

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-251

**ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТАНОЛАМИДОВ
ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ***

**ANTI-INFLAMMATORY AND ANTIOXIDANT ACTIVITY
OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACID ETHANOLAMIDES**

Е. С. Громова^{1,2}, А. И. Пономаренко¹, Д. Н. Ивашкевич^{1,2}, А. А. Егораева¹, Р. М. Султанов¹, И. В. Манжуло¹

¹Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток

²Школа медицины и наук о жизни, Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

E. S. Gromova^{1,2}, A. I. Ponomarenko¹, D. N. Ivashkevich^{1,2}, A. A. Egoraeva¹, R. M. Sultanov¹, I. V. Manzhulo¹

¹Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology FEB RAS, Vladivostok

²School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, Vladivostok

✉ gromova.eser@dvgfu.ru

Аннотация

Проведенное исследование показало, что этаноламиды омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) оказывают направленное действие на функциональную активность и метаболизм клеток микроглии мыши линии SIM-A9. Установлены клеточные и молекулярные мишени реализации антиоксидантной и противоспалительной активности исследуемых липидных соединений из доступного дальневосточного сырья.

Abstract

The conducted study showed that ethanolamides of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) have a targeted effect on the functional activity and metabolism of SIM-A9 mouse microglial cells. Cellular and molecular targets for the implementation of antioxidant and anti-inflammatory activity of the studied lipid compounds from available Far Eastern raw materials were established.

Заболевания нервной системы занимают третье место в мире по инвалидизации трудоспособного населения, что определяет их высокую социальную значимость [1]. Ключевым звеном нейродегенеративных патологий является хроническое нейровоспаление, в основе которого лежит дисфункция астроцитов и микроглии. Глиальные клетки, будучи основной поддерживающей структурой нервной системы, играют важную роль в регуляции воспалительных процессов, а нарушение их регуляторных функций приводит к усиленной продукции провоспалительных цитокинов, окислительному стрессу и гибели нейронов, что усугубляет патологические изменения в центральной нервной системе (ЦНС) [2]. Ограниченный спектр эффективных препаратов требует формирования многокомпонентных терапевтических схем. Одно из направлений терапии нейровоспаления основано на использовании производных омега-3 ПНЖК, в частности этаноламидов, которые в 10–100 раз превосходят по эффективности своих метаболических предшественников [3].

Целью исследования является подробное изучение механизмов действия этаноламидов ПНЖК в регуляции воспаления, их влияния на микроглию, а также оценку их терапевтического потенциала при нейродегенеративных заболеваниях.

Для достижения цели необходимо было решить следующие задачи: оценить уровень цитотоксического действия этаноламидов ПНЖК, влияние на перекисное окисление липидов, а также на синтез маркера цитотоксического фенотипа микроглии CD86, провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α и супрессорного маркера Arg-1 в ЛПС-индуцированной культуре клеток микроглии мыши SIM-A9. А также определить активацию ядерных рецепторов PPAR- α и PPAR- γ как вероятного механизма реализации терапевтического действия этаноламидов омега-3 ПНЖК и изучить ASAHL-зависимый путь их метаболизма в культуре клеток микроглии мыши SIM-A9.

Объектом исследования является группа липидных соединений, синтезированных из омега-3 ПНЖК жира иваси (*Sardinops melanostictus*): этаноламиды докозагексаеновой (DHEA), эйкозапентаеновой (ЕРЕА) и стеаридоновой (SDEA) кислот. Соединения были получены в лаборатории фармакологии ННЦМБ ДВО РАН и исследовались в концентрации 10 мкМ. Нами использовалась линия клеток микроглии мыши SIM-A9 (CRL-3265). Для моделирования воспаления выбран бактериальный липополисахарид (ЛПС) в концентрации 1 мкг/мл.

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-25-00048).

© Е. С. Громова, А. И. Пономаренко, Д. Н. Ивашкевич, А. А. Егораева, Р. М. Султанов, И. В. Манжуло, 2025

Первоначально был проанализирован уровень цитотоксического и цитопротекторного действия исследуемых соединений методом MTS. Далее была проведена серия экспериментов на модели ЛПС-индуцированного воспаления в культуре клеток микроглии. С помощью флуоресцентных зондов анализировали антиоксидантный потенциал. Оценку свободнорадикальных процессов проводили с помощью определения конечных продуктов перекисного окисления липидов, в частности малонового диальдегида (MDA-тест). Противовоспалительное действие этаноламидов исследовали методом вестерн-блоттинг, изучая влияние синтеза TNF- α и маркера CD86. Также с помощью ПЦР в режиме реального времени наблюдали уровень экспрессии IL-6 и Arg-1. Количественную оценку синтеза рецепторов PPAR- α и PPAR- γ и фермента внутриклеточного метаболизма ASAHL проводили методом вестерн-блоттинг.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии цитотоксического действия у всех исследуемых соединений. Установлено, что SDEA, EPEA и DHEA подавляют продукцию внутриклеточного NO, ROS, а также ингибируют синтез малонового диальдегида (рис. 1).

Показано снижение синтеза TNF- α , маркера провоспалительной активации микроглии CD86, а также подавление экспрессии IL-6 и Arg-1 (рис. 2).

Механизм действия исследуемых соединений, вероятно, связан с агонизмом к рецепторам PPAR- α и PPAR- γ , сопровождающимся усилением синтеза этих белков в культуре клеток микроглии. Внутриклеточный метаболизм липидов опосредован ферментом ASAHL, синтез которого также увеличивался при обработке веществами.

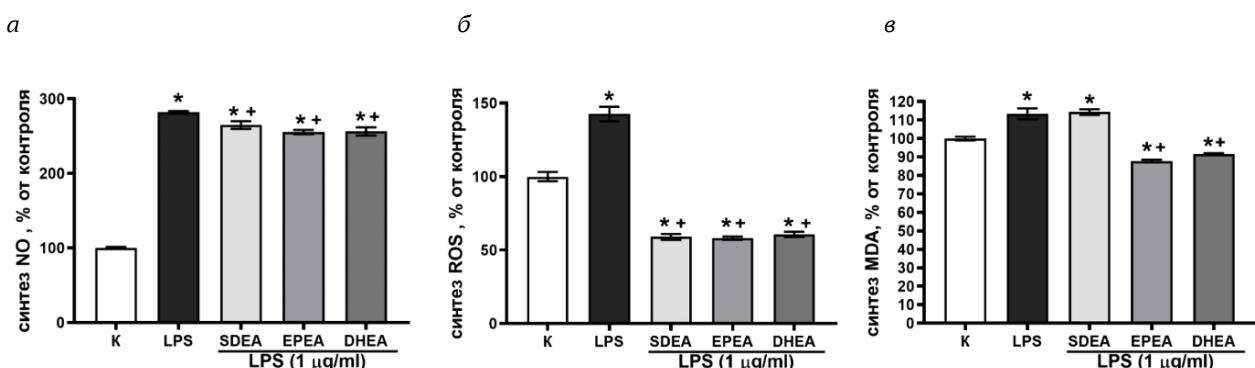


Рис. 1. Влияние SDEA, EPEA и DHEA на уровень продукции NO (а), ROS (б) и MDA (в) в ЛПС-индуцированных клетках микроглии мыши SIM-A9

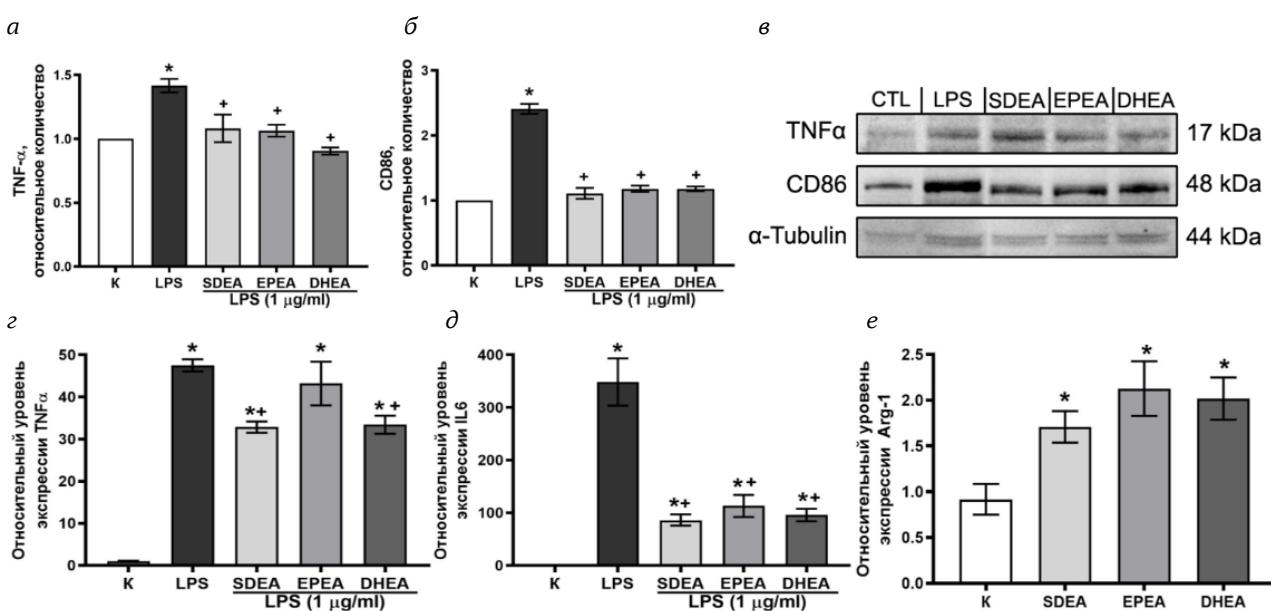


Рис. 2. Уровень синтеза TNF- α (а) и CD86 (б), данные нормализованы по α -тубулину и выражены относительно контроля. Уровень экспрессии TNF- α (с), IL-6 (д) и Arg-1 (е) в ЛПС-индуцированных клетках микроглии и микроглии без обработки ЛПС

Полученные данные расширяют понимание роли эндогенных липидных медиаторов при патологиях ЦНС и подчеркивают необходимость дальнейшего изучения этаноламидов омега-3 ПНЖК как перспективных средств для клинического применения в терапии нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний.

Литература

1. Steinmetz J. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // Lancet Neurol. 2021. Vol. 23. P. 344–381.
2. Tyrtysnai A. A., Manzhulo I. V. Neuroinflammation and adult hippocampal neurogenesis in neuropathic pain and alkyl glycerol ethers treatment in aged mice // Int. J. Mol. Med. 2019. Vol. 43. P. 2153–2163.
3. Saini R. K., Keum R. K. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance // Life Sci. 2018. Vol. 203. P. 255–267.