

О.Ю. Кыткова, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко



Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Российская Федерация

Биохимическая и сигнальная функции плазмалогенов в норме и при различных заболеваниях

Плазмалогены (ПЛ) — это алкенилэфирные глицерофосфолипиды, выполняющие множество физиологически важных функций в организме и обладающие разнообразными свойствами. Хорошо изучена роль ПЛ как эндогенных антиоксидантов, также ПЛ определяют физико-химические свойства биомембран, депонируют полиненасыщенные жирные кислоты, участвуют в биосинтезе холестерина, процессах ферроптоза и адаптации клеток к гипоксии, являются источниками для синтеза фактора активации тромбоцитов и выступают в качестве его антагонистов. В то же время ПЛ вовлечены в патогенез нейродегенеративных, воспалительных, онкологических заболеваний и ряд других патологий. Данные состояния объединены развитием хронического воспаления и окислительного стресса, сопровождающихся изменением активности синтеза и содержания ПЛ в клетках. Несмотря на то что заместительная терапия ПЛ ингибирует воспаление, молекулярные механизмы связи ПЛ с воспалением окончательно не раскрыты. Цель этого обзора — обобщить последние литературные данные о структуре, биосинтезе и функциях ПЛ, их взаимосвязи с сигнальными каскадами, вовлеченными в патогенез хронических воспалительных и нейровоспалительных заболеваний, а также показать современные достижения и перспективы применения ПЛ в лечении некоторых заболеваний.

Ключевые слова: плазмалогены, глицерофосфолипиды, воспаление, структура, биосинтез

Для цитирования: Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Биохимическая и сигнальная функции плазмалогенов в норме и при различных заболеваниях. *Вестник РАМН.* 2023;78(2):242–255. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn4917>

242

Введение

Этерные липиды, или липиды с простой эфирной связью, подразделяются на алкилэфирные и алкенилэфирные (плазмалогены, ПЛ) глицерофосфолипиды, различающиеся химической структурой, физико-химическими свойствами и функциями [1]. Плазмалогены — наиболее изученный подкласс этерных липидов [2, 3]. Особенностью строения ПЛ является наличие в положении sn-1 остатка глицерина ненасыщенных спиртов, в положении sn-2 — полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), а в положении sn-3 — холина, этаноламина или серина

[4–6]. Простая эфирная связь, сопряженная с виниловой связью в положении sn-1 остатка глицерина, определяет уникальные физические, химические и биологические свойства ПЛ [4, 7]. При этом ω-3 и ω-6 ПНЖК, входящие в состав ПЛ, превращаются в провоспалительные и эндогенные специализированные проразрешающие медиаторы (СПМ), регулирующие воспаление [8, 9]. Первоначально ПЛ были идентифицированы как соединения, выполняющие функции эндогенных антиоксидантов [3, 7, 10–14], однако позже были обнаружены их уникальные роли в организации биомембран и участии в различных сигнальных путях [6, 15].

O.Y. Kytikova, T.P. Novgorodtseva, Y.K. Denisenko

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok, Russian Federation

Biochemical and Signaling Functions of Plasmalogens in the Norm and in Various Diseases

Plasmalogens (PL) are alkenyl ether glycerophospholipids that perform many physiologically important functions in the body and have a variety of properties. The role of PLs as endogenous antioxidants is well studied, as well as PLs that determine the physicochemical properties of biomembranes, deposit polyunsaturated fatty acids, participate in cholesterol biosynthesis, the process of ferroptosis and adaptation of cells to hypoxia, are sources for the synthesis of platelet activating factor and act as its antagonists. At the same time, PLs are involved in the pathogenesis of neurodegenerative, inflammatory, oncological diseases and a number of other pathologies. These conditions are united by the development of chronic inflammation and oxidative stress, accompanied by a change in the activity of synthesis and the content of PL in cells. Despite the fact that PL replacement therapy inhibits inflammation, the molecular mechanisms of the association of PL with inflammation have not been fully elucidated. The purpose of this review is to summarize the latest literature data on the structure, biosynthesis, and functions of PL, their relationship with signaling cascades involved in the pathogenesis of chronic inflammatory and neuroinflammatory diseases, as well as to show current achievements and future prospects for the use of PL in the treatment of certain diseases.

Keywords: plasmalogens, glycerophospholipids, inflammation, structure, biosynthesis

For citation: Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Denisenko YK. Biochemical and Signaling Functions of Plasmalogens in the Norm and in Various Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(2):242–255. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn4917>

Так, в настоящее время известно, что ПЛ определяют физико-химические свойства биомембран (текучесть, толщину и латеральное давление) и вовлечены в локальные изменения их целостности, направленные на создание новых структур [3, 7, 16, 17]. Плазмалогены регулируют воспаление [10, 18–21], вовлечены в передачу клеточных сигналов, экспрессию генов и дифференцировку клеток [15, 18, 22, 23], являются депо ПНЖК [6, 24] и источниками для синтеза фактора активации тромбоцитов и выступают в качестве его антагонистов [6, 10, 20]. Плазмалогены также участвуют в биосинтезе холестерина [2, 10, 25], вовлечены в ферроптоз [26–28] и адаптацию клеток к гипоксии [29].

Первичный дефицит ПЛ имеет генетический компонент [2, 5, 30], вторичный дефицит может быть результатом снижения их синтеза или повышенной деградации [31]. Плазмалогены вовлечены в патогенез кардиометаболических нарушений [32], старения и нейродегенеративных заболеваний [6, 18, 31, 33–36], болезней органов дыхания [7], вирусных заболеваний [17], онкологии [37–39], сахарного диабета [40], пероксисомных [2, 5, 30], митохондриальных заболеваний [30] и ряда других патологий. Данные состояния объединены развитием хронического воспаления, вызванного окислительным стрессом (ОС) [4, 41].

Заместительная терапия ПЛ ингибирует воспаление, однако молекулярные механизмы связи ПЛ с воспалением окончательно не раскрыты [21, 42–46]. Интересно, что ПЛ инициируют как противовоспалительный, так и провоспалительный ответ [10], а также не только защищают клетки от ОС, но и при определенных условиях способствуют их повреждению в результате активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [47, 48]. Деградация ПЛ приводит к высвобождению арахидоновой кислоты (АК, C20:4 ω -6), образованию эйкозаноидов и фактора активации тромбоцитов, которые в низких концентрациях оказывают трофическое действие, а в высоких инициируют развитие воспалительных реакций [10, 49]. Вероятно, эндогенные ПЛ могут регулировать передачу клеточных сигналов посредством выработки свободных жирных кислот, таких как АК (C20:4 ω -6), которые активируют сигнальные пути ERK–АКТ [22, 23]. Известно, что ПНЖК высвобождаются из мембранных фосфолипидов при участии фосфолипаз PLA2 (phospholipase A2, PLA2) и окисляются с образованием широкого спектра метаболитов с про- или противовоспалительной активностью (эйкозаноидов из АК и специализированных проразрешающих медиаторов из ω -3 ПНЖК) [9]. Недавно установлено, что PLA2 проявляет селективность в отношении ПЛ *in vitro* [50–54]. В связи с данными функциями ПЛ активно изучается роль этих глицерофосфолипидов в патогенезе хронического воспаления. Также в настоящее время исследуется роль хлорированных ПЛ в патогенезе воспаления и сепсисе [52, 53]. Известно, что хроническое системное воспаление низкой степени интенсивности ассоциировано с постоянной активацией провоспалительных иммунных путей и секрецией провоспалительных медиаторов, которые ассоциированы с многочисленными хроническими неинфекционными заболеваниями [51].

В базах данных PubMed и Elibrary был проведен систематический поиск статей, опубликованных в период с 2019 по 2022 г. В обзор включали источники информации, в которых освещались вопросы, касающиеся цели настоящего обзора. Информационные запросы включали

Таблица 1. Результаты систематического поиска статей в базе данных PubMed по теме исследования, 2019–2022 гг.

Ключевые слова	Число статей за период 2019–2022 гг.
«plasmalogenes»	417
«plasmalogenes» and inflammation	49
«plasmalogenes» and biosynthesis	288
«plasmalogenes» and structure	64
«plasmalogenes» and glycerophospholipids	183

следующую совокупность ключевых слов: плазмалогены, воспаление, структура, биосинтез, глицерофосфолипиды (табл. 1).

Найденные по запросу названия статей просматривали и, в случае их соответствия тематике литературного обзора, подвергали анализу рефераты статей. При соответствии реферата критериям включения проводили поиск и анализ полнотекстового варианта статьи. Интерес к этерным липидам растет, о чем свидетельствует увеличение количества публикаций в базе данных PubMed, содержащих слово «плазмалоген», до 417 за последние три года, что составляет 15,4% по отношению к общему числу публикаций за период с 1950 по 2022 г. (2,692). За последние три года было опубликовано 48 систематических обзоров. В 2019–2022 гг. в Elibrary было процитировано 25 работ, из них 4 — систематические обзоры, содержащие термин «плазмалоген», что составляет 30,4% по отношению к общему числу публикаций за период с 1994 по 2022 г.

Цель данного обзора — анализ современных знаний о структуре и биосинтезе ПЛ, их функциях в качестве антиоксидантов, модуляторов биомембран, регуляторов воспаления, а также их участие в гомеостазе холестерина, ферроптозе, устойчивости клеток к гипоксии, роли депо для ПНЖК, источников липидов для предшественника фактора активации тромбоцитов и его антагонистов.

Структура плазмалогенов

На основании строения полярной группы молекулы ПЛ выделяют плазменилхолины, или холиновые плазмалогены (choline plasmalogens, PlsCho), плазменилэтанолламины, или этанолламинные плазмалогены (ethanolamine plasmalogens, PlsEtn), и плазменилсерины, или сериновые плазмалогены (serine plasmalogens, PlsSer) [55, 56]. В положении sn-1 ПЛ обычно находится α,β -ненасыщенный спирт с цепью от 12 до 18 углеродных атомов (чаще остаток пальмитиновой (C16:0 ω -7) или олеиновой (C18:1 ω -9) кислоты), в положении sn-2 — арахидоновая (АК, C20:4 ω -6) или докозагексаеновая (ДГК, C22:6 ω -3) кислота [6].

На рис. 1 представлена общая формула ПЛ. Наличие в ПЛ простой эфирной связи определяет физические, химические и биологические свойства данных глицерофосфолипидов. Виниловая эфирная связь в положении sn-1 более гидрофобна, подвержена окислению, лабильна к действию кислот, меньше вовлечена в образование водородных связей [4, 7].

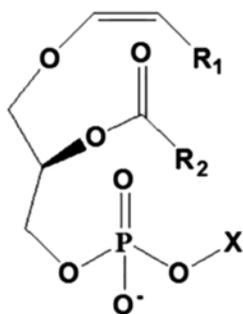


Рис. 1. Алкенильные фосфолипиды (плазмалогены): R₁ — углеводородный фрагмент жирных спиртов и альдегидов; R₂ — углеводородные фрагменты жирных кислот; X — этаноламин, холин или серин

Биосинтез плазмалогенов

Биосинтез ПЛ инициируется в пероксисомах, однако заканчивается в эндоплазматической сети [3, 34, 57]. Данный процесс начинается при участии ацил-КоА и дигидроксиацетонфосфата (DHAP) (рис. 2).

DHAP под действием глицеронфосфат ацилтрансферазы превращается в 1-ацил-DHAP, после чего алкилглицеронфосфатсинтаза катализирует замену ацильной группы 1-О-ацил-DHAP длинноцепочечным жирным спиртом с образованием 1-О-алкил-DHAP [58].

Далее 1-О-алкил-DHAP переносится из пероксисомы в эндоплазматический ретикулум, где алкилацил DHAP редуктаза катализирует его восстановление

с образованием 1-О-алкил-2-гидрокси-sn-глицерин-3-фосфата. Затем алкилацил глицерофосфат ацилтрансфераза катализирует ацилирование ацил-КоА в положении sn-2 с образованием 1-О-алкил-2-ацил-G3P [58]. Фосфатная группа -О-алкил-2-ацил-G3P удаляется фосфогидролазой с образованием 1-О-алкил-2-ацилглицерина. Головная группа этаноламина фосфата добавляется к 1-О-алкил-2-ацилглицерину с помощью этаноламинфосфотрансферазы с образованием плазманилэтанолamina, который превращается в PlsEtn под действием 1'-алкилдесатуразы в присутствии молекулярного кислорода и НАДФН. PlsCho образуются после гидролиза PlsEtn в 1-О-(1Z-алкенил)-2-ацил-sn-глицерин [33, 43].

Биосинтез ПЛ регулируется механизмом отрицательной обратной связи, который в зависимости от уровня ПЛ контролирует активность редуктазы жирных кислот FAR1 (fatty alcohol reductase 1) [59]. FAR1 катализирует восстановление насыщенных жирных кислот до жирного спирта, необходимого для синтеза ПЛ [27, 59].

Асимметричное распределение ПЛ в биомембране опосредовано ион-транспортирующей АТФазой класса АТР8В2 (АТРase phospholipid transporting 8В2) [59]. М. Honsho et al. предполагают, что АТР8В2 вовлечен в подавление синтеза ПЛ за счет уменьшения уровня белка FAR1 и снижения экспрессии ферментов, катализирующих биосинтез ПЛ [59].

Таким образом, уровни ПЛ регулируются механизмом отрицательной обратной связи и деградации FAR1, но молекулярные механизмы передачи сигналов до настоящего времени остаются неопределенными [59].

244

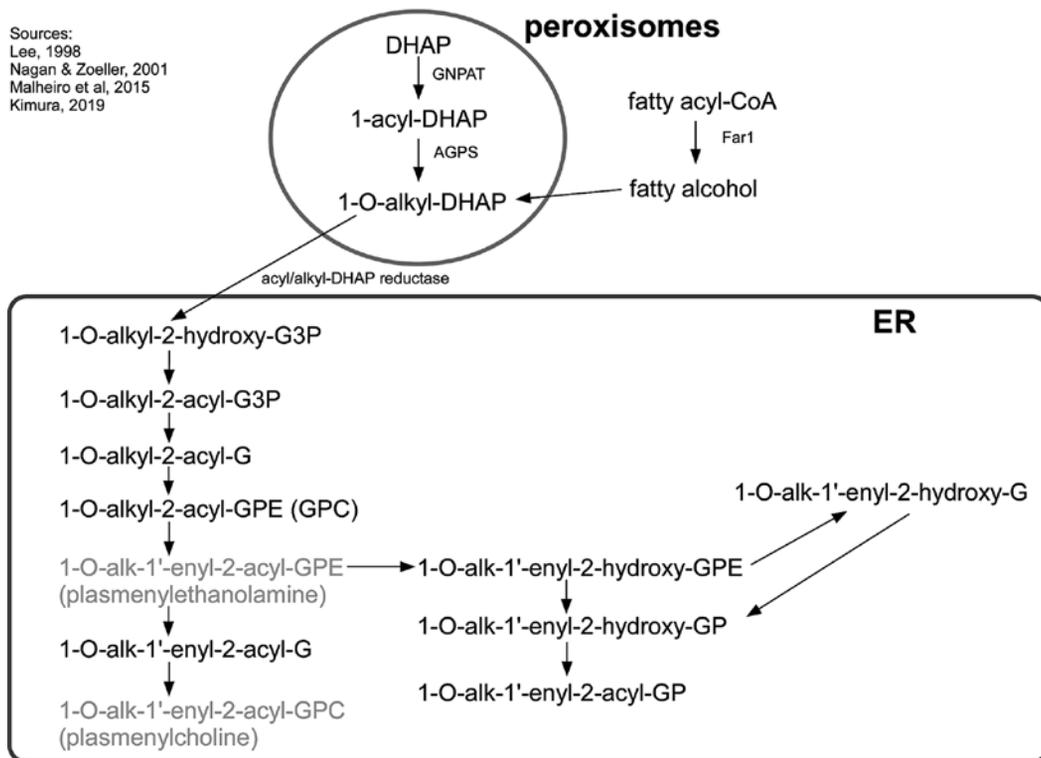


Рис. 2. Путь биосинтеза плазмалогена:

Plasmalogen. In *Wikipedia*. <https://cs.wikipedia.org/wiki/Plasmalogen>
 Created: 2019-10-29. Updated: 2019-10-29 11:40:16. License: CC BY-SA 4.0. Usage terms: Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0.
 Credit: Own work | Phaeton68
 FAR1(fatty alcohol reductase 1) — редуктаза жирных спиртов; GNPAT (glycerone phosphate O-acyltransferase) — глицеронфосфат ацилтрансфераза; AGPS (alkylglycerone phosphate synthase) — алкилглицеронфосфатсинтаза; acyl/alkyl DHAP reductase — алкилацил DHAP редуктаза

Распространенность плазмалогенов

Плазмалогены впервые возникли у анаэробных бактерий. На сегодняшний день ПЛ встречаются у простейших, беспозвоночных и млекопитающих. Растения, грибы, облигатно- или факультативно-аэробные бактерии лишены ПЛ. Содержание ПЛ варьируется в зависимости от организмов, клеточных органелл и тканей [55].

Плазмалогены эукариот высокосконцентрированы в микродоменах (липидных рафтах) липидного бислоя цитоплазматических мембран [17], тем самым обеспечивая функционирование липидных рафтов, мембранных белков, передачи клеточных сигналов и дифференцировки клеток [15, 44, 60]. Также ПЛ входят в состав мембранных гликозилфосфатидилинозитол-заякоренных белков (glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins, GPI-AP), выполняющих функции транспортеров [61].

Помимо цитоплазматических мембран ПЛ также обнаружены в мембранах митохондрий, лизосом и эндоплазматического ретикулума, однако внутриклеточные функции ПЛ практически не исследованы [32].

ПЛ являются медиаторами многих физиологических процессов, их содержание в организме колеблется в разных органах и тканях, а также в зависимости от возраста и многих других параметров [62–64]. Содержание ПЛ в тканях (мозге, сердце, почках, легких, скелетных мышцах и нейтрофилах) достаточно высоко, составляя 18–22% суммарного содержания фосфолипидов у человека. Наибольшее количество ПЛ обнаружено в центральной нервной системе (ЦНС) [35, 58], наименьшее — в печени [62]. Сетчатка, являясь продолжением ЦНС, также богата ПЛ, в частности PlsEtn [63]. PlsCho преобладают в сердечных и скелетных мышцах и менее распространены в других органах и тканях, в то время как PlsEtn составляют около 30% общего количества фосфолипидов мозга [32, 40].

Функции плазмалогенов

Основные известные функции ПЛ суммированы в табл. 2.

Антиоксидантная функция плазмалогенов. Хорошо известно, что ПЛ играют роль эндогенных антиоксидантов, защищающих фосфолипиды, ненасыщенные жирные

кислоты липопротеинов и клеточных мембран от деструктивного влияния ОС [3, 7, 10–14]. Так как активные формы кислорода (АФК) преимущественно окисляют винильную эфирную связь ПЛ, считается, что данные глицерофосфолипиды нейтрализуют АФК.

Е.Е. Pohl et al. показали защитное влияние PlsEtn на функции мембранных транспортеров, каналов, рецепторов и ферментов в условиях ОС [13]. А. Ikuta et al. обнаружили, что ПЛ являются биомаркерами ранних стадий ОС при неалкогольном стеатогепатите [11]. Исследование Y. Wu et al. показало, что PlsEtn и PlsCho способны предотвращать индуцированное свинцом ПОЛ на клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы человека [12]. Так, PlsEtn и PlsCho элиминировали АФК и подавляли накопление гидропероксидов фосфатидилхолина (с $63,6 \pm 1,8$ до $80,3 \pm 2,9\%$) и гидропероксидов фосфатидилэтаноламина (с $25,7 \pm 9,3$ до $76,1 \pm 3,7\%$) [12]. Кроме того, ПЛ значительно повышали уровень экспрессии генов ряда антиоксидантных ферментов [14].

Прооксидантная функция плазмалогенов. ПЛ не только играют роль эндогенных антиоксидантов, но также обладают прооксидантными свойствами и способны ухудшать жизнеспособность некоторых клеток в условиях ОС. Так, АФК-зависимый катаболизм ПЛ способствует накоплению цитотоксических лизофосфолипидов и α -гидроксиальдегидов, повреждению клеток [48]. Активация FAR1, вовлеченного в синтез ПЛ, снижает жизнеспособность кардиомиоцитов во время ОС, инициированного ишемией-реперфузией. Данные результаты подразумевают, что ПЛ могут оказывать неблагоприятное воздействие на жизнеспособность кардиомиоцитов в условиях ОС [47].

В настоящее время изучается роль хлорированных липидов в патогенезе воспаления и сепсисе [52, 53].

Обычно в положении sn-1 ПЛ находится α, β -ненасыщенный спирт с цепью от 12 до 18 углеродных атомов [6], однако в PlsEtn нейтрофилов человека в данном положении обнаружены очень длинные углеродные цепи из 20-, 22- и 24-углеродных атомов [52]. Известно, что роль миелопероксидазы (МПО) нейтрофилов заключается в формировании высокорективных прооксидантов (хлорноватистая кислота (НОС1), реактивные производные азота и свободные радикалы), направленных на нейтрализацию токсического эффекта эндотоксинов при воспалении. Однако МПО способна реагировать не только с патогенами, но и с клетками человека. Так, НОС1 инициирует окислительное хлорирование ПЛ. Во время активации нейтрофилов PlsEtn подвергаются МПО-зависимому окислению с образованием 2-хлоржирного альдегида (2-chlorofatty aldehyde, 2-ClFALD) и 2-хлоржирной кислоты (2-chlorofatty acid, 2-ClFA) [52]. 2-ClFA связана со снижением барьерной функции эндотелия *in vitro*, образованием внеклеточных ловушек нейтрофилов и активацией апоптоза моноцитов [65–67].

F. Dorninger et al. показали, что ПЛ выступают источниками липидов для синтеза предшественника фактора активации тромбоцитов — эндогенного провоспалительного липида [6]. Антагонисты фактора активации тромбоцитов действуют как противовоспалительные агенты [20]. P. Rong et al. обсудили роль плазмалогенных аналогов данного фактора в качестве антагонистов фактора активации тромбоцитов для терапии воспалительных заболеваний [49]. Деградация ПЛ приводит к образованию АК, эйкозаноидов и фактора активации тромбоцитов, которые в зависимости от концентрации оказывают трофическое или провоспалительное действие [10, 68].

Таблица 2. Функции плазмалогенов

Функция	Литературный источник
Антиоксидантная функция	[3, 7, 10–14]
Прооксидантная функция	[48, 52]
Влияние на физико-химические свойства биомембран	[3, 7, 16, 17]
Сигнальная функция	[15, 18, 21]
Регуляция воспаления	[10, 18–20]
Источник липидов для PAF, антагонист PAF	[6, 10, 20]
Депонирование ПНЖК	[6, 24]
Биосинтез холестерина	[2, 10, 25]
Участие в ферроптозе	[26–28]
Адаптация к гипоксии	[29]

Роль плазмалогенов в ферроптозе. Ферроптоз — это регулируемая гибель клеток, связанная с неконтролируемым ПОЛ и разрушением клеточных биомембран [69].

М.А. Perez et al. не обнаружили широко описанной в литературе антиоксидантной роли ПЛ для защиты от ферроптоза [25]. Вместо этого они показали, что дефицит этерных липидов приводит к изменению соотношения содержания насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) в клеточных мембранах, подчеркивая полезную роль эндогенных и пищевых МНЖК в профилактике ферроптоза. Кроме того, М.А. Perez et al. показали, что дигомо-гамма-линоленовая кислота (DGLA, C20:3 ω -6) вызывает ферроптоз в эксперименте, а при дефиците этерных липидов повышается чувствительность клеток к DGLA-индуцированному ферроптозу [25].

Участие ПЛ в ферроптозе обусловлено высоким содержанием ПНЖК в положении sn-2 их молекулы, которые склонны к окислению [26]. Интересно, что фермент биосинтеза ПЛ — FAR1 — также активирует ферроптоз [27]. Изучается роль в ферроптозе еще одного фермента биосинтеза ПЛ — Δ 1'-десатуразы PEDS1 [70]. Последние исследования предполагают роль опосредованного TMEM189 синтеза ПЛ при ферроптозе [26–28]. Повышенная экспрессия TMEM189, кодирующего фермент плазманилэтаноламиндесатуразу, ответственный за образование виниловой связи в PlsEtn [54], наблюдается при большинстве видов рака [27].

Таким образом, ПЛ играют важную роль в ферроптозе, так как являются субстратами ПОЛ, которое индуцирует ферроптоз.

Было показано, что ферроптоз характерен для сердечно-сосудистых заболеваний [39, 71], патологии почек [67], нейродегенеративных заболеваний [72] и онкологии [26, 27, 73–75]. Во всех этих исследованиях установлено, что специфические ингибиторы ферроптоза защищают от развития данных патологий. Возможно, что регуляция уровня ПЛ также будет влиять на активность ферроптоза и процессы ПОЛ и в конечном итоге — предопределять молекулярный механизм развития многих хронических заболеваний.

В последние годы в многочисленных исследованиях сообщается о роли метаболизма холестерина в регуляции ферроптоза и онкогенеза [73–75]. Повышение уровня клеточных ПЛ снижает биосинтез холестерина за счет деградации скваленмонооксигеназы (squalene monooxygenase, SQLE), катализирующей первую окислительную стадию биосинтеза холестерина. Напротив, дефект синтеза ПЛ вызывает повышение экспрессии SQLE, что приводит к снижению количества 2,3-эпоксисквалена, необходимого для синтеза холестерина [59]. Ассоциация метаболизма холестерина и ПЛ требует дальнейшего исследования, в том числе в контексте онкологических заболеваний, учитывая тот факт, что гиперхолестеринемия влияет на развитие онкологических заболеваний путем формирования резистентности клеток к ферроптозу [39].

Роль плазмалогенов в структурной организации мембран клеток. А. Angelova et al. отмечают, что ПЛ вносят весомый вклад в организацию и функцию клеточных мембран, поэтому важность дальнейшего изучения их структурных свойств несомненна [16]. ПЛ определяют физико-химические свойства биомембран (текучесть, толщину, кривизну, латеральное давление), а также участвуют в их слиянии [7, 3]. К.А. Wilson et al. обнаружили, что ПЛ оказывают незначительное влияние на биофи-

зические свойства эпителиальной плазматической мембраны, в то время как гликофинголипиды Форссмана инициируют образование богатых гликофинголипидами, фосфатидилэтаноламином, сфингомиелином и холестеринем наноразмерных липидных доменов [76]. Это снижает латеральную диффузию и площадь липидов, образующих домены. Данное исследование отражает модулирующее влияние разнообразных липидов на свойства мембран.

Известно, что краткосрочные локальные изменения целостности биомембраны направлены на создание новых структур через слияние клеток. Слияние мембран вовлечено в экзоцитоз, секрецию и образование вторичных лизосом. При слиянии мембран накапливаются небилayersкие липиды, формирующие искривленные небилayersкие структуры. Это приводит к существенному уменьшению жесткости биомембраны и перераспределению липидов. Полиморфизм ПЛ выражается в их способности образовывать структуры разной формы, в частности трубчатых или гексагональных (НП) структур, а также кубических фаз [16]. При изучении свойств синтетических производных PlsCho и PlsEtn с длинными полиненасыщенными цепями (докозапентаеновая кислота (ДПА), C22:5 ω 6) А. Angelova et al. обнаружили склонность ДПА-PlsEtn к формированию кубической фазы (Im3m) с инвертированной гексагональной (НП) фазой, ДПА-PlsCho — кубической и пластинчатой жидкокристаллических фаз, фосфэтаноламинового ПЛ — к образованию кубической фазы Pn3m [16]. Способность ДПА-PlsEtn к одновременному образованию неламеллярных фаз и структурных интермедиатов может в какой-то мере объяснять изменения биологических мембран в условиях ОС. Одномоментное существование кубической и НП фаз предполагает, что количество двойных связей в длинной полиненасыщенной цепи ДПА (22:5 ω 6) выше порога образования инвертированной гексагональной (НП) фазы, которая характерна для ПЛ с более низкой степенью ненасыщенности цепей, например для олеиновой (C18:1 ω 9) и линолевой (C18:2 ω 6) кислот. Проведенные исследования показали, что производные PlsCho и PlsEtn с ДПА способны к образованию многофазных жидкокристаллических структур, которые влияют на передачу сигналов, метаболизм липидов и ряд других процессов [16]. Способность к изменению кривизны мембран и формированию короткоживущих промежуточных продуктов проливает новый свет на роль ПЛ в организации и активности мембранных белков [77]. Результаты исследования А. West et al. продемонстрировали значительное утолщение бислоя мембран при включении PlsEtn в противовес доказанному ранее факту, что одноцепочечные ПНЖК уменьшают толщину мембраны [77]. Это свидетельствует о том, что ПЛ с ПНЖК существенно влияют на организацию мембранных белков и передачу сигналов [24].

Таким образом, включение ПЛ в мембраны клеток вызывает изменение их кривизны и утолщение бислоя, что изменяет активность мембранных белков. Хотя многие аспекты участия ПЛ в трансформации мембран еще предстоит подтвердить *in vivo*, уже сейчас очевидно, что ПЛ играют важную роль в структурных и морфологических изменениях биомембран.

Так как в молекуле ПЛ положение sn-2 в основном занято ПНЖК, это послужило основой предположения, что ПЛ являются депо для данных ЖК [24]. F. Dorninger et al. обратили внимание, что другие классы фосфолипидов также депонируют ПНЖК [6]. Кроме того, снижение уровня ПЛ не обязательно сопряжено с дефицитом

Таблица 3. Плазмалогены и их ключевые сигнальные пути

Ключевые сигнальные пути и их компоненты	Литературный источник
PI3K-AKT/mTOR	[78–80]
MAPK (ERK, ERK5, JNK, p38)	[21–23]
BDNF/TrkB/CREB	[81]
PPAR	[82]
iPLA2	[83, 84]

ПНЖК. В настоящее время роль ПЛ в депонировании ПНЖК продолжает изучаться, кроме того, неизвестно о преимуществах депонирования данных ЖК в ПЛ перед другими фосфолипидами.

Изменения уровня ПЛ сопровождается изменением свойств клеточных мембран, тем самым влияя на ключевые сигнальные пути, которые опосредуют воспалительные каскады и иммунные реакции.

Сигнальная функция плазмалогенов. В недавних исследованиях продемонстрировано нарушение ряда сигнальных каскадов вследствие недостатка ПЛ (табл. 3). Так, нарушение синтеза или деградации ПЛ приводит к нарушению сигнального пути PI3K/AKT-mTOR (the phosphoinositide 3-kinase (PI3K) / AKT-mTOR signaling pathway). Активация данного сигнального пути связана с нарушением регуляции аксонов, выработкой АФК, снижением уровня окислительного фосфорилирования и апоптозом нейронов. На экспериментальных моделях дефицита ПЛ обнаружено нарушение рекрутирования киназ АКТ на плазматическую мембрану нервных клеток, результирующееся в развитии дефекта миелинизации [78].

Уровень ПЛ влияет на активность сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase). У млекопитающих известно четыре основных пути MAPK: протеинкиназы, регулируемые внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase, ERK), ERK5 (extracellular signal-regulated kinase 5), c-Jun N-терминальные киназы (c-Jun N-terminal kinase, JNK) и семейство киназ p38. Все пути MAPK вовлечены в регуляцию клеточного метаболизма, внутриклеточных сигнальных путей и экспрессию ряда генов, а также контроль роста, деления, дифференцировки, апоптоза клеток и ответы клеток на температурные, осмотические и окислительные воздействия. Снижение синтеза ПЛ снижает фосфорилирование ERK в коре головного мозга мышей [22, 23], а также активирует p38MAPK, JNK и NF- κ B, вызывая активацию микроглии в мозге мышей, сопровождающей нейродегенеративные заболевания [79, 80–85].

Стоит отметить, что JNK и p38 участвуют в регуляции экспрессии PPARs (PPAR α (NR1C1), PPAR β/δ (NR1C2) и PPAR γ (NR1C3)), обладающих противовоспалительным механизмом действия. ПЛ продуцируют сигнальные медиаторы, модулирующие воспалительные и иммунные процессы за счет активации ядерного рецептора PPAR α [82].

Уровень ПЛ также влияет на сигнальный путь BDNF (brain-derived neurotrophic factor) / TrkB (tropomyosin receptor kinase B) / CREB (cAMP response element-binding protein). Установлено, что нейротрофическое действие PlsEtn частично обусловлено активацией пути BDNF/TrkB/CREB и ингибированием апоптоза нейронов [81]. CREB — это cAMP-зависимый транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию некоторых генов, в частности гена *BDNF*, и участвующий в формировании

нейрональной пластичности и долговременной памяти. Астроцитарные пероксисомы регулируют экспрессию *BDNF*, поддерживая целостность нейронов [85]. Прием ПЛ модулирует сигнальные пути, связанные с АКТ, ERK, а также уровень *BDNF*, уменьшая выраженность воспаления в микроглии [18, 19, 22–23, 79] и защищая нейроны от апоптоза [81]. Кроме того, PlsEtns подавляют гибель нейронов гиппокампа за счет ингибирования каспазы-9 и каспазы-3 [86].

Значительная часть передачи сигналов липидов в норме и патологии связана с ферментом iPLA2. Данный фермент занял центральное место в исследованиях окислительного стресса и воспаления благодаря участию в регуляции метаболических процессов и ферроптозе [84]. В исследовании D. Hayashi et al. было показано, что цитозольная Ca²⁺-зависимая PLA2 α (cPLA2 α) проявляет селективность в отношении ПЛ *in vitro* [50]. Кроме того, iPLA2 β предпочтительно взаимодействует с мембранными фосфолипидами, имеющими в положении sn-1 остаток пальмитиновой кислоты (C16:0 ω -7) или стеароилфосфолипиды [87]. Вероятно, субстратная специфичность cPLA2 α определяется фосфолипидным составом компартмента, в котором он действует. В результате активации PLA2 ПНЖК мембранных глицерофосфолипидов окисляются с образованием широкого спектра метаболитов с про- или противовоспалительной активностью. Неметаболизированные свободные ПНЖК также могут подвергаться нитрированию, сульфатированию и окислению, инициируя образование широкого спектра биологически активных соединений. Фагоцитоз и ферроптоз характеризуются синтезом окислительных метаболитов АК и других ПНЖК. Обогащение этаноламиновых плазмалогенов АК ясно указывает на центральную роль этих видов ПЛ в гомеостазе АК, однако их функция все еще остается неясной [88].

Таким образом, очевидно, что нарушение функций ПЛ способно изменять сигнальные пути, участвующие в воспалительном каскаде.

Плазмалогены и хронические воспалительные заболевания

Хроническое воспаление лежит в основе патогенеза нейродегенеративных, онкологических и большинства хронических заболеваний. Основные хронические воспалительные заболевания, при которых нарушены функции ПЛ, суммированы в табл. 4 [88–101].

Бронхолегочные заболевания. Изменение уровня ПЛ связано с бронхолегочной патологией [64, 88–90].

В обзоре R. Zhuo et al. рассматривается способность ПЛ изменять структуру легочного сурфактанта [7]. Так, под воздействием АФК наблюдается снижение уровня ПЛ легочного сурфактанта, что приводит к развитию бронхолегочной дисплазии у младенцев, астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых.

Бронходилатационный ответ у пациентов с бронхиальной астмой снижается на 0,24% в год [64]. J.E. Sordillo et al. впервые показали, что снижение бронходилатационного ответа с течением времени может быть частично объяснено возрастными сдвигами уровней ПЛ [64]. Авторы резюмировали, что ПЛ могут рассматриваться в качестве возможных медиаторов возрастных изменений функций легких у лиц с бронхиальной астмой и служить потенциальными фармакологическими мишенями для улучшения функции легких у таких пациентов [64].

Таблица 4. Хронические воспалительные заболевания и патологические состояния, при которых нарушены функции плазмалогенов

Группа заболеваний / патологических состояний	Заболевание / патологическое состояние	Литературный источник
Бронхолегочная патология	Бронхиальная астма	[64, 88–90]
	Хроническая обструктивная болезнь легких	[91]
Хронические воспалительные заболевания кишечника	Язвенный колит	[92–94]
	Болезнь Крона	[94]
Кардиометаболические заболевания	Неалкогольная жировая болезнь печени	[95]
	Сахарный диабет	[40, 96]
	Диабетическая ретинопатия	[63, 97]
	Атеросклероз	[98]
	Ожирение	[40, 89, 99–101]
	Гипертония	[40]

А. Ven Anes et al. обнаружили, что уровни некоторых молекулярных видов ПЛ (36:1, 36:2, 36:3, 36:4, 38:4, 38:5), триглицеридов (50:0, 50:1, 52:1, 52:2, 52:3, 52:4, 54:4) и фосфатидилхолинов (34:3, 36:0, 36:4, 36:5, 40:6, 40:7) значительно снижены при ХОБЛ [91]. Фосфатидилхолин (34:3) и ТГ (52:3) также коррелируют с измененной функцией легких и ОС ($p < 0,001$) [91].

Обычно в положении sn-2 плазмалогена находятся АК или ДГК, которые являются субстратами для синтеза простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и резолвинов [6]. S. Shakya et al. обнаружили, что ПЛ эпителиальных клеток в положении sn-2 содержит олеиновую кислоту (C18:1ω-9), в отличие от эндотелиальных клеток, которые содержат АК [53]. Это исследование впервые демонстрирует различное распределение молекулярных видов ПЛ в эндотелии и эпителиальных клетках дыхательных путей, что может отражать роль ПЛ эпителия как компонента секретируемого сурфактанта, в то время как эндотелиальные ПЛ могут играть более важную роль в производстве биоактивных липидов [53].

Хронические воспалительные заболевания кишечника. У пациентов с хроническим воспалением толстой кишки повышен уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин IL-6, IL-1β, IL-8 и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α). На моделях воспалительного заболевания кишечника и рака толстой кишки *in vitro* продемонстрировано, что PlsCho [92] и PlsEtn [93] блокируют воспаление за счет антиапоптотического действия. В то же время A.F. Di’Narzo et al. показали, что повышенные уровни PlsCho повышают риск развития болезни Крона [94]. Установленные противоречивые функции ПЛ в патогенезе хронических заболеваний кишечника требуют дальнейшего исследования.

Кардиометаболические заболевания. Снижение уровня ПЛ связано с многочисленными метаболическими заболеваниями [40, 89, 99–101]. Было высказано предположение, что снижение содержания ПЛ способствует развитию ожирения и сопутствующих ему сердечно-сосудистых заболеваний, диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) несколькими путями, включая разрушение клеточных мембран, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума и воспаление [40, 95]. В недавнем обзоре Y.L. Schooneveldt были обобщены результаты исследований функциональной и защитной роли ПЛ при ожирении, а также терапевтический потенциал добавок ПЛ для лечения данного заболевания [99]. Между сниженным уровнем циркулирующего ПЛ, ожирением и индексом массы тела выявлены достаточно

сильные корреляции, что привело к активному изучению новой роли ПЛ в регуляции термогенеза и образовании белой жировой ткани в раннем возрасте [32].

Ряд исследований S. Shakya et al. показал, что НОС1 инициирует окислительное хлорирование ПЛ эпителия дыхательных путей, что приводит к выработке 2-CIFALD и 2-CIFA [53]. Хлорированные липиды связаны с воспалительными заболеваниями и состояниями, такими как эндотоксемия, атеросклероз, инфаркт миокарда, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис. Хлоржирные кислоты являются биомаркерами смертности от сепсиса, а также опосредуют дисфункцию эндотелиального и эпителиального барьеров в экспериментах *in vitro* [66]. H. Yu et al. впервые представлены доказательства, что свободная 2-CIFA играет важную роль в индукции сепсиса с помощью механизма, зависящего от ингибитора активатора плазминогена-1 и тучных клеток [67]. Эти наблюдения требуют дальнейшего изучения биосинтеза PlsEtn, их специфической роли в нейтрофилах и клинического значения хлорированных липидов при воспалении и сепсисе.

Исследование M. Lange et al. показало, что при ожирении более высокий уровень ПЛ с длинноцепочечными ПНЖК наблюдается в подкожной жировой ткани, в то время как PlsEtn накапливаются в висцеральной жировой ткани [101]. Различия в составе липидов, видимо, очень специфичны для депо жировой ткани. Подкожная жировая ткань считается метаболически более здоровой, в то время как висцеральная является основным фактором риска развития кардиометаболических заболеваний. Интересно, что PlsEtn и PlsCho оказывают противоположное влияние на стабильность мембран, поскольку PlsEtn определяют жесткость мембраны, в то время как PlsCho поддерживают ее текучесть. Авторами исследования было высказано предположение, что разрастание жировой ткани при ожирении запускает ремоделирование мембранных фосфолипидов для поддержания состава и функции мембран [101]. Однако роль различных видов ПЛ остается неясной.

V.D. De Mello et al. показали, что ПЛ вместе с насыщенные ЖК и ПНЖК были связаны со снижением частоты развития микроаневризм сетчатки, ассоциированных с диабетической ретинопатией [97]. У мышей с дефицитом ПЛ наблюдаются аномальное развитие сосудов сетчатки и активация макроглиальных клеток Мюллера. Плазмалогены имеют решающее значение для регуляции экспрессии мозгового коннексина 43 (Cx43), входящего в состав глиальных клеток сетчатки, и для характеристик глиальных клеток Мюллера сетчатки [63]. В исследовании

R. Karadayi et al. было показано, что дефицит плазмалогена связан с подавлением Sx43 и гена Gjal в сетчатке 13-недельных мышей, что согласуется с уже опубликованными результатами аналогичных исследований для мозга и сердца мышей с дефицитом плазмалогена (Todt) [63]. R. Karadayi et al. предполагают, что различные ткани могут сталкиваться со схожими механизмами дисрегуляции экспрессии Sx43 и это может быть общим механизмом развития сосудов и глиальных аномалий [63].

В исследовании J.C. Chai et al. было выявлено несколько липидов плазмы (в частности, фосфатидилэтаноламин-плазмалоген (36:2) и фосфатидилсерин-плазмалоген (36:3)), связанных с образованием атеросклеротических бляшек и прогрессированием атеросклероза сонных артерий у больных с ВИЧ [98]. Наиболее высокий уровень данных липидов характерен для больных, получающих антиретровирусную терапию. Авторы полагают, что изменения уровней данных липидов могут быть связаны с ВИЧ-инфекцией и антиретровирусной терапией, так как не зависят от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Интересно, что фосфатидилхолин (36:4) был связан со снижением риска образования атеросклеротических бляшек.

Плазмалогены, пероксисомные болезни и нейродегенеративная патология

Пероксисомные болезни и нейродегенеративные заболевания, при которых нарушены функции плазмалогенов, суммированы в табл. 5.

Пероксисомные болезни. Дефекты в генах, кодирующих пероксисомальные белки, могут приводить к пероксисомальным нарушениям, включающим дефицит отдельных пероксисомальных ферментов из-за мутации гена, контролирующего тот или иной фермент, и нарушения биогенеза пероксисом [60].

С нарушениями биогенеза пероксисом связывают болезнь Рефсума новорожденных, неонатальную адренолейкодистрофию, ризомиелическую точечную хондродисплазию, синдром Цельвегера и цельвегероподобный синдром [59]. С дефицитом одного пероксисомного фермента с дефектом бета-окисления связаны псевдонеонатальная адренолейкодистрофия, X-сцепленная адренолейкодистрофия, псевдосиндром Цельвегера и дефицит бифункционального фермента [60]. С дефицитом одного пероксисомного фермента без дефекта бета-окисления связаны болезнь Рефсума взрослых, псевдохондродисплазия тазобедренного сустава, ди- и тригидрохолестановая ацидемия, мевалоновая ацидурия.

Патогенез пероксисомных болезней связан с нарушениями синтеза ПЛ, ведущего к накоплению в клетках метаболитов и их токсического действия, результирующего в атрофии коры надпочечников, демиелинизации белого вещества мозга, фиброзе печени. Дефицит ПЛ также отмечается при болезни Нимана–Пика типа С, болезни Дауна, синдроме Барта (ВТНС), нейрональном цероидном липофусцинозе [102].

При анализе фосфатидилэтаноламина плазмалогенового типа M. Saitoh et al. установили, что олеиновая (C18:1 ω -9), АК (C20:4 ω -6) и ДГК (C22:6 ω -3) были обнаружены в сером веществе мозга лиц группы контроля, но отсутствовали в группе с синдромом Цельвегера. При этом уровень диацил-фосфатидилэтаноламина с ПНЖК C20:4, C22:4, C22:5 и C22:6 в мозге лиц с синдромом Цельвегера был выше, чем в контроле. Увеличение количества ПНЖК в ответ на снижение ПЛ в головном мозге пациентов с синдромом Цельвегера показывает чрезмерную уязвимость к ОС [103]. F. Dorninger et al. получили аналогичный эффект на моделях точечной ризомелической хондродистрофии [6].

При ВТНС обнаружено снижение уровня и молекулярных видов кардиолипина и ПЛ. J.C. Jr. Bozelli et al. представлен обзор доказательств данной связи и предлагаемых механизмов, играющих роль в этом взаимодействии [4]. Эта взаимозависимость подтверждается и при других патологических состояниях [60].

Болезнь Альцгеймера. Ряд литературных обзоров посвящен связи между ПЛ и болезнью Альцгеймера (БА) — нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся прогрессирующей потерей нервных клеток в гиппокампе и активацией глиальной ткани, ведущими к нарушению памяти, дисфазии, диспраксии и агнозии [80]. Патогенез при БА связывают с отложением бета-амилоида и образованием нейрофибриллярных клубков, состоящих из тау-белка, которые нарушают синаптическую пластичность, функции эндосом, лизосом, протеасом, митохондрий и приводят к гибели нейронов [35]. Процесс нейродегенерации при БА объясняется запуском аномального процессинга белка-предшественника амилоида (гипотеза амилоидного каскада) и изменениями цитоскелета (гипотеза дегенерации цитоскелета нейронов). При БА наблюдается изменение экспрессии генов, которые регулируют везикулярный транспорт, энергетический метаболизм, убиквитин-протеасомную систему, аутофагию и ответственны за развитие воспаления. В нарушение внутриклеточной передачи сигнала при БА также вовлечены белки, принимающие участие в гомеостазе кальция, апоптозе и сворачивании белков.

Таблица 5. Пероксисомные болезни и нейродегенеративная патология, при которых нарушены функции плазмалогенов

Группа заболеваний / патологических состояний	Заболевание / патологическое состояние	Литературный источник
Пероксисомные болезни	Точечная ризомелическая хондродистрофия	[102, 103]
	Неонатальная адренолейкодистрофия	[59]
	Инфантильная болезнь Рефсума	[59]
	Синдром Цельвегера и цельвегероподобный синдром	[59]
Нейродегенеративная патология	Болезнь Альцгеймера	[35, 42, 60, 80, 86, 104–111]
	Болезнь Паркинсона	[22, 43, 59, 78, 112, 113]

Внутриклеточный сигнальный путь PI3K/AKT-mTOR считается основным в патогенезе БА [104]. Помимо этого, обсуждается роль пути MAPK и провоспалительного ядерного фактора NF- κ B [105]. Нарушение активности киназ GSK3 β , CDK5, MARK и фосфатаз, ответственных за фосфорилирование тау-белка, может активировать его агрегацию.

Дефицит ПЛ при БА может быть следствием дисфункции пероксисом, их усиленной деградации из-за активности цитохрома C, ОС и воспаления [35, 106]. Уровень ПЛ коррелирует с тяжестью БА и начинает снижаться задолго до развития клинических симптомов [86, 107]. По данным Т. Fujino et al., снижение уровней PlsEtns в плазме крови незначительно при легких когнитивных нарушениях и наиболее выражено при болезни Паркинсона (БП) [42]. Т. Kimura et al. обнаружили резкое снижение содержания ПЛ в белом веществе мозга на ранних стадиях БА и в сером веществе при развитии тяжелой деменции [106]. Снижение уровней ПЛ мозга мышей активирует NF- κ B, p38MAPK и JNK, вызывая длительную активацию микроглии, что снижает нейропротекцию мозга при нейродегенеративных заболеваниях [80].

J. Feng et al. была проанализирована значимость сигнального пути PI3K-AKT/mTOR и MAPK, эндоцитоза, транспорта синаптических везикул, аутофагии и апоптоза в патогенезе БА [108]. Они обнаружили, что первичным ответом клеток на отложение A β является активация аутофагии, за которой следует снижение синтеза АТФ и протеолитической активности лизосом [108]. Применение ПЛ в эксперименте ингибирует активацию сигнального пути PI3K-AKT/mTOR и MAPK. Терапевтическая роль ПЛ, полученных из морепродуктов, опосредована ускорением токсического клиренса A β , содействием транспорту и синаптическому высвобождению нейротрансмиттеров [108]. У пациентов с БА изменяется экспрессия генов, регулирующих везикулярный транспорт, цитоскелет, энергетический метаболизм, воспаление, убиквитин-протеасомную систему и аутофагию. J. Feng et al. также обнаружили, что уровни экспрессии мРНК *ADORA2A*, *ATP6VIC2*, *CELF6* и *SLC18A2* изменились после обработки ПЛ [108]. *MATR3* является одним из генов, вызывающих деменцию [109], *ADORA2A* ответствен за синаптическую передачу и возбудимость нейронов в центральной нервной системе [110], *CELF6* кодирует РНК-связывающий белок, который экспрессируется в клетках гипоталамуса, а также белки, участвующие в синаптической передаче [111]. Предполагается, что ПЛ улучшают течение БА через модуляцию транспорта синаптических пузырьков [108].

F. Ali et al. (2022) продемонстрировали способность ПЛ поддерживать стабильность ненейрональных или микроглиальных клеток при воздействии длительных апоптотических стимулов [18]. Авторы полагают, что благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам ПЛ ингибируют некроптоз микроглии на фоне длительного введения липополисахарида. В других своих работах F. Ali et al. показали, что ПЛ ингибируют опосредованный липосахаридами эндоцитоз толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и активацию каспазы-8 и каспазы-3, которые контролируют экспрессию провоспалительных цитокинов [19]. Примечательно, что эндоцитоз TLR4 был выше в коре головного мозга старых мышей и мышей с БА, что указывает на значительную связь между возрастным снижением уровня ПЛ и активацией микроглии. Таким образом, авторы продемонстрировали, что ПЛ могут ингибировать нейровоспаление посредством влия-

ния на TLR4 и передачу сигналов каспазы-8 и каспазы-3 в клетках микроглии.

M.S. Hossain et al. сообщили, что ПЛ усиливают эндогенную экспрессию BDNF в гиппокампе посредством активации сигнальных путей ERK-AKT в нейрональных клетках и способствуют нейрогенезу, улучшающему память у мышей [22, 23].

Поскольку функция пероксисом нарушена при БА, для устранения дефицита ПЛ необходимо применять предшественники ПЛ, которые не задействуют пероксисомальные стадии их синтеза, например 1-0-алкилглицеролы [35]. Данное направление требует дальнейшего изучения.

Болезнь Паркинсона. Болезнь Паркинсона — второе по распространенности после БА нейродегенеративное заболевание [112]. У многих пациентов с БП наблюдалось снижение уровня фосфолипидов в периферической крови [43]. M. Honsho et al. предполагают, что нарушение асимметричного распределения ПЛ в дофаминовых нейронах, опосредованное ATP8B2, является причиной БП [22].

Дефицит ПЛ инактивирует AKT, протеинкиназу mTOR в комплексе mTORC1 и активирует белки ULK1 (serine/threonineprotein kinase ULK1). T. Ferreira da Silva et al. показали, что запуск данного сигнального каскада вызывает дистальное репозиционирование начального сегмента аксона (axon initial segment, AIS), который за счет высокой концентрации потенциал-управляемых натриевых каналов специализирован для быстрого проведения нервных импульсов [78]. Смещение AIS в более дистальное положение приводило к пониженной возбудимости нервной клетки. Эти результаты раскрывают новый механизм, который связывает уровень ПЛ нейрональной мембраны с позиционной сборкой AIS [78]. J. Radulovic et al. показали, что AIS черной субстанции особенно чувствителен к опосредованному стрессом нарушению нейромодуляции и является вероятным местом инициации нейродегенерации при БП. Это может объяснить, почему дегенерация черной субстанции при БП наиболее обширна [113].

Заместительная терапия плазмалогенами

Воспалительный процесс снижает содержание ПЛ в клетках, тогда как заместительная терапия ПЛ ингибирует воспаление [22, 23]. Предшественники ПЛ обнаружены в гребешках, моллюсках, масле акулы, яйцах и коровьем вымени [43].

Плазмалогены показали многообещающие эффекты при ингибировании нейровоспаления и улучшении когнитивной функции за счет модулирующего влияния на липидный компонент биомембран, активацию GPCR и антиоксидантного действия.

T. Fujino et al. представили отчет о терапевтической эффективности перорально вводимых ПЛ при легких когнитивных нарушениях, легкой и тяжелой степени тяжести БА и БП, базируемый на 24-недельном многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [42]. Авторы показали значительное улучшение когнитивной функции и других клинических симптомов заболевания при повышении уровня ПЛ в крови. Пероральное введение очищенных эфирных фосфолипидов в дозе 1 мг/сут также повышало содержание эфирных фосфолипидов в плазме до нормального уровня через 24 нед приема у больных БП. Одновременно

отмечено улучшение некоторых немоторных симптомов БП (проблемы со сном, депрессия и деменция) [43].

Плазмалогены, содержащие ДГК (C22:6 ω -3), ингибировали индуцибельную форму синтазы оксида азота (NOS₂) и продукцию оксида азота (NO) в клетках микроглии, активированных липополисахаридом [80]. Установлено, что экспериментальное применение ПЛ, полученных из морского гребешка, блокировало активацию провоспалительных транскрипционных факторов NF- κ B и AP1, а также MAPK (JNK и p38 MAPK) [80]. Интересно, что обработка липополисахаридом подавляла экспрессию ферментов, вовлеченных в биосинтез ПЛ (GNPAT и AGPS) (см. рис. 2), через пути p38MAPK и JNK [80]. При этом нокдаун генов *GNPAT* и *AGPS* ускорял индуцированную липополисахаридом активацию p38MAPK и JNK, что приводило к увеличению продукции NO [80].

В исследовании J. Gu пожилые мыши, получавшие ПЛ, продемонстрировали лучшие когнитивные способности, чем мыши из группы контроля [46]. Прием ПЛ в течение двух месяцев уменьшает возраст-ассоциированную потерю синапсов гиппокампа, ингибирует активацию микроглии, ослабляет нейровоспаление и способствует образованию синаптических пузырьков в мозге стареющих мышей. Авторы полагают, что введение ПЛ может быть стратегией остановки развития нейродегенерации [46].

D.V. Goodenowe et al. в течение 4 мес проводили экспериментальное клиническое исследование с участием 22 человек с когнитивными нарушениями, оценившее влияние возрастающего режима (с 900 до 3600 мг/день) перорального дозирования предшественника ПЛ 1-О-алкил-2-ацилглицерина, содержащего ДГК (C22:6 ω -3) в положении sn-2, на уровень ПЛ сыворотки крови и маркеры ОС [45]. Уровни ПЛ увеличивались с ростом дозы и оставались повышенными при всех дозах в течение всего периода лечения. Данная добавка нормализовала активность каталазы, уровень малонового диальдегида и супероксиддисмутазы. Когнитивные способности улучшились у 40% участников, не изменились также у 40% лиц и ухудшились у 20%. Подвижность улучшилась у 55% участников, не изменилась у 23% и снизилась у остальных участников. Добавка хорошо переносилась во всех дозах, побочных реакций не наблюдалось.

W. Fallatah et al. дали предварительную характеристику нового синтетического ПЛ — PPI-1040 (novel vinyl-ether synthetic plasmalogen, PPI-1040) в качестве перорального терапевтического варианта для RCDP. Эти результаты впервые показывают, что синтетический ПЛ доступен при пероральном введении и может повышать уровень ПЛ в эксперименте. Требуется дальнейшее изучение его клинической пользы [102].

Интересное направление — прекодиционирование ПЛ в качестве противовирусной стратегии [17]. Молекулы ПЛ участвуют в формировании кубической мембраны клетки человека, которая действует как система антиоксидантной защиты [16], поэтому предварительное кондиционирование ПЛ может способствовать защите клеток

от ОС, инфекции и гипоксии. Дальнейшие исследования мембранных липидов необходимы для разработки новых терапевтических стратегий [17].

Заключение

В последнее время наши знания о биологической функции ПЛ и их участии в развитии хронических заболеваний значительно расширились. ПЛ вовлечены во множество клеточных сигнальных механизмов, процессы воспаления и антиоксидантной защиты, фагоцитоз и ферроптоз, регуляцию активности ферментов и рецепторов, показывающие их эссенциальную роль в биологической функции клетки. Высокая активность ПЛ и доказанное влияние дефицита этерных глицерофосфолипидов на развитие хронических заболеваний представляют большой интерес для разработки плазмалоген-заместительной терапии.

В то же время необходимы дальнейшие исследования гомеостаза плазмалогенов, включая изучение экспрессии белков, регулирующих их биосинтез. Это позволит понять, какие нарушения гомеостаза ПЛ ответственны за патогенез заболеваний, сопровождающихся изменением их уровня. В настоящее время активно изучается роль хлорированных ПЛ в патогенезе воспаления, это открывает новые перспективы для понимания механизма развития хронического воспаления и разработки противовоспалительных препаратов. Также важно отметить, что ПЛ взаимодействуют с другими глицерофосфолипидами и различными классами липидов, которые, в свою очередь, по-разному влияют на свойства мембран и могут искажать ответ клетки на правильное лечение, несмотря на то что заместительная терапия ПЛ достаточно успешна.

Таким образом, несмотря на то что многие аспекты участия ПЛ в передаче клеточных сигналов подтверждены, существует много неизученных функций и механизмов действия этих глицерофосфолипидов, которые должны инициировать дальнейшие исследования.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проводилось за счет бюджетных средств организации. Номер госрегистрации НИР АААА-А19-119100290026-5.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. О.Ю. Кытикова — анализ источников литературы, формулирование заключения, написание статьи; Т.П. Новгородцева — редактирование текста, формулирование заключения, написание статьи; Ю.К. Денисенко — проверка и редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Jiménez-Rojo N, Riezman H. On the road to unraveling the molecular functions of ether lipids. *FEBS Lett.* 2019;593(17):2378–2389. doi: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13465>
- Полякова С.И., Засурцев Г.В., Паршина П.В., и др. Перспективы диагностики и лечения дефицита плазмалогенов // *Российский вестник перинатологии и неонатологии*. — 2021. — Т. 66. — № 4. — С. 16–24. [Polyakova SI, Zasurev GV, Parshina PV, et al. Prospects for the diagnosis and treatment of plasmalogen deficiency. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2021;66(4):16–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-16-24>

3. Almsharqi ZA. Potential Role of Plasmalogens in the Modulation of Biomembrane Morphology. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:673917. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.673917>
4. Bozelli JC Jr, Azher S, Epanand RM. Plasmalogens and Chronic Inflammatory Diseases. *Front Physiol.* 2021;12:730829. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.730829>
5. Bozelli JC Jr, Epanand RM. Interplay between cardiolipin and plasmalogens in Barth syndrome. *J Inher Metab Dis.* 2022;45(1):99–110. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12449>
6. Dorninger F, Forss-Petter S, Wimmer I, et al. Plasmalogens, platelet-activating factor and beyond – Ether lipids in signaling and neurodegeneration. *Neurobiol Dis.* 2020;145:105061. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105061>
7. Zhuo R, Rong P, Wang J, et al. The Potential Role of Bioactive Plasmalogens in Lung Surfactant. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:618102. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.618102>
8. Das UN. Bioactive lipids as mediators of the beneficial action(s) of mesenchymal stem cells in COVID-19. *Aging Dis.* 2020;11:746–755. doi: <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0521>
9. Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Antonyuk MV, et al. Pro-resolving lipid mediators in the pathophysiology of asthma. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6):284. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55060284>
10. Okumoto K, Tamura S, Honsho M, Fujiki Y. Peroxisome: Metabolic Functions and Biogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1299:3–17. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-60204-8_1
11. Ikuta A, Sakurai T, Nishimukai M, et al. Composition of plasmalogens in serum lipoproteins from patients with non-alcoholic steatohepatitis and their susceptibility to oxidation. *Clin Chim Acta.* 2019;493:1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.020>
12. Wu Y, Chen Z, Darwish WS, et al. Choline and Ethanolamine Plasmalogens Prevent Lead-Induced Cytotoxicity and Lipid Oxidation in HepG2 Cells. *J Agric Food Chem.* 2019;67(27):7716–7725. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02485>
13. Pohl EE, Jovanovic O. The role of phosphatidylethanolamine adducts in modification of the activity of membrane proteins under oxidative stress. *Molecules.* 2019;24(24):4545. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24244545>
14. Саркисян В.А., Сидорова Ю.С., Петров Н.А., и др. Исследование физиолого-биохимической эффективности плазмалогенов и астаксантина в микрокапсулированной форме // *Вопросы питания.* — 2021. — Т. 90. — № 5. — С. 38–48. [Sarkisyan VA, Sidorova YuS, Petrov NA, et al. Investigation of the physiological and biochemical effectiveness of plasmalogens and astaxanthin in microencapsulated form. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2021;90(5):38–48. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-38-48>
15. Jimenez-Rojas N, Riezman H. On the road to unraveling the molecular functions of ether lipids. *FEBS Lett.* 2019;593(17):2378–2389. doi: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13465>
16. Angelova A, Angelov B, Drechsler M, et al. Plasmalogen-Based Liquid Crystalline Multiphase Structure Involving Docosapentaenyl Derivatives Inspired by Biological Cubic Membranes. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:617984. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.617984>
17. Deng Y, Angelova A. Coronavirus-Induced Host Cubic Membranes and Lipid-Related Antiviral Therapies: A Focus on Bioactive Plasmalogens. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:630242. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.630242>
18. Ali F, Hossain MS, Abdeen A, et al. Plasmalogens ensure the stability of non-neuronal (microglial) cells during long-term cytotoxicity. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022;29(2):2084–2097. doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-15773-7>
19. Ali F, Hossain MS, Sejimo S, Akashi K. Plasmalogens Inhibit Endocytosis of Toll-like Receptor 4 to Attenuate the Inflammatory Signal in Microglial Cells. *Mol Neurobiol.* 2019;56(5):3404–3419. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1307-2>
20. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I, et al. Forty Years since the Structural Elucidation of Platelet-Activating Factor (PAF): Historical, Current, and Future Research Perspectives. *Molecules.* 2021;24(23):4414. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24234414>
21. Уксуменко А.А., Антонюк М.В., Денисенко Ю.К., и др. Взаимосвязь клинико-функциональных параметров и липидных маркеров системного воспаления у больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с ожирением // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* — 2022. — № 83. — С. 22–30. [Uksumenko AA, Antonyuk MV, Denisenko YuK, et al. Association between the clinical-functional parameters and lipid markers of systemic inflammation in mild asthma complicated with obesity. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2022;83:22–30. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-22-30>
22. Hossain MS, Mawatari S, Fujino T. Plasmalogens inhibit neuroinflammation and promote cognitive function. *Brain Res Bull.* 2023;192:56–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.11.005>
23. Hossain MS, Mawatari S, Fujino T. Plasmalogens, the Vinyl Ether-Linked Glycerophospholipids, Enhance Learning and Memory by Regulating Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:828282. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.828282>
24. Fontaine D, Figiel S, Felix R, et al. Roles of endogenous ether lipids and associated PUFAs in the regulation of ion channels and their relevance for disease. *J Lipid Res.* 2020;61:840–858. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.r120000634>
25. Pérez HA, Alarcón LM, Verde AR, et al. Effect of cholesterol on the hydration properties of ester and ether lipid membrane interphases. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2021;1863(1):183489. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2020.183489>
26. Zou Y, Henry WS, Ricq EL, et al. Plasticity of Ether Lipids Promotes Ferroptosis Susceptibility and Evasion. *Nature.* 2020;585:603–608. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2732-8>
27. Cui W, Liu D, Gu W, Chu B. Peroxisome-driven ether-linked phospholipids biosynthesis is essential for ferroptosis. *Cell Death Differ.* 2021;28(8):2536–2551. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00769-0>
28. Lee H, Zhuang L, Gan B. Ether phospholipids govern ferroptosis. *J Genet Genomics.* 2021;48(7):517–519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.05.003>
29. Jain IH, Calvo SE, Markhard AL, et al. Genetic Screen for Cell Fitness in High or Low Oxygen Highlights Mitochondrial and Lipid Metabolism. *Cell.* 2020;181:716–727. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.029>
30. Ruiz M, Cuillerier A, Daneault C, et al. Lipidomics unveils lipid dyshomeostasis and low circulating plasmalogens as biomarkers in a monogenic mitochondrial disorder. *JCI Insight.* 2019;4(14):e123231. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123231>
31. Chew H, Solomon VA, Fonteh AN. Involvement of Lipids in Alzheimer's Disease Pathology and Potential Therapies. *Front Physiol.* 2020;11:598. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00598>
32. Kleiboeker B, Lodhi JJ. Peroxisomal regulation of energy homeostasis: Effect on obesity and related metabolic disorders. *Mol Metab.* 2022;65:101577. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101577>
33. Zhou Y, Yu N, Zhao J, et al. Advances in the Biosynthetic Pathways and Application Potential of Plasmalogens in Medicine. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:765. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00765>
34. Jo DS, Park NY, Cho DH. Peroxisome quality control and dysregulated lipid metabolism in neurodegenerative diseases. *Exp Mol Med.* 2020;52(9):1486–1495. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00503-9>
35. Senanayake V, Goodenowe DB. Plasmalogen deficiency and neuropathology in Alzheimer's disease: Causation or coincidence? *Alzheimers Dement (N Y).* 2019;5:524–532. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.08.003>
36. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., и др. Плазмалогены в патофизиологии возрастзависимых заболеваний // *Успехи геронтологии.* — 2019. — № 6. — С. 948–958.

- [Kytikova OYu, Gvozdenko TA, Antonyuk MV, i dr. Plazmalogeny v patofiziologii vozrastzavisimyh zabolevanij. *Uspekhi gerontologii*. 2019;6:948–958. (In Russ.)].
37. Fernandes AMAP, Messias MCF, Duarte GHB, et al. Plasma Lipid Profile Reveals Plasmalogens as Potential Biomarkers for Colon Cancer Screening. *Metabolites*. 2020;10(6):262. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo10060262>
 38. Liu T, Tan Z, Yu J, et al. A conjunctive lipidomic approach reveals plasma ethanolamine plasmalogens and fatty acids as early diagnostic biomarkers for colorectal cancer patients. *Expert Rev Proteomics*. 2020;17(3):233–242. doi: <https://doi.org/10.1080/14789450.2020.1757443>
 39. Liu W, Chakraborty B, Safi R, et al. Dysregulated cholesterol homeostasis results in resistance to ferroptosis increasing tumorigenicity and metastasis in cancer. *Nat Commun*. 2021;12(1):5103. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25354-4>
 40. Paul S, Lancaster GI, Meikle PJ. Plasmalogens: A Potential Therapeutic Target for Neurodegenerative and Cardiometabolic Disease. *Prog Lipid Res*. 2019;74:186–195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2019.04.003>
 41. Pham TH, Manful CF, Pumphrey RP, et al. Big Game Cervid Meat as a Potential Good Source of Plasmalogens for Functional Foods. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2021;96(12):103724. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2020.103724>
 42. Fujino T, Hossain MS, Mawatari S. Therapeutic Efficacy of Plasmalogens for Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Parkinson's Disease in Conjunction with a New Hypothesis for the Etiology of Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1299:195–212. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-60204-8_14
 43. Mawatari S, Ohara S, Taniwaki Y, et al. Improvement of Blood Plasmalogens and Clinical Symptoms in Parkinson's Disease by Oral Administration of Ether Phospholipids: A Preliminary Report. *Parkinsons Dis*. 2020;2020:2671070. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2671070>
 44. Mawatari S, Sasuga Y, Morisaki T, et al. Identification of plasmalogens in *Bifidobacterium longum*, but not in *Bifidobacterium animalis*. *Sci Rep*. 2020;10(1):427. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57309-7>
 45. Goodenowe DB, Haroon J, Kling MA, et al. Targeted Plasmalogen Supplementation: Effects on Blood Plasmalogens, Oxidative Stress Biomarkers, Cognition, and Mobility in Cognitively Impaired Persons. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:864842. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.864842>
 46. Gu J, Chen L, Sun R, et al. Plasmalogens Eliminate Aging-Associated Synaptic Defects and Microglia-Mediated Neuroinflammation in Mice. *Front Mol Biosci*. 2022;9:815320. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.815320>
 47. Marsh KG, Arrieta A, Thuerauf DJ, et al. The peroxisomal enzyme, FARI, is induced during ER stress in an ATF6-dependent manner in cardiac myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(5):H1813–H1821. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00999.2020>
 48. Jenkins CM, Yang K, Liu G, et al. Cytochrome *c* is an oxidative stress-activated plasmalogenase that cleaves plasmalogen choline and plasmalogen ethanolamine at the sn-1 vinyl ether linkage. *J Biol Chem*. 2019;293(22):8693–8709. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001629.9>
 49. Rong P, Wang J-L, Angelova A, et al. Plasmalogenic Lipid Analogs as Platelet-Activating Factor Antagonists: A Potential Novel Class of Anti-inflammatory Compounds. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:859421. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.859421>
 50. Hayashi D, Mouchlis VD, Dennis EA. Each phospholipase A2 type exhibits distinct selectivity toward sn-1 ester, alkyl ether, and vinyl ether phospholipids. *Biochim Biophys Acta, Mol Cell Biol Lipids*. 2022;1867(1):159067. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2021.159067>
 51. Leuti A, Fazio D, Fava M, et al. Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;159:133–169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.06.028>
 52. Amunugama K, Jellinek MJ, Kilroy MP, et al. Identification of novel neutrophil very long chain plasmalogen molecular species and their myeloperoxidase mediated oxidation products in human sepsis. *Redox Biol*. 2021;48:102208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102208>
 53. Shakya S, Pyles KD, Albert CJ, et al. Myeloperoxidase-derived hypochlorous acid targets human airway epithelial plasmalogens liberating protein modifying electrophilic 2-chlorofatty aldehydes. *Redox Biol*. 2022;59:102557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102557>
 54. Осипенко АН. Плазмалогенные фосфолипиды в интактных и пораженных атеросклерозом артериях. *Вестник Магілеўскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя А.А. Куляшова*. Сер. В. Прыродазнаўчыя навукі: матэматыка, фізіка, біялогія. — 2020. — № 2 (56). — С. 70–78. [Osipenko AN. Plasmalogenne fosfolipidy v intaktnyh i porazhenykh aterosklerozom arteriyah. *Vesnik Magilyoyskaga dzyarzhaynaga univertsiteta imya A.A. Kulyashova*. Ser. B. Pryrodaznaŭchyha navuki: matematyka, fizika, biyalogiya. 2020;2(56):70–78. (In Russ.)].
 55. Vítová M, Palyzová A, Řezanka T. Plasmalogens — Ubiquitous molecules occurring widely, from anaerobic bacteria to humans. *Prog Lipid Res*. 2021;83:101111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101111>
 56. Morel Y, Hegdekar N, Sarkar C, et al. Structure-specific, accurate quantitation of plasmalogen glycerophosphoethanolamine. *Anal Chim Acta*. 2021;1186:339088. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.339088>
 57. Fujiki Y, Okumoto K, Honsho M, et al. Molecular insights into peroxisome homeostasis and peroxisome biogenesis disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2022;1869(11):119330. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2022.119330>
 58. Maeda S, Mohri T, Inoue T, et al. Synthesis of a plasmalogen ethanolamine. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2021;85(6):1383–1389. doi: <https://doi.org/10.1093/bbb/zbab037>
 59. Honsho M, Mawatari S, Fujiki Y. ATP8B2-Mediated Asymmetric Distribution of Plasmalogens Regulates Plasmalogen Homeostasis and Plays a Role in Intracellular Signaling. *Front Mol Biosci*. 2022;9:915457. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.915457>
 60. Honsho M, Okumoto K, Tamura S, et al. Peroxisome Biogenesis Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1299:45–54. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-60204-8_4
 61. Kinoshita T. Biosynthesis and biology of mammalian GPI-anchored proteins. *Open Biol*. 2020;10(3):190290. doi: <https://doi.org/10.1098/rsob.190290>
 62. Koch J, Watschinger K, Werner ER, et al. Tricky Isomers—The Evolution of Analytical Strategies to Characterize Plasmalogens and Plasmalogen Ether Lipids. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:864716. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.864716>
 63. Karadayi R, Mazzocco J, Leclere L, et al. Plasmalogens Regulate Retinal Connexin 43 Expression and Müller Glial Cells Gap Junction Intercellular Communication and Migration. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:864599. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.864599>
 64. Sordillo JE, Lutz SM, Kelly RS, et al. Plasmalogens Mediate the Effect of Age on Bronchodilator Response in Individuals with Asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:38. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00038>
 65. McHowat J, Shakya S, Ford DA. 2-Chlorofatty aldehyde elicits endothelial cell activation. *Front Physiol*. 2020;11:460. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00460>
 66. Pike DP, Vogel MJ, McHowat J, et al. 2-Chlorofatty acids are biomarkers of sepsis mortality and mediators of barrier dysfunction in rats. *J Lipid Res*. 2020;61(7):1115–1127. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.RA120000829>
 67. Yu H, Liu Y, Wang M, et al. Myeloperoxidase instigates proinflammatory responses in a cecal ligation and puncture rat model of sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(3):H705–H721. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00440.2020>
 68. Tremblay MÈ, Almsherg ZA, Deng Y. Plasmalogens and platelet-activating factor roles in chronic inflammatory diseases. *Biofactors*. 2022;48(6):1203–1216. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.1916>

69. Aldrovandi M, Fedorova M, Conrad M. Juggling with lipids, a game of Russian roulette. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(7):463–473. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.04.012>
70. Padmanabhan S, Monera-Girona AJ, Pajares-Martínez E, et al. Plasmalogens and Photooxidative Stress Signaling in Myxobacteria, and How it Unmasked CarF/TMEM189 as the $\Delta 1'$ -Desaturase PEDS1 for Human Plasmalogen Biosynthesis. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:884689. doi: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.884689>
71. Alim I, Caulfield JT, Chen Y, et al. Selenium Drives a Transcriptional Adaptive Program to Block Ferroptosis and Treat Stroke. *Cell.* 2019;177(5):1262–1279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.032>
72. Vallerga CL, Zhang F, Fowdar J, et al. Analysis of DNA methylation associates the cysteine-glutamate antiporter SLC7A11 with risk of Parkinson's disease. *Nat Commun.* 2020;11(1):11238. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15065-7>
73. Balgoma D, Hedeland M. Etherglycerophospholipids and ferroptosis: structure, regulation, and location. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(12):960–962. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.08.005>
74. Xu H, Zhou S, Tang Q, et al. Cholesterol metabolism: New functions and therapeutic approaches in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020;1874(1):188394. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020>
75. Li Y, Zhao L, Li XF. Hypoxia and the Tumor Microenvironment. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20:15330338211036304. doi: <https://doi.org/10.1177/15330338211036304>
76. Wilson KA, Fairweather SJ, MacDermott-Opeskin HI, et al. The role of plasmalogens, Forssman lipids, and sphingolipid hydroxylation in modulating the biophysical properties of the epithelial plasma membrane. *J Chem Phys.* 2021;154(9):095101. doi: <https://doi.org/10.1063/5.0040887>
77. West A, Zoni V, Teague WE Jr, et al. How do ethanolamine plasmalogens contribute to order and structure of neurological membranes? *J Phys Chem B.* 2020;124:828–839. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b08850>
78. Malheiro AR, Correia B, Ferreira da Silva T, et al. Leukodystrophy caused by plasmalogen deficiency rescued by glyceryl 1-myristyl ether treatment. *Brain Pathol.* 2019;29(5):622–639. doi: <https://doi.org/10.1111/bpa.12710>
79. Ferreira da Silva T, Granadeiro LS, Bessa-Neto D, et al. Plasmalogens regulate the AKT-ULK1 signaling pathway to control the position of the axon initial segment. *Prog Neurobiol.* 2021;205:102123. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102123>
80. Youssef M, Ibrahim A, Akashi K, et al. PUFA-Plasmalogens Attenuate the LPS-Induced Nitric Oxide Production by Inhibiting the NF- κ B, p38 MAPK and JNK Pathways in Microglial Cells. *Neuroscience.* 2019;397:18–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.11.030>
81. Che H, Zhang L, Ding L, et al. EPA-enriched ethanolamine plasmalogen and EPA-enriched phosphatidylethanolamine enhance BDNF/TrkB/CREB signaling and inhibit neuronal apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Food Funct.* 2020;11(2):1729–1739. <https://doi.org/10.1039/c9fo02323b>
82. Palladino END, Hartman CL, Albert CJ, et al. The chlorinated lipidome originating from myeloperoxidase-derived HOCl targeting plasmalogens: Metabolism, clearance, and biological properties. *Arch Biochem Biophys.* 2018;641:31–38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.01.010>
83. Tamiya-Koizumi K, Otoki Y, Nakagawa K, et al. Cellular concentrations of plasmalogen species containing a polyunsaturated fatty acid significantly increase under hypoxia in human colorectal cancer, Caco2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022;611:1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.04.061>
84. Astudillo AM, Balboa MA, Balsinde J. Compartmentalized regulation of lipid signaling in oxidative stress and inflammation: Plasmalogens, oxidized lipids and ferroptosis as new paradigms of bioactive lipid research. *Prog Lipid Res.* 2022;89:101207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101207>
85. Abe Y, Honsho M, Kawaguchi R, et al. A peroxisome deficiency-induced reductive cytosol state up-regulates the brain-derived neurotrophic factor pathway. *J Biol Chem.* 2020;295(16):5321–5334. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.011989>
86. Su XQ, Wang J, Sinclair AJ. Plasmalogens and Alzheimer's disease: a review. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):100. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1044-1>
87. Otto A-C, Gan-Schreier H, Zhu X, et al. Group VIA phospholipase A2 deficiency in mice chronically fed with high-fat-diet attenuates hepatic steatosis by correcting a defect of phospholipid remodeling. *Biochim Biophys Acta.* 2019;1864(5):662–676. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.01.012>
88. Denisenko Y, Novgorodtseva T, Ermolenko E, et al. Blood plasma molecular species of ethanolamine plasmalogens in asthma complicated with obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:A4320. doi: https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A4320
89. Denisenko Y, Antonyuk M, Yurenko A, et al. 1-O-alkylglycerols reduce level of inflammatory cytokines in obese asthma. *European Respiratory Journal.* 2021;58(65). doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA2138>
90. Denisenko Y, Novgorodtseva T, Vitkina T, 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). doi: <https://doi.org/10.15275/rusomj.2022.0401>
91. Ben Anes A, Ben Nasr H, Tabka Z, et al. Plasma Lipid Profiling Identifies Phosphatidylcholine 34:3 and Triglyceride 52:3 as Potential Markers Associated with Disease Severity and Oxidative Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung.* 2022;200(4):495–503. doi: <https://doi.org/10.1007/s00408-022-00552-z>
92. Hang D, Zeleznik OA, Lu J, et al. Plasmalogen profiles for colorectal cancer precursors in women. *Eur J Epidemiol.* 2022;37(4):413–422. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00834-5>
93. Nguma E, Yamashita S, Kumagai K, et al. Ethanolamine Plasmalogen Suppresses Apoptosis in Human Intestinal Tract Cells *in vitro* by Attenuating Induced Inflammatory Stress. *ACS Omega.* 2021;6(4):3140–3148. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05545>
94. Di'Narzo AF, Houten SM, Kosoy R, et al. Integrative Analysis of the Inflammatory Bowel Disease Serum Metabolome Improves Our Understanding of Genetic Etiology and Points to Novel Putative Therapeutic Targets. *Gastroenterology.* 2022;162(3):828–843. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.015>
95. Li H, Xu Q-Y, Xie Y, et al. Effects of chronic HBV infection on lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease: A lipidomic analysis. *Ann Hepatol.* 2021;24:100316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100316>
96. Bezrodny SL, Mardany SG, Zatevalov AM, et al. Assessment of the state of intestinal microbiocenosis based on bacterial endotoxin and plasmalogen in elderly persons with type 2 diabetes mellitus pathology. *Klin Lab Diagn.* 2021;66(9):565–570. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-9-565-570>
97. de Mello VD, Selander T, Lindström J, et al. Serum Levels of Plasmalogens and Fatty Acid Metabolites Associate with Retinal Microangiopathy in Participants from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Nutrients.* 2021;13(12):4452. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13124452>
98. Chai JC, Deik AA, Hua S, et al. Association of lipidomic profiles with progression of carotid artery atherosclerosis in HIV infection. *JAMA Cardiol.* 2019;4(12):1239–1249. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4025>
99. Schooneveldt YL, Paul S, Calkin AC, et al. Ether Lipids in Obesity: From Cells to Population Studies. *Front Physiol.* 2022;13:841278. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.841278>
100. Beyene HB, Olshansky GT, Smith AA, et al. High coverage plasma lipidomics reveals novel sex-specific lipidomic fingerprints of age and

- BMI: evidence from two large population cohort studies. *PLoS Biol.* 2020;18:e3000870. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000870>
101. Lange M, Angelidou G, Ni Z, et al. AdipoAtlas: a reference lipidome for human white adipose tissue. *Cell Rep. Med.* 2021;2(10):100429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100407>
102. Fallatah W, Smith T, Cui W, et al. Oral administration of a synthetic vinyl-ether plasmalogen normalizes open field activity in a mouse model of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Dis Model Mech.* 2020;13(1):dmm042499. doi: <https://doi.org/10.1242/dmm.042499>
103. Saitoh M, Itoh M, Takashima S, et al. Phosphatidyl ethanolamine with increased polyunsaturated fatty acids in compensation for plasmalogen defect in the Zellweger syndrome brain. *Neurosci Lett.* 2009;449:164–167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.11.004>
104. Razani E, Pourbagheri-Sigaroodi A, Safaroghli-Azar A, et al. The PI3K/Akt signaling axis in Alzheimer's disease: a valuable target to stimulate or suppress? *Cell Stress Chaperones.* 2021;26(6):871–887. doi: <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01231-3>
105. Sun E, Motolani A, Campos L, et al. The Pivotal Role of NF- κ B in the Pathogenesis and Therapeutics of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):8972. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23168972>
106. Kimura T, Kimura AK, Ren M, et al. Plasmalogen loss caused by remodeling deficiency in mitochondria. *Life Sci Alliance.* 2019;2(4):e201900348. doi: <https://doi.org/10.26508/lsa.201900348>
107. Meletis CD. Alkyl-Acylglycerols and the Important Clinical Ramifications of Raising Plasmalogens in Dementia and Alzheimer's Disease. *Integr Med (Encinitas).* 2020;19(3):12–16.
108. Feng J, Song G, Shen Q, et al. Protect effects of seafood-derived plasmalogens against amyloid-beta (1-42) induced toxicity via modulating the transcripts related to endocytosis, autophagy, apoptosis, neurotransmitter release and synaptic transmission in SH-SY5Y cells. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:773713. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.773713>
109. Park JE, Kim HJ, Kim YE, et al. Analysis of dementia-related gene variants in APOE ϵ 4 noncarrying Korean patients with early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2020;85:155.e5–155.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.05.009>
110. Domenici MR, Ferrante A, Martire A, et al. Adenosine A2A receptor as potential therapeutic target in neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res.* 2019;147:104338. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104338>
111. Rieger MA, King DM, Crosby H, et al. CLIP and massively parallel functional analysis of CELF6 reveal a role in destabilizing synaptic gene mRNAs through interaction with 3' UTR elements. *Cell Rep.* 2020;33(12):108531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108531>
112. Mollenhauer B, von Arnim CAF. Toward preventing Parkinson's disease. *Science.* 2022;377(6608):818–819. doi: <https://doi.org/10.1126/science.add7162>
113. Radulovic J, Ivkovic S, Adzic M. From chronic stress and anxiety to neurodegeneration: Focus on neuromodulation of the axon initial segment. *Handb Clin Neurol.* 2022;184:481–495. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819410-2.00025-4>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кытикова Оксана Юрьевна, д.м.н. [*Oxana Yu. Kytikova*, MD, PhD]; адрес: 675000, Благовещенск, ул. Калинина, д. 22 [address: 22, Kalinina str., 675000, Blagoveschensk, Russia]; e-mail: kytikova@yandex.ru, SPIN-код: 3006-5614, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

Новгородцева Татьяна Павловна, д.б.н., профессор [*Tatyana P. Novgorodceva*, PhD in Biology, Professor]; e-mail: nauka@niivl.ru, SPIN-код: 5888-6099, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

Денисенко Юлия Константиновна, д.б.н. [*Yulia K. Denisenko*, PhD in Biology]; e-mail: karaman@inbox.ru, SPIN-код: 4997-3432, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>