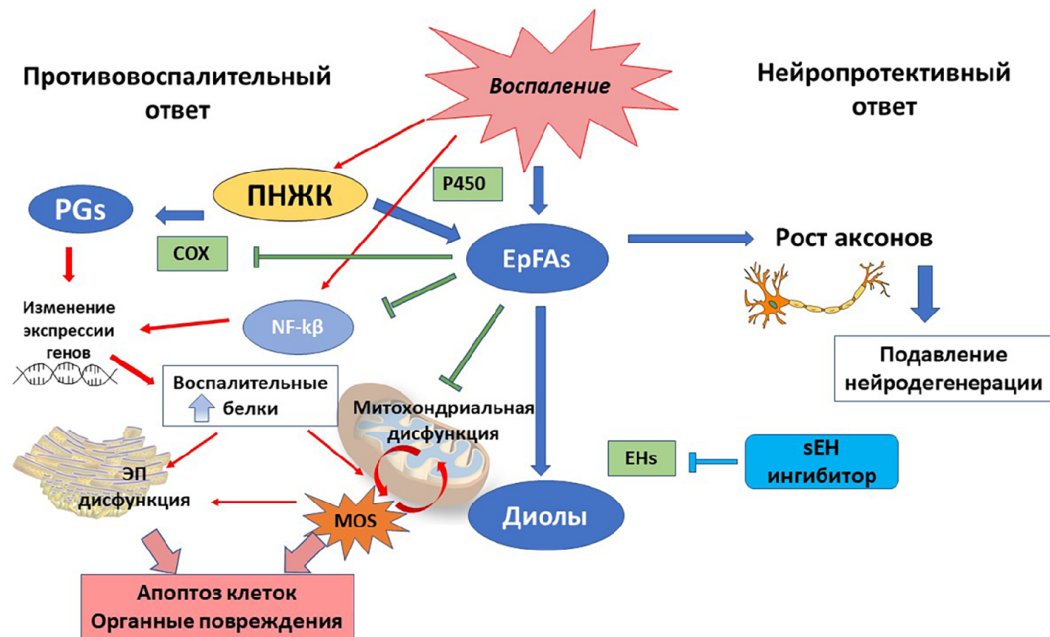


Рисунок 6. Противовоспалительный механизм действия эпоксидов жирных кислот и ингибиторов эпоксид гидролазы при нейровоспалении.

генов CYP с активностью эпоксид гидролазы и риском развития болезни Альцгеймера. Установлено, что вариант rs890293 CYP2J связан со сниженной ферментативной функцией sEH, что ассоциируется с поздним началом болезни Альцгеймера [41].

В исследовании Yang и соавт. продемонстрировано, что 17,18-эпоксиэйкозатетраеновая (17,18-EEQ) и 19,20-эпоксидокозапентаеновая (19,20-EDP) кислоты уменьшают воспаление в бурой жировой ткани у мышей с диет-индуцированным ожирением [65]. Механизмы, посредством которых рыбий жир, богатый EPA и DHA, способствует термогенезу бурой жировой ткани, до конца не изучены. Результаты Yang и соавт. показали, что 17,18-EpETE и 19,20-EpDPE, метаболиты из EPA (20:5 ω 3) и DHA (22:6 ω 3) при участии CYP эпоксигеназ, влияют на термогенез бурой жировой ткани через сигнальный путь GPR120-AMPK α , противодействуя развитию ожирения [65]. Установлено, что 17,18-EEQ является первым липидным медиатором, полученным из ПНЖК, который сенсibiliзирует канал TRPV1 в сенсорных нейронах [19]. Это указывает на роль EpFA в гипералгезии.

EETs также вызывают вазодилатацию, стимулируют ангиогенез [8], оказывают противовоспалительное [9], дефиброзирующее [10], антигипертензивное, обезболивающее и антиапоптотическое действие [7]. Противовоспалительные свойства EETs были приписаны их способности инактивировать передачу сигналов NF- κ B и противодействовать провоспалительным эффектам PGE2 [42]. Модулирование уровня EET и активности её метаболита DHET снижает выраженность воспалительной реакции.

Результаты исследования Singh и соавт. показывают, что EDTs могут быть ещё одной терапевтически эффективной группой EpFA [42]. EDP оказывает

ингибирующий эффект на ангиогенез, миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, рост и метастазирование клеточных линий рака молочной железы и простаты человека [14]. Некоторые EDPs (16,17-EDP и 19,20-EDP) более эффективны, чем EETs в подавлении воспаления [14, 42]. Однако биологические характеристики и активность EDTs не изучены в полной мере.

Недавно ряд исследований с использованием моделей сепсиса показал, что модулирование уровня EET и её метаболита DHET влияет на выживаемость животных [66]. Повышение уровня EET и блокирование продукции DHET улучшает кровообращение и снижает активность воспаления [67]. Эти результаты подтверждают необходимость дальнейшего изучения роли оксилипинов — производных CYP-эпоксигеназ — так как этот путь может предложить новую терапевтическую стратегию при лечении воспаления [67].

17-HDHA — субстрат для образования резолвинов D-серии — усиливает адаптивный иммунный ответ [68]. Так, по данным Turnbull и соавт., сыворотка людей, переболевших SARS-CoV-2, имела значительно более высокие концентрации провоспалительных липидов, полученных из ω -6 ПНЖК и SPM, полученных из ω -3 и ω -6 ПНЖК, по сравнению с группой, не имеющей SARS-CoV-2. У умерших пациентов с SARS-CoV-2 уровни 5,6-DHET были значительно ниже [68].

Результаты исследования Borsini и соавт. показывают значимость EPA (20:5 ω 3) и DHA (22:6 ω 3) и их метаболитов 5-HEPE и 18-HEPE, 4-HDHA и 20-HDHA, 17,18-EpETE и 19,20-EpDPA, образующихся в нейронах гиппокампа человека при участии LOX и CYP, в качестве нейропротекторных молекулярных мишеней [13].

6.2. Роль эндоканнабиноидных эпоксидов в регуляции воспаления

В последние годы научный интерес прикован к ω -3 эндоканнабиноидным эпоксидам, представляющим собой новый класс молекул с уникальными фармакологическими свойствами [23, 24]. McDougall и соавт. первыми сообщили о новом классе EDP-EAs, которые проявляют антиангиогенные и противоопухолевые свойства на модели остеосаркомы [24]. Авторами было показано, что EDP-EAs и EEQ-EAs дозозависимо снижают уровень провоспалительного цитокина IL-6 и повышают уровень противовоспалительного цитокина IL-10, ослабляют ангиогенез и миграцию раковых клеток, вызывают расширение коронарных артерий крупного рогатого скота и регулируют агрегацию тромбоцитов. Исследования данных авторов также показали, что эпоксиды 17,18-EEQ-EA и 19,20-EDP-EA увеличивают уровень противовоспалительного цитокина IL-10 за счёт активации CB2 рецептора. Физиологические эффекты эндоканнабиноидных эпоксидов опосредуются эндоканнабиноидными и эпоксидэйкозаноидными сигнальными путями.

6.3. Ингибиторы EpFA и гидролиза эндоканнабиноидов в регуляции воспаления

В настоящее время изучается возможность терапевтического применения ингибиторов EpFA, в частности sEH, для уменьшения нейровоспаления [13, 27, 28, 41, 69]. Ингибиторы sEH запускают противовоспалительные реакции, что сделало их терапевтически перспективными, например, при рассеянном склерозе [70]. Повышение уровня EET и блокирование продукции DHET путём ингибирования sEH улучшает кровообращение и снижает воспаление (рис. 6) [67]. В эксперименте на мышах обоих полов с диет-индуцированным ожирением было установлено, что и нокаут sEH гена снижает выраженность хронического воспаления, вызванного метаболическими нарушениями при ожирении [29].

Ингибитор sEH нитроолеат (9-нитро-9-октадекадиеновая кислота, 10-nitro-octadec-9-enoic acid) увеличивает продукцию EETs, обладающих антигипертензивным и противовоспалительным действием [71]. Увеличение уровня EETs может усугубить прогрессирование некоторых видов рака из-за их влияния на ангиогенез [72]. Установлено, что нитроолеат статистически значимо ингибировал sEH опухоли при повышении соотношения 11,12-EET/DHET и 8,9-EET/DHET, являющегося показателем развития противовоспалительного эффекта только у мышей дикого типа, в отличие от трансгенных мышей с нокаутом C521S sEH. Помимо ингибирования активности sEH, противовоспалительное действие нитроолеата обусловлено снижением продукции цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-12.

Ингибиторы гидролиза эндоканнабиноидов в настоящее время также исследуются в качестве потенциальных противовоспалительных

средств [55, 58]. Однако из-за сложной природы компонентов ECS и её перекрестного взаимодействия с другими биологическими системами, разработка новых лекарств является сложной задачей [52, 73]. Вероятно, противоречивые эффекты, наблюдаемые в клинических испытаниях с использованием эндоканнабиноидов, могут быть связаны с высокой разнородностью и мультифункциональностью их рецепторов и сложностями передачи сигналов.

В дополнение к разработке низкомолекулярных ингибиторов, предназначенных для избирательного воздействия на sEH, Kodani и коллеги перешли к разработке новых малых молекул, которые одновременно воздействуют на sEH и другие противовоспалительные мишени [41]. Двойное ингибирование sEH и COX-2 блокировало развитие сепсиса, вызванного перевязкой и пункцией слепой кишки в эксперименте [35]. Ингибирование FAAH продемонстрировало развитие противовоспалительного и обезболивающего эффектов в ряде моделей [74]. Интересно, что одновременное ингибирование sEH и FAAH, гидролизующей эндоканнабиноиды, представляет собой новый и эффективный подход в лечении хронической боли. Комбинированное ингибирование sEH и FAAH ещё предстоит протестировать на нейровоспалительных моделях, однако преимущество этого подхода в лечении воспалительных заболеваний уже очевидно. С одной стороны, блокирование sEH предотвращает активную деградацию EpFAs, что пролонгирует их противовоспалительный эффект. С другой стороны, прямое ингибирование FAAH приводит к повышению активности этаноламидов ПНЖК, запускающих противовоспалительные и проразрешающие реакции. Этот синергический эффект ингибиторов sEH и FAAH усиливает и пролонгирует реакцию воспаления в сторону её разрешения [33]. Следовательно, фармакологическое ингибирование sEH является новым подходом к поддержанию высоких концентраций EpFA для уменьшения воспаления и последующего повреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные литературные данные свидетельствуют о важной роли эпоксидов ПНЖК и эндоканнабиноидов в регуляции воспаления. Многочисленные исследования убедительно доказали, что липидные производные CYP эпоксидных реакций обладают противовоспалительными и проразрешающими эффектами. Основной противовоспалительный механизм эпоксидов ПНЖК направлен на ингибирование экспрессии ядерных факторов транскрипции и блокировку образования воспалительных сигнальных молекул. В настоящее время ведутся активные фармакологические разработки, направленные на поддержание высокого уровня этаноламидов и эпоксидов ПНЖК через ингибирование ключевых ферментов метаболизма ЖК, таких как COX, sEH и FAAH. Создание новых препаратов регуляции метаболизма ЖК может раскрыть новые перспективы в лечении заболеваний, ассоциированных с хроническим воспалением.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование проведено за счёт средств федерального бюджета России.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Данная работа не содержит каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frömel T., Naeem Z., Pirzeh L., Fleming I. (2021) Cytochrome P450-derived fatty acid epoxides and diols in angiogenesis and stem cell biology. *Pharmacol. Ther.*, **2021**, 108049. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.108049
2. Vella L., Markworth J.F., Farnfield M.M., Maddipati K.R., Russell A.P., Cameron-Smith D. (2019) Intramuscular inflammatory and resolving lipid profile responses to an acute bout of resistance exercise in men. *Physiol. Rep.*, **7**(13), e14108. DOI: 10.14814/phy2.14108
3. Machalz D., Pach S., Bermudez M., Bureik M., Wolber G. (2021) Structural insights into understudied human cytochrome P450 enzymes. *Drug Discov. Today*, **26**(10), 2456-2464. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.06.006
4. McReynolds C., Morisseau C., Wagner K., Hammock B. (2020) Epoxy fatty acids are promising targets for treatment of pain, cardiovascular disease and other indications characterized by mitochondrial dysfunction, endoplasmic stress and inflammation. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1274**, 71-99. DOI: 10.1007/978-3-030-50621-6_5
5. Ni K.D., Liu J.Y. (2021) The functions of cytochrome P450 omega-hydroxylases and the associated eicosanoids in inflammation-related diseases. *Front. Pharmacol.*, **12**, 716801. DOI: 10.3389/fphar.2021.716801
6. Borsini A., Nicolaou A., Camacho-Muñoz D., Kendall A.C., di Benedetto M.G., Giacobbe J., Su K.P., Pariente C.M. (2021) Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against inflammation through production of LOX and CYP450 lipid mediators: Relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis. *Mol. Psychiatry*, **26**(11), 6773-6788. DOI: 10.1038/s41380-021-01160-8
7. Luo Y., Liu J.Y. (2020) Pleiotropic functions of cytochrome P450 monooxygenase-derived eicosanoids in cancer. *Front. Pharmacol.*, **11**, 580897. DOI: 10.3389/fphar.2020.580897
8. Fu M., Yu J., Chen Z., Tang Y., Dong R., Yang Y., Luo J. (2021) Epoxyeicosatrienoic acids improve glucose homeostasis by preventing NF-κB-mediated transcription of SGLT2 in renal tubular epithelial cells. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **523**, 111149. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111149
9. Bilikt M., Senol S.P., Temiz-Resitoglu M., Guden D.S., Horat M.F. (2020) Pharmacological inhibition of soluble epoxide hydrolase attenuates chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating inflammatory and anti-inflammatory pathways in an inflammasome-dependent and -independent manner. *Inflammopharmacology*, **28**, 1509-1524. DOI: 10.1007/s10787-020-00691-w
10. Guan X.X., Rao D.N., Liu Y.Z., Zhou Y., Yang H.H. (2021) Epoxyeicosatrienoic acids and fibrosis: Recent insights for the novel therapeutic strategies. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**(19), 10714. DOI: 10.3390/ijms221910714
11. Charles R.L., Abis G., Fernandez B.F., Guttzeit S., Buccafusca R., Conte M.R., Eaton P. (2021) A thiol redox sensor in soluble epoxide hydrolase enables oxidative activation by intra-protein disulfide bond formation. *Redox. Biol.*, **46**, 102107. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102107
12. Zuo D., Pi Q., Shi Y., Luo S., Xia Y. (2021) Dihydroxyeicosatrienoic acid, a metabolite of epoxyeicosatrienoic acids upregulates endothelial nitric oxide synthase expression through transcription: mechanism of vascular endothelial function protection. *Cell Biochem. Biophys.*, **79**(2), 289-299. DOI: 10.1007/s12013-021-00978-x
13. Borsini A. (2021) The role of soluble epoxide hydrolase and its inhibitors in depression. *Brain Behav. Immun. Health.*, **16**, 100325. DOI: 10.1016/j.bbih.2021.100325
14. Cinelli M.A., Lee K.S.S. (2019) Asymmetric total synthesis of 19,20-epoxydocosapentaenoic acid, a bioactive metabolite of docosahexaenoic acid. *J. Org. Chem.*, **84**(23), 15362-15372. DOI: 10.1021/acs.joc.9b02378
15. Balta I., Stef L., Pet I., Iancu T., Stef D., Corcionivoschi N. (2021) Essential fatty acids as biomedicines in cardiac health. *Biomedicines*, **9**(10), 1466. DOI: 10.3390/biomedicines9101466
16. Liput K.P., Lepczyński A., Ogłuszka M., Nawrocka A., Polawska E., Grzesiak A., Ślaska B., Pareek C.S., Czarnik U., Pierzchała M. (2021) Effects of dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in inflammation and cancerogenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**(13), 6965. DOI: 10.3390/ijms22136965
17. Djuricic I., Calder P.C. (2021) Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: An update for 2021. *Nutrients*, **13**(7), 2421. DOI: 10.3390/nu13072421
18. Fernandez M.L., Blomquist S.A., Hallmark B., Chilton F.H. (2021) Omega-3 supplementation and heart disease: A population-based diet by gene analysis of clinical trial outcomes. *Nutrients*, **13**(7), 2154. DOI: 10.3390/nu13072154
19. Schaffer S.M.G., Sendetski M., Angioni C., Nusing R., Geisslinger G., Scholich K. (2020) The omega-3 lipid 17,18-EEQ sensitizes TRPV1 and TRPA1 in sensory neurons through the prostacyclin receptor (IP). *Neuropharmacology*, **166**, 107952. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.107952
20. Atone J., Wagner K., Hashimoto K., Hammock B.D. (2020) Cytochrome P450 derived epoxidized fatty acids as a therapeutic tool against neuroinflammatory diseases. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **147**, 106385. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2019.106385
21. Carnevale L.N., Das A. (2019) Novel anti-inflammatory and vasodilatory ω-3 endocannabinoid epoxide regioisomers. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1161**, 219-232. DOI: 10.1007/978-3-030-21735-8_17
22. Roy J., Watson J.E., Hong I.S., Fan T.M., Das A. (2018) Antitumorogenic properties of omega-3 endocannabinoid epoxides. *J. Med. Chem.*, **61**(13), 5569-5579. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00243
23. Arnold W.R., Carnevale L.N., Xie Z., Baylon J.L., Tajkhorshid E., Hu H., Das A. (2021) Anti-inflammatory dopamine- and serotonin-based endocannabinoid epoxides reciprocally regulate cannabinoid receptors and the TRPV1 channel. *Nat. Commun.*, **12**(1), 926. DOI: 10.1038/s41467-021-20946-6

24. McDougle D.R., Watson J.E., Abdeen A.A., Adili R., Caputo M.P., Krapf J.E., Johnson R.W., Kilian K.A., Holinstat M., Das A. (2018) Anti-inflammatory omega-3 endocannabinoid epoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**(30), E6034-E6043. DOI: 10.1073/pnas.1610325114
25. Ghanbari M.M., Loron A.G., Sayyah M. (2021) The omega-3 endocannabinoid docosahexaenoyl ethanolamide reduces seizure susceptibility in mice by activating cannabinoid type 1 receptors. *Brain. Res. Bull.*, **170**, 74-80. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.02.011
26. Ren Q. (2019) Soluble epoxide hydrolase inhibitor: A novel potential therapeutic or prophylactic drug for psychiatric disorders. *Front. Pharmacol.*, **10**, 420. DOI: 10.3389/fphar.2019.00420
27. Imig J.D., Cervenka L., Neckar J. (2022) Epoxylipids and soluble epoxide hydrolase in heart diseases. *Biochem. Pharmacol.*, **195**, 114866. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114866
28. Morisseau C., Kodani S.D., Kamita S.G., Yang J., Lee K.S.S., Hammock B.D. (2021) Relative importance of soluble and microsomal epoxide hydrolases for the hydrolysis of epoxy-fatty acids in human tissues. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**(9), 4993. DOI: 10.3390/ijms22094993
29. Wagner K.M., Yang J., Morisseau C., Hammock B.D. (2021) Soluble epoxide hydrolase deletion limits high-fat diet-induced inflammation. *Front. Pharmacol.*, **12**, 778470. DOI: 10.3389/fphar.2021.778470
30. Biringer R.G. (2020) The enzymology of the human prostanoid pathway. *Mol. Biol. Rep.*, **47**(6), 4569-4586. DOI: 10.1007/s11033-020-05526-z
31. Mazaleuskaya L.L., Ricciotti E. (2020) Druggable prostanoid pathway. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1274**, 29-54. DOI: 10.1007/978-3-030-50621-6_3
32. Vishnupriya P., Aparna A., Viswanadha V.P. (2021) Lipoxygenase (LOX) pathway: a promising target to combat cancer. *Curr. Pharm. Des.*, **27**(31), 3349-3369. DOI: 10.2174/1381612826666210101153216
33. Hajeyah A.A., Griffiths W.J., Wang Y., Finch A.J., O'Donnell V.B. (2020) The biosynthesis of enzymatically oxidized lipids. *Front. Endocrinol.*, **11**, 591819. DOI: 10.3389/fendo.2020.591819
34. Wasserman A.H., Venkatesan M., Aguirre A. (2020) Bioactive lipid signaling in cardiovascular disease, development, and regeneration. *Cells*, **9**, 1391. DOI: 10.3390/cells9061391
35. Zhang Y.F., Sun C.C., Duan J.X., Yang H.H., Zhang C.Y., Xiong J.B., Zhong W.J. (2020) A COX-2/sEH dual inhibitor PTUPB ameliorates cecal ligation and puncture-induced sepsis in mice via anti-inflammation and anti-oxidative stress. *Biomed. Pharmacother.*, **126**, 109907. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109907
36. Kretzer C., Jordan P.M., Bilancia R., Rossi A., Gür Maz T., Banoglu E., Schubert U.S., Werz O. (2022) Shifting the biosynthesis of leukotrienes toward specialized pro-resolving mediators by the 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP) antagonist BRP-201. *J. Inflamm. Res.*, **15**, 911-925. DOI: 10.2147/JIR.S345510
37. Flitter B.A., Fang X., Matthey M.A., Gronert K. (2021) The potential of lipid mediator networks as ocular surface therapeutics and biomarkers. *Ocul. Surf.*, **19**, 104-114. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.04.008
38. Kytikova O., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Denisenko Y., Gvozdenko T. (2019) Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicina (Kaunas)*, **55**(6), 284. DOI: 10.3390/medicina55060284
39. Tao P., Jiang Y., Wang H., Gao G. (2021) CYP2J2-produced epoxyeicosatrienoic acids contribute to the ferroptosis resistance of pancreatic ductal adenocarcinoma in a PPARgamma-dependent manner. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, **46**(9), 932-941. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2021.210413
40. Edin M.L., Zeldin D.C. (2021) Regulation of cardiovascular biology by microsomal epoxide hydrolase. *Toxicol. Res.*, **37**(3), 285-292. DOI: 10.1007/s43188-021-00088-z
41. Kodani S.D., Morisseau C. (2019) Role of epoxy-fatty acids and epoxide hydrolases in the pathology of neuro-inflammation. *Biochimie*, **159**, 59-65. DOI: 10.1016/j.biochi.2019.01.020
42. Singh N., Barnych B., Wagner K.M., Wan D., Morisseau C., Hammock B.D. (2021) Adrenic acid-derived epoxy fatty acids are naturally occurring lipids and their methyl ester prodrug reduces endoplasmic reticulum stress and inflammatory pain. *ACS Omega*, **6**(10), 7165-7174. DOI: 10.1021/acsomega.1c00241
43. Zhao Y.J., Liu L., Yao L., Zhu Y., Zhang X. (2021) Effect of shear stress on eicosanoid metabolism in endothelial cells by metabolomics approach. *Sheng Li Xue Bao*, **73**(4), 539-550.
44. Gawrys O., Husková Z., Baranowska I., Walkowska A., Sadowski J., Kikerlová S. (2020) Combined treatment with epoxyeicosatrienoic acid analog and 20-hydroxyeicosatetraenoic acid antagonist provides substantial hypotensive effect in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens*, **38**, 1802-1810. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002462
45. Trostchansky A., Wood I., Rubbo H. (2020) Regulation of arachidonic acid oxidation and metabolism by lipid electrophiles. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **152**, 106482. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2020.106482
46. Woodman J.W., Cinelli M.A., Scharmen-Burgdolf A., Lee K.S.S. (2019) Enzymatic synthesis of epoxidized metabolites of docosahexaenoic, eicosapentaenoic, and arachidonic acids. *J. Vis. Exp.*, **148**, e59770. DOI: 10.3791/59770
47. Warner D., Vatsalya V., Zirnheld K.H., Warner J.B., Hardesty J.E., Umhau J.C., McClain C.J., Maddipati K., Kirpich I.A. (2021) Linoleic acid-derived oxylipins differentiate early stage alcoholic hepatitis from mild alcohol-associated liver injury. *Hepatol. Commun.*, **5**(6), 947-960. DOI: 10.1002/hep4.1686
48. Gaitan A.V., Wood J.T., Liu Y., Ji L., Nikas S.P., Makriyannis A., Lammi-Keefe C.J. (2021) Maternal dietary fatty acids and their relationship to derived endocannabinoids in human milk. *J. Hum. Lact.*, **37**(4), 813-820. DOI: 10.1177/0890334421993468
49. Lu H.C., Mackie K. (2021) Review of the endocannabinoid system. *Biol. Psychiatry. Cogn. Neurosci. Neuroimaging*, **6**(6), 607-615. DOI: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016
50. Watson J.E., Kim J.S., Das A. (2019) Emerging class of omega-3 fatty acid endocannabinoids & their derivatives. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **143**, 106337. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2019.106337
51. Archambault A.S., Tinto F., Dumais É., Rakotoarivelo V., Kostrzewa M., Plante P.L., Martin C., Simard M., Silvestri C., Pouliot R., Laviolette M., Boulet L.P., Vitale R.M., Ligresti A., di Marzo V., Flamand N. (2021) Biosynthesis of the novel endogenous 15-lipoxygenase metabolites n-13-hydroxy-octadecadienoyl-ethanolamine and 13-hydroxy-octadecadienoyl-glycerol by human neutrophils and eosinophils. *Cells*, **10**(9), 2322. DOI: 10.3390/cells10092322
52. Fowler C.J. (2021) The endocannabinoid system — current implications for drug development. *J. Intern. Med.*, **290**(1), 2-26. DOI: 10.1111/joim.13229

53. Ghonghadze M., Pachkoria K., Okujava M., Antelava N., Gongadze N. (2020) Endocannabinoids receptors mediated central and peripheral effects (review). Georgian. Med. News, **298**, 137-143
54. Navarrete F., García-Gutiérrez M.S., Gasparyan A., Navarro D., Manzanares J. (2021) CB2 receptor involvement in the treatment of substance use disorders. Biomolecules, **11**(11), 1556. DOI: 10.3390/biom11111556
55. Saldaña-Shumaker S.L., Grenning A.J., Cunningham C.W. (2021) Modern approaches to the development of synthetic cannabinoid receptor probes. Pharmacol. Biochem. Behav., **203**, 173119. DOI: 10.1016/j.pbb.2021.173119
56. Lutz B. (2020) Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. Dialogues Clin. Neurosci., **22**(3), 207-222. DOI: 10.31887/DCNS.2020.22.3/blutz
57. Ramesh K., Rosenbaum D.M. (2021) Molecular basis for ligand modulation of the cannabinoid CB(1) receptor. Br. J. Pharmacol., **2021**, 15627. DOI: 10.1111/bph.15627
58. Giorgi V., Marotto D., Batticciotto A., Atzeni F., Bongiovanni S., Sarzi-Puttini P. (2021) Cannabis and autoimmunity: Possible mechanisms of action. Immunotargets Ther., **10**, 261-271. DOI: 10.2147/ITT.S267905
59. Walsh K.B., McKinney A.E., Holmes A.E. (2021) Minor cannabinoids: Biosynthesis, molecular pharmacology and potential therapeutic uses. Front. Pharmacol., **12**, 777804. DOI: 10.3389/fphar.2021.777804
60. Kytikova O.Y., Perelman J.M., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Kolosov V.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. (2020) Peroxisome proliferator-activated receptors as a therapeutic target in asthma. PPAR Research, **2020**, 8906968. DOI: 10.1155/2020/8906968
61. García-Martín A., Garrido-Rodríguez M., Navarrete C. (2019) Cannabinoid derivatives acting as dual PPAR γ /CB2 agonists as therapeutic agents for systemic sclerosis. Biochem Pharmacol., **163**, 321-334. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.02.029
62. Buisseret B., Alhouayek M., Guillemot-Legris O., Muccioli G.G. (2019) Endocannabinoid and prostanoid crosstalk in pain. Trends. Mol. Med., **25**(10), 882-896. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.04.009
63. Denisenko Y., Kytikova O., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Gvozdenko T. (2020) Lipid-induced mechanisms of metabolic syndrome. J. Obesity, **5**, 1-14. DOI: 10.1155/2020/5762395
64. Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. (2021) Рецепторы свободных жирных кислот со средней и длинной цепью в патофизиологии заболеваний органов дыхания. Бюллетень физиологии и патологии дыхания, **80**, 115-128. [Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. (2021) Medium and long chain free fatty acid receptors in the pathophysiology of respiratory diseases. Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration, **80**, 115-128.] DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-115-128
65. Yang Y., Xu X., Wu H., Yang J., Chen J., Morisseau C., Hammock B.D., Bettaieb A., Zhao L. (2021) Differential effects of 17,18-EEQ and 19,20-EDP combined with soluble epoxide hydrolase inhibitor t-TUCB on diet-induced obesity in mice. Int. J. Mol. Sci., **22**(15), 8267. DOI: 10.3390/ijms22158267
66. Jones T.N., Janani L., Gordon A.C., Al-Beidh F., Antcliffe D.B. (2022) A novel role for cytochrome p450 epoxide hydrolase metabolites in septic shock. Crit. Care Explor., **4**(1), e0622. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000622
67. Chen Z., Tang Y., Yu J. (2020) sEH inhibitor TPPU ameliorates cecal ligation and puncture-induced sepsis by regulating macrophage functions. Shock, **53**, 761-771. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001408
68. Turnbull J., Jha R., Ortori C.A., Lunt E., Tighe P.J., Irving W.L., Gohir S.A., Kim D.H., Valdes A.M., Tarr A.W., Barrett D.A., Chapman V. (2022) Serum levels of pro-inflammatory lipid mediators and specialised pro-resolving molecules are increased in SARS-CoV-2 patients and correlate with markers of the adaptive immune response. J. Infect. Dis., **2022**, jia632. DOI: 10.1093/infdis/jia632
69. Lillich F.F., Imig J.D., Proschak E. (2021) Multi-target approaches in metabolic syndrome. Front. Pharmacol., **11**, 554961. DOI: 10.3389/fphar.2020.554961
70. Jonnalagadda D., Wan D., Chun J., Hammock B.D., Kihara Y. (2021) A soluble epoxide hydrolase inhibitor, 1-TrifluoromethoxyPhenyl-3-(1-Propionylpiperidin-4-yl) urea, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. Int. J. Mol. Sci., **22**(9), 4650. DOI: 10.3390/ijms22094650
71. Cho H.J., Switzer C.H., Kamynina A., Charles R., Rudyk O., Ng T., Burgoyne J.R., Eaton P. (2020) Complex interrelationships between nitro-alkene-dependent inhibition of soluble epoxide hydrolase, inflammation and tumor growth. Redox Biol., **29**, 101405. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101405
72. Luo J., Yao J.-F., Deng X.-F., Zheng X.-D., Jia M., Wang Y.-Q., Huang Y., Zhu J.-H. (2018) 14,15-EET induces breast cancer cell EMT and cisplatin resistance by up-regulating integrin α v β 3 and activating FAK/PI3K/AKT signaling. J. Exp. Clin. Cancer Res., **37**(1), 23. DOI: 10.1186/s13046-018-0694-6
73. Stasiulewicz A., Znajdek K., Grudziński M., Pawiński T., Sulkowska A.J.I. (2020) A guide to targeting the endocannabinoid system in drug design. Int. J. Mol. Sci., **21**(8), 2778. DOI: 10.3390/ijms21082778
74. Wilt S., Kodani S., Valencia L., Hudson P.K., Sanchez S., Quintana T., Morisseau C., Hammock B.D., Kandasamy R., Pecic S. (2021) Further exploration of the structure-activity relationship of dual soluble epoxide hydrolase/fatty acid amide hydrolase inhibitors. Bioorg. Med. Chem., **51**, 116507. DOI: 10.1016/j.bmc.2021.116507

Поступила в редакцию: 17. 03. 2022.
После доработки: 31. 05. 2022.
Принята к печати: 09. 06. 2022.

FATTY ACID EPOXIDES IN THE REGULATION OF THE INFLAMMATION

O.Y. Kytikova, Y.K. Denisenko, T.P. Novgorodtseva, N.V. Bocharova, I.S. Kovalenko*

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration —
Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment,
73-g Russkaya str., Vladivostok, 690105 Russia; *e-mail: kytikova@yandex.ru

Cyclooxygenase and lipoxygenase derived lipid metabolites of polyunsaturated fatty acids (PUFAs), as well as their role in the inflammation, have been studied quite thoroughly. However, cytochrome P450 derived lipid mediators, as well as their participation in the regulation of the inflammation, need deeper understanding. In recent years, it has become known that PUFAs are oxidized by cytochrome P450 epoxygenases to epoxy fatty acids, which act as the extremely powerful lipid mediators involved in resolving inflammation. Recent studies have shown that the anti-inflammatory mechanisms of ω -3 PUFAs are also mediated by their conversion to the endocannabinoid epoxides. Thus, it is clear that a number of therapeutically relevant functions of PUFAs are due to their conversion to PUFA epoxides. However, with the participation of cytochrome P450 epoxygenases, not only PUFA epoxides, but also other metabolites are formed. They are further converted by epoxide hydrolases into pro-inflammatory dihydroxy fatty acids and anti-inflammatory dihydroxyeicosatrienoic acids. The study of the role of PUFA epoxides in the regulation of the inflammation and pharmacological modeling of the activity of epoxide hydrolases are the promising strategies for the treatment of the inflammatory diseases. This review systematizes the current literature data of the fatty acid epoxides, in particular, the endocannabinoid epoxides. Their role in the regulation of inflammation is discussed.

Key words: fatty acid epoxides; endocannabinoids; epoxyhydrolases; inflammation

Funding. The source of funding is the federal budget of Russia.

Received: 17.03.2022; revised: 31.05.2022; accepted: 09.06.2022.