

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И МЕТАБОЛИЗМ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

**Кытикова О.Ю.,
Новгородцева Т.П.,
Богомаз Т.Т.**

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

Автор, ответственный за переписку:
Кытикова Оксана Юрьевна,
e-mail: kytikova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Бронхиальная астма (БА) ассоциирована с системным воспалением, важную роль в развитии которого играют нарушения липидного обмена, в частности, изменение физиологического баланса эссенциальных жирных кислот (ЖК). Баланс $\omega 3$ и $\omega 6$ полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) зависит от их адекватного экзогенного поступления и эндогенной переработки при участии ферментов десатураз и элонгаз ЖК. Десатуразы кодируются генами десатураз ЖК (FADS), элонгазы – генами элонгаз (ELOVL). Большинство исследований сосредоточено на изучении полиморфных вариантов генов FADS, способных изменять экзогенный синтез ПНЖК, что лежит в основе нарушения образования провоспалительных и проразрешающих липидных медиаторов, отвечающих за развитие хронического воспаления. Однако механизмы, лежащие в основе предрасположенности носителей полиморфных вариантов генов FADS к развитию БА, неизвестны. Появляются данные об участии ELOVL в патофизиологии БА. Обнаружены и другие гены, ассоциированные с развитием БА, атопии и метаболизмом ПНЖК, в частности, гены представителей семейства протеаз пролилолигопептидаз DPP10 и CD26/DPP4. Выявление носительства полиморфных вариантов данных генов (ассоциированных с БА) позволит пересмотреть и дополнить современные методы лечения БА. Воздействие на здоровье алиментарных $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК также может варьировать в зависимости от полиморфных вариантов генов, связанных с метаболизмом ПНЖК. Это ставит вопрос о необходимости изучения генетической составляющей в формировании ответа организма на развитие системного воспаления при БА и способов его коррекции посредством алиментарного применения ПНЖК.

Цель обзора. Обобщить современные представления об ассоциации полиморфных вариантов генов FADS, ELOVL и других генов, связанных с метаболизмом ПНЖК, с нарушением липидного обмена и их роли в развитии БА на основании анализа статей, опубликованных в период до 2024 г. и представленных в базе данных PubMed.

Ключевые слова: жирные кислоты, гены десатураз жирных кислот, гены элонгаз жирных кислот, ген DPP10, ген CD26/DPP4, бронхиальная астма

Статья поступила: 13.03.2024
Статья принята: 18.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Богомаз Т.Т. Генетический полиморфизм и метаболизм полиненасыщенных жирных кислот при бронхиальной астме. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 59-69. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.6

GENETIC MECHANISMS OF DISORDERS IN THE METABOLISM OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC INFLAMMATION IN BRONCHIAL ASTHMA

**Kytikova O.Yu.,
Novgorodtseva T.P.,
Bogomaz T.T.**

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

Corresponding author:
Oksana Yu. Kytikova,
e-mail: kytikova@yandex.ru

RESUME

Asthma is associated with systemic inflammation, an important role in the development of which is played by lipid metabolism disorders, in particular, changes in the physiological balance of essential fatty acids (FAs). The balance of $\omega 3$ and $\omega 6$ polyunsaturated fatty acids depends on their adequate exogenous intake and endogenous processing with the participation of FA desaturases and elongase enzymes. Desaturases are encoded by FA desaturase genes (FADS), elongases by elongase genes (ELOVL). Most studies have focused on FADS gene polymorphisms that can alter the exogenous synthesis of PUFAs, which underlies the disruption of the formation of pro-inflammatory and pro-resolving lipid mediators responsible for the development of chronic inflammation. However, the mechanisms underlying the predisposition of carriers of polymorphic variants of FADS genes to the development of asthma are unknown. Evidence is emerging that ELOVL is involved in the pathophysiology of asthma. Other genes associated with the development of asthma, atopy, and PUFA metabolism have recently been discovered, the genes of members of the prolyl oligopeptidase family DPP10 and CD26/DPP4. Identification of carriers of these gene polymorphisms will allow to review and supply modern methods of treating asthma. The health effects of dietary $\omega 3$ and $\omega 6$ PUFAs may also vary depending on genetic variants in genes associated with PUFA metabolism. This raises the question of the need to study the genetic component in the formation of the body's response to the development of systemic inflammation in asthma and methods of its correction through nutritional PUFAs.

The aim. To summarize the current understanding of the association of polymorphism of FADS, ELOVL genes and other genes associated with PUFA metabolism with lipid metabolism disorders and their role in the development of asthma based on an analysis of articles published before 2024 in the PubMed database.

Key words: fatty acids, fatty acid desaturase genes, fatty acid elongase genes, DPP10, CD26/DPP4, asthma

Received: 13.03.2024
Accepted: 18.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Bogomaz T.T. Genetic mechanisms of disorders in the metabolism of polyunsaturated fatty acids in the development of chronic inflammation in bronchial asthma. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 59-69. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.6

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное, многофакторное, хроническое воспалительное заболевание, этиологией которого является сочетание генетических, экологических и связанных с образом жизни факторов [1]. Из-за сложной природы БА даже современный подход к терапии часто не приводит к оптимальному лечению заболевания [2]. В последние годы, наряду с изучением нейроиммунных механизмов развития хронического воспаления в бронхолегочной системе [3], пристальное внимание уделяется механизмам нарушения разрешения воспалительного процесса, поддерживающим его хронизацию, в частности, дисбалансу $\omega 3$ и $\omega 6$ полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [4, 5]. Так, из $\omega 3$ ПНЖК образуются эндогенные специализированные проразрешающие медиаторы (specialized pro-resolving mediators, SPMs), которые блокируют воспаление и способствуют его разрешению через ингибирование ядерного транскрипционного фактора с провоспалительной активностью — NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) [6]. Смещение баланса жирных кислот (ЖК) в сторону преобладания $\omega 6$ ПНЖК results в активации их провоспалительного действия и подавлении противовоспалительного и проразрешающего потенциала $\omega 3$ ПНЖК, ведущего к хронизации воспаления [4, 7].

Нарушение метаболизма ЖК, вовлеченных в синтез воспалительных и проразрешающих медиаторов, является важным фактором развития хронического воспаления при БА [7, 8]. Исследованиями нашего коллектива показано, что с утяжелением течения хронических неспецифических заболеваний легких метаболизм ЖК смещается в сторону синтеза насыщенных, моноеновых и ω -6 ПНЖК [9]. Регуляторные механизмы системного воспаления при респираторной патологии обобщены в ряде наших работ [7, 9, 10]. Однако механизм, лежащий в основе нарушения метаболизма ПНЖК при БА, остается до конца не выясненным. Базируясь на собственных исследованиях и данных литературы, в настоящем обзоре мы стремились обозначить роль генетического компонента в механизмах нарушения метаболизма ПНЖК и развитии системного воспаления, сопровождающего БА.

В последние несколько десятилетий рост распространенности БА происходил параллельно с изменениями в питании, заключающимися в снижении потребления $\omega 3$ и увеличении потребления $\omega 6$ ПНЖК во всем мире [11]. Однако ЖК поступают в организм не только в результате потребления жиров, они также синтезируются *de novo* [12]. Эндогенная переработка ПНЖК контролируется элонгазами и десатуразами ЖК [13, 14], которые кодируются генами ненасыщенных ЖК *FADS* и генами элонгаз *ELOVL* [15].

Большинство зарубежных исследований сосредоточено на изучении полиморфных вариантов генов *FADS*, способных изменять образование провоспалительных и проразрешающих липидных медиаторов, что лежит в основе механизма развития хронического

воспаления [15, 16]. В европейской популяции частота минорных аллелей полиморфных вариантов rs174547 и rs1745836 генов *FADS* составляет 32 % и 34 % соответственно, в азиатской популяции данные показатели составляют 46 % и 47 % соответственно [17]. В Российской Федерации частота встречаемости полиморфных вариантов *FADS* не изучена. Исследования роли полиморфных вариантов *FADS* в развитии БА практически отсутствуют, за исключением единичных исследований в отношении их связи с развитием аллергических заболеваний и детской БА [18-20]. Механизмы, предрасполагающие носителей полиморфных вариантов генов *FADS* к развитию БА, также до настоящего времени неизвестны.

Также обнаружены гены, связанные с развитием БА, атопии и метаболизмом ПНЖК, в частности гены представителей семейства протеаз пролилолигопептидаз *DPP10* и *CD26/DPP4* [21-25], однако стоит отметить, что роль генетических вариантов в локусе *FADS* в регуляции уровней ПНЖК при БА может представлять интерес, несмотря на то, что изучение генов *FADS* не подтвердило ассоциаций с БА [26].

Выявление носительства вариантов нуклеотидной последовательности генов, вовлеченных в метаболизм ПНЖК, позволит по-новому взглянуть на подходы к комплексному лечению БА с применением алиментарных ПНЖК.

Ранее нами были систематизированы данные литературы о взаимосвязи полиморфных вариантов генов дельта десатураз ЖК с нарушением липидного обмена и их роли в развитии некоторых хронических неинфекционных патологий, ассоциированных с изменением липидного обмена [27]. Цель данного обзора состоит в том, чтобы обобщить современные представления об ассоциации полиморфных вариантов генов *FADS*, *ELOVL* и других генов, связанных с метаболизмом ПНЖК, с нарушением липидного обмена и их роли в развитии БА.

В базе данных PubMed проводился поиск информации по выбранным критериям включения в период до 2024 г. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «жирные кислоты», «гены десатураз жирных кислот», «гены элонгаз жирных кислот», «ген *DPP10*», «ген *CD26/DPP4*», «бронхиальная астма». В результате проведенного анализа идентифицированных статей нами установлено, что в международных базах данных крайне мало статей, посвященных полиморфным вариантам *FADS*, *ELOVL*, *DPP10*, *CD26/DPP4* при БА.

РОЛЬ АЛИМЕНТАРНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В СНИЖЕНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ И ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В последние годы активно изучается роль алиментарных $\omega 3$ ПНЖК в профилактике и лечении БА у детей и взрослых [28-34], однако данный вопрос остается дискуссионным [28, 31].

Е.К. Kim и соавт. используя данные KNHANES (от англ. Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013–2016), продемонстрировали, что высокое употребление рыбы и морских водорослей, а также высокое соотношение $\omega 3/\omega 6$ ПНЖК связаны с низкой распространенностью БА среди корейского населения в возрасте от 19 до 64 лет ($n = 13\,038$ человек) [32]. У взрослых пациентов с БА легкой и средней степени тяжести применение $\omega 3$ ПНЖК приводило к снижению пиковой объемной скорости, объема форсированного выдоха в первую секунду, и уровня сывороточного интерлейкина 17А (IL17А) [33]. Базируясь на анализе данных исследований, посвященных изучению влияния $\omega 3$ ПНЖК и SPM и на различные респираторные заболевания в условиях *in vivo* и *in vitro*, J. Zúñiga-Hernández и соавт. заключили, что $\omega 3$ ПНЖК и SPM оказывают выраженное противовоспалительное действие и уменьшают выраженность респираторных симптомов [34].

Несмотря на позитивные результаты применения $\omega 3$ ПНЖК при терапии БА и других бронхолегочных заболеваний, исследование EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Heidelberg cohort) не выявило связи между приемом алиментарных ЖК и снижением риска развития БА среди взрослых [35].

Рекомендации Глобальной инициативы по первичной профилактике БА у детей (GINA) не включают необходимость приема ПНЖК матерями во время беременности, хотя подчеркивают, что определенные режимы питания с добавлением микроэлементов могут быть эффективны при профилактике данного заболевания [21]. Крупное рандомизированное исследование COPSAC2010 подтвердило связь между приемом $\omega 3$ ПНЖК матерями во время беременности и снижением риска развития БА у их детей в возрасте до 5 лет [36]. Так, прием беременными женщинами 2,4 г $\omega 3$ ПНЖК на треть снижает риск развития БА и инфекций нижних дыхательных путей у новорожденных [36]. Однако N. Stratakis и соавт. не обнаружили снижения риска развития БА и аллергического ринита у детей до 8 лет в результате потребления их матерями рыбы и морепродуктов во время беременности [37]. Вероятно, эффективность применения ПНЖК во время беременности для снижения риска развития БА у детей, может быть более высока при низком уровне данных ЖК у матерей [36].

В настоящее время имеется только небольшое количество работ, оценивающих влияние приема ПНЖК в детстве на риск развития БА в подростковом возрасте. Общее потребление $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК было обратно пропорционально связано с риском развития БА у трехлетних детей [30]. G. Liu и соавт. не выявили связи между потреблением $\omega 6$ ПНЖК и риском развития БА у 14 727 детей от 2-х до 12 лет, включенных в исследование. Однако потребление докозагексаеновой кислоты было отрицательно связано с развитием БА у мальчиков или детей в возрасте 5–7 лет или 7–12 лет, или чьи матери курили во время беременности [31]. Исследование ALSPAC (the Avon Longitudinal Study of Parents and Children) включало данные детей,

получавших эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты в возрасте 4,5 и 7 лет. БА была диагностирована при достижении ими возраста 7,5, 11 и 14 лет. При этом диагноз БА в возрасте 11 и 14 лет был поставлен детям, не имевшим БА в возрасте 7,5 лет [18]. В обзоре N. Brustad и соавт. резюмировано, что длинноцепочечные ПНЖК обладают потенциалом для профилактики развития БА в детстве [29].

Таким образом, эффективность применения ПНЖК взрослыми и детьми для снижения риска развития БА, а также женщинами во время беременности для снижения риска развития БА у их потомства, может зависеть и от других факторов, например от полиморфных вариантов генов ферментов, вовлеченных в метаболизм ПНЖК, которые будут нами рассмотрены далее. Это следует учитывать в будущих исследованиях, направленных на разработку методов профилактики БА.

ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ $\omega 3$ И $\omega 6$ СЕМЕЙСТВ

Природные ЖК делятся на насыщенные (не имеющие двойных связей) и ненасыщенные ЖК, которые содержат от 1 (моноеновые или мононенасыщенные ЖК) до 6 (полиеновые или ПНЖК) двойных связей. Основные классы ПНЖК включают $\omega 3$, $\omega 6$, $\omega 7$ и $\omega 9$ ЖК. В зависимости от длины углеродной цепи (C) выделяют короткоцепочечные (C2–C6), среднецепочечные (C7–C12), длинноцепочечные (C12–C20) и очень длинноцепочечные ЖК (более 20C). У млекопитающих отсутствуют ферменты, катализирующие введение двойных связей в цепь ЖК (далее C9), поэтому α -линоленовая (18:3 $\omega 3$) и линолевая (18:2 $\omega 6$) ЖК являются эссенциальными. Линолевая кислота преобразуется в ЖК $\omega 6$ семейства, α -линоленовая кислота – в ЖК $\omega 3$ семейства [38].

Ключевыми метаболическими путями биосинтеза ЖК являются элонгация и десатурация. Элонгазы, в семейство которых входит семь членов (ELOVL1–ELOVL7), осуществляют удлинение углеводородной цепи ЖК в эндоплазматическом ретикулеуме при участии ацил-КоА-синтетазы, 3-кето-ацил-КоА-синтазы, 3-кето-ацил-КоА-редуктазы и 3-гидроксиацил-КоА-дегидратазы [39, 40]. Десатурация катализируется ацил-КоА десатуразами ($\Delta 5$ десатураза (delta-5 desaturase (D5D) или FADS1), $\Delta 6$ десатураза (delta-6 desaturase (D6D) или FADS2) и стериол-КоА-десатураза или SCD), которые осуществляют превращение одинарной связи между атомами углерода в двойные ненасыщенные связи [39, 40].

Синтез $\omega 6$ и $\omega 3$ ПНЖК осуществляется ферментами элонгации ELOVL2 и ELOVL5 и ферментами десатурации FADS1 и FADS2 [14, 39]. В результате синтеза $\omega 3$ ПНЖК при участии FADS2 из α -линоленовой кислоты (18:3 $\omega 3$) образуется стеарионовая кислота (18:4 $\omega 3$), которая под действием ELOVL5 превращается в эйкозатетраеновую кислоту (20:4 $\omega 3$). FADS1 катализирует образование эйкозапентаеновой кислоты (20:5 $\omega 3$). ELOVL2 осуществляет микросомальное элонгирование цепи

ω 3 докозапентаеновой кислоты (22:5 ω 3) до тетракозапентаеновой кислоты (24:5 ω 3) с последующей десатурацией FADS2 в позиции 6 до тетракозагексаеновой кислоты (24:6 ω 3). Далее тетракозагексаеновая кислота (24:6 ω 3) метаболизируется до докозагексаеновой кислоты (22:6 ω 3) в пероксисомах посредством β -окисления. Как α -линоленовая (18:3 ω 3), так и тетракозапентаеновая кислоты (24:5 ω 3) могут быть субстратом для десатурации FADS2 6-ой позиции ЖК [41].

Синтез ω 6 ПНЖК начинается с десатурации линолевой кислоты (18:2 ω 6) в γ -линоленовую (18:3 ω 6) под воздействием FADS2. С помощью ELOVL5 данная кислота метаболизируется в дигомо- γ -линоленовую (20:3 ω 6) и далее под влиянием FADS1 превращается в арахидоновую кислоту (20:4 ω 6). Элонгация арахидоновой (20:4 ω 6) кислоты ферментами ELOVL5 и ELOVL2 приводит к образованию адреновой (докозотетраеновой) (22:4 ω 6) и тетракозатетраеновой (24:4 ω 6) кислот. При участии FADS2 тетракозатетраеновая кислота (24:4 ω 6) превращается в тетракозапентаеновую (24:5 ω 6), а затем в результате β -окисления синтезируется ω 6 докозапентаеновая (22:5 ω 6) кислота. Адреновая (докозотетраеновая) кислота (22:4 ω 6) является предшественником ω 6 докозапентаеновой кислоты (22:5 ω 6). Путь ее образования не зависит от ацил-СоА-зависимой десатуразы и требует межклеточного перемещения между эндоплазматическим ретикуломом и центром β -окисления [38, 39].

Таким образом, элонгазы (ELOVL2, ELOVL5) и десатуразы (FADS1, FADS2) играют архиважную роль в синтезе ω 6 и ω 3 ПНЖК.

ГЕНЫ ФЕРМЕНТОВ ЭЛОНГАЦИИ И ДЕСАТУРАЦИИ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ω -3 И ω -6 СЕМЕЙСТВ

Десатуразы ЖК кодируются генами *FADS1* и *FADS2*, которые вместе с *FADS3* образуют кластер генов *FADS* [13, 42]. В 2006 году исследования генов-кандидатов и полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) показали, что генетические варианты в кластере генов десатураз ЖК тесно связаны с биосинтезом ПНЖК [42].

Локус *FADS1* оказывает влияние на уровни длинноцепочечных ЖК, включая фосфолипиды, лизофосфолипиды, свободные жирные кислоты и эндоканнабиноиды [26]. Примечательно, что 80 % липидов, связанных с *FADS*, не связаны с генетическими вариантами за пределами этого локуса [26].

Так, в ряде исследований установлены взаимосвязи между полиморфными вариантами генов *FADS1* и *FADS2* и уровнем ω 3 и ω 6 ПНЖК [43-46]. Полиморфизм *FADS* связан с превращением линолевой кислоты (18:2 ω 6) в арахидоновую кислоту (20:4 ω 6), и α -линоленовой кислоты (18:3 ω 3) в эйкозапентаеновую (20:5 ω 3) и докозагексаеновую кислоты (22:6 ω 3) [42]. Носительство А-аллеля *FADS1* rs174556 у людей связано с более низкими концентрациями арахидоновой кислоты (20:4 ω 6), эйкозапентаеновой (20:5 ω 3) и докозагексаеновой (22:6 ω 3) кислот, но с более высокими

концентрациями линолевой кислоты (18:2 ω 6) [47]. В работе О. Coltell и соавт. установлены корреляции между SNPs в кластере *FADS* (*FADS1*-rs174546; *FADS1*-rs174547; *FADS1*-rs174550; *FADS2*-rs1535; *FADS2*-rs174546; *FADS2*-rs174576; *FADS2*-rs174577) и концентрацией ω 3 ПНЖК в плазме крови [48].

Изменение активности десатураз и полиморфизм их генов сопровождают значительное число заболеваний, связанных с нарушением липидного обмена [15, 16, 46, 49].

GWAS также показали, что полиморфизм генов элонгаз связан с биосинтезом ПНЖК [42, 43]. Гены *ELOVL1*, *ELOVL5*, *ELOVL6* экспрессируются в различных тканях, тогда как экспрессия остальных генов членов семейства элонгаз высоко тканеспецифична [40, 43, 46].

Учитывая, что нарушение метаболизма ПНЖК в значительной мере инициирует развитие хронического воспаления при БА [7, 8], полиморфные варианты генов ферментов, вовлеченных в их метаболизм, могут играть роль в развитии данного заболевания и влиять на эффективность применения экзогенных ПНЖК для снижения риска развития этой патологии.

РОЛЬ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ω -3 И ω -6 СЕМЕЙСТВ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Изучение генов, кодирующих этапы метаболизма ω -3 и ω -6 ПНЖК, преимущественно сфокусировано на *FADS* [18-20, 26, 50]. Как отмечалось выше, Talaei и соавт. не обнаружили доказательств связи между потреблением эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ЖК детьми в возрасте 7 лет и последующей заболеваемостью БА, однако отметили, что потребление данных ЖК было связано с меньшим риском возникновения БА у носителей минорного аллеля G rs1535 гена *FADS* [18]. Так как носители минорного аллеля G rs1535 имеют более низкие концентрации эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в плазме крови, авторы полагают, что они получают значительную пользу от высокого потребления с пищей ω -3 ПНЖК.

M. Standl и соавт. изучали взаимосвязи между полиморфизмами генов *FADS1* и *FADS2*, употреблением алиментарных ЖК и развитием аллергической сенсibilизации или БА у 10-летних детей [20]. Авторы данного исследования не обнаружили значимой связи между полиморфными вариантами *FADS* (rs174545, rs174546, rs174556, rs174561, rs174575 и rs3834458), БА и аллергической сенсibilизацией.

В исследовании P. Losol и соавт. изучалась взаимосвязь между однонуклеотидными полиморфными вариантами *FADS* и *ELOVL*, метилированием ДНК, влиянием потребления жирной рыбы в третьем триместре беременности и развитием аллергических реакций у потомства данных матерей [50]. Авторы обнаружили, что дети, матери которых потребляли значительное количество жирной рыбы в последнем триместре

беременности, имели высокие уровни метилирования генов *FADS* (cg12517394) и *ELOVL5* (cg11748354, cg24524396) и более низкие уровни экспрессии мРНК *ELOVL5*. Эти изменения модулировались полиморфными вариантами *FADS* и *ELOVL*, что объясняет связь между потреблением ПНЖК матерью и развитием аллергии в раннем детстве.

Результаты литературы свидетельствуют, что улучшение диеты в детстве, возможно, перспективно для снижения риска развития БА в подростковом возрасте, с учетом индивидуального подхода к профилактике, основанного на генотипе.

РОЛЬ ГЕНОВ *FADS* В ГЕТЕРОГЕННОСТИ ОТВЕТОВ ИНДИВИДУУМОВ НА ПРИЕМ ПНЖК

Биодоступность $\omega 3$ ПНЖК, фоновый уровень $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК, состояние кишечной микробиоты, возраст, этническое происхождение, регион проживания, и многие другие факторы обуславливают различную степень ответа организма на диетические добавки с ПНЖК [51, 52]. Воздействие на здоровье алиментарных $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК также зависит от полиморфизма генов *FADS* [16, 19, 50].

Современные люди имеют два гаплотипа *FADS*, которые различаются по способности синтезировать ПНЖК. Приобретенный в процессе эволюции гаплотип обеспечивает организм ПНЖК в условиях ограниченного доступа к диетическим ЖК. У людей с данным гаплотипом *FADS* (гаплотип *D*) наблюдается увеличение выработки лейкотриенов, тромбоксанов и С-реактивного белка [53]. Этот гаплотип связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и диабетом, которые характеризуются повышенным уровнем системного воспаления.

Американцы африканского происхождения имеют более высокие уровни циркулирующих ПНЖК по сравнению с американцами европейского происхождения, что в какой-то мере объясняется имеющимися различиями в частотах аллелей вариантов генов *FADS* [51]. Было обнаружено, что уровень арахидоновой кислоты на 30 % выше у афроамериканцев по сравнению с американцами европейского происхождения [54]. Кроме того, афроамериканцы чаще являются носителями аллеля *G rs174537*, связанного с более эффективной версией ПНЖК.

По сравнению с афроамериканцами и американцами европейского происхождения среди латиноамериканского населения чаще (53 %) выявляются носители аллеля *T rs174537*, который определяет низкую способность организма к синтезу ПНЖК [54]. Кроме того, по данным S. Sergeant и соавт., уровни арахидоновой кислоты и эйкозапентаеновой кислоты ниже (на 37 % и 23 % соответственно) у носителей генотипа *TT* по сравнению с носителями генотипа *CC*. В рационе латиноамериканцев было обнаружено высокое соотношение линолевой кислоты к α -линоленовой кислоте, а также низкие уровни $\omega 3$ ПНЖК. Связь данного

гаплотипа с ограниченной способностью синтезировать ПНЖК приводит к дефициту $\omega 3$ ПНЖК в некоторых латиноамериканских популяциях и у нескольких коренных популяций из Америки.

Около 80 % афроамериканцев, 50 % латиноамериканцев и 45 % американцев европейского происхождения имеют гаплотип *D FADS*, который в сочетании с недостаточным потреблением фруктов и овощей определял высокую уязвимость этих групп населения к заболеваемости COVID-19 [53].

В совокупности эти данные позволяют предположить, что, вероятно, существуют различия в способности разных популяций синтезировать ПНЖК. Кроме того, диетический паттерн и полиморфизм генов *FADS* тесно взаимосвязаны [49, 55].

РОЛЬ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА ПРОТЕАЗ ПРОЛИЛОЛИГОПЕПТИДАЗ: *DPP10* И *CD26/DPP4* В РИСКЕ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Несмотря на целевое фокусирование современных исследований на роли генов *FADS* в регуляции уровней ПНЖК при БА, перспективными для изучения можно считать и другие гены, связанные с развитием БА, атопии и метаболизмом ПНЖК, в частности гены представителей семейства протеаз пролилолигопептидаз [21-25]. Пролилолигопептидазы относятся к семейству *S9* (*S9A-S9D*) сериновых протеаз. К членам подсемейства белков *S9B* пролилолигопептидаз относят дипептидилпептидазу 10 (*DPP10*) и дипептидилпептидазу-4 (*DPP4*), известную также как аденозиндезаминазный комплексобразующий белок 2 (*ADCP 2*) или антиген активации Т-клеток *CD26* (EC 3.4.14.5.), которые вовлечены в патогенез БА [21, 56-63].

Дипептидилпептидаза 10

В исследовании S. Sim и соавт. было показано, что *DPP10* индуцирует развитие воспаления и ремоделирования дыхательных путей посредством запуска сложного механизма взаимодействия между иммунными и эпителиальными клетками, результирующего в развитии легочной дисфункции [56]. Авторы показали, что высокий уровень *DPP10* в сыворотке крови связан со снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) через развитие TGF- $\beta 1$ -опосредованного воспаления дыхательных путей и легочного фиброза у пациентов с индуцированным нестероидными противовоспалительными препаратами респираторным заболеванием или NERD (от англ. non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease) ($n = 110$). Блокада *DPP10* имеет потенциальные преимущества в контроле воспаления и развития ремоделирования легких у пациентов с NERD и резистентностью к глюкокортикостероидами, что было подтверждено авторами в эксперименте *in vitro* [56].

Ген белка *DPP10* расположен на длинном плече хромосомы 2 (2q12.3-2q14.2), рядом с генами *DPP4* (2q24.3) и *FAP* (2q23). Он кодирует мембранный белок, который модулирует транспорт калия через калиевые

потенциал-зависимые каналы. *DPP10* экспрессируется главным образом в клетках головного мозга и поджелудочной железы, однако также эозинофилами, нейтрофилами, Т- и В-лимфоцитами [56]. В исследованиях, проведенных с помощью GWAS, ген *DPP10* был ассоциирован с БА, при этом его роль в развитии БА в настоящее время рассматривается с позиций влияния на неврологический контроль функции гладкой мускулатуры бронхов и связи с метаболизмом ПНЖК [21, 56].

В исследовании J. Xu и соавт. продемонстрирована ассоциация между наличием SNPs в *DPP10*, уровнем докозагексаеновой кислоты (22:6 ω 3) и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) [21].

В недавней работе A. Kathleen и соавт. отмечено, что ген *DPP10* (rs1367180) связан с метаболизмом ПНЖК и с развитием астмы у детей 6 лет [22]. Аналогичные связи были обнаружены для гена *DPP10* (однонуклеотидные полиморфизмы rs958457 и rs1516311) у детей 3 лет в выборке VDAART (the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial), включающей в себя лиц различных рас, и среди детей 18 месяцев в выборке COPSAC (the Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood 2010), которая включала только детей европейской расы [36]. Результаты данных исследований указывают на сложный механизм регуляции метаболизма ПНЖК. Можно заключить, что SNPs в *DPP10* оказывают влияние на связь ω 3 ПНЖК с функцией легких, аллергическими заболеваниями и развитием БА.

Dipeptidylpeptidase-4 (CD26/DPP4)

CD26/DPP4 представляет собой сериновую экзопептидазу, которая отщепляет дипептиды пролина от полипептидов (хемокины, нейропептиды и пептидные гормоны) [57]. *CD26/DPP4* существует в мембраносвязанной форме, а также в каталитически активной растворимой форме (*sCD26/DPP4*) [58].

Данный фермент экспрессируется иммунными клетками [59]. Сообщается, что *DPP4* экспрессируется Т- и В-клетками, естественными клетками-киллерами (NK) и макрофагами, а также эпителиальными и эндотелиальными клетками. Его экспрессия характерна для легких, сердца, почек и кишечника [23].

В легких здорового человека *CD26/DPP4* экспрессируется в альвеолярных эпителиальных клетках типа I и II, альвеолярных макрофагах [60]. *CD26/DPP4* был обнаружен в образцах плазмы крови, бронхоальвеолярном лаваже, на поверхности периферических CD4+ Т-клеток пациентов с БА, также в различных экспериментальных моделях БА [59, 60]. *CD26/DPP4* индуцируется в нормальных эпителиальных клетках бронхов человека путем стимуляции интерлейкином-13 (IL-13) [60]. Помимо БА, *CD26/DPP4* также вовлечен в патогенез других заболеваний бронхолегочной системы, таких как коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), легочный фиброз, рак легких, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [25, 23, 24].

Ингибирование *CD26/DPP4* с использованием антител, ДНК-вакцин и малых интерферирующих РНК активно исследуется в качестве терапевтической

стратегии при респираторных заболеваниях и раке легких [59]. Сывороточный *CD26/DPP4*, индуцируемый IL-13, рассматривается как биомаркер диагностики, определения степени тяжести и мониторинга ответа на лечение БА [25, 60]. Ингибирование *CD26/DPP4* также является потенциальной стратегией лечения фиброза легких [25]. Роль гена *CD26/DPP4* в развитии БА до настоящего времени не изучена. Однако продемонстрирована его связь с нарушениями липидного обмена, инфекцией MERS-CoV и легочным фиброзом [25, 61-63]. Так, H.A. Abuelizz и соавт. обнаружили SNPs (2:162,890,175 и 2:162,891,848) в *DPP4* среди жителей Саудовской Аравии, играющие роль в их инфицировании MERS-CoV [61]. Yu Koyanagi и соавт. (Япония) на экспериментальной модели фиброза легких, вызванной блеомицином, а также на фибробластах легких человека показали, что дефицит *DPP4* предотвращает развитие легочного фиброза за счет снижения экспрессии TGF- β и блокирования активности фибробластов легких [25]. СТ генотип rs4664443 был связан с высокими уровнями ТГ, ЛПНП и ApoB, тогда как генотип TT rs7608798 был связан с низким уровнем ТГ в сыворотке крови [62].

Z. Wang и соавт. у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) выявили взаимосвязи между SNPs *CD26/DPP4*, липидным профилем сыворотки крови и тяжестью стеноза коронарных артерий [63]. Авторами генотипированы SNPs *CD26/DPP4* rs3788979 и rs7608798. Была выявлена значительная разница в уровнях аполипопротеина В у носителей различных полиморфных вариантов rs3788979. Показано, что аллель G в rs3788979 может оказывать кардиопротекторное действие и оказаться полезным и специфичным показателем при прогнозировании тяжести коронарного стеноза у пациентов с ИБС и СД2 [63].

Эти результаты предполагают, что SNP в *CD26/DPP4* может оказывать влияние на связь нарушений липидного обмена и развитием БА, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным литературы, *FADS* являются основными ферментами синтеза эндогенных ПНЖК, а полиморфизм в генах *FADS* определяет эффективность их метаболизма. Полиморфные варианты и нарушение экспрессии генов *FADS* влияют на образование провоспалительных и проразрешающих липидных медиаторов, что лежит в основе механизма развития хронического воспаления при хронических неспецифических воспалительных заболеваниях. Однако исследования роли полиморфных вариантов этих генов в развитии БА практически отсутствуют. Механизмы, лежащие в основе восприимчивости носителей генов *FADS* к развитию БА у носителей определенных вариантов генов также до настоящего времени неизвестны. Возможно, полиморфные варианты *FADS* могут объяснить

неэффективность способов лечения БА у отдельных индивидуумов. Выявление генетических субгрупп больных, являющихся носителями однонуклеотидных полиморфных вариантов *FADS*, позволит пересмотреть и дополнить современные методы лечения БА.

Хотя акцент в этой области исследований был сделан на гены *FADS*, результаты литературного поиска подтверждают, что вариации в области *DPP10*, *CD26/DPP4* и *ELOVL6* также могут иметь значение для разработки подходов к лечению БА.

Согласно данным литературы, $\omega 3$ ПНЖК могут быть эффективными в снижении развития аллергических заболеваний и БА у детей. Воздействие на здоровье алиментарных $\omega 3$ и $\omega 6$ ПНЖК может варьировать в зависимости от вариантов *FADS* и других генов, вовлеченных в синтез ПНЖК. Это ставит вопрос о необходимости изучения генетической составляющей в формировании ответа организма на развитие системного воспаления при БА и способов его коррекции посредством применения алиментарных ПНЖК. Полиморфные варианты генов и их взаимодействие с алиментарными ПНЖК необходимо рассматривать как факторы, способствующие развитию БА у конкретного индивидуума.

Финансирование

Исследование проводилось за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания ФНИ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J*. 2021; 59(1): 2102730. doi: 10.1183/13993003.02730-2021
2. Shi HL, Huang KW. Annual progress on bronchial asthma diagnosis and treatment in 2023. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2024; 47(2): 157-162. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20231129-00348
3. Wang T, Huang X, Dai LX, Zhan KM, Wang J. Functional connectivity alterations in the thalamus among patients with bronchial asthma. *Front Neurol*. 2024; 15: 1378362. doi: 10.3389/fneur.2024.1378362
4. González-Becerra K, Ramos-Lopez O, Barrón-Cabrera E, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez-López E, et al. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1): 178. doi: 10.1186/s12944-019-1120-6
5. Centanni D, Henricks PAJ, Engels F. The therapeutic potential of resolvins in pulmonary diseases. *Eur J Pharmacol*. 2023; 958: 176047. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176047
6. Wickstead ES, Elliott BT, Pokorny S, Biggs C, Getting SJ, McArthur S. Stimulation of the Pro-Resolving Receptor Fpr2 Reverses Inflammatory Microglial Activity by Suppressing NFkappaB Activity. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(21): 15996. doi: 10.3390/ijms242115996
7. Kytikova O, Denisenko Y, Novgorodtseva T, Kovalenko I, Antonyuk M. Polyunsaturated fatty acids and lipid mediators controlling chronic inflammation in asthma. *Russian Open Medical Journal*. 2023; 1(12): 2. doi: 10.15275/rusomj.2023.0201
8. Tashima N, Matsumoto H, Nishi K, Terada S, Kogo M, et al. Evaluation of elevated plasma fatty acids as relevant factors for adult-onset asthma: The Nagahama Study. *Allergol Int*. 2024; 73(1): 65-70. doi: 10.1016/j.alit.2023.04.005
9. Denisenko Y, Novgorodtseva T, Vitkina T, Knyshova V, et al. Associations of fatty acid composition in leukocyte membranes with systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease progression. *Russian Open Medical Journal*. 2022; 11(4): 1-8. doi: 10.15275/rusomj.2022.0401
10. Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Виткина Т.И., и др. Регуляторные механизмы системного воспаления при респираторной патологии. Владивосток; 2021. [Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Kytikova OYu, Antonyuk MV, Gvozdenko TA, Vitkina TI, et al. *Regulatory mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology*. Vladivostok; 2021. (In Russ.)].
11. Al Meslamani AZ. Insights into the immunological links between dietary habits and asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024; 20(3): 245-248. doi: 10.1080/1744666X.2023.2277864
12. Worthmann A, Ridder J, Piel SYL, Evangelakos I, Musfeldt M, Voß H, et al. Fatty acid synthesis suppresses dietary polyunsaturated fatty acid use. *Nat Commun*. 2024; 15(1): 45. doi: 10.1038/s41467-023-44364-y
13. Czumaj A, Śledziński T. Biological role of unsaturated fatty acid desaturases in health and disease. *Nutrients*. 2020; 12(2): 356. doi: 10.3390/nu12020356
14. Cerone M, Smith TK. Desaturases: structural and mechanistic insights into the biosynthesis of unsaturated fatty acids. *IUBMB Life*. 2022; 74(11): 1036-1051. doi: 10.1002/iub.2671
15. Loukil I, Mutch DM, Plourde M. Genetic association between *FADS* and *ELOVL* polymorphisms and the circulating levels of EPA/DHA in humans: a scoping review. *Genes Nutr*. 2024; 19(1): 11. doi: 10.1186/s12263-024-00747-4
16. Zharmakhanova G, Syrlybayeva L, Nurbaulina E, Baikadamova L, Eshtayeva G. Inborn errors of fatty acid metabolism (Review). *Georgian Med News*. 2020; (303): 161-167.
17. U.S. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs174547> [date of access: March 25, 2024].
18. Talaei M, Sdona E, Calder PC, Jones LR, Emmett PM, Granell R, et al. Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids in childhood, *FADS* genotype and incident asthma. *Eur Respir J*. 2021; 58(3): 2003633. doi: 10.1183/13993003.03633-2020
19. Tanjung C, Harris CP, Demmelmair H, Dwitya S, Munasir Z, Sudoyo H, et al. Novel Interactions of Myristic Acid and *FADS3* Variants Predict Atopic Dermatitis among

Indonesian Infants. *Nutrients*. 2022; 14: 4676. doi: 10.3390/nu14214676

20. Standl M, Sausenthaler S, Lattka E, Koletzko S, et al. *FADS* gene variants modulate the effect of dietary fatty acid intake on allergic diseases in children. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 66: 185–186. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03833.x

21. Xu J, Gaddis N, Bartz T, Hou R, Manichaikul A, Pankratz N, et al. Omega-3 fatty acids and genome-wide interaction analyses reveal DPP10-pulmonary function association. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199: 631–642. doi: 10.1164/rccm.201802-0304OC

22. Lee-Sarwar KA, Fischer-Rasmussen K, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes B, et al. Omega-3 fatty acids interact with DPP10 region genotype in association with childhood atopy. *Nutrients*. 2023; 15(10): 2416. doi: 10.3390/nu15102416

23. Zhang T, Tong X, Zhang S, Wang D, Wang L, Wang Q, et al. The Roles of Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4) and DPP4 Inhibitors in different lung diseases: new evidence. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 731453. doi: 10.3389/fphar.2021.731453

24. Solerte SB, Di Sabatino A, Galli M, Fiorina P. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetol.* 2020; 57(7): 779–783. doi: 10.1007/s00592-020-01539-z

25. Koyanagi Y, Kawasaki T, Kasuya Y, Hatano R, Sato S, Takahashi Y, et al. Functional roles of CD26/DPP4 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Physiol Rep.* 2023; 11(6): e15645. doi: 10.14814/phy2.15645

26. Reynolds LM, Dutta R, Seeds MC, Lake KN, Hallmark B, Mathias RA, et al. *FADS* genetic and metabolomic analyses identify the 5 desaturase (*FADS1*) step as a critical control point in the formation of biologically important lipids. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 15873. doi: 10.1038/s41598-020-71948-1

27. Kytikova OYu, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. Associations of delta fatty acid desaturase gene polymorphisms with lipid metabolism disorders. *Russian Open Medical Journal.* 2021; 10: 4. doi: 10.15275/rusomj.2021.0403

28. Venter C, Meyer RW, Nwaru BI, et al. EAACI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy.* 2019; 74(8): 1429–1444. doi: 10.1111/all.13764

29. Brustad N, Bønnelykke K, Chawes B. Dietary prevention strategies for childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023; 34(7): e13984. doi: 10.1111/pai.13984

30. Lee-Sarwar K, Kelly RS, Lasky-Su J, Kachroo P, Zeiger RS, O'Connor GT, et al. Dietary and plasma polyunsaturated fatty acids are inversely associated with asthma and atopy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7: 529–38.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.039

31. Liu G, Ye H, Cheng Q, Zhao J, Ma C, Jie H. The association of polyunsaturated fatty acids and asthma: a cross-sectional study. *J Health Popul Nutr.* 2023; 42(1): 91. doi: 10.1186/s41043-023-00435-w

32. Kim EK, Ju SY. Asthma and dietary intake of fish, seaweeds, and fatty acids in Korean adults. *Nutrients.* 2019; 11(9): 2187. doi: 10.3390/nu11092187

33. Abdo-Sultan MK, Abd-El-Lateef RS, Kamel FZ. Efficacy of Omega-3 fatty acids supplementation versus sub-

lingual immunotherapy in patients with bronchial asthma. *Egypt J Immunol.* 2019; 26(1): 79–89.

34. Zúñiga-Hernández J, Sambra V, Echeverría F, Videla LA, Valenzuela R. N-3 PUFAs and their specialized pro-resolving lipid mediators on airway inflammatory response: beneficial effects in the prevention and treatment of respiratory diseases. *Food Funct.* 2022; 13(8): 4260–4272. doi: 10.1039/d1fo03551g

35. Nagel G, Linseisen J. Dietary intake of fatty acids, antioxidants and selected food groups and asthma in adults. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; 59: 8. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602025

36. Lee-Sarwar KA, Fischer-Rasmussen K, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes B, Kelly RS, et al. Omega-3 Fatty acids interact with DPP10 region genotype in association with childhood atopy. *Nutrients.* 2023; 15(10): 2416. doi: 10.3390/nu15102416

37. Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, et al. Fish and seafood consumption during pregnancy and the risk of asthma and allergic rhinitis in childhood: a pooled analysis of 18 European and US birth cohorts. *Int J Epidemiol.* 2017; 46: 1465–1477. doi: 10.1093/ije/dyx007

38. de Carvalho C, Caramujo M. The various roles of fatty acids. *Molecules.* 2018; 23(10): 2583. doi: 10.3390/molecules23102583

39. Kim J, Kim RJ, Lee SB, Suh MC. Protein-protein interactions in fatty acid elongase complexes are important for very-long-chain fatty acid synthesis. *J Exp Bot.* 2022; 73(9): 3004–3017. doi: 10.1093/jxb/erab543

40. Deák F, Anderson RE, Fessler JL, Sherry DM. Novel cellular functions of very long chain-fatty acids: insight from ELOVL4 mutations. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 428. doi: 10.3389/fncel.2019.00428

41. Nie L, Pascoa TC, Pike ACW, Bushell SR, Quigley A, Ruda GF, et al. The structural basis of fatty acid elongation by the ELOVL elongases. *Nat Struct Mol Biol.* 2021; 28(6): 512–520. doi: 10.1038/s41594-021-00605-6

42. Koletzko B, Reischl E, Tanjung C, Gonzalez-Casanova I, Ramakrishnan U, Meldrum S, et al. *FADS1* and *FADS2* polymorphisms modulate fatty acid metabolism and dietary impact on health. *Annu Rev Nutr.* 2019; 39: 21–44. doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124250

43. Kothapalli KSD, Park HG, Brenna JT. Polyunsaturated fatty acid biosynthesis pathway and genetics. Implications for interindividual variability in prothrombotic, inflammatory conditions such as COVID-19. *Prostaglandins leukoessent fatty acids.* 2020; 162: 102183. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102183

44. Huang T, Long Y, Ou Y, Li J, Huang Y, Gao J. Association between circulating fatty acid metabolites and asthma risk: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *BMC Med Genomics.* 2023; 16(1): 112. doi: 10.1186/s12920-023-01545-4

45. Joshi K, Gadgil M, Pandit A, Otiv S, Kothapalli KS, Brenna JT. Dietary pattern regulates fatty acid desaturase 1 gene expression in Indian pregnant women to spare overall long chain polyunsaturated fatty acids levels. *Mol. Biol. Rep.* 2019; 46: 687–693. doi: 10.1007/s11033-018-4524-x

46. Khamlaoui W, Mehri S, Hammami S, Hammouda S, Chraeif I, Elosua R, Hammami M. Association between genetic variants in *FADS1-FADS2* and *ELOVL2* and obesity, lipid traits, and fatty acids in tunisian population. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26: 1076029620915286. doi: 10.1177/1076029620915286
47. Wu WC, Wu PY, Chan CY, Lee MF, Huang CY. Effect of *FADS1* rs174556 genotype on polyunsaturated fatty acid status: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*. 2023; 14(2): 352-362. doi: 10.1016/j.advnut.2023.01.007
48. Coltell O, Sorlí JV, Asensio EM, Barragán R, González JI, Giménez-Alba IM, et al. Genome-wide association study for serum Omega-3 and Omega-6 polyunsaturated fatty acids: exploratory analysis of the sex-specific effects and dietary modulation in mediterranean subjects with metabolic syndrome. *Nutrients*. 2020; 12(2): 310. doi: 10.3390/nu12020310
49. Chaaba R, Bouaziz A, Ben Amor A, Mnif W, Hammami M, Mehri S. Fatty acid profile and genetic variants of proteins involved in fatty acid metabolism could be considered as disease predictor. *Diagnostics* (Basel). 2023; 13(5): 979. doi: 10.3390/diagnostics13050979
50. Losol P, Rezwan FI, Patil VK, Venter C, Ewart S, Zhang H, et al. Effect of gestational oily fish intake on the risk of allergy in children may be influenced by *FADS1/2*, *ELOVL5* expression and DNA methylation. *Genes Nutr*. 2019; 14: 20. doi: 10.1186/s12263-019-0644-8
51. Harris DN. Evolution of Hominin polyunsaturated fatty acid metabolism: from Africa to the New World. *Genome Biol. Evol*. 2019; 11: 1417–1430. doi: 10.1093/gbe/evz071
52. Conway MC, McSorley EM, Mulhern MS, Strain JJ, van Wijngaarden E, Yeates AJ. Influence of fatty acid desaturase (*FADS*) genotype on maternal and child polyunsaturated fatty acids (PUFA) status and child health outcomes: a systematic review. *Nutr Rev*. 2020; nuz086. doi: 10.1093/nutrit/nuz086
53. Simopoulos AP, Serhan CN, Bazinet RP. The need for precision nutrition, genetic variation and resolution in Covid-19 patients. *Mol Aspects Med*. 2021; 77: 100943. doi: 10.1016/j.mam.2021.100943
54. Sergeant S, Keith BA, Seeds MC, Legins JA, Young CB, Vitolins MZ. Impact of *FADS* gene variation and dietary fatty acid exposure on biochemical and anthropomorphic phenotypes in a Hispanic/Latino cohort. *Front Nutr*. 2023; 10: 1111624. doi: 10.3389/fnut.2023.1111624
55. Chilton FH, Manichaikul A, Yang C, O'Connor TD, Johnstone LM, Blomquist S, et al. Interpreting clinical trials with Omega-3 Supplements in the context of ancestry and *FADS* genetic variation. *Front Nutr*. 2022; 8: 808054. doi: 10.3389/fnut.2021.808054
56. Sim S, Choi Y, Lee DH, Lee HR, Seob Shin Y, Park HS. Contribution of dipeptidyl peptidase 10 to airway dysfunction in patients with NSAID-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy*. 2022; 52(1): 115-126. doi: 10.1111/cea.14003
57. Nieto-Fontarigo JJ, González-Barcala FJ, San José E, Arias P, Nogueira M, Salgado FJ. CD26 and Asthma: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 56(2): 139-160. doi: 10.1007/s12016-016-8578-z
58. Shao S, Xu Q, Yu X, Pan R, Chen Y. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol. Ther*. 2020; 209, 107503. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107503
59. Zou H, Zhu N, Li S. The emerging role of dipeptidyl-peptidase-4 as a therapeutic target in lung disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2020; 24(2): 147-153. doi: 10.1080/14728222.2020.1721468
60. Zorampari C, Prakash A, Rehan HS, Gupta LK. Serum dipeptidyl peptidase-4 and eosinophil cationic protein levels in patients of bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2022; 72: 102109. doi: 10.1016/j.pupt.2021.102109
61. Abuelizz HA, AlRasheed MM, Alhoshani A, Alhawassi T. Genetic Insights into the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection among Saudi People. *Vaccines* (Basel). 2021; 9(10): 1193. doi: 10.3390/vaccines9101193
62. Xing X, Han Y, Zhou X. Association between DPP-4 gene polymorphism and serum lipid levels in Chinese type 2 diabetes individuals. *Neuropeptides*. 2016; 60: 1–6. doi: 10.1016/j.npep.2016.08.005
63. Wang Z, Liu Y, Wang W, Qu H, Han Y, Hou Y. Association of dipeptidyl peptidase IV polymorphism, serum lipid profile, and coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Medicine* (Baltimore). 2021; 100(13): e25209. doi: 10.1097/MD.00000000000025209

Сведения об авторах

Кытикова Оксана Юрьевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: kytikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Новгородцева Татьяна Павловна – доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: nauka@niivl.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Богомаз Тамара Тэсоновна – аспирант лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: tomi.ttt@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-8606-699X>

Information about the authors

Oxana Yu. Kytikova – Dr. Sc. (Med.), Senior Researcher at the laboratory of rehabilitative treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: kytikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Tatyana P. Novgorodtseva – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Chief Researcher at the laboratory of biomedical research, Deputy Director for research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: nauka@niivl.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Tamara T. Bogomaz – graduate student at the laboratory of biomedical research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: tomi.ttt@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-8606-699X>