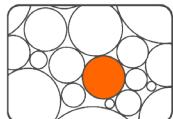


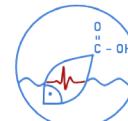
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК (РАН)  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
им. АКАДЕМИКОВ М. М. ШЕМЯКИНА И Ю. А. ОВЧИННИКОВА  
ЛАБОРАТОРИЯ ХИМИИ ЛИПИДОВ  
ЛАБОРАТОРИЯ ОКСИЛИПИНОВ  
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «КАРЕЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»  
ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ КАРЕЛЬСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА РАН  
ЛАБОРАТОРИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ



Лаборатория химии липидов  
Laboratory of lipid chemistry



Лаборатория оксилипинов  
Laboratory of oxylipins



Лаборатория  
экологической биохимии  
Environmental  
biochemistry laboratory

# ЛИПИДЫ 2025

Всероссийская научная конференция с международным участием  
и школа для молодых ученых

**8–12 сентября 2025**

# LIPIDS 2025

All-Russian scientific conference with international participation  
and a school for young scientists  
**September 8–12, 2025**

**ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ**

**BOOK OF ABSTRACTS**

*Научное электронное издание*

УДК 577.115(063)

ББК 28.072

Л61

Редакционная коллегия:

акад. РАН, д. б. н. Н. Н. Немова, д. б. н. С. А. Мурзина,  
к. б. н. С. Н. Хуртина, к. б. н. Д. Г. Битютский

*Издано по решению оргкомитета конференции*

**Липиды 2025** : Всероссийская научная конференция с международным участием и школой для молодых ученых, 8–12 сентября 2025 года : тезисы докладов = Lipids 2025 : All-Russian scientific conference with international participation and a school for young scientists, September 8–12, 2025 : научное электронное издание / редакционная коллегия: Н. Н. Немова [и др.] ; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Российская академия наук, Государственный научный центр Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, Лаборатория химии липидов, Лаборатория оксилипинов, ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук», Институт биологии КарНЦ РАН, Лаборатория экологической биохимии. — Петрозаводск : КарНЦ РАН, 2025. — 1 DVD-ROM. — Систем. требования: PC, MAC с процессором Intel 1,3 ГГц и выше; Microsoft Windows, MAC OSX; 256 Мб (RAM); видеосистема: разрешение экрана 800×600 и выше, графический ускоритель (опционально); мышь; Adobe Reader; дисковод DVD-ROM. — Загл. с титул. экрана. — Текст: электронный.

ISBN 978-5-9274-1019-4

В сборник вошли тезисы докладов, представленных на Всероссийской научной конференции с международным участием и школе для молодых ученых «Липиды 2025». Тезисы докладов подготовлены в соответствии с направлениями работы конференции, охватывающими такие области исследований, как структурно-функциональные исследования роли отдельных классов липидов в регуляции процессов в организме; биоэфекторные липиды (новые молекулы, роль в развитии патологических процессов в организме); липиды биологических мембран; молекулярная биология белков липидной системы; липидомика (общая, специальная, медицинская и пищевая); синтетическая и аналитическая химия липидов; новые лекарственные средства на основе липидов; липидные системы доставки лекарственных препаратов; роль липидов в адаптациях живых систем к условиям среды.

Материалы конференции представляют интерес для широкого круга специалистов, работающих в области липидомики, физиологии, биохимии и экологии животных и человека, а также для студентов и аспирантов биологического, химического, сельскохозяйственного профиля.

УДК 577.115(063)  
ББК 28.072

ОФИЦИАЛЬНЫЙ СПОНСОР КОНФЕРЕНЦИИ:

*helicon*

ПАРТНЕРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

 **KALEVA**  
TOUR

ТИПОГРАФИЯ  
**ПИН**

 souvenir ptz

*Текстовое (символьное) электронное издание*

Системные требования: PC, MAC с процессором Intel 1,3 ГГц и выше; Microsoft Windows, MAC OSX;

256 Мб (RAM); от 500 Мб свободного пространства на жестком диске;

videosistema: разрешение экрана 800×600 и выше, графический ускоритель (опционально);

мышь; Adobe Reader; дисковод DVD-ROM

© Коллектив авторов, 2025

© ФИЦ «Карельский научный центр РАН», 2025

© Институт биологии КарНЦ РАН, 2025

Для создания электронного издания использованы  
ПО Adobe InDesign, Adobe Acrobat Pro

Издано в авторской редакции  
Компьютерная верстка *М. И. Федорова, Т. В. Уткина*  
*Фото И. Ю. Георгиевского*

Подписано к использованию 12.09.2025. 1 DVD-ROM. 13,8 Мб.  
Тираж 50 экз. Заказ № 861

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Федеральный исследовательский центр  
«Карельский научный центр Российской академии наук»  
185910, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11  
Телефон (8142) 76-60-40. E-mail: [krcras@krc.karelia.ru](mailto:krcras@krc.karelia.ru)  
URL: <http://www.krc.karelia.ru>

Изготовлено в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Федеральный исследовательский центр  
«Карельский научный центр Российской академии наук»  
185910, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11  
Телефон (8142) 76-60-40. E-mail: [krcras@krc.karelia.ru](mailto:krcras@krc.karelia.ru)  
URL: <http://www.krc.karelia.ru>

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Акимов М. Г., Грецкая Н. М., Шерстяных Г. Д., Хадур Н., Безуглов В. В.</i>	
РОЛЬ ЭНДОКАННАБИНОИДОВ И ПАРА-КАННАБИНОИДОВ В МОДУЛЯЦИИ АПОПТОЗА КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	19
<i>Амигуд Е. Я., Сеник С. В., Котлова Е. Р., Серебряков Е. Б., Кирцидели И. Ю.</i>	
МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРОФИЛЬ ФОСФОЛИПИДОВ БАЗИДИАЛЬНЫХ ДРОЖЖЕЙ <i>RHODOTORULA DIOBOVATA</i> (S. Y. NEWELL & I. L. HUNTER) .....	21
<i>Антонова Е. П., Морозов А. В., Илюха В. А., Белкин В. В., Хижкин Е. А.</i>	
СЕЗОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА И АКТИВНОСТИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ У РУКОКРЫЛЫХ В ПЕРИОД ГИБЕРНАЦИИ .....	24
<i>Баскакова Ю. А., Шульгина Е. В., Геришунская В. В.</i>	
ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ ЗАВОДСКОЙ МОЛОДИ ЧАВЫЧИ, ВЫРАЩЕННОЙ НА РАЗНЫХ КОМБИКОРМАХ .....	26
<i>Батова Ю. В., Репкина Н. С., Мурзина С. А., Воронин В. П., Икконен Е. Н.</i>	
ВЛИЯНИЕ ПРЕДОБРАБОТКИ МЕТИЛЖАСМОНАТОМ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ДЕСАТУРАЗ В ЛИСТЬЯХ ПРОРОСТКОВ ПШЕНИЦЫ В ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ РОСТА И ПРИ ДЕЙСТВИИ КАДМИЯ .....	28
<i>Башкиров П. В., Сумарокова М. В., Василенко Е. О., Кузьмин П. И.</i>	
СОПРЯЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ КРИВИЗНЫ И СОСТАВА МЕМБРАНЫ КАК ФАКТОР ЕЕ ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ .....	30
<i>Безуглов В. В.</i>	
ЛИПИДЫ В ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЕ ОРГАНИЗМА .....	31
<i>Бизикашвили Е. Т., Пономаренко А. И., Ермоленко Е. В., Манжело И. В.</i>	
АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТЕРНОГО ФОСФАТИДИЛСЕРИНА ИЗ МЯГКОГО КОРАЛЛА <i>SCLEROPHYTUM HETEROSPICULATUM</i> .....	33
<i>Биндюков С. В., Баскакова Ю. А., Геришунская В. В.</i>	
БИОСИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ТКАНЯХ РАДУЖНОЙ ФОРЕЛИ <i>ONCORCHYNCHUS MYKISS</i> ПРИ ВЫРАЩИВАНИИ НА КОМБИКОРМАХ С РАСТИТЕЛЬНЫМИ МАСЛАМИ	34
<i>Богомаз Т. Т., Бочарова Н. В., Сидлецкая К. А., Ходосова К. К.</i>	
ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ .....	36
<i>Болдырев И. А.</i>	
КОНФОРМАЦИОННОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ЛИПИДОВ .....	38
<i>Болдырева Л. В., Морозова М. В., Евтушенко А. А., Попова Е. А., Медведева С. С., Кожевникова Е. Н., Шлома В. В., Сульдина Л. А., Морозова К. Н., Киселева Е. В.</i>	
ЭФФЕКТЫ ЭКЗОГЕННЫХ ФОСФОЛИПИДОВ НА РЕГУЛЯЦИЮ КЛЕТОЧНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МОЗГА ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ C57BL/6 .....	39
<i>Бочарова Н. В., Сидлецкая К. А., Кондратьева Е. В.</i>	
ВЛИЯНИЕ ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОВОГО ЭТАНОЛАМИДА НА СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>IN VITRO</i> .....	41
<i>Валеева Ф. Г., Романова Э. А., Кузнецова Д. М., Захарова Л. Я.</i>	
ПОЛУЧЕНИЕ КАТИОННЫХ ТРАНСФЕРСОМ ПУТЕМ ОПТИМИЗАЦИИ СООТНОШЕНИЯ ЛИПИДОВ И АМФИФИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО [2.2.2] ОКТАНА, ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ СЛОЖНОЭФИРНЫМИ ГРУППАМИ .....	43

<i>Ветчинникова Л. В., Титов А. Ф., Татаринова Т. Д., Васильева И. В., Перк А. А., Пономарев А. Г.</i>	
ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ В ПОЧКАХ БЕРЕЗЫ ПОВИСЛОЙ И ИХ РОЛЬ В АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ПЕРЕЗИМОВКИ .....	44
<i>Власова Т. А., Агеева И. В.</i>	
УЧАСТИЕ ЛИПИДОВ ФИТОПАТОГЕННОГО ГРИБА <i>VERTICILLIUM DAHLIAE KLEB.</i> В ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ И В ЗАЩИТНЫХ ФУНКЦИЯХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТОКСИКАНТА .....	46
<i>Водовозова Е. Л.</i>	
ЛИПОСОМЫ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ. БЕЛКОВАЯ КОРОНА ЛИПОСОМ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С КЛЕТКАМИ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА .....	48
<i>Волконская А. Е., Сущик Н. Н.</i>	
ОЦЕНКА ВКЛАДА РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ В ДИЕТУ ДВУХ ВИДОВ ПАУКОВ, ОБИТАЮЩИХ В ПРИБРЕЖЬЕ СОЛЕНЫХ ОЗЕР И СТЕПИ ХАКАСИИ .....	49
<i>Воловик М. В., Краснобаев В. Д., Дениева З. Г., Гифер П. К., Бочаров Э. В., Батищев О. В.</i>	
ХОЛЕСТЕРИН-ЗАВИСИМАЯ АКТИВАЦИЯ ТРАНСМЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ .....	51
<i>Воронин В. П., Артеменков Д. В., Орлов А. М., Мурзина С. А.</i>	
ИЗУЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МЕЗОПЕЛАГИЧЕСКИХ РЫБ СЕВЕРНОЙ АТЛАНТИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОМАРКЕРНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ .....	52
<i>Воронков А. С., Иванова Т. В., Кумахова Т. Х.</i>	
КОНЬЮГИРОВАННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ <i>PYRUS L.</i> В УСЛОВИЯХ ГОРНЫХ ЭКОСИСТЕМ .....	54
<i>Гайнанова Г. А., Васильева Л. А., Романова Э. А., Валеева Ф. Г., Кузнецов Д. М., Волошина А. Д., Петров К. А., Захарова Л. Я., Синяшин О. Г.</i>	
КАТИОННЫЕ ПАВ С КАРБАМАТНЫМ ФРАГМЕНТОМ ДЛЯ МОДИФИКАЦИИ ЛИПИДНЫХ НАНОКОНТЕЙНЕРОВ .....	56
<i>Галкина О. В., Зорина И. И., Ещенко Н. Д.</i>	
ИЗУЧЕНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНЫХ И АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ АНАЛОГОВ ЭСТРОГЕНОВ <i>IN VITRO</i> И <i>IN VIVO</i> .....	58
<i>Гифер П. К., Акимов С. А., Кондрашов О. В., Батищев О. В.</i>	
НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭЛЕКТРОПОРАЦИЮ БИСЛОЙНЫХ ЛИПИДНЫХ МЕМБРАН .....	60
<i>Горина С. С., Ланцова Н. В., Ильина Т. М., Топоркова Я. Ю., Гречкин А. Н.</i>	
ОБНАРУЖЕНИЕ 16-ВЕТВИ ЛИПОКСИГЕНАЗНОГО ПУТИ В РАСТЕНИЯХ ОГУРЦА И ЛЬНА .....	61
<i>Горшкова Ю. Е.</i>	
БИОГИБРИДНЫЕ НАНОКОМПЛЕКСЫ НА ОСНОВЕ БИОМИМЕТИЧЕСКИХ МЕМБРАН ИЗ СОЕВОГО ЛЕЦИТИНА, НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА И ХИТОЗАНА С ПРОТИВОМИКРОБНОЙ И ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ .....	62
<i>Грабельных О. И., Любушкина И. В., Кириченко К. А., Корсукова А. В., Рудковская У. А., Бережная Е. В., Полякова Е. А., Забанова Н. С., Степанов А. В., Побежимова Т. П., Дорофеев Н. В.</i>	
ТЕБУКОНАЗОЛ И АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЛИПИДОВ И ПРОНИЦАЕМОСТИ МЕМБРАН В ЛИСТЬЯХ ОЗИМОЙ И ЯРОВОЙ ПШЕНИЦЫ ПРИ ВОДНОМ ДЕФИЦИТЕ И ЗАСОЛЕНИИ .....	64
<i>Грецкая Н. М.</i>	
КАТИОННЫЕ ЛИПИДЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И НЕ ТОЛЬКО .....	66

<i>Егорова А. М.</i>	
МЕТИЛЖАСМОНАТ-ИНДЦИРОВАННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В КОРНЯХ ГОРОХА .....	68
<i>Ермоленко Е. В., Сикорская Т. В., Григорчук В. П., Геворгян Т. А., Масленников С. И.</i>	
ИЗМЕНЕНИЕ ПРОФИЛЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ВИДОВ СТРУКТУРНЫХ И ЗАПАСНЫХ ЛИПИДОВ ПРИ ЛИЧИНОЧНОМ РАЗВИТИИ КАМЧАТСКОГО КРАБА ( <i>PARALITHODES</i> <i>CAMTSCHATICUS</i> ) И ЯПОНСКОГО МОХНАТОРУКОГО КРАБА ( <i>ERIOCHEIR JAPONICA</i> )	70
<i>Еришова А. Н., Тюрина И. В.</i>	
ФОСФОЛИПИДЫ, СОДЕРЖАНИЕ И ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ У РАСТЕНИЙ КУКУРУЗЫ <i>ZEA MAYS</i> L. В УСЛОВИЯХ КРАТКОВРЕМЕННОГО ДЕФИЦИТА КИСЛОРОДА И СРЕДЫ ДИОКСИДА УГЛЕРОДА .....	72
<i>Ефимова С. С., Остроумова О. С.</i>	
ЛИПОСОМЫ И ФИТОСОМЫ АМФОТЕРИЦИНА Б С ПОВЫШЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И СНИЖЕННОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ .....	74
<i>Ештукова-Щеглова Е. А., Шмендель Е. В., Маслов М. А.</i>	
ТРИВАЛЕНТНЫЕ УГЛЕВОДСОДЕРЖАЩИЕ ЛИПОКОНЪЮГАТЫ ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ .....	75
<i>Жаворонок И. П., Счастная Н. И., Доронькина А. С., Антипова О. А., Рудак А. А., Гаврильчик А. Р., Последович Е. Д., Михальчук А. Л.</i>	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТАНОЛАМИДОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И КОМПОЗИЦИЙ НА ИХ ОСНОВЕ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НЕЙРОПАТИЙ И АРТРИТА .....	76
<i>Жигачева И. В., Крикунова Н. И.</i>	
ТЕМПЕРАТУРНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА МЕМБРАН МИТОХОНДРИЙ ПРОРОСТКОВ ГОРОХА В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА ВОДЫ .....	78
<i>Завольская М. Д., Сенько Д. А., Хайтович Ф. Е.</i>	
СТАБИЛЬНОСТЬ ЛИПИДОВ И ПОЛЯРНЫХ МЕТАБОЛИТОВ В ПОСТМОРТАЛЬНОЙ ТКАНИ .....	80
<i>Закирова Р. П., Юлдашева Н. К., Нурмахмадова П. А., Иботов Ш. Х., Нишинбаев С. З., Гусакова С. Д.</i>	
ЛИПИДЫ ПЛОДОВ ГАЛОФИТНОГО РАСТЕНИЯ <i>SUAEDA SALSA</i> И ОЦЕНКА ИХ ИНСЕКТИЦИДНЫХ СВОЙСТВ .....	81
<i>Зарипов И. И., Злодеева П. Д., Ефимова С. С., Остроумова О. С., Цаплина О. А.</i>	
ВЛИЯНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ СРЕДЫ БАКТЕРИЙ <i>SERRATIA PROTEAMACULANS</i> НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЛИПИДНЫХ БИСЛОЕВ, ИМИТИРУЮЩИХ МЕМБРАНЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК .....	83
<i>Захарова Л. Я., Гайнанова Г. А., Васильева Л. А., Васильева Э. А., Кушназарова Р. А., Кузнецов Д. М., Синяшин О. Г.</i>	
ЛИПИДНЫЕ НАНОКОНТЕЙНЕРЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПАВ, ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ТЕРАПИИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ....	85
<i>Зыкова Д. Д., Константинова А. Н., Соколов В. С.</i>	
ОБРАЗОВАНИЕ ЛИПИДНЫХ ПОР В МЕМБРАНЕ ПРИ ВСТРАИВАНИИ В НЕЕ АГРЕГАТОВ ЦИНКОВОГО ФТАЛОЦИАНИНА .....	86
<i>Иванова В. П.</i>	
ВЛИЯНИЕ ТЕТРАПЕПТИДНОГО ФРАГМЕНТА $\alpha$ 2-МАКРОГЛОБУЛИНА НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ФОСФОЛИПИДОВ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН .....	88
<i>Исламова Р. Т., Крылова Е. А., Шеленга Т. В.</i>	
ВЛИЯНИЕ КОНТРАСТНЫХ УСЛОВИЙ ПО ВЛАЖНОСТИ ВОЗДУХА НА НАКОПЛЕНИЕ ПРЕКУРСОРОВ ЖАСМОНАТНОГО СИГНАЛИНГА .....	90

<i>Кальченко Е. И., Лозовой А. П., Попков А. А.</i>	
СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ МОЛОДИ ЗАПАДНОКАМЧАТСКОЙ ГОРБУШИ В ПРЕСНОВODНЫЙ И РАННИЙ МОРСКОЙ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ .....	91
<i>Капустина И. С., Спиридонова Е. В., Гурина В. В., Озолина Н. В.</i>	
ВЛИЯНИЕ ИОНОВ МЕДИ НА СОДЕРЖАНИЕ СТЕРИНОВ В МИКРОДОМЕНАХ ТОНОПЛАСТА .....	93
<i>Кербицкая М. Д., Шмендель Е. В., Яковлев О. А., Пучков П. А., Маслов М. А.</i>	
ВЛИЯНИЕ ЛИПИДОВ-ХЕЛПЕРОВ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАТИОННЫХ ЛИПОСОМ И ИХ КОМПЛЕКСОВ С мРНК .....	95
<i>Киселева Д. Г., Зиганишин Р. Х., Чередниченко В. Р., Хованцева У. С., Маркин А. М.</i>	
МАРКЕРЫ РАННЕГО РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА НА БАЗЕ АНАЛИЗА ПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛЯ ЛПНП .....	97
<i>Кислова С. О., Шкирдова А. О., Мяснянко И. Н., Волынский П. Е., Болдырев И. А.</i>	
АГРЕГАЦИЯ N-АЛКИЛМОЧЕВИН В НЕПОЛЯРНОЙ СРЕДЕ: РОЛЬ АМИДНЫХ ГРУПП В ФОРМИРОВАНИИ ОБРАТНЫХ МИЦЕЛЛ .....	99
<i>Котлова Е. Р., Сеник С. В., Фролова Д. А., Хакулова А. А., Родина О. А., Богданова Е. М., Пожванов Г. А., Пузанский Р. К., Суслов Д. В.</i>	
КОНВЕРСИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ВИДОВ ФОСФОЛИПИДОВ В ПРОЦЕССЕ ДИФФУЗНОГО РОСТА КЛЕТОК РАСТЕНИЙ .....	101
<i>Кривошей А. В., Вржещ П. В.</i>	
КООПЕРАТИВНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТА ПРОСТАГЛАНДИН-Н-СИНТАЗЫ С ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ .....	104
<i>Кузнецов Д. М., Романова Э. А., Васильева Л. А., Гайнанова Г. А., Захарова Л. Я.</i>	
МЕМБРАНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА АМФИФИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО[2.2.2]ОКТАНА СО СЛОЖНОЭФИРНЫМ ФРАГМЕНТОМ .....	106
<i>Кузнецова Д. А., Кузнецов Д. М., Любина А. П., Волошина А. Д., Захарова Л. Я.</i>	
ФОРМИРОВАНИЕ ЛИПОПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ БЕНЗИМИДАЗОЛИЕВЫХ ПАВ И ЛИПИДОВ .....	107
<i>Кузнецова М. В., Родин М. А., Крупнова М. Ю., Курицын А. Е., Мурзина С. А., Немова Н. Н.</i>	
ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО, УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У СЕГОЛЕТОК АТЛАНТИЧЕСКОГО ЛОСОСЯ <i>SALMO SALAR L.</i> В ПРОЦЕССЕ РОСТА И РАЗВИТИЯ ПРИ ВАРЬИРОВАНИИ РЕЖИМА ОСВЕЩЕНИЯ И КОРМЛЕНИЯ .....	108
<i>Лазутина В. Е., Дениева З. Г.</i>	
НОВЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЛИПОПЕПТИДОВ .....	110
<i>Любушкина И. В., Кириченко К. А., Полякова М. С., Полянская И. В., Корсукова А. В., Забанова Н. С., Побежимова Т. П., Дударева Л. В., Рихванов Е. Г., Грабельных О. И.</i>	
ИЗМЕНЕНИЯ СОСТАВА И СОДЕРЖАНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЭТИОЛИРОВАННЫХ И ЗЕЛЕНЫХ ПРОРОСТКОВ ЯРОВОЙ ПШЕНИЦЫ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СИНТЕТИЧЕСКИХ АУКСИНОВ .....	111
<i>Макаренко М. А., Малинкин А. Д.</i>	
ТВЕРДОФАЗНАЯ МИКРОЭКСТРАКЦИЯ С ГХ-МС/ПИД ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕТУЧИХ АЛЬДЕГИДОВ В РАФИНИРОВАННЫХ ПИЩЕВЫХ МАСЛАХ МЕТОДОМ ДОБАВОК ...	113
<i>Манжиева Б. С., Сеник С. В., Фролова Д. А., Хакулова А. А., Котлова Е. Р.</i>	
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ФОСФОЛИПИДОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ БАЗИДИАЛЬНОГО ГРИБА <i>FLAMMULINA VELUTIPES</i> МЕТОДАМИ ЛИПИДОМИКИ .....	115

<i>Милагина С. В., Пучков П. А., Маслов М. А.</i>	
СОЗДАНИЕ НОВЫХ КАТИОННЫХ ЛИПОСОМ НА ОСНОВЕ ДИСУЛЬФИДНОГО ПОЛИКАТИОННОГО АМФИФИЛА ДЛЯ ДОСТАВКИ мРНК .....	118
<i>Миловская И. Г., Тихонов А. Н., Трубицин Б. В., Воронков А. С., Иванова Т. В., Пиотровский М. С., Трофимова М. С., Кузнецов В. В., Пащковский П. П.</i>	
ХОЛОДОУСТОЙЧИВОСТЬ <i>SOLANUM LYCOPERSICOIDES</i> ОБУСЛОВЛЕНА АЛЬТЕРНАТИВНЫМ МЕХАНИЗМОМ, РАНЬЕ НЕ ВЫЯВЛЕННЫМ В СЕМЕЙСТВЕ <i>SOLANACEAE</i> .....	120
<i>Михальчук А. Л.</i>	
ЛИПИДНЫЕ ПОСРЕДНИКИ КЛЕТОЧНО-ТКАНЕВОГО ГОМЕОСТАЗА .....	121
<i>Михеев А. А., Шмендель Е. В., Маслов М. А.</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ ДОСТАВКИ ПЛАЗМИДНОЙ ДНК КАТИОННЫМИ ЛИПОСОМАМИ НА ОСНОВЕ ЛИПИДА 2Х3 И ЛИПИДА-ХЕЛПЕРА <i>DOPE IN VITRO</i> И <i>IN VIVO</i> .....	123
<i>Мишин А. В., Лугинина А. П., Борщевский В. И.</i>	
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИПИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КЛАССА GPCR .....	125
<i>Моллаева М. Р., Прилуцкая Д. Л., Яббаров Н. Г., Сокол М. Б., Чиркина М. В., Клименко М. А., Гуляев И. А., Савельева И. О., Жданова К. А., Брагина Н. А., Никольская Е. Д.</i>	
ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ .....	126
<i>Молотковский Р. Ю., Дениева З. Г., Минкевич М. М., Сенчихин И. Н., Уродкова Е. К., Конарев П. В., Петерс Г. С., Павлов Р. В., Башкиров П. В.</i>	
ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ТРАЕКТОРИЯ СЛИЯНИЯ МОНОСЛОЙНЫХ ОБОЛОЧЕК ЛИПИДНЫХ КАПЕЛЬ И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ЛИПИДНОГО СОСТАВА .....	129
<i>Морозов А. В., Антонова Е. П., Виноградова И. А.</i>	
ВЛИЯНИЕ СВЕТОВЫХ РЕЖИМОВ, МЕЛАТОНИНА И ЭПИТАЛОНА НА ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У КРЫС .....	130
<i>Морозова И. В., Чернобровкина Н. П.</i>	
СОСТАВ ЛИПИДОВ ФРАГМЕНТОВ ПОЧЕК ПО ФАЗАМ РАСПУСКАНИЯ У РАСТЕНИЙ РОДА <i>BETULA</i> .....	132
<i>Науменко М. В., Душанов Э. Б., Дрожжин Н. А., Савостина Л. И., Исмагилова Э. Ф., Горюкова Ю. Е.</i>	
КОМПЛЕКС НА ОСНОВЕ СУЛЬФОРАФАНА И ЛИПОСОМ: СТРУКТУРА, СВОЙСТВА, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ .....	134
<i>Наумов Е. И., Байрамуков В. Ю., Филатов Н. А., Букатин А. С.</i>	
ВЛИЯНИЕ ОБЕЗВОЖИВАНИЯ НА МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, СИНТЕЗИРОВАННЫХ С ПОМОЩЬЮ МИКРОФЛЮИДИКИ КАТИОННЫХ ЛИПОСОМ DOTAP: DOPE: CHOLESTEROL, ИССЛЕДОВАННОЕ ПРИ ПОМОЩИ АТОМНО- СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ .....	137
<i>Новгородцева Т. П., Коваленко И. С., Бочарова Н. В.</i>	
ЭТАНОЛАМИДЫ N-3 ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ .....	138
<i>Нохсовов В. В., Софонова В. Е., Григорчук В. П.</i>	
ЛИПИДЫ ХЛОРОПЛАСТНЫХ МЕМБРАН ЛИСТЬЕВ <i>VACCINIUM VITIS-IDAEA</i> L. В УСЛОВИЯХ КРИОЛИТОЗОНЫ ЯКУТИИ .....	140
<i>Нурминская Ю. В., Романова И. М., Петрушин И. С., Маркова Ю. А.</i>	
ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ У НОВОГО ШТАММА <i>LYSOBACTER SP.</i> HZ25 ИЗ РИЗОСФЕРЫ <i>HEDYSARUM ZUNDUKII PESCHKOVA</i> .....	142

<i>Остроумова О. С., Малыхина А. И., Ефимова С. С., Грамматикова Н. Е., Тевяшова А. Н., Щекотихин А. Е.</i>	
ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ЭХИНОКАНДИНОВ УВЕЛИЧИВАЮТ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЭРГОСТЕРИН-ОБОГАЩЕННЫХ МЕМБРАН И ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ ПОВЫШЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ <i>CANDIDA</i> spp .....	144
<i>Павлов Р. В., Сумарокова М. В., Носов Д. Л., Молотковский Р. Ю., Романова Э. А., Гайнанова Г. А., Захарова Л. Я., Башкиров П. В.</i>	
КОНТРОЛЬ СТРУКТУРНОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ МЕМБРАННЫХ АРХИТЕКТУР НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРИЗУЕМЫХ ЛИПИДОВ .....	146
<i>Палязова Я. З., Карриева Р. Б.</i>	
СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛИПИДНЫХ ЛЕКАРСТВ .....	147
<i>Парнова Р. Г.</i>	
ЛИПИДНЫЕ ГРАНУЛЫ КАК МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ОРГАНЕЛЛЫ .....	150
<i>Парнова Р. Г.</i>	
РОЛЬ ОМЕГА-3 ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ .....	152
<i>Пименов К. А., Бородина А. В., Веляев Ю. О.</i>	
ДВУСТВОРЧАТЫЙ МОЛЛЮСК <i>POLITITAPES AUREUS</i> — ИСТОЧНИК ЦЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ .....	154
<i>Пинигин К. В.</i>	
ОПРЕДЕЛЕНИЕ УПРУГИХ СВОЙСТВ ЛАТЕРАЛЬНЫХ ДЕФОРМАЦИЙ ЛИПИДНЫХ МЕМБРАН НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ПРОФИЛЕЙ ЛОКАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ .....	157
<i>Полещук Т. С., Султанов Р. М., Касьянов С. П.</i>	
АЛКИЛ-ГЛИЦЕРИНОВЫЕ ЭФИРЫ В СВЕТЕ ТЕОРИИ АДАПТАЦИИ .....	159
<i>Прокопьева Е. И., Ештукова-Щеглова Е. А., Маслов М. А.</i>	
МАННОЗИЛИРОВАННЫЕ АДРЕСНЫЕ ЛИПОКОНЬЮГАТЫ ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ .....	161
<i>Пучков П. А., Яковлев О. А., Кербицкая М. Д., Марков О. В., Шмендель Е. В., Маслов М. А.</i>	
ПЭГИЛИРОВАННЫЕ КАТИОННЫЕ ЛИПОСОМЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ мРНК <i>IN VIVO</i> .....	162
<i>Репкина Н. С., Воронин В. П., Антонова Е. П., Батова Ю. В., Мурзина С. А.</i>	
ЛИПИДНЫЙ И ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ ПРОФИЛЬ СЕМЯН РАСТЕНИЙ <i>BRASSICA JUNcea</i> (L.) CZERN, ВЫРАЩЕНЫХ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ЦИНКОМ И ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА МАСЛА ...	163
<i>Романова И. М., Граскова И. А.</i>	
ИЗМЕНЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ХВОИ <i>PINUS SYLVESTRIS</i> L. В ТЕЧЕНИЕ ВЕГЕТАЦИОННОГО ПЕРИОДА В УСЛОВИЯХ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ ...	165
<i>Руднева И. И., Силкина Н. И., Микряков Д. В.</i>	
ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО СОСТАВА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПЕЧЕНИ ЧЕРНОМОРСКОГО БЫЧКА-КРУГЛЯКА <i>NEOGOBius MELANOSTOMUS</i> .....	167
<i>Рыжов И. М., Рапопорт Е. М., Тузиков А. Б., Соколова М. С., Зубричева В. А., Бовин Н. В.</i>	
СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЛИПОФИЛЬНЫЕ КОНСТРУКТЫ КАК ИНСТРУМЕНТ МОДИФИКАЦИИ ЛИПИДНОЙ МЕМБРАНЫ. ВЛИЯНИЕ ИХ СТРУКТУРЫ НА ПРЕЗЕНТАЦИЮ ГЛИКАНА .....	170

<i>Семёнова Н. В., Дударева Л. В., Спиридонова Е. В.</i>	
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДНЫХ КОМПОНЕНТОВ В ХВОЕ ПЕРВОГО ГОДА В ПЕРИОД ЕЁ АКТИВНОГО РОСТА У НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РОДА <i>PICEA</i> .....	172
<i>Сеник С. В., Манжиева Б. С., Фролова Д. А., Котлова Е. Р.</i>	
СТРУКТУРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И МЕТАБОЛИЗМ МЕМБРАННЫХ ЛИПИДОВ БАЗИДИАЛЬНЫХ ГРИБОВ .....	174
<i>Сикорская Т. В., Ермоленко Е. В.</i>	
ЛИПИДОМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОБЕСЦВЕЧИВАНИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕМ ВОССТАНОВЛЕНИИ СИМБИОТИЧЕСКИХ КОРАЛЛОВ .....	176
<i>Смирнова Е. О., Ланцова Н. В., Ильина Т. М., Топоркова Я. Ю., Гречкин А. Н.</i>	
ФЕРМЕНТЫ КЛАНА CYP74: РАСШИРЯЕМ ГОРИЗОНТЫ .....	178
<i>Соколов В. С., Константина А. Н., Зыкова Д. Д., Ефимова И. А., Батищев О. В.</i>	
ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИЕ ПОТЕНЦИАЛЫ НА ГРАНИЦАХ БИСЛОЙНОЙ ЛИПИДНОЙ МЕМБРАНЫ ПРИ СВЯЗЫВАНИИ И ТРАНСПОРТЕ ФОСФОРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОРФИРИНА .....	180
<i>Солдатов А. А., Бородина А. В., Гостюхина О. Л., Головина И. В.</i>	
КАРОТИНОИДЫ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ФЕРМЕНТНЫЙ КОМПЛЕКС ТКАНЕЙ ЧЕРНОМОРСКИХ ДВУСТВОРЧАТЫХ МОЛЛЮСКОВ .....	182
<i>Султанов Р. М., Егораева А. А.</i>	
ЭТАНОЛАМИД СТЕАРИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ЭА-18:4 n-3), КАК СРЕДСТВО СНИЖЕНИЯ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ .....	184
<i>Сумарокова М. В., Павлов Р. В., Василенко Е. О., Кожемякин Г. Л., Федоров О. В., Молотковский Р. Ю., Башкиров П. В.</i>	
ВЛИЯНИЕ МЕМБРАНОСВЯЗЫВАЮЩЕГО ПЕПТИДА СЛИЯНИЯ SARS-CoV-2 НА МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛИПИДНОЙ МЕМБРАНЫ .....	186
<i>Ташкин В. Ю., Зыкова Д. Д., Поздеева Л. Е., Соколов В. С.</i>	
КИНЕТИКА ПРОТОНИРОВАНИЯ БИСЛОЙНОЙ ЛИПИДНОЙ МЕМБРАНЫ С ПОМОЩЬЮ ФОТОАКТИВИРУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ .....	187
<i>Терпинская Т. И., Михальчук А. Л.</i>	
ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ <i>IN VITRO</i> ПАЛЬМИТОИЛ-И СТЕАРИЛДИЭТАНОЛАМИДОВ И ИХ СОЛЮБИЛИЗАТОВ С ЛАУРИЛСАРКОЗИНАТОМ НАТРИЯ .....	189
<i>Топоркова Я. Ю., Смирнова Е. О., Огородникова А. В., Парфирова О. И., Петрова О. Е., Ланцова Н. В., Горшков В. Ю.</i>	
ИЗМЕНЕНИЯ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ЛИПОКСИГЕНАЗНОГО КАСКАДА ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ РАСТЕНИЙ ТАБАКА И КАРТОФЕЛЯ <i>PESTOVACTERIUM ATROSEPTICUM</i> .....	191
<i>Топунов А. Ф., Космачевская О. В., Насыбуллина Э. И., Хвесько К. В.</i>	
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕМОГЛОБИНА С ЛИПИДАМИ МЕМБРАН В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ .....	193
<i>Хорошилова-Маслова И. П., Лепарская Н. Л., Водовозова Е. Л., Алексеева А. С., Воротеляк Е. А., Алпеева Е. В.</i>	
КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ МЕЛФАЛАНА АССОЦИИРОВАННОГО С ЛИПОСОМАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИГЛАЗНОГО ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА .....	195

<i>Чадова К. А., Веланский П. В.</i>	
СЕЗОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО СОСТАВА ЛАМИНАРИЕВОЙ ВОДОРОСЛИ <i>UNDARIA PINNATIFIDA</i> ИЗ ЗАЛИВА ПЕТРА ВЕЛИКОГО (ЯПОНСКОЕ МОРЕ) .....	197
<i>Чижова А. А., Буденкова Е. А., Шушарин В. С., Каширских Е. В., Дышлюк Л. С.</i>	
ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА РОСТ, СОДЕРЖАНИЕ ПИГМЕНТОВ И ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МИКРОВОДОРОСЛИ <i>SCENEDESMUS RUBESCENS</i> (DANG.) .....	200
<i>Шендриков В. П., Кувакин А. С., Шкирдова А. О., Болдырев И. А.</i>	
ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННОГО ПОВЕДЕНИЯ ЛИПИДА II И ЕГО АНАЛОГОВ .....	202
<i>Шмендель Е. В., Марков О. В., Зенкова М. А., Маслов М. А.</i>	
ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА NLS НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОСТАВКИ пДНК ДВУХ-, ТРЕХ- И ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНЫМИ КАТИОННЫМИ ЛИПОСОМАМИ .....	204
<i>Яковлев О. А., Кербицкая М. Д., Шмендель Е. В., Пучков П. А., Маслов М. А.</i>	
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ГЕМИНИ-АМФИФИЛА НА ОСНОВЕ СПЕРМИНА С ГИДРОКСИЭТИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ .....	205
<i>Oktan E., Özkan Öz, Atar N.</i>	
PHARMACEUTICAL APPLICATIONS OF ARONIA (ARONIA MELANOCARPA) LIPIDS: AN REVIEW IN TERMS OF BIOAVAILABILITY AND SUSTAINABILITY .....	206

## CONTENT

<i>Akimov M. G., Gretskaya N. M., Sherstyanykh G. D., Khadur N., Bezuglov V. V.</i>	
THE ROLE OF ENDOCANNABINOIDS AND PARA-CANNABINOIDs IN MODULATING BREAST CANCER CELL APOPTOSIS .....	19
<i>Amigud E. Ya., Senik S. V., Kotlova E. R., Serebryakov E. B., Kirtsideli I. Yu.</i>	
MOLECULAR PROFILE OF PHOSPHOLIPIDS OF BASIDIAL YEAST <i>RHODOTORULA DIOBOVATA</i> (S.Y. NEWELL & I.L. HUNTER) .....	21
<i>Antonova E. P., Morozov A. V., Ilyukha V. A., Belkin V. V., Khizhkin E. A.</i>	
SEASONAL CHANGES IN BODY MASS AND ACTIVITY OF DIGESTIVE ENZYMES IN BATS DURING HIBENTION .....	24
<i>Baskakova Yu. A., Shulgina E. V., Gershunskaya V. V.</i>	
FATTY ACID COMPOSITION IN TISSUES OF HATCHERY-REARED CHINOOK SALMON JUVENILES ON VARIOUS COMPOUND FEEDS .....	26
<i>Batova Yu. V., Repkina N. S., Mrzina S. A., Voronin V. P., Ikkonen E. N.</i>	
EFFECT OF METHYL JASMONATE PRETREATMENT ON GENE EXPRESSION OF DESATURASE IN WHEAT SEEDLINGS LEAVES UNDER OPTIMAL GROWTH CONDITIONS AND UNDER THE CADMIUM IMPACT .....	28
<i>Bashkirov P. V., Sumarokova M. V., Vasilenko E. O., Kuzmin P. I.</i>	
CURVATURE-COMPOSITION COUPLING AS A DETERMINANT OF MEMBRANE SHAPE STABILITY AND REMODELING .....	30
<i>Bezuglov V. V.</i>	
LIPIDS IN THE INFORMATION SYSTEM OF THE ORGANISM .....	31
<i>Bizikashvili E. T., Ponomarenko A. I., Ermolenko E. V., Manzhulo I. V.</i>	
ANTIOXIDANT ACTIVITY OF ETHER PHOSPHATIDYL SERINE FROM SOFT CORAL <i>SCLEROPHYTUM HETEROSPICULATUM</i> .....	33
<i>Bindyukov S. V., Baskakova Yu. A., Gershunskaya V. V.</i>	
FATTY ACID BIOSYNTHESIS IN TISSUES OF RAINBOW TROUT <i>ONCORHYNCHUS MYKISS</i> REARED ON PLANT OIL FEEDS .....	34
<i>Bogomaz T. T., Bocharova N. V., Sidletskaya K. A., Khodosova K. K.</i>	
ENZYMEs OF FATTY ACID METABOLISM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA OF VARYING SEVERITY .....	36
<i>Boldyrev I. A.</i>	
CONFORMATIONAL DIVERSITY OF LIPIDS .....	38
<i>Boldyreva L. V., Morozova M. V., Evtushenko A. A., Popova E. A., Medvedeva S. S., Kozhevnikova E. N., Shloma V. V., Suldina L. A., Morozova K. N., Kiseleva E. V.</i>	
EXOGENOUS PHOSPHOLIPIDS EFFECTS ON THE CELLULAR AND METABOLIC PROCESSES REGULATION IN THE BRAIN OF C57BL/6 LABORATORY MICE .....	39
<i>Bocharova N. V., Sidletskaya K. A., Kondrateva E. V.</i>	
EFFECT OF EICOSAPENTAENOIC ACID AND EICOSAPENTAENOIC ETHANOLAMIDE ON THE COMPOSITION OF FATTY ACIDS LEUCOCYTES IN PATIENTS WITH ASTHMA <i>IN VITRO</i> EXPERIMENT .....	41
<i>Valeeva F. G., Romanova E. A., Kuznetsov D. M., Zakharova L. Ya.</i>	
CATIONIC TRANSFERSOMES BASED ON LIPIDS AND AMPHIPHILIC DERIVATIVES OF 1,4-DIAZABICYCLO [2.2.2] OCTANE FUNCTIONALIZED WITH ESTER GROUPS .....	43
<i>Vetchinnikova L. V., Titov A. F., Tatarinova T. D., Vasileva I. V., Perk A. A., Ponomarev A. G.</i>	
FATTY ACID COMPOSITION OF LIPIDS IN SILVER BIRCH BUDS AND THEIR ROLE IN ADAPTATION TO OVERWINTERING CONDITIONS .....	44

<i>Vlasova T.A., Ageeva I.V.</i>	
THE PARTICIPATION OF LIPIDS OF PHYTOPATHOGENIC FUNGUS IN THE INFECTION PROCESS AND IN PROTECTIVE FUNCTIONS WHEN EXPOSED TO A TOXICANT .....	46
<i>Vodovozova E.L.</i>	
LIPOSOMES AS DRUG DELIVERY SYSTEMS. PROTEIN CORONA OF LIPOSOMES AND ITS EFFECT ON INTERACTIONS WITH CELLS OF THE BLOOD STREAM .....	48
<i>Volkonskaya A.E., Sushchik N.N.</i>	
DIETARY SOURCE CONTRIBUTION IN TWO SPIDER SPECIES FROM SALT LAKE SHORELINES AND KHAKASSIAN STEPPE HABITATS .....	49
<i>Volovik M.V., Krasnobaev V.D., Denieva Z.G., Gifer P.K., Bocharov E.V., Batishchev O.V.</i>	
CHOLESTEROL-DEPENDENT ACTIVATION OF TRANSMEMBRANE PROTEINS ....	51
<i>Voronin V.P., Artemenkov D.V., Orlov A.M., Murzina S.A.</i>	
STUDY OF TROPHIC RELATIONSHIPS OF MESOPELAGIC FISHES OF THE NORTH ATLANTIC USING BIOMARKER FATTY ACIDS .....	52
<i>Voronkov A.S., Ivanova T.V., Kumachova T.K.</i>	
CONJUGATED FATTY ACIDS OF PYRUS L. IN MOUNTAIN ECOSYSTEMS .....	54
<i>Gaynanova G.A., Vasileva L.A., Romanova E.A., Valeeva F.G., Kuznetsov D.M., Voloshina A.D., Petrov K.A., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G.</i>	
CATIONIC SURFACTANTS WITH CARBAMATE FRAGMENT FOR MODIFICATION OF LIPID NANOCONTAINERS .....	56
<i>Galkina O., Zorina I., Eschenko N.</i>	
ANTIRADICAL AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF ESTROGENS ANALOGUES <i>IN VITRO</i> AND <i>IN VIVO</i> .....	58
<i>Gifer P.K., Akimov S.A., Kondrashov O.V., Batishchev O.V.</i>	
A NEW PERSPECTIVE ON THE ELECTROPORATION OF BILAYER LIPID MEMBRANES	60
<i>Gorina S.S., Lantsova N.V., Iljina T.M., Toporkova Y.Y., Grechkin A.N.</i>	
DISCOVERY OF 16-BRANCH LIPOXYGENASE PATHWAY IN CUCUMBER AND FLAX PLANTS .....	61
<i>Gorshkova Yu.E.</i>	
BIOHYBRID NANOCOMPLEXES BASED ON BIOMIMETIC MEMBRANES FROM SOY LECITHIN, SILVER NANOPARTICLES AND CHITOSAN WITH ANTIMICROBIAL AND ANTI-CANCER ACTIVITIES .....	62
<i>Grabel'nykh O.I., Lyubushkina I.V., Kirichenko K.A., Korsukova A.V., Rudkovskaya U.A., Berezhnaya E.V., Polyakova E.A., Zabanova N.S., Stepanov A.V., Pobezhimova T.P., Dorofeev N.V.</i>	
TEBUCONAZOLE AND ADAPTIVE CHANGES IN THE FATTY ACID COMPOSITION OF LIPIDS AND MEMBRANE PERMEABILITY IN WINTER AND SPRING WHEAT LEAVES UNDER WATER DEFICIENCY AND SALINITY .....	64
<i>Gretskaya N.M.</i>	
CATIONIC LIPIDS FOR TARGETED DELIVERY OF NUCLEIC ACIDS AND MORE .....	66
<i>Egorova A.M.</i>	
METHYL JASMONATE-INDUCED ALTERATION OF GENE EXPRESSION IN PEA ROOTS	68
<i>Ermolenko E.V., Sikorskaya T.V., Grigorichuk V.P., Gevorgyan T.A., Maslennikov S.I.</i>	
CHANGES IN THE PROFILE OF MOLECULAR SPECIES OF STRUCTURAL AND STORAGE LIPIDS DURING LARVAL DEVELOPMENT OF RED KING CRAB ( <i>PARALITHODES CAMTSCHATICUS</i> ) AND JAPANESE MITTEN CRAB ( <i>ERIOCHEIR JAPONICA</i> ) .....	70
<i>Ershova A.N., Tyurina I.V.</i>	
PHOSPHOLIPIDS, CONTENT AND FATTY ACID PROFILE IN MAIZE <i>ZEA MAYS L.</i> UNDER SHORT TERM OXYGEN DEFFICIT AND CARBON DIOXIDE MEDIA .....	72

<i>Efimova S. S., Ostroumova O. S.</i>	
AMPHOTERICIN B LIPOSOMES AND PHYTOSOMES WITH INCREASED POTENCY AND DECREASED TOXICITY .....	74
<i>Eshtukova-Shcheglova E. A., Shmendel E. V., Maslov M. A.</i>	
TRIVALENT CARBOHYDRATE-CONTAINING LIPOCONJUGATES FOR GENE THERAPY	75
<i>Zhavoronok I. P., Shchastnaya N. I., Doronkina A. S., Antipova O. A., Rudak A. A., Haurylchyk A. R., Pasliadovich L. D., Mikhchalchuk A. L.</i>	
EFFECTIVENESS OF FATTY ACID AMIDES AND ITS COMPOSITIONS FOR COMPOSITIONS FOR CORRECTION OF EXPERIMENTAL NEUROPATHIES AND ARTHRITIS .....	76
<i>Zhilgacheva I. V., Krikunova N. I.</i>	
TEMPERATURE DEPENDENCE OF FATTY ACID COMPOSITION OF PEA SEEDLINGS MITOCHONDRIAL MEMBRANES UNDER WATER DEFICIENCY CONDITIONS .....	78
<i>Zavolskova M. D., Senko D. A., Khaitovich P. E.</i>	
STABILITY OF LIPIDS AND POLAR METABOLITES IN POSTMORTAL BRAIN TISSUE ...	80
<i>Zakirova R. P., Yuldasheva N. K., Nurmakhmadova P. A., Ibotov Sh. H., Nishanbaev S. Z., Gusakova S. D.</i>	
LIPIDS OF THE FRUITS OF THE HALOPHYtic PLANT <i>SUAEDA SALSA</i> AND EVALUATION OF THEIR INSECTICIDAL PROPERTIES .....	81
<i>Zaripov I. I., Zlodeeva P. D., Efimova S. S., Ostroumova O. S., Tsaplina O. A.</i>	
INFLUENCE OF THE <i>SERRATIA PROTEAMACULANS</i> BACTERIA EXTRACELLULAR MEDIUM ON THE PERMEABILITY OF LIPID BILAYERS MIMICKING EPITHELIAL CELL MEMBRANES .....	83
<i>Zakharova L. Y., Gaynanova G. A., Vasileva L. A., Vasilieva E. A., Kushnazarova R. A., Kuznetsov D. M., Sinyashin O. G.</i>	
INVASIVE THERAPY OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES .....	85
<i>Zykova D. D., Konstantinova A. N., Sokolov V. S.</i>	
LIPID PORES IN MEMBRANE FORMED BY INCORPORATION INTO IT OF AGGRAGATES OF ZINK PHTHALOZYANINE .....	86
<i>Ivanova V. P.</i>	
EFFECT OF THE TETRAPEPTIDE FRAGMENT OF $\alpha$ -2-MACROGLOBULIN ON THE FATTY ACID COMPOSITION OF PHOSPHOLIPIDS IN CELL MEMBRANES .....	88
<i>Islamova R. T., Krylova E. A., Shelenga T. V.</i>	
THE INFLUENCE OF CONTRASTING AIR HUMIDITY CONDITIONS ON THE ACCUMULATION OF PRECURSORS OF JASMONATE SIGNALING .....	90
<i>Kalchenko E. I., Lozovoy A. P., Popkov A. A.</i>	
COMPOSITION OF FATTY ACIDS OF WESTERN KAMCHATKA PINK SALMON JUVENILE IN FRESHWATER AND EARLY MARINE PERIODS OF LIFE .....	91
<i>Kapustina I. S., Spiridonova E. V., Gurina V. V., Ozolina N. V.</i>	
INFLUENCE OF COPPER IONS ON THE CONTENT OF STEROLS IN TONOPLASTIC MICRODOMAINS .....	93
<i>Kerbitskaya M. D., Shmendel E. V., Yakovlev O. A., Puchkov P. A., Maslov M. A.</i>	
THE EFFECT OF HELPER LIPIDS ON THE PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS OF CATIONIC LIPOSOMES AND THEIR COMPLEXES WITH mRNA .....	95
<i>Kiseleva D. G., Ziganshin R. Kh., Cherednichenko V. R., Khovantseva U. S., Markin A. M.</i>	
LDL PROTEOMIC PROFILE REVEALS NEW MARKERS OF EARLY ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT .....	97
<i>Kislova S. O., Shkirdova A. O., Myasnyanko I. N., Volynsky P. E., Boldyrev I. A.</i>	
AGGREGATION OF N-ALKYLUREAS IN NON-POLAR MEDIUM: ROLE OF AMIDE GROUPS IN REVERSE MICELLE FORMATION .....	99

<i>Kotlova E. R., Senik S. V., Frolova D. A., Khakulova A. A., Rodina O. A., Bogdanova E. M., Pozhvanov G. A., Puzanskiy R. K., Suslov D. V.</i>	
CONVERSION OF PHOSPHOLIPID MOLECULAR SPECIES IN THE PROCESS OF PLANT CELL DIFFUSE GROWTH .....	101
<i>Krivoshey A. V., Vrzheschch P. V.</i>	
COOPERATIVE INTERACTIONS OF ENZYME PROSTAGLANDIN H SYNTHASE WITH FATTY ACIDS .....	104
<i>Kuznetsov D. M., Romanova E. A., Vasileva L. A., Gaynanova G. A., Zakharova L. Ya.</i>	
MEMBRANOTROPIC PROPERTIES OF AMPHIPHILIC DERIVATIVES OF 1,4-DIAZABICYCLO [2.2.2] OCTANE WITH AN ESTER FRAGMENT .....	106
<i>Kuznetsova D. A., Kuznetsov D. M., Lyubina A. P., Voloshina A. D., Zakharova L. Ya.</i>	
FORMATION OF LIPOPLEXES BASED ON BENZIMIDAZOLIUM SURFACTANTS AND LIPIDS .....	107
<i>Kuznetsova M. V., Rodin M. A., Krupnova M. Yu., Kuritsyn A. E., Murzina S. A., Nemova N. N.</i>	
ENERGY, CARBOHYDRATE, AND LIPID METABOLISM IN ATLANTIC SALMON <i>Salmo salar</i> L. UNDER DIFFERENT LIGHTING REGIME .....	108
<i>Lazutina V. E., Denieva Z. G.</i>	
NEW ANTIBACTERIAL AGENTS BASED ON LIPOPEPTIDES .....	110
<i>Lyubushkina I. V., Kirichenko K. K., Polyakova M. S., Polyanskaya I. V., Korsukova A. V., Zabanova N. S., Pobezhimova T. P., Dudareva L. V., Rihvanov E. G., Grabelnych O. I.</i>	
CHANGES OF FATTY ACID COMPOSITION AND CONTENT IN ETIOLATED AND GREEN SEEDLINGS OF SPRING WHEAT UNDER SYNTHETIC AUXINS INFLUENCE .....	111
<i>Makarenko M. A., Malinkin A. D.</i>	
SOLID PHASE MICROEXTRACTION COUPLED TO GC-MS/FID FOR MEASURING VOLATILE ALDEHYDES IN REFINED EDIBLE OILS USING STANDARD ADDITION METHOD .....	113
<i>Manzhieva B. S., Senik S. V., Frolova D. A., Hakulova A. A., Kotlova E. R.</i>	
DETERMINATION OF STRUCTURAL HETEROGENEITY OF PHOSPHOLIPIDS IN ONTOGENESIS OF THE BASIDIOMYCETE <i>FLAMMULINA VELUTIPES</i> BY LIPIDOMICS METHODS .....	115
<i>Milagina S. V., Puchkov P. A., Maslov M. A.</i>	
DEVELOPMENT OF NEW CATIONIC LIPOSOMES BASED ON DISULFIDE POLYCATIONIC AMPHIPHILE FOR mRNA DELIVERY .....	118
<i>Milovskaya I., Trubitsin B., Voronkov A., Ivanova T., Piotrovsky M., Trofimova M., Kuznetsov V., Tikhonov A., Pashkovskiy P.</i>	
COLD RESISTANCE OF <i>SOLANUM LYCOPERSICOIDES</i> IS MEDIATED BY A NOVEL MECHANISM NOT PREVIOUSLY REPORTED IN THE <i>SOLANACEAE</i> FAMILY .....	120
<i>Mikhail'chuk A. L.</i>	
LIPID MEDIATORS OF CELLULAR TISSUE HOMEOSTASIS .....	121
<i>Mikheev A. A., Shmendel E. V., Maslov M. A.</i>	
RESEARCH OF PLASMID DNA DELIVERY BY CATIONIC LIPOSOMES BASED ON 2X3 LIPID AND DOPE HELPER LIPID <i>IN VITRO</i> AND <i>IN VIVO</i> .....	123
<i>Mishin A. V., Luginina A. P., Borshchevskiy V. I.</i>	
STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STUDIES OF LIPID-SENSING GPCRS .....	125
<i>Mollaeva M. R., Prilutskaya D. L., Yabbarov N. G., Sokol M. B., Chirkina M. V., Klimenko M. A., Gulyaev I. A., Savelyeva I. O., Zhdanova K. A., Bragina N. A., Nikolskaya E. D.</i>	
EXTRACELLULAR VESICLES APPLICATION FOR PHOTODYNAMIC THERAPY .....	126

<i>Molotkovsky R. J., Denieva Z. G., Minkevich M. M., Senchikhin I. N., Urodkova E. K., Konarev P. V., Peters G. S., Pavlov R. V., Bashkirov P. V.</i>	
THE ENERGY TRAJECTORY OF THE FUSION OF MONOLAYER SHELLS OF LIPID DROPLETS AND THE INFLUENCE OF LIPID COMPOSITION ON THIS PROCESS .....	129
<i>Morozov A. V., Antonova E. P., Vinogradova I. A.</i>	
INFLUENCE OF LIGHT REGIMES, MELATONIN AND EPITHALONE ON AGE-RELATED CHANGES IN LIPOLYTIC ACTIVITY IN RATS .....	130
<i>Morozova I. V., Chernobrovkina N. P.</i>	
COMPOSITION OF LIPIDS FROM THE BUD PARTS OF PLANTS OF THE <i>BETULA</i> L. GENUS BY OPENING PHASES .....	132
<i>Naumenko M. V., Dushanov E. B., Drozhzhin N. A., Savostina L. I., Ismagilova E. F., Gorshkova Yu. E.</i>	
COMPLEX BASED ON SULFORAPHANE AND LIPOSOMES: STRUCTURE, PROPERTIES, INTERACTION .....	134
<i>Naumov E. I., Bayramukov V. Y., Filatov N. A., Bukatin A. S.</i>	
THE INFLUENCE OF DRYING ON MECHANICAL PROPERTIES OF DOTAP: DOPE: CHOLESTEROL LIPOSOMES SYNTHESISED WITH MICROFLUIDICS AND STUDIED USING ATOMIC FORCE MICROSCOPY .....	137
<i>Novgorodtseva N. P., Kovalenko I. S., Bocharova N. V.</i>	
N-3 FATTY ACID ETHANOLAMIDES IN THE REGULATION OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN BRONCHIAL ASTHMA .....	138
<i>Nokhsorov V. V., Sofronova V. E., Grigorochuk V. P.</i>	
LIPIDS OF CHLOROPLAST MEMBRANES OF <i>VACCINIUM VITIS-IDAEA</i> L. LEAVES. IN THE PERMAFROST ZONE OF YAKUTIA .....	140
<i>Nurminskaya Yu. V., Romanova I. M., Markova Yu. A.</i>	
FATTY ACID COMPOSITION OF LIPIDS IN A NEW STRAIN OF LYSOBACTER SP. HZ25 FROM THE RHIZOSPHERE OF <i>HEDYSARUM ZUNDUKII</i> PESCHKHOVA .....	142
<i>Ostroumova O. S., Malykhina A. I., Efimova S. S., Grammatikova N. E., Tevyashova A. N., Shchekotikhin A. E.</i>	
LIPOSOMAL FORMS OF ECHINOCANDINS INCREASE THE PERMEABILITY OF ERGOSTEROL-ENRICHED MEMBRANES AND ARE CHARACTERIZED BY INCREASED ACTIVITY AGAINST MULTI-RESISTANT <i>CANDIDA</i> spp. ....	144
<i>Pavlov R. V., Sumarokova M. V., Nosov D. L., Molotkovsky R. Yu., Romanova E. A., Gaynanova G. A., Zakharova L. Ya., Bashkirov P. V.</i>	
CONTROL OF STRUCTURAL INTEGRITY OF MEMBRANE ARCHITECTURES BASED ON POLYMERIZABLE LIPIDS .....	146
<i>Palyazova Ya. Z., Karrieva R. B.</i>	
LIPID DRUG DELIVERY SYSTEMS .....	147
<i>Parnova R.</i>	
MULTIFUNCTIONAL ROLE OF INTRACELLULAR LIPID DROPLETS .....	150
<i>Parnova R.</i>	
ROLE OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN COGNITION .....	152
<i>Pimenov K. A., Borodina A. V., Velyaev Yu. O.</i>	
THE CLAM <i>POLITITAPES AUREUS</i> — A SOURCE OF VALUABLE FATTY ACIDS .....	154
<i>Pinigin K. V.</i>	
DETERMINATION OF THE ELASTIC PROPERTIES OF LATERAL DEFORMATIONS OF LIPID MEMBRANES BASED ON THE ANALYSIS OF LOCAL PRESSURE PROFILES .....	157
<i>Poleshchuk T. S., Sultanov R. M., Kasyanov S. P.</i>	
ALKYL GLYCEROL ETHERS AND THEIR ADAPTOGENIC PROPERTIES .....	159

<i>Prokopeva E. I., Eshtukova-Shcheglova E.A., Maslov M.A.</i>	
MANNOSYLATED TARGETED LIPOCONJUGATES FOR GENE THERAPY .....	161
<i>Puchkov P.A., Yakovlev O.A., Kerbitskaya M.D., Markov O.V., Shmendel E.V., Maslov M.A.</i>	
PEGYLATED CATIONIC LIPOSOMES FOR IN VIVO mRNA DELIVERY .....	162
<i>Repkina N.S., Voronin V.P., Antonova E.P., Batova Yu.V., Murzina S.A.</i>	
LIPID AND FATTY ACID PROFILE OF <i>BRASSICA JUNCEA</i> (L.) CZERN SEEDS GROWN UNDER ZINC POLLUTION AND ASSESSMENT OF THE POSSIBILITY OF THEIR USE FOR OIL PRODUCTION .....	163
<i>Romanova I.M., Graskova I.A.</i>	
CHANGES THE FATTY ACID COMPOSITION OF <i>PINUS SYLVESTRIS</i> L. NEEDLES DURING THE GROWING SEASON IN THE IRKUTSK REGION .....	165
<i>Rudneva I.I., Silkina N.I., Mikryakov D.V.</i>	
LONG-TERM CHANGES IN THE LIPID COMPOSITION AND LIPID PEROXIDATION INDICATORS IN THE LIVER OF THE BLACK SEA ROUND GOBY <i>NEOGOBius MELANO-</i> <i>STOMUS</i> .....	167
<i>Ryzhov I.M., Rapoport E.M., Tuzikov A.B., Sokolova M.S., Zubricheva V.A., Bovin N.V.</i>	
SYNTHETIC LIOPHILIC CONSTRUCTS AS INSTRUMENT FOR MODIFICATION OF LIPID MEMBRANE. INFLUENCE OF STRUCTURE ON GLYCAN PRESENTATION .....	170
<i>Semenova N.V., Dudareva L.V., Spiridonova E.V.</i>	
DYNAMICS OF CHANGES IN THE CONTENT OF LIPID COMPONENTS IN THE FIRST- YEAR NEEDLES DURING THE PERIOD OF ITS ACTIVE GROWTH IN SOME SPECIES OF THE GENUS <i>PICEA</i> .....	172
<i>Senik S.V., Manzhieva B.S., Frolova D.A., Kotlova E.R.</i>	
STRUCTURAL DIVERSITY AND METABOLISM OF MEMBRANE LIPIDS OF FUNGI (BASIDIOMYCOTA) .....	174
<i>Sikorskaya T.V., Ermolenko E.V.</i>	
LIPIDOMIC CHANGES DURING BLEACHING AND SUBSEQUENT RECOVERY OF SYMBIOTIC CORALS .....	176
<i>Smirnova E.O., Lantsova N.V., Iljina T.M., Toporkoba Y.Y., Grechkin A.N.</i>	
CYP74 CLAN ENZYMES: EXPANDING HORIZONS .....	178
<i>Sokolov V.S., Konstantinova A.N., Zykova D.D., Efimova I.A., Vatischev O.V.</i>	
ELECTROSTATIC POTENTIALS ON THE BOUNDARIES OF LIPAYER LIPID MEMBRANES DUE BINDING AND TRANSPORT OF PHOSPHORUS COMPLEXES OF PORPHYRIN .....	180
<i>Soldatov A.A., Borodina A.V., Gostyukhina O.L., Golovina I.V.</i>	
CAROTENOIDS AND ANTIOXIDANT ENZYME COMPLEX TISSUES OF BLACK SEA BIVALVE MOLLUSKS .....	182
<i>Sultanov R.M., Egorayeva A.A.</i>	
STEARIDONIC ACID ETHANOLAMIDE (EA-18:4 n-3) AS A MEANS OF REDUCING NEUROINFLAMMATORY .....	184
<i>Sumarokova M.V., Pavlov R.V., Vasilenko E.O., Kozhemyakin G.L., Fedorov O.V., Molotkovsky R.Y.</i> <i>and Bashkirov P.V.</i>	
THE INFLUENCE OF THE SARS-CoV-2 FUSION PEPTIDE ON THE MECHANICAL PROPERTIES OF THE LIPID MEMBRANE .....	186
<i>Tashkin V.Yu., Zykova D.D., Pozdeeva L.Ye., Sokolov V.S.</i>	
KINETIC OF PROTONATION OF THE BILAYER LIPID MEMBRANE BY THE PHOTOACTIVATED COMPOUNDS .....	187

<i>Terpinskaya T.I., Mikhal'chuk A.L.</i>	
<i>IN VITRO ANTITUMOR ACTIVITY OF PALMITOYL- AND STEAROYLDIETHANOLAMIDES AND THEIR SOLUBILIZATES WITH SODIUM LAURYL SARCOSINATE</i> .....	189
<i>Toporkova Y.Y., Smirnova E.O., Ogorodnikova A.V., Parfirova O.I., Petrova O.E., Lantsova N.V., Gorshkov V.Y.</i>	
<i>ALTERATIONS IN THE FUNCTIONING OF THE LIPOXYGENASE CASCADE DURING INFECTION OF TOBACCO AND POTATO PLANTS WITH PECTOBACTERIUM ATROSEPTICUM</i> .....	191
<i>Topunov A.F., Kosmachevskaya O.V., Nasybullina E.I., Khvesko K.V.</i>	
<i>HEMOGLOBIN INTERACTION WITH MEDIMBRANE LIPIDS AT NORM AND PATHOLOGY</i> .....	193
<i>Khoroshilova-Maslova I.P., Leparskaya N.L., Vodovozova E.L., Alekseeva A.S., Vorotelyak E.A., Alpeeva E.V.</i>	
<i>CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES OF THE SAFETY OF MELPHALAN ASSOCIATED WITH LIPOSOMES IN THE TREATMENT OF INTRAOCULAR PROLIFERATIVE PROCESS</i> .....	195
<i>Chadova K.A., Velansky P.V.</i>	
<i>SEASONAL CHANGES IN THE LIPID COMPOSITION OF THE BROWN ALGAE UNDARIA PINNATIFIDA FROM PETER THE GREAT BAY (SEA OF JAPAN)</i> .....	197
<i>Chizhova A.A., Budenkova E.A., Shusharin V.S., Kashirskikh E.V., Dyshlyuk L.S.</i>	
<i>THE EFFECT OF NUTRIENT DEFICIENCY ON THE GROWTH, PIGMENT CONTENT AND FATTY ACID COMPOSITION OF THE MICROALGAE SPECIES SCENEDESMUS RUBESCENS (DANG.)</i> .....	200
<i>Shendrikov V.P., Kuvakin A.S., Shkirdova A.O., Boldyrev I.A.</i>	
<i>STUDY OF THE CONFORMATIONAL BEHAVIOR OF LIPID II AND ITS ANALOGS</i> .....	202
<i>Shmendel E.V., Markov O.V., Zenkova M.A., Maslov M.A.</i>	
<i>EFFECT OF NLS PEPTIDE ON THE EFFICIENCY OF pDNA DELIVERY BY TWO-, THREE- AND FOUR-COMPONENT CATIONIC LIPOSOMES</i> .....	204
<i>Yakovlev O.A., Kerbitskaya M.D., Shmendel E.V., Puchkov P.A., Maslov M.A.</i>	
<i>SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF A NEW GEMINI-AMPHIPHILE BASED ON SPERMINE WITH HYDROXYETHYL GROUPS</i> .....	205
<i>Oktan E., Özkan Öz, Atar N.</i>	
<i>PHARMACEUTICAL APPLICATIONS OF ARONIA (<i>ARONIA MELANOCarpa</i>) LIPIDS: AN REVIEW IN TERMS OF BIOAVAILABILITY AND SUSTAINABILITY</i> .....	206

# **РОЛЬ ЭНДОКАННАБИНОИДОВ И ПАРА-КАННАБИНОИДОВ В МОДУЛЯЦИИ АПОПТОЗА КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Акимов М. Г.\*, Грецкая Н. М., Шерстяных Г. Д., Хадур Н., Безуглов В. В.**

Государственный научный центр Институт биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

## **THE ROLE OF ENDOCANNABINOIDS AND PARA-CANNABINOIDS IN MODULATING BREAST CANCER CELL APOPTOSIS**

**Akimov M. G.\*, Gretskaya N. M., Sherstyanykh G. D., Khadur N., Bezuglov V. V.**

Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Science,  
Moscow, Russia

\* e-mail: akimovmike@gmail.com

Эндоканнабиноидная система (ECS) представляет собой сложную сеть липидных медиаторов и их рецепторов, участвующую в регуляции широкого спектра физиологических процессов, включая воспаление, иммунный ответ и программированную гибель клеток. Основными компонентами ECS являются эндоканнабиноиды, такие как анандамид (AEA) и 2-арахидонилглицерол (2-AG), а также их рецепторы CB1 и CB2. Помимо классической каннабиноидной системы, в последние годы внимание привлекает роль «параканнабиноидов», таких как лизофосфатидилинозитол (LPI) и его receptor GPR55. Эти соединения могут взаимодействовать между собой, формируя комплексные сигнальные пути, которые оказывают значительное влияние на выживаемость и апоптоз клеток, особенно в контексте онкологии.

Целью данной работы было изучение роли AEA, 2-AG и LPI в модуляции активности клеток рака молочной железы. Было проанализировано влияние этих соединений как отдельно, так и в комбинациях на разные подтипы раковых клеток, а также механизмов, через которые они вызывают апоптоз или стимулируют рост.

Для изучения влияния эндоканнабиноидов и пара-каннабиноидов на клетки рака молочной железы использовали шесть линий опухолевых клеток: MCF-10A (неопухолевая), MCF-7, BT-474, SK-BR-3, BT-20 и MDA-MB-231. Все клеточные культуры поддерживались в соответствующих питательных средах с добавлением фетальной бычьей сыворотки, лишенной липидов, для исключения влияния естественных липидных медиаторов.

Клетки высевали в 96-луночные планшеты по 2500–15 000 клеток на лунку объемом 100 мкл и культивировали в течение суток. Затем исследуемые соединения добавляли в концентрациях от 0,01 до 200 мкМ в виде растворов в ДМСО. Конечная концентрация ДМСО не превышала 0,5 %. В экспериментах с блокированием рецепторов, ингибиторы CB1 (SR141716A), CB2 (SR144528), GPR55 (O-1918) и другие были добавлены за 1 час до введения соединений. Жизнеспособность клеток оценивали через 72 часа после обработки. Для оценки пролиферативной активности и цитотоксичности применяли тесты на основе ресазурина и лактатдегидрогеназы (LDH).

Для анализа роли конкретных рецепторов использовали метод РНК-интерференции (siRNA) для снижения экспрессии Ga-субъединиц, а также метод BrdU для оценки синтеза ДНК в клетках.

AEA обладал антипролиферативным действием на всех линиях клеток рака молочной железы, тогда как LPI стимулировал рост клеток. Однако при совместном применении этих двух

липидов наблюдалось противоречивое поведение: в некоторых клеточных линиях (например, MDA-MB-231) АЕА усиливал свою цитотоксичность под воздействием LPI, тогда как в других (MCF-7) LPI снижал действие АЕА. Это явление зависело от активности рецепторов: для усиления действия АЕА требовалась активация CB2, а для ослабления — GPR18. Такие различия в реактивности клеток могут коррелировать с градацией злокачественности и степенью мутированности клеток. Например, в более агрессивных линиях клеток наблюдается повышенная экспрессия GPR18, что позволяет LPI ингибировать АЕА-индукцированный апоптоз. Это указывает на важность индивидуального подхода к выбору терапевтических стратегий в зависимости от биохимического профиля опухоли.

Модулирующее действие LPI было зафиксировано и для 2-AG; в данном случае также был задействован рецептор CB2, а место GPR18 занял GPR55. Особенностью данной системы было двухстадийное действие 2-AG, при котором на первой стадии вещество индуцировало экспрессию циклооксигеназы, а на второй стадии данный фермент окислял 2-AG до простагландинов, которые уже обладали цитотоксичностью.

Похожая активность обнаружена и в парах АЕА и 2-AG с другими параканнабиноидами — N-арахидонилглицином, олеоилэтаноламидом и синаптамиидом.

Таким образом, эндоканнабиноиды и пара-каннабиноиды представляют собой мощные регуляторы выживаемости и апоптоза клеток рака молочной железы, причем действуют в виде системы обратных связей. Взаимодействие между АЕА, 2-AG и LPI зависит от рецепторной экспрессии и степени дифференцировки клеток. Создание стабильных аналогов эндоканнабиноидов, таких как модифицированный 2-AG, открывает новые возможности для разработки персонализированных терапевтических подходов.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение возможностей таргетирования GPR55 и CB2 в комбинации с другими липидными медиаторами, чтобы максимизировать противоопухолевый потенциал этих систем. Наша работа подчеркивает необходимость комплексного анализа липидных сигнальных путей в контексте онкологии и открывает перспективы для новых методов лечения рака молочной железы.

# МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРОФИЛЬ ФОСФОЛИПИДОВ БАЗИДИАЛЬНЫХ ДРОЖЖЕЙ *RHODOTORULA DIOBOVATA* (S.Y. NEWELL & I.L. HUNTER)

Амигуд Е. Я.<sup>1\*</sup>, Сеник С. В.<sup>1</sup>, Котлова Е. Р.<sup>1</sup>, Серебряков Е. Б.<sup>2</sup>, Кирцидели И. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Ресурсный центр «Методы анализа состава вещества» СПбГУ, Петергоф, Россия

## MOLECULAR PROFILE OF BASIDIAL YEAST PHOSPHOLIPIDS *RHODOTORULA DIOBOVATA* (S.Y. NEWELL & I.L. HUNTER)

Amigud E. Ya.<sup>1\*</sup>, Senik S. V.<sup>1</sup>, Kotlova E. R.<sup>1</sup>, Serebryakov E. B.<sup>2</sup>, Kirtsideli I. Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, RAS, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Chemical Analysis and Materials Research Centre, St. Petersburg State University, Peterhof, Russia

\* e-mail: ekamigud@gmail.com

Липидомика — это комплексное изучение липидного состава и метаболизма клеток, основанное на методах масс-спектрометрии. Благодаря развитию липидомики в последние годы структурное разнообразие липидов активно исследуются у представителей многих групп организмов, в том числе микроорганизмов и грибов. Анализ липидного профиля этих микроорганизмов позволяет лучше понять механизмы адаптации, роста и взаимодействия с окружающей средой, а также открывает новые перспективы для применения в промышленности и медицине. Значительное количество данных о разнообразии и метаболизме липидов грибов получено на модельном виде *Saccharomyces cerevisiae* — дрожжах из группы Ascomycota. Липидом пекарских дрожжей хорошо охарактеризован, и они широко используются в качестве экспериментальной системы для изучения процессов, связанных с липидами. Однако их липидный состав значительно отличается от состава мицелиальных грибов из отдела Basidiomycota, к которому относится большинство съедобных грибов — как по составу классов (например, они не содержат глюкозилцерамиды, широко распространённые в других группах грибов), так и по составу молекулярных видов основных мембранных фосфолипидов (ФХ и ФЭ содержат преимущественно насыщенные и моноеновые кислоты, тогда как у агарикомицетов доминируют молекулярные виды, этирифицированные диеновой линолевой кислотой). С чем связаны эти различия в составе мембранных липидов — с формой роста (дрожжи или мицелий) или с таксономическим положением групп — остаётся неизвестным. Чтобы ответить на этот вопрос, в данной работе был изучен липидом дрожжей *Rhodotorula diobovata* S. Y. Newell & I. L. Hunter из отдела Basidiomycota (Microbotryomycetes, Sporidiobolales, Sporidiobolaceae). Культура *R. diobovata* растет в виде дрожжевых клеток от оранжевого до розового цвета, плодовых тел не образует. Гифы были отмечены только в старых культурах возрастом более полугода.

В данной работе мы провели качественный и количественный анализ классов фосфолипидов (ФЛ), молекулярных профилей основных мембранных ФЛ фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭ), а также изучили особенности метаболизма ФХ.

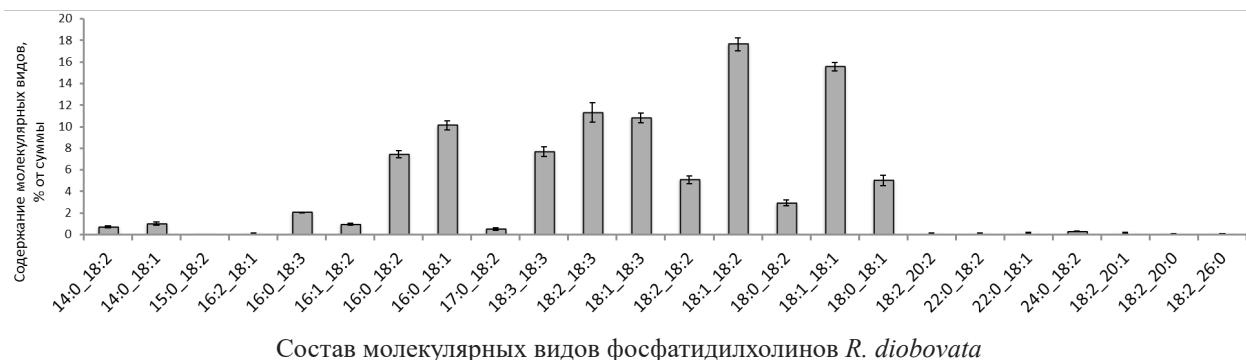
В эксперименте по определению количественного анализа ФЛ штамм выращивали на агаризованной среде Сабуро 2% при температуре 25 °C в течение 55 ч. Экстракцию липидов проводили смесью хлороформа с метанолом в соотношении 1:2 по Bligh & Dyer (1959). Отдельные классы липидов разделяли методом двумерной тонкослойной хроматографии. Анализ молекулярных профилей ФЛ проводили методом жидкостной хроматографии–масс-спектрометрии на приборе Shimadzu LCMS-8030 методом MRM. Обработку данных проводили в программе Skyline.

В составе полярных липидов *R. diobovata* были идентифицированы: ФХ, ФЭ, фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилинозитол (ФИ) и фосфатидная кислота (ФК), а также в меньшем количестве присутствовали лизофосфатидилхолин (лизоФХ) и кардиолипин (КЛ) (табл.). Количество фосфолипидов на сухую массу составляло  $9,42 \pm 0,44 \text{ мг}\cdot\text{г}^{-1}$ .

В молекулярном профиле ФХ (рис.) идентифицировали 29 молекулярных видов, из которых 13 были представлены в количестве более 1 % от общей суммы. Молекулярный профиль ФЭ оказался более разнообразный, всего было идентифицировано 45 молекулярных видов, из которых 16 присутствовали в количестве более 1 % от общей суммы, а среди мицелиальных молекулярных видов чаще встречались короткоцепочечные, нечетные и длинноцепочечные ЖК. Вместе с тем, молекулярные профили ФХ и ФЭ имели сходный состав основных молекулярных видов и были представлены 16/16 и 16/18 молекулами. Самыми распространёнными ЖК в составе ФЛ являлись олеиновая (C18:1), линоловая (C18:2) и линоленовая (C18:3) кислоты. В меньшей степени в составе ФХ и ФЭ встречались длинноцепочечные насыщенные (C20:0, C22:0, C24:0, C26:0) и ненасыщенные (C20:1, C20:2, C20:4) кислоты. Среди короткоцепочечных ЖК в составе фосфолипидов идентифицирована миристиновая (C14:0) ЖК. Также в молекулярном профиле встречались ЖК с нечетным количеством атомов углерода: C15:0, C17:0, C19:0.

Содержание основных классов ФЛ *Rhodotorula diobovata*, % от общего количества

ФХ	ФЭ	ФС	ФИ	ФК	лизоФХ	КЛ
$28,42 \pm 2,47$	$32,64 \pm 2,44$	$4,74 \pm 1,18$	$9,00 \pm 2,47$	$6,15 \pm 1,59$	$1,60 \pm 0,28$	$17,57 \pm 3,34$



Состав молекулярных видов фосфатидилхолинов *R. diobovata*

Таким образом, своеобразный молекулярный профиль *R. diobovata* с большим количеством диеновых и триеновых кислот значительно отличается от состава фосфолипидов большинства мицелиальных базидиальных грибов отсутствием одного доминирующего молекулярного вида, как правило, 18:2\_18:2 и от дрожжей-аскомицетов высоким уровнем ненасыщенных линоловой и линоленовой кислот в составе ФХ и ФЭ.

Большое количество молекулярных видов ФЛ достигается разнообразием путей их биосинтеза и ремоделирования. ФХ могут синтезироваться двумя альтернативными способами: по пути Кеннеди (через ЦДФ-холин) и по пути метилирования ФЭ (через ЦДФ-ДАГ). Для изучения метаболизма *R. diobovata* выращивали в жидкой среде Чапека, в составе которой отсутствовали холин и серин — предшественники ФХ в биосинтезе по пути Кеннеди и по пути метилирования, соответственно. В отдельные пробы добавляли дейтерированные *d*3-серин и *d*9-холин. Включение предшественников в метabolизм ФХ было зарегистрировано с помощью масс-спектрометрии по увеличению массы всех молекулярных видов на 3 или 9 Da. Штамм *R. diobovata* оказался способен включать в ФХ меченные предшественники обоих

биосинтетических путей, однако наблюдалось большее включение *d9*-холина. При росте культуры на среде с *d3*-серином в молекулярном профиле ФС, ФЭ и ФХ также появлялись молекулярные виды, меченные дейтерием, но в меньшей степени, что говорит об умеренной активности пути метилирования. Таким образом, в метаболизме ФХ *R. diobovata* доминирует путь Кеннеди, а вклад пути метилирования ФЭ незначителен. Однако, при отсутствии экзогенного холина, *R. diobovata*, возможно, способна поддерживать биосинтез ФХ только по пути метилирования.

*Работа выполнена в рамках проекта РНФ № 25-14-00490.*

# СЕЗОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА И АКТИВНОСТИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ У РУКОКРЫЛЫХ В ПЕРИОД ГИБЕРНАЦИИ

Антонова Е.П.<sup>1\*</sup>, Морозов А.В.<sup>1</sup>, Илюха В.А.<sup>2,3</sup>, Белкин В.В.<sup>1</sup>, Хижкин Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»,  
г. Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup> Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск, Россия

<sup>3</sup> Институт биологии внутренних вод имени И.Д. Папанина, РАН, п. Борок, Россия

## SEASONAL CHANGES IN BODY MASS AND ACTIVITY OF DIGESTIVE ENZYMES IN BATS DURING HIBERNATION

Antonova E.P.<sup>1\*</sup>, Morozov A.V.<sup>1</sup>, Ilyukha V.A.<sup>2,3</sup>, Belkin V.V.<sup>1</sup>, Khizhkin E.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences,  
Petrozavodsk, Russia

<sup>2</sup> Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

<sup>3</sup> Papanin Institute for Biology of Inland Waters, Russian Academy of Sciences Borok, Russia

\* e-mail: antonova88ep@mail.ru

Отсутствие или дефицит пищи в зимний период являются главной угрозой для большинства видов млекопитающих северной зоны, однако некоторые из них обладают способностью впадать в состояние гибернации, во время которой они могут длительное время не употреблять пищу, используя запасы липидов. Долгосрочное голодание приводит к снижению массы тела, а также к изменению структурных и функциональных характеристик физиологических систем гиберирующих животных. Значительным модификациям в период спячки, как правило, подвергаются органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, например, у сусликов и сурков размеры желудка, тонкого и толстого кишечника значительно уменьшаются к концу гибернации. В дополнение к этому, происходит изменение морфологии органов ЖКТ и активности пищеварительных ферментов. Необходимо отметить, что имеющаяся в литературе информация о состоянии пищеварительной системы в условиях гибернации касается, главным образом, грызунов, в то время как исследования, проведённые на рукокрылых (*Chiroptera*), единичны.

В связи с этим целью работы являлось исследование массы тела и активности пищеварительных ферментов в органах у гладконосых летучих мышей — северного кожанка (*Eptesicus nilssonii* Keyserling et Blasius, 1839), бурого ушана (*Plecotus auritus* L., 1758), а также ночниц: Брандта (*Myotis brandtii* Eversmann, 1845), водяной (*M. daubentonii* Kuhl, 1817) и усатой (*M. mystacinus* Kuhl, 1817) — в период зимней спячки. Исследование было проведено на взрослых животных, отловленных осенью (начало гибернации), зимой (глубокая спячка) и весной (конец гибернации) на зимовках в Республике Карелия. Изучали активность амилазы, липазы и общую протеолитическую активность (ОПА) в поджелудочной железе и тонком кишечнике.

В результате исследования выявлено снижение массы тела у всех исследованных видов рукокрылых. Максимальная сезонная изменчивость данного показателя обнаружена у самцов северного кожанка и самок бурого ушана. Отмечено, что у всех гиберирующих летучих мышей ОПА в поджелудочной железе снижалась, а в тонком кишечнике увеличивалась

к концу зимней спячки. Были также обнаружены межвидовые различия у рукокрылых, которые, по всей видимости, связаны с экологическими особенностями изученных видов. Так, у ночниц и бурого ушана в поджелудочной железе активность липазы снижалась в ходе спячки, а у северного кожанка она была неизменна. Помимо этого, весной в тонком кишечнике у ночниц и бурого ушана активность амилазы была ниже, а у северного кожанка выше, чем в осенний период. Наблюдаемые сезонные и межвидовые различия следует, вероятно, рассматривать как отражение эволюционно сложившихся потребностей организма, обеспечивающих высокую эффективность функционирования метаболических систем.

*Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (FMEN-2022-0003) и ИБВВ (№124032500016-4).*

# **ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ ЗАВОДСКОЙ МОЛОДИ ЧАВЫЧИ, ВЫРАЩЕННОЙ НА РАЗНЫХ КОМБИКОРМАХ**

**Баскакова Ю. А., Шульгина Е. В., Гершунская В. В.\***

Центральный институт ГНЦ РФ ФГБНУ «ВНИРО», г. Москва, Россия

## **FATTY ACID COMPOSITION IN TISSUES OF HATCHERY-REARED CHINOOK SALMON JUVENILES ON VARIOUS COMPOUND FEEDS**

**Baskakova Yu. A., Shulgina E. V., Gershunskaya V. V.\***

Russian Federal Research Institute of Fisheries and Oceanography (VNIRO), Moscow, Russia

\* e-mail: gershunskaya@vniro.ru

Для восстановления популяций и расширения промысла тихоокеанских лососевых рыб по всему миру строятся лососевые рыбоводные заводы. На Малкинском лососевом рыбоводном заводе (Камчатка) за счет тепла геотермальных вод удается к началу мая получать смолтов-сеголетков чавычи массой 7 г, т.е. всего за один рыбоводный сезон. Известно, что связанные со смолтификацией процессы перестройки организма становятся возможными только после достижения рыбами определённого минимального размера — пороговой массы смолта. В рыбоводном цикле 2023–2024 года подавляющее количество выпускаемой молоди не достигло заданной массы, что вероятно связано с переходом на отечественные корма, так как остальные условия процесса выращивания не отличались от предыдущих лет.

В связи с этим цель настоящей работы — оценить жирнокислотный состав молоди чавычи при её подращивании на отечественных кормах разной рецептуры, условно обозначенных «Стандарт» и «Эксперимент». Анализ состава жирных кислот кормов и мышечной ткани проводили на газовом хроматографе «Кристалл 5000.2» («Хроматэк»). Для сравнения использованы данные, полученные ранее при выращивании молоди чавычи на широко используемом в предыдущие годы датском корме Aller Aqua (Кальченко, 2010).

По данным проведенных нами анализов, состав исследуемых комбикормов имел различия (табл.). Уровень жира в российских комбикормах был в 2,5–3 раза меньше, чем в импортном. В корме «Эксперимент» наблюдалась максимальная концентрация линолевой (омега-6) и альфа-линоленовой (омега-3) жирных кислот, что может говорить об использовании в рецептуре липидов растительного происхождения. Наиболее высокий уровень омега-3 жирных кислот отмечен в корме датского производства, причем большую часть из них (25,5 %) составили длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты. Количество арахидоновой кислоты (0,3–0,9 %) во всех кормах было меньше, чем в природной пище лососевых рыб (личинках хирономид и зоопланктоне), где ее содержание составляет не менее 2–4 %. В целом датские корма были более сбалансированы по содержанию и соотношению в них незаменимых жирных кислот, необходимых для роста и развития молоди лососей в пресноводный период жизни.

Анализ состава жирных кислот липидов мышечной ткани молоди чавычи выявил их значительные различия. Для рыб, выращенных на российских кормах, был характерен более высокий уровень мононенасыщенных кислот (16:1; 18:1 n-9), количество линолевой кислоты из семейства омега-6 варьировало на уровне 10–13 %. Содержание альфа-линоленовой кислоты у молоди на корме «Эксперимент» было больше чем на корме «Стандарт» и составило 1,5 %. Суммарное количество длинноцепочечных омега-3 жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) в мышечной ткани чавычи было низким (10,6 %) независимо от типа использованного

корма («Стандарт» или «Эксперимент») несмотря на то, что их содержание в кормах отличалось в 1,5 раза. В то время как молодь чавычи, выращенная на импортном корме, наоборот имела значимое количество эйкозапентаеновой (6,9%) и докозагексаеновой (14,5%) жирных кислот.

Соотношение жирных кислот липидов кормов и мышечной ткани молоди чавычи, % к сумме

Показатели	Комбикорм			Молодь чавычи, выращенная на комбикорме		
	Стандарт	Эксперимент	Aller Aqua	Стандарт	Эксперимент	Aller Aqua
Содержание жира	3,48	3,98	11,0	3,24	3,08	3,5
14:0 Миристиновая	6,82	3,46	7,0	4,58	4,07	3,4
16:0 Пальмитиновая	18,28	15,42	20,7	19,83	20,20	19,0
16:1 Пальмитолеиновая	7,91	3,87	6,9	13,45	12,13	4,8
18:0 Стеариновая	2,07	3,01	3,5	2,92	3,35	3,4
18:1 n9 Олеиновая	17,67	18,03	9,1	25,77	25,22	12,2
18:1 n7 Октадеценовая	4,49	3,12	3,0	4,09	4,05	2,9
18:2 n6 Линолевая	14,98	31,29	5,5	10,63	13,32	2,6
18:3 n3 альфа-Линоленовая	1,70	5,70	1,1	0,98	1,49	0,5
18:4 Стеаридоновая	0,91	0,47	1,9	0,32	0,31	0,4
20:1 Гондоиновая	3,36	2,02	3,46	1,69	1,10	3,3
20:4 n6 Арахидоновая	0,44	0,31	0,9	0,53	0,49	1,9
22:1 n9 Эруковая	1,20	0,54	1,0	0,41	0,35	0,5
20:5 n3 Эйкозапентаеновая	9,31	5,42	11,4	3,27	3,03	6,9
C 22:5 n3 Докозапентаеновая	1,07	0,65	1,4	1,02	0,98	1,5
C 22:6 n3 Докозагексаеновая	6,02	4,39	14,1	7,40	7,60	14,5
НЖК	28,20	22,77	35,5	27,86	27,85	29,4
МНЖК	37,37	29,01	24,9	47,64	44,93	36,7
ПНЖК	34,43	48,22	39,6	24,50	27,22	32,4
Сумма омега-3	19,01	16,62	31,9	12,99	13,40	24,2
Сумма омега-6	16,99	32,47	7,1	13,54	15,53	5,3
омега-3/омега-6	1,12	0,51	4,5	0,96	0,86	4,6
ЭПК+ДГК	15,33	9,81	25,5	10,67	10,63	21,4

Соотношение в теле рыб омега-3 и омега-6 жирных кислот является маркером, свидетельствующим о трансформации этих кислот в организме в процессе смолтификации и у дикой молоди может составлять 5,5–6 %. Для лосося на российских комбикормах этот показатель не превышал 1 %. Проведенные в условиях ЛРЗ тесты на способность рыбы регулировать водно-солевой баланс показали, что после перевода на трое суток в воду с соленостью 30‰ осмолярность крови молоди чавычи, подращиваемой на кормах «Стандарт» и «Эксперимент» оказалась выше 340 мосм/л (критерий смолта — осмолярность  $\leq$  340 мосм/л). В более длительном 6-ти суточном опыте из выживших особей только у 23 % на корме «Стандарт» и у 41 % рыб на корме «Эксперимент» уровень осмолярности оказался ниже 340 мосм/л, а выживаемость после теста составила 29 % и 40 % соответственно. Таким образом не более 15 % молоди чавычи после выращивания на отечественных комбикормах являлись смолтами.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что для получения физиологически полноценных и жизнеспособных смолтов молоди лососевых рыб с длительным пресноводным периодом жизни, при разработке рецептур комбикормов необходимо обращать особое внимание на состав и соотношение жирных кислот.

**ВЛИЯНИЕ ПРЕДОБРАБОТКИ МЕТИЛЖАСМОНАТОМ НА ЭКСПРЕССИЮ  
ГЕНОВ ДЕСАТУРАЗ В ЛИСТЬЯХ ПРОРОСТКОВ ПШЕНИЦЫ  
В ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ РОСТА И ПРИ ДЕЙСТВИИ КАДМИЯ**

**Батова Ю. В., Репкина Н. С.\*, Мурзина С. А., Воронин В. П., Икконен Е. Н.**

Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»,  
г. Петрозаводск, Россия

**EFFECT OF METHYL JASMONATE PRETREATMENT ON GENE EXPRESSION  
OF DESATURASE IN WHEAT SEEDLINGS LEAVES UNDER OPTIMAL GROWTH  
CONDITIONS AND UNDER THE CADMIUM IMPACT**

**Batova Yu. V., Repkina N. S.\*, Mrzina S. A., Voronin V. P., Ikkonen E. N.**

Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences,  
Petrozavodsk, Russia

\*e-mail: nrt9@ya.ru

Десатуразы жирных кислот — ферменты, катализирующие превращение одинарной связи между атомами углерода жирной кислоты в двойные связи. Реакции десатурации важны для поддержания физико-химических свойств мембранных. Известно, что этот процесс крайне важен при холодовой адаптации растений, когда необходимо поддерживать «текучесть» мембран. Однако в отношении действия на растения тяжелых металлов данных о составе жирных кислот (ЖК), активности десатураз и экспрессии кодирующих их генов крайне мало. Более того, подобного рода данные практически отсутствуют при оценке влияния фитогормонов на растения. Жасмонаты (в том числе их производные — метилжасмонат) относятся к фитогормонам липидной природы. Предполагается их протекторная роль в условиях действия ряда неблагоприятных факторов, однако в отношении действия тяжелых металлов она практически не изучена. Цель данной работы заключалась в оценке влияния предобработки метилжасмонатом проростков пшеницы на экспрессию генов десатураз в листьях растений, выращенных в оптимальных условиях роста и при действии кадмия.

Исследования проводили на проростках пшеницы (*Triticum aestivum L.*) сорта Московская, 39, выращенных в фактористатных условиях (температура воздуха 22°C, его относительная влажность 60–70 %, 185 мкмоль/(м<sup>2</sup>с) ФАР, фотопериод 14 ч) на растворе Хогланда-Арнона. После достижения возраста 7 дней часть проростков помещали, на раствор метилжасмоната (МЖ) (10 μM). Через 24 ч обработанные и необработанные МЖ растения переносили либо на раствор сульфата Cd (100 мкM), либо на питательный раствор без Cd при сохранении прочих условий неизменными. tРНК выделяли из тканей первого листа (50 мг) в динамике на 1, 3 и 7-е сутки эксперимента. Для анализа экспрессии генов (*TaFAD3* и *TaSAD2*) использовали ПЦР в режиме реального времени (CFX96 RT System. Bio-Rad).

Ранее в наших исследованиях было показано, что предобработка МЖ и воздействие кадмия приводило к повышению общего содержания насыщенных и ненасыщенных ЖК через 3 суток от начала воздействия. При предобработке МЖ в оптимальных условиях и при действии кадмия наблюдали повышение α-линоленовой кислоты на 1-е сутки примерно в два раза и оно сохранялось на повышенном уровне и на 3-е сутки. Десатурация линолевой кислоты до α-линоленовой осуществляется десатуразой Δ<sup>15</sup>, кодируемой геном *FAD3*. Анализ экспрессии гена *TaFAD3* показал, что на 1-е и 3-е сутки происходит повышение его экспрессии

у предобработанных МЖ в оптимальных условиях роста и у необработанных растений в условиях действия кадмия, что согласуется с данными по содержанию линоленовой кислоты в листьях пшеницы. У предобработаных МЖ проростков в условиях действия кадмия, повышение экспрессии гена *TaFAD3* отмечено в меньшей степени и только на 1е сутки, что также соотносится с данными по содержанию  $\alpha$ -линоленовой кислоты.

Предполагается, что экспрессия генов (*SAD2* и *SAD3*) и как следствие повышение активности стеароил-АПБ десатураз играет ключевую роль в биосинтезе липидов и повышении общего содержания ненасыщенных ЖК. В частности, десатураза  $\Delta^9$  кодируемая геном *SAD2* участвует в десатурации стеариновой кислоты с образованием олеиновой кислоты. Полученные нами данные по экспрессии гена *TaSAD2* согласуются с данными по содержанию олеиновой кислоты. И действие кадмия, и предобработка МЖ приводили к повышению экспрессии гена *TaSAD2* на 3и сутки, при этом в условиях действия кадмия содержание олеиновой кислоты было выше по отношению к контролю и на 7е сут. Однако экспрессия *TaSAD2* повышалась у предобработанных растений МЖ в условиях действия кадмия только на 1е сутки от начала воздействия.

Полученные нами данные по экспрессии генов двух десатураз согласуются с данными по содержанию ЖК у проростков пшеницы и позволяют предположить, что несмотря на общую тенденцию повышения содержания насыщенных ЖК при действии МЖ и кадмия у пшеницы, важным условием остается поддержание пула ненасыщенных ЖК, что возможно благодаря повышению экспрессии генов десатураз и как следствие повышению активности этих ферментов.

*Работа выполнена в рамках государственного задания FMEN-2022-0004.*

# **СОПРЯЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ КРИВИЗНЫ И СОСТАВА МЕМБРАНЫ КАК ФАКТОР ЕЕ ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ**

**Башкиров П. В.<sup>1\*</sup>, Сумарокова М. В.<sup>1</sup>, Василенко Е. О.<sup>1</sup>, Кузьмин П. И.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Институт системной биологии и медицины Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, г. Москва, Россия

## **CURVATURE-COMPOSITION COUPLING AS A DETERMINANT OF MEMBRANE SHAPE STABILITY AND REMODELING**

**Bashkirov P.V.<sup>1\*</sup>, Sumarokova M.V.<sup>1</sup>, Vasilenko E.O.<sup>1</sup>, Kuzmin P.I.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Research Institute for Systems Biology and Medicine (RISBM), Moscow, Russia

<sup>2</sup> A. N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry (IPCE), RAS, Moscow, Russia

\* e-mail: pavel.bashkirov@sysbiomed.ru

Геометрическая форма представляет собой фундаментальный фактор, определяющий функциональные свойства биологических мембран. Локальные изменения кривизны мембранны лежат в основе таких ключевых клеточных процессов, как внутриклеточный транспорт, передача сигналов, рекрутинг мембранных белков и регуляция ферментативной активности, а также морфогенез клеточных органелл. Согласно современным представлениям, эти изменения опосредованы действием специализированных периферийных белков, в частности через встраивание их амфи菲尔ных мотивов ( $\alpha$ -спиральных участков) на границе гидрофобной и гидрофильной областей липидного бислоя. В данном исследовании мы провели систематический анализ влияния амфипатического N-концевого пептида H0 (ENTH-домен белка эпсина) и его синтетических аналогов на геометрическую устойчивость планарных мембран. Наши результаты демонстрируют, что исследуемые пептиды индуцируют положительную спонтанную кривизну в липидном монослое, однако для значимой реорганизации мембранны, проявляющейся в спонтанном переходе от плоской формы к сильно искривленным структурам, требуется высокая, нефизиологическая поверхностная плотность пептидов. Принципиально иная картина наблюдалась при наличии в мембранах так называемых не-бислойных липидов. Оказалось, что присутствие даже небольших количеств липидов конической формы кардинальным образом меняет условия мембранный реорганизации. Небислойные липиды выступали ключевым регуляторным фактором, определяющим как пороговые условия потери устойчивости плоской формы под действием пептидов, так и характерные параметры образующихся искривленных структур. Для количественного описания наблюдаемых эффектов нами разработана теория потери геометрической устойчивости, учитывающая многокомпонентный состав мембранны, ее бислойную организацию и кооперативное взаимодействие липидных и белковых факторов.

*Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 22-15-00265 (П)).*

# ЛИПИДЫ В ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЕ ОРГАНИЗМА

Безуглов В. В.

ФГБУН ГНЦ Институт биоорганической химии  
им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия  
Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Москва, Россия

## LIPIDS IN THE INFORMATION SYSTEM OF THE ORGANISM

Bezuglov V. V.

Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia  
National Research Nuclear University MEPhI, Moscow, Russia

e-mail: vvbezz2013@yandex.ru

Липиды — ключевой компонент живой материи. Без липидов невозможна биологическая жизнь. Липиды являются уникальными химическими соединениями по количеству молекулярных типов и по свойствам. В любой живой системе можно выделить два основных уровня организации. Информационный уровень, который обеспечивает общую регуляцию процессов, происходящих в системе, и обеспечивает её единство и связанность. Физический уровень, в задачи которого входит реализация информационных процессов в супрамолекулярных комплексах, молекулах, ионах, протонах и электронах. На информационном уровне решаются три основные задачи живой системы. 1. Взаимодействие с внешним миром — прежде всего это обмен информацией, а также энергией и веществом. 2. Усовершенствование внутреннего мира как способ адекватного существования в мире нелокальности при постоянном изменении внешнего мира. 3. Сохранение целостности и воспроизведение себя — не менее важная задача информационной системы. Обеспечение каждой из этих задач невозможно без липидов. Липиды организуют Среды. Липиды цитоплазматической мембранные являются проявленной частью информационной Сфера клетки. Мембрана обеспечивает целостность, единство и индивидуальность клетки. Именно плазматическая мембра образует динамический интерфейс клетки и обеспечивает взаимодействие со средой, своего рода органы чувств клетки. Она принимает, распознаёт и перерабатывает информацию, формирует реакцию клетки на события в Среде и фактически является мозгом клетки. Только липиды могут образовывать топологические полимеры и микродомены без затраты энергии, которые динамически способны фиксировать информацию и обеспечивать кратковременную память на временных интервалах ниже порога сознания. Количество типов липидов неконечно, поскольку неконечно количество их функций. И это несмотря на то, что одна функция реализуется множеством форм, а одна форма обеспечивает множество функций. Множество функций, реализуемых одной молекулой, возможно поскольку все молекулы живого вещества полифункциональны. Полифункциональность — следствие отсутствия абсолютной элементарности. Приведены примеры полифункциональности липидных молекул.

Липиды выполняют роль системных интеграторов на молекулярном и макроуровне. Помимо множественных мономолекулярных липидных интеграторов в решении этой задачи участвуют циркулирующие в крови содержащие липиды нано- и микрочастицы и не имеющие ядра тромбоциты и эритроциты. В крови постоянно циркулируют множественные формы липопротеидов и такие структуры, как экзосомы. Липиды — информационно насыщенные молекулы, аккумулирующие информацию физической Вселенной и эволюции живого вещества.

С информационной точки зрения, каждый тип биоактивного липида или другой регуляторной молекулы формирует собственную информационную сеть. Эта информационная сеть является компонентом единой Информационной системы управления процессами в организме. Принимая во внимание квантовую «спутанность», при которой частицы ведут себя, одинаково игнорируя расстояние, рассматриваемую физиками как проявление нелокальности вселенной, можно предположить, что все молекулы своей информационной сети также связаны квантовой «спутанностью». И именно это позволяет единой Информационной системе управления контролировать все физические процессы в организме.

Липиды выполняют роль системных интеграторов на молекулярном и макроуровне. Липиды — информационно насыщенные молекулы, аккумулирующие информацию физической Вселенной и эволюции живого вещества. Липиды хранят память о самом начале Творения живого вещества на нашей планете. В каждой молекуле заключена базовая для данной структуры информация, фиксирующая её возникновение, плюс индивидуальная информация места и условий образования (снаружи и изнутри). Из-за нелокальности нет одинаковых молекул, несмотря на формально определяемые структуры. Наиболее яркий пример нелокальности — молекулы воды. Информация окружающей среды в моменте фиксируется в структуре липидов. Холестерин хранит память от самых первых моментов возникновения клетки (археи) и включает информацию окружающей среды. Гидроксильная группа холестерина проходит из кислорода воздуха в момент синтеза. Структура витамина D как бы консервирует два фактора среды, без которых не может существовать значительное количество видов живых организмов на Земле — солнечный свет и кислород. Фотоны, приходящие от солнца, несут информацию о его состоянии на момент излучения, поэтому и молекулы витамина D всегда разные.

Таким образом, липиды — глобальные интеграторы и ключевые компоненты проявленной информационной системы организма, аккумуляторы информации о физическом мире, окружающем данного человека, его питании и социальных контактах.

# **АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТЕРНОГО ФОСФАТИДИЛСЕРИНА ИЗ МЯГКОГО КОРАЛЛА *SCLEROPHYTUM HETEROSPLICULATUM***

**Бизикашвили Е. Т.\*, Пономаренко А. И., Ермоленко Е. В., Манжуло И. В.**

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

## **ANTIOXIDANT ACTIVITY OF ETHER PHOSPHATIDYL SERINE FROM SOFT CORAL *SCLEROPHYTUM HETEROSPLICULATUM***

**Bizikashvili E. T.\*, Ponomarenko A. I., Ermolenko E. V., Manzhulo I. V.**

A. V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology FEB RAS, Vladivostok, Russia

\*e-mail: bilielena801@gmail.com

Морские организмы являются объектами, богатыми разнообразными соединениями липидной природы, обладающими широким спектром биологической активности. Это позволяет рассматривать морские организмы как источник уникальных природных соединений с возможной фармакологической активностью, среди которых особое место занимают липиды с простой эфирной связью или этерные липиды. Данные липиды являются важным компонентом клеточных мембран, участвуют в клеточном сигналинге и дифференцировке иммунных клеток.

Мягкие кораллы из рода *Sclerophytum* содержат большое количество биологически активных веществ, обладающих противовоспалительным, антибактериальным, цитотоксическим и противодиабетическим действием. Октокоралл *Sclerophytum heterospiculatum* богат этерными фосфолипидами, содержание которых достигает до 90 % от суммы всех фосфолипидов. Особенность этерных фосфатидилсеринов (ePS) из данного коралла, заключается в наличии тетракозаполиеновых жирных кислот (24:5n-3, 24:6n-3) в положении sn-2. Целью работы было выделить этерный фосфатидилсерин (ePS) из мягкого коралла *S. heterospiculatum* и установить его антиоксидантную активность.

Для выделения ePS общий липидный экстракт коралла разделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле. Далее общую фракцию фосфолипидов разделяли при помощи твердофазной экстракции для получения чистой ePS. Анализ выделенной фракции проводили с помощью ТСХ и ВЭЖХ–МС. Тестирували ePS на клеточных культурах микроглии человека (HMC3) и мыши (SIM-A9). Для тестирования биологической активности использовали MTS-тест и анализ выработки активных форм кислорода.

Чистота выделенной фракции ePS из *S. heterospiculatum* составляла 90 %. При проведении MTS-тестов на культурах HMC3 и SIM-A9 фракция ePS не показала цитотоксического действия во всех исследуемых концентрациях. В концентрациях 50 мкг/мл, 25 мкг/мл, 12,5 мкг/мл и 6,25 мкг/мл ePS усиливал пролиферацию клеток микроглии (HMC3 и SIM-A9). Далее на культуре HMC3 проверили действие ePS против активных форм кислорода (ROS). Для активации выработки ROS использовали липополисахарид (ЛПС). При инкубации ePS совместно с ЛПС уровень ROS снижался при концентрациях 100, 50 и 25 мкг/мл.

В данном исследовании мы продемонстрировали антиоксидантную активность ePS из мягкого коралла *S. heterospiculatum*. Фосфолипиды с простой эфирной связью, выделенные из морских беспозвоночных, являются перспективными соединениями для дальнейшего исследования биологической активности.

**БИОСИНТЕЗ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ТКАНЯХ РАДУЖНОЙ ФОРЕЛИ  
*ONCORHYNCHUS MYKISS* ПРИ ВЫРАЩИВАНИИ НА КОМБИКОРМАХ  
С РАСТИТЕЛЬНЫМИ МАСЛАМИ**

**Биндюков С.В.\*, Баскакова Ю. А., Гершунская В. В.**

Центральный институт ГНЦ РФ ФГБНУ «ВНИРО», г. Москва, Россия

**FATTY ACID BIOSYNTHESIS IN TISSUES OF RAINBOW TROUT  
*ONCORHYNCHUS MYKISS* REARED ON PLANT OIL FEEDS**

**Bindyukov S.V.\*, Baskakova Yu. A., Gershunskaya V.V.**

Russian Federal Research Institute of Fisheries and Oceanography (VNIRO), Moscow, Russia

\*e-mail: bindyukov@vniro.ru

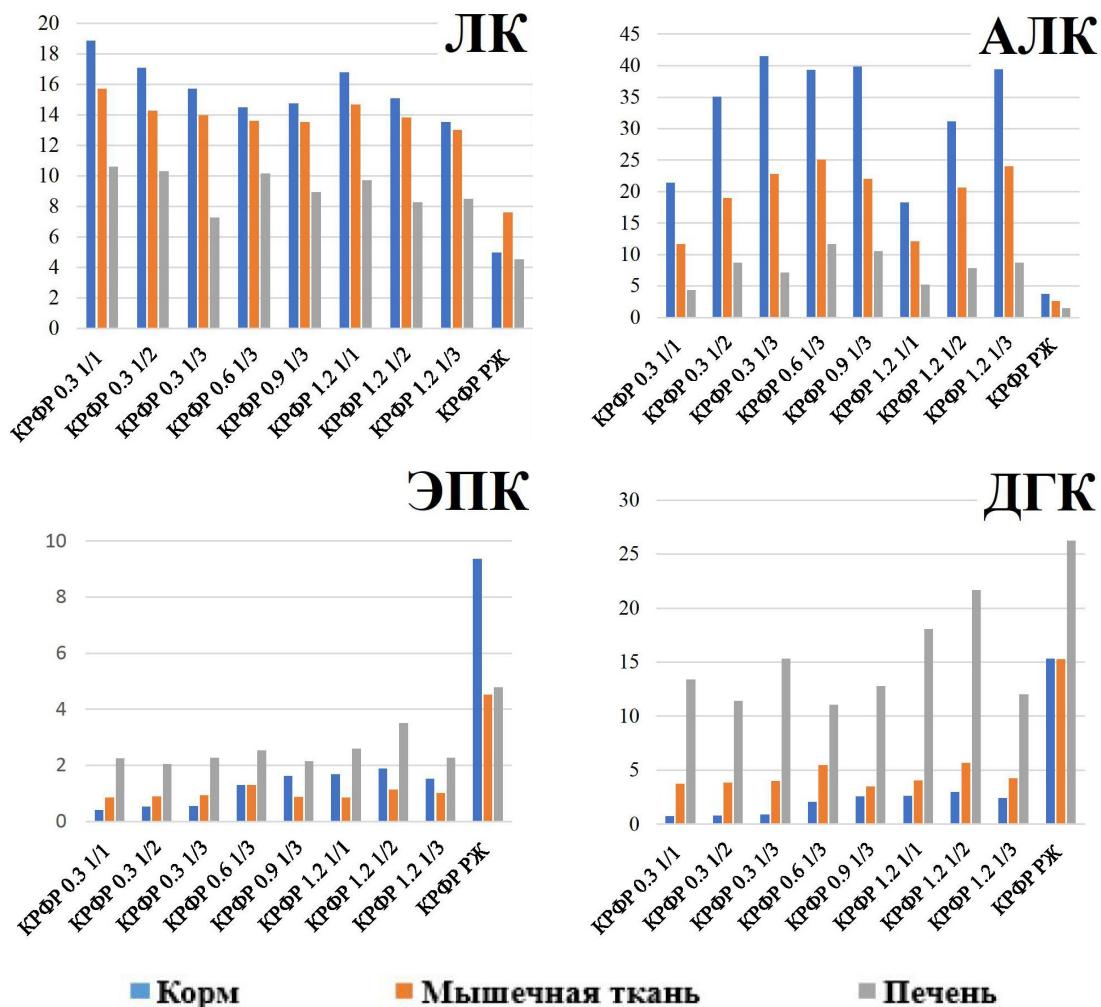
Радужная форель *Oncorhynchus mykiss* является значимым объектом аквакультуры и источником физиологически ценных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Однако, распространенная в настоящее время при производстве комбикормов практика замены рыбного жира на растительные масла неизбежно приводит к изменениям в составе жирных кислот мышечной ткани рыбы. Известно, что пресноводные лососевые рыбы способны к биосинтезу длинноцепочечных ПНЖК — эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) через последовательные этапы десатурации и элонгации незаменимых линолевой (ЛК) и альфа-линоленовой (АЛК) жирных кислот в ходе цикла Шпрехера. Нами была сформулирована гипотеза, что, регулируя отношение ЛК к АЛК и количество ЭПК и ДГК в рецептурах комбикормов для радужной форели возможно достичь направленной биоконверсии жирных кислот в процессе выращивания рыбы.

Для определения оптимального уровня жирных кислот, достаточного для запуска синтеза в мышечной ткани длинноцепочечных ПНЖК, разработаны сбалансированные многокомпонентные рецепты и произведены опытные партии комбикормов с различным соотношением рыбьего жира (источника ЭПК и ДГК), рапсового и льняного масел (источников ЛК и АЛК соответственно). В рецептах варьировали количеством ЭПК и ДГК (в сумме 0,3; 0,6; 0,9 и 1,2 г/100 г корма), и соотношением ЛК и АЛК — от 1/1 до 1/3. В качестве контроля использовали корм только с рыбьим жиром. Согласно результатам анализа питательной ценности содержание сырого протеина и жира в комбикормах составило 44,6–46,3 % и 20,4–21,7 % соответственно.

Испытания кормов проводили на радужной форели породы стальноголовый лосось, которую содержали в течение 5 мес. в системе УЗВ цеха инкубации и выращивания рыбы ФГБНУ «ВНИРО» («ВНИИПРХ»). В девять бассейнов было рассажено по 160 рыб средней массой 90 грамм. В конце эксперимента помимо ростовых показателей в печени и мышечной ткани определяли жирнокислотный состав на газовом хроматографе «Кристалл 5000.2» («Хроматэк»). По содержанию жира (4–6 % в печени, 6–7 % в мясе) изученные ткани были близки между собой.

На рисунке показана динамика изменения ПНЖК в кормах, мышечной ткани и печени рыбы. Согласно полученным данным, уровень ЛК в мышечной ткани радужной форели напрямую зависит от ее экзогенного поступления, для печени степень влияния трофического фактора ниже.

Уровень АЛК в мышечной ткани для вариантов с содержанием ЭПК и ДГК (в сумме) менее 1 г был в 2 раза ниже, чем в корме, и только при увеличении количества рыбьего жира и соответствующих длинноцепочечных ПНЖК до 1,2 г это соотношение уменьшилось. В печени содержание АЛК для всех групп не превышало 10 %.



Содержание ЛК, АЛК, ЭПК и ДГК в % от суммы всех жирных кислот в корме, мышечной ткани и печени радужной форели

Для ЭПК обнаружена следующая зависимость: при минимальном (0,3 г или не более 1,5% от суммы ЖК) содержании данной кислоты в опытных комбикормах отмечена тенденция к ее увеличению в мышечной ткани форели, однако при повышении количества рыбьего жира в рецепте эта динамика пропадает. В печени рыб из опытных групп содержание ЭПК в% от суммы жирных кислот было в 1,5–2 раза больше чем в корме.

Полученные результаты исследований по уровню ДГК в мышцах, и особенно в печени могут указывать на возникновении у радужной форели в процессе выращивания адаптивных изменений, связанных с биосинтезом ПНЖК по циклу Шпрехера, особенно при использовании корма КРФР 0.3 1/3 с минимальным уровнем рыбьего жира и высоким содержанием АЛК.

Таким образом, замена рыбьего жира растительными маслами (рапсовым, льняным) влияет на липидный профиль радужной форели. Даже при низком содержании ЭПК и ДГК в корме их уровень в печени и мышцах возрастает, что указывает на способность рыб к биоконверсии АЛК в эти кислоты, однако процесс ограничен. Для сохранения структурной и функциональной ценности липидов в организме рыб необходим баланс между растительными источниками (ЛК, АЛК) и рыбьим жиром (ЭПК, ДГК) в кормах.

# **ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЖИРНЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

**Богомаз Т. Т.\*, Бочарова Н. В., Сидлецкая К. А., Ходосова К. К.**

Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

## **ENZYMES OF FATTY ACID METABOLISM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA OF VARYING SEVERITY**

**Bogomaz T. T.\*, Bocharova N. V., Sidletskaya K. A., Khodosova K. K.**

Vladivostok Branch Federal State Budgetary Scientific Institution Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok, Russia

\*e-mail: bogomaz.tt@dvfu.ru

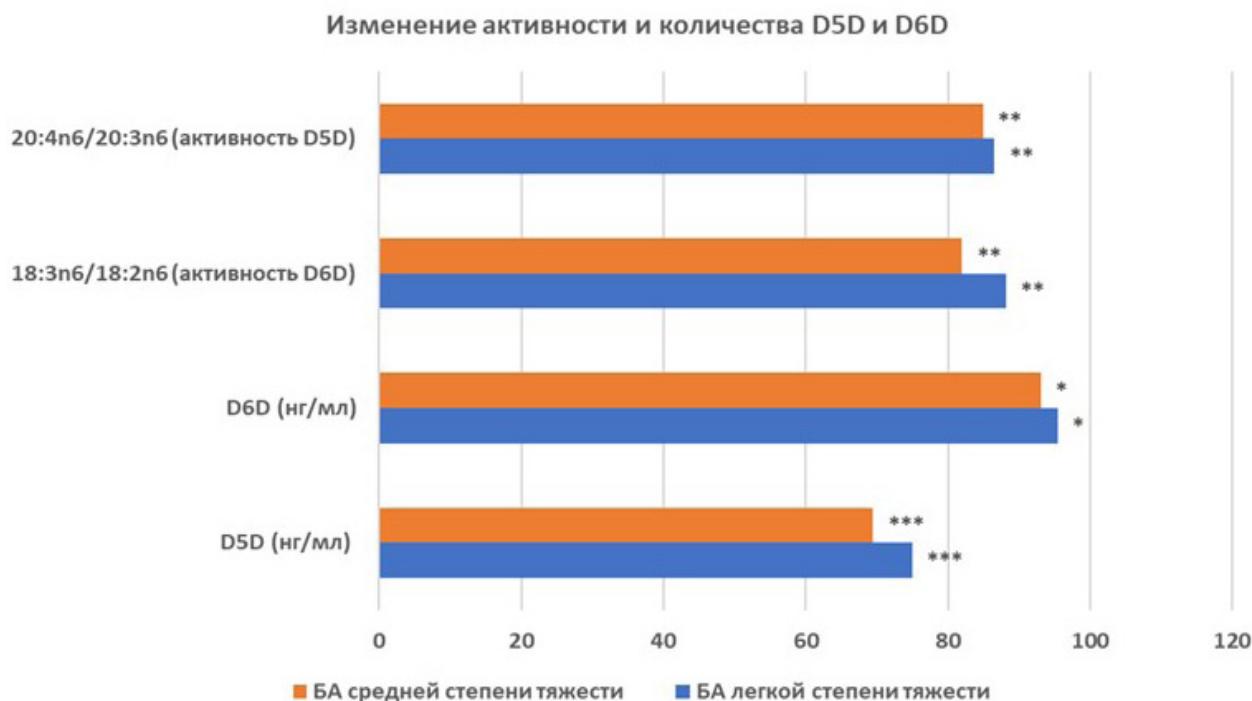
**Введение.** Бронхиальная астма (БА) является одним из распространенных хронических заболеваний дыхательных путей в мире. В основе патогенеза БА лежит нарушение механизмов разрешения воспалительного процесса, что обуславливает формирование хронического вялотекущего воспаления. Многочисленные исследования указывают на важность нарушения липидного обмена при развитии и утяжелении БА. Особое значение при БА имеет модификация состава жирных кислот (ЖК), вызванная нарушением их метаболических превращений. Дисбаланс активности ферментов метаболизма жирных кислот, в частности ферментов дельта-5 десатураз (D5D) и дельта-6 десатураз (D6D) может значительно влиять на соотношение между провоспалительными и противовоспалительными липидными медиаторами. В настоящее время исследования, направленные на изучение возможных ассоциаций между степенью тяжести БА и уровнем активности ферментов десатураз до конца не изучены и требует дальнейшего изучения.

**Цель.** Установить закономерности изменения активности ферментов D6D, D5D и их количества у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании принимали участие 72 человека: 35 больных легкой степени тяжести и 27 человек средней степени тяжести контролируемого и частично контролируемого течения. Группу контроля составили 10 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Экстракцию липидов из плазмы крови проводили методу Блайя и Дайера (1959) с последующим метилированием. Состав ЖК определяли на газовом хроматографе GC-2010 Plus, оснащенном масс-спектрометром GCMS-QP2020 (Shimadzu, Япония). Активность ферментов десатураз оценивали по соотношению процентного состава соответствующих ЖК: C18:3n-6/C18:2n-6 для D6D, C20:4n-6/C20:3n-6 для D5D, соответственно. Исследовали количественные показатели ферментов D5D, D6D (нг/мл) иммуноферментным методом с помощью тест-системы Fine Test ELISA на иммуноферментном автоматическом анализаторе (Bio-Rad, США).

**Результаты.** Установлены статистически значимые изменения количества ферментов D5D и D6D и их активности с увеличением тяжести заболевания (рис.). Так наблюдалось существенное снижение показателей D5D, практически в 2 раза по отношению к контрольной группе: на 25% ( $p < 0,001$ ) у больных БА легкой степени тяжести и на 31% ( $p < 0,001$ )

у больных БА средней степени тяжести. При этом показатели ферментов D6D были снижены незначительно: у больных с легким течением БА на 4% ( $p<0,05$ ), у больных с БА средней степени тяжести на 7% ( $p<0,05$ ). Следует отметить, что при измерении активности десатураз был отмечен спад показателей при утяжелении БА, как и при количественном анализе. В группе людей с БА легкой степени тяжести наблюдалось снижение уровня активности D5D на 13% ( $p<0,01$ ), D6D на 12% ( $p<0,01$ ). В группе людей с БА средней степени тяжести также наблюдалась сниженная активность ферментов D5D и D6D на 15% ( $p<0,01$ ) и 18% ( $p<0,01$ ) соответственно. Снижение количества ферментов десатураз и их активности по мере увеличения тяжести заболевания свидетельствует об участии метаболических превращений ЖК в воспалительном процессе. Полученные данные могут быть применимы в мониторинге развития и прогнозирования БА.



Изменение активности и количества ферментов D5D, D6D при БА легкой и средней степени тяжести  
(данные представлены в% относительно контрольной группы, взятой за 100%)

Примечание: \* — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля: \* —  $p<0,05$ ;  
\*\* —  $p<0,01$ ; \*\*\* —  $p<0,001$

**Заключение.** Таким образом, в исследовании установлена взаимосвязь БА с количеством и активностью ферментов метаболизма ЖК, что может быть использовано в прогнозе утяжеления течения заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для понимания механизмов регуляции активности ферментов десатураз и их роли в патогенезе БА.

# КОНФОРМАЦИОННОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ЛИПИДОВ

Болдырев И. А.\*

Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, г. Москва, Россия

## CONFORMATIONAL DIVERSITY OF LIPIDS

Boldyrev I. A.\*

Frumkin institute of Physical Chemistry and Electrochemistry Russian Academy of Science, Moscow, Russia

e-mail: i\_boldyrev@mail.ru

Липиды обладают огромным разнообразием химических структур. Последнее варьируется от незначительных различий, например, положение двойной связи в ацильной цепи, до существенных, например, разные структурные основы молекул у сфинго- и глицеролипидов. Сигнальные липиды имеют разнообразные структуры для обеспечения специфических взаимодействий лиганд-рецептор. Однако причины разнообразия структурных липидов мембран не так очевидны. Кроме структурного существует еще композиционное разнообразие и липидный полиморфизм. Композиционное разнообразие — это соотношение различных липидов в мембране: липидный состав различается между биологическими видами, между тканями и/или клетками внутри организма, между различными органеллами и между лепестками мембранны и даже субдоменами мембранны. Полиморфизм означает, что липиды могут образовывать агрегаты разной формы.

Отдельный и наименее изученный вид липидного разнообразия — конформационное разнообразие. Последнее основано на том, что каждая молекула липида может принимать миллионы различных конформаций. Это значит, что форма одного и того же липида постоянно изменяется, и переход между этими формами зависит от внешних факторов: температуры, состава окружающей среды, взаимодействия с соседними липидами и белками. Остается неизвестной, как роль каждой конкретной конформации, так и роль самого конформационного разнообразия. Почему важно изучать конформационное разнообразие липидов? Поэтому что конформации влияют на важные аспекты функционирования мембранны: определяют физические характеристики мембранны, например, текучесть, плотность упаковки, возможность образовывать кривизну и сквозные поры; могут влиять на активность связанных белков; модулируют взаимодействие липидов с чужеродными молекулами, например, лекарственными препаратами.

В докладе рассказывается, как конформации липидов влияют на физические свойства мембранны, как структура липида влияет на разнообразие его конформаций, как учитывать липидные конформации без сложных вычислений, и как использовать анализ липидных конформаций в исследовательских и прикладных задачах.

**ЭФФЕКТЫ ЭКЗОГЕННЫХ ФОСФОЛИПИДОВ  
НА РЕГУЛЯЦИЮ КЛЕТОЧНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ  
МОЗГА ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ C57BL/6**

**Болдырева Л. В.<sup>1\*</sup>, Морозова М. В.<sup>1</sup>, Евтушенко А. А.<sup>1</sup>, Попова Е. А.<sup>1</sup>, Медведева С. С.<sup>1,2</sup>,  
Кожевникова Е. Н.<sup>1,2</sup>, Шлома В. В.<sup>2</sup>, Сульдина Л. А.<sup>3</sup>, Морозова К. Н.<sup>3</sup>, Киселева Е. В.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия

**EXOGENOUS PHOSPHOLIPIDS EFFECTS ON THE CELLULAR  
AND METABOLIC PROCESSES REGULATION  
IN THE BRAIN OF C57BL/6 LABORATORY MICE**

**Boldyreva L. V.<sup>1\*</sup>, Morozova M. V.<sup>1</sup>, Evtushenko A. A.<sup>1</sup>, Popova E. A.<sup>1</sup>, Medvedeva S. S.<sup>1,2</sup>,  
Kozhevnikova E. N.<sup>1,2</sup>, Shloma V. V.<sup>2</sup>, Suldina L. A.<sup>3</sup>, Morozova K. N.<sup>3</sup>, Kiseleva E. V.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

\*e-mail: boldyrevalv@neuronm.ru

Эссенциальные фосфолипиды широко применяются в качестве гепатопротекторных и нейропротекторных препаратов. Кроме того, ряд структурных и сигнальных клеточных фосфолипидов входит в состав эмульгаторов, в частности, лецитина, и таким образом повсеместно используется в пищевой продукции. Соевый лецитин на 70% состоит из смеси биологически значимых фосфолипидов: фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозитола и фосфатидной кислоты. В связи с этим суммарная доза экзогенных фосфолипидов в рационе современного человека может быть очень высокой. Фосфолипиды вовлечены в широкий спектр молекулярных и клеточных процессов организма, выполняют важнейшие структурные и сигнальные функции, а изменение их метаболизма связано с течением острых и хронических воспалительных реакций. Ранее мы показали, что хроническое воспаление кишечника у мышей вызывает изменения в поведении животных, наряду с существенным увеличением содержания фосфолипидов в эпителиальных клетках кишечника, в частности фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты. Животные, получавшие смесь этих фосфолипидов с пищей, показали аналогичные изменения в поведении. Также, полученные нами ранее данные свидетельствуют о нарушении функции митохондрий в клетках кишечника у таких животных. В данной работе мы исследовали влияние длительного и кратковременного приема с пищей смеси фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты), а также соевого лецитина, на поведенческие характеристики и связанные с ними метаболические и молекулярно-клеточные процессы в нейронах мозга лабораторных мышей линии C57BL/6.

В результате как длительного, так и кратковременного кормления здоровых лабораторных мышей линии C57BL/6 как смесью фосфолипидов, так и соевым лецитином были выявлены существенные отклонения в поведении. В социальных тестах животные не различали запахи самки и самца, тогда как распознавание несоциальных запахов сохранялось. Кроме того, перинатальное, но не кратковременное, кормление привело к изменению стереотипного

поведения. Эти поведенческие изменения сопровождались изменениями уровней ряда метаболитов в мозге этих животных, выявленными методом хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения (ВЭХЖ-МС). Ультраструктурный клеточный анализ методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) обнаружил значительные изменения структуры митохондрий в нейронах, сниженное число синапсов на нейропиль, нарушения формы и размеров синаптических везикул, а также их числа, и структуры синаптической щели в клетках гипоталамуса и миндалевидного тела головного мозга животных, как длительно, так и кратковременно получавших смесь фосфолипидов либо соевый лецитин. Кроме того, у таких животных наблюдались изменения структуры цистерн эндоплазматического ретикулума (ЭПР) нейронов, деградация клеточных мембран и повышенная частота апоптоза нейронов и глиальных клеток мозга по сравнению с контрольной группой. ВЭЖХ анализ продукции нейромедиаторов обнаружил снижение уровня дофамина в миндалевидном теле мозга животных, принимавших лецитин перинатально, по сравнению с контрольной группой, и одновременное снижение уровня серотонина, а также его предшественника 5-гидрокситриптофана (5-HTP). В то же время, в гипоталамусе этих животных было обнаружено повышение уровня дофамина, и одновременное снижение его производных, 3,4-дигидрофенилуксусной кислоты (DOPAC) и гомованилиновой кислоты (HVA). Полученные результаты демонстрируют значительное влияние приёма высоких доз фосфолипидов на молекулярно-клеточные механизмы нейромедиации в гипоталамусе и миндалевидном теле мозга здоровых лабораторных мышей C57BL/6, которым сопутствуют значительные изменения поведенческих реакций животных.

Таким образом, выявлено значительное влияние приёма высоких доз как смеси фосфолипидов, так и соевого лецитина на функции ЦНС, метаболизм и клеточную структуру нейронов мозга у здоровых лабораторных мышей C57BL/6. Дальнейшие исследования молекулярно-клеточных механизмов влияния экзогенных фосфолипидов на поведенческие аспекты и регуляцию функций мозга могут обеспечить новый уровень в понимании механизмов участия метаболических процессов и сигнальной роли эссенциальных фосфолипидов в оси взаимодействия кишечник-мозг.

*Авторы благодарны Центру коллективного пользования микроскопического анализа биологических объектов СО РАН (<http://www.bionet.nsc.ru/microscopy/>) за предоставленное оборудование.*

*Хромато-масс-спектрометрический анализ выполнен в Центре коллективного пользования передовой масс-спектрометрии Сколковского института науки и технологий ([https://www.skoltech.ru/research/mass\\_spectrometry-2](https://www.skoltech.ru/research/mass_spectrometry-2)).*

# **ВЛИЯНИЕ ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОВОГО ЭТАНОЛАМИДА НА СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO***

**Бочарова Н. В.\*, Сидлецкая К. А., Кондратьева Е. В.**

Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

## **EFFECT OF EICOSAPENTAENOIC ACID AND EICOSAPENTAENOIC ETHANOLAMIDE ON THE COMPOSITION OF FATTY ACIDS LEUCOCYTES IN PATIENTS WITH ASTHMA *IN VITRO* EXPERIMENT**

**Bocharova N. V.\*, Sidletskaya K. A., Kondrateva E. V.**

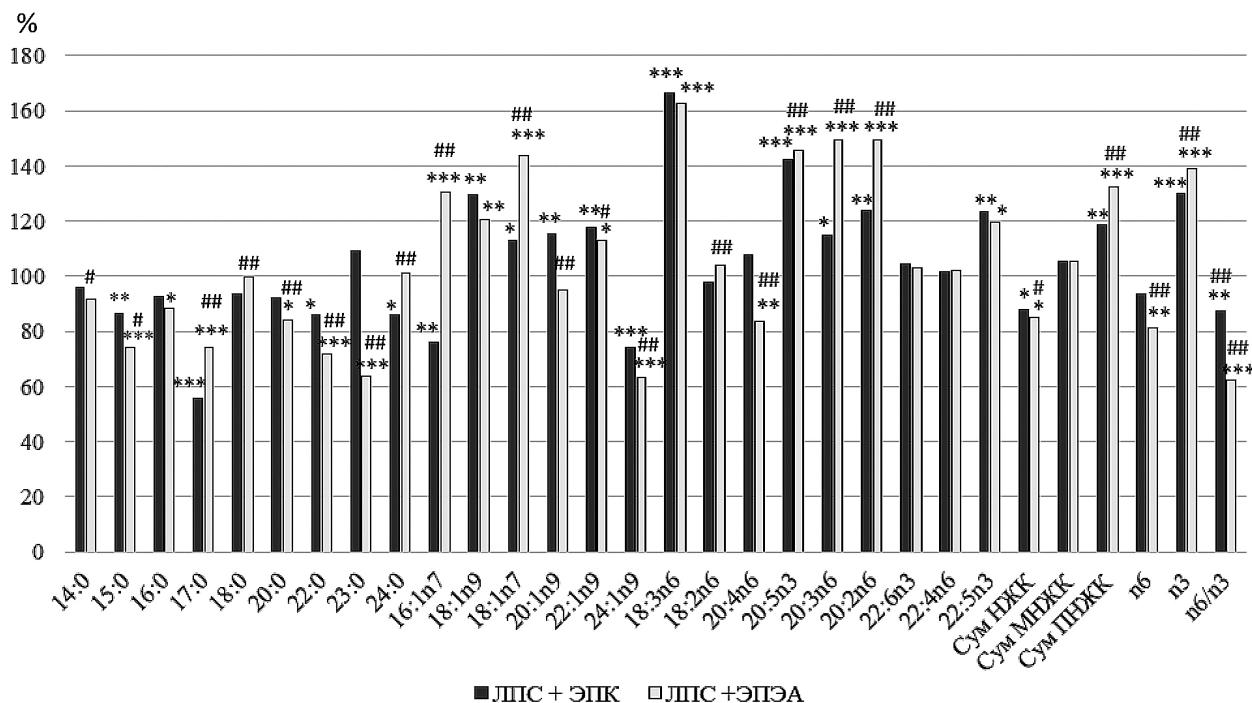
Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, Russia

\* e-mail: natellav@inbox.ru

Изменения в работе иммунных клеток является основополагающим патогенетическим элементом в формировании хронического воспаления при бронхиальной астме (БА). Состав жирных кислот (ЖК) формирует не только структурную, но и функциональную особенность клеток. Жирнокислотный состав мембран может определять рецепторные и транскрипционные клеточные свойства. Экзогенное воздействие полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) способно снизить вызванное липополисахаридом (ЛПС) воспаление посредством модификации структуры мембран клеток. Действие ЖК в некоторой степени может быть опосредовано их производными. Одним из активных метаболитов ЖК является N-ацилэтаноламины, которые способны регулировать многие аспекты клеточной сигнализации. Целью работы явилось изучить влияние эйказапентаеновой кислоты (ЭПК) в форме этилового эфира и ее производного N-ацилэтаноламина — эйказапентаенового этаноламида (ЭПЭА) на модификацию состава ЖК лейкоцитов при БА в эксперименте *in vitro*. Эксперимент проводился на предварительно активированных ЛПС лейкоцитах от лиц с БА средней степени тяжести и частично контролируемого течения (10 человек, в возрасте 47–63 г). Инкубация клеток с экспериментальными веществами проводилась в среде RPMI 1640 при температуре 37 °C и 5 % CO<sub>2</sub> в течение 24 часов. Концентрация экспериментальных веществ составляла 10 мкМ. Контролем служили ЛПС-активированные лейкоциты, инкубированные в тех же условиях без воздействия экспериментальных веществ. Количество клеток во всех экспериментальных пробах составляло 1,5 \*10<sup>5</sup> кл/мл. Жирные кислоты определяли в виде метиловых эфиров методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Результаты выражали в процентах от общей суммы ЖК. Статистическая значимость различий между экспериментальными группами рассчитывалась по критерию Мана-Уйтни и Вилкоксона.

Воздействие ЭПК и ЭПЭА на ЛПС-активированные клетки способствовало снижению в различной степени всех насыщенных ЖК (НЖК) (рис.). По суммарному показателю при добавлении ЭПК в пробу было отмечено снижение общего уровня НЖК на 12% ( $p < 0,05$ ) и на 15% ( $p < 0,01$ ) — при ЭПЭА. В группе мононенасыщенных ЖК (МНЖК) основной пул ЖК увеличивался относительно значений контроля в обоих группах с внесенными экспериментальными веществами. Однако, под воздействием ЭПК снижалось содержание

пальмитолеиновой кислоты (16:1n7) — на 24% ( $p<0,01$ ) и нервоновой (24:1n9) — на 26% ( $p<0,01$ ), в то время как под действием ЭПЭА понизился уровень только нервоновой кислоты на 47% ( $p<0,001$ ). Группа ПНЖК, под воздействием ЭПК в суммарном показателе увеличилась на 18% ( $p<0,01$ ) и соотношение n6/n3 снизилось на 13% ( $p<0,05$ ). Добавление ЭПЕА в пробы ЛПС-активированных лейкоцитов способствовало повышению суммарного уровня ПНЖК на 32,5% ( $p<0,001$ ) и понижению n6/n3 на 48% ( $p<0,001$ ).



Изменение содержания жирных кислот в ЛПС-активированных лейкоцитах  
под воздействием экспериментальных веществ

Примечание. Показатели нормированы относительно значений контрольной пробы (лейкоциты без воздействия веществ). Статистическая значимость различий с контрольной пробой: \* ( $p<0,05$ ); \*\* ( $p<0,01$ ); \*\*\* ( $p<0,001$ ).

Статистическая значимость различий с ЭПК: # ( $p<0,01$ ); ## ( $p<0,001$ )

Таким образом, воздействие экспериментальных веществ на ЛПС-активированные лейкоциты характеризовалось общим вектором модификации состава ЖК: снижением НЖК и увеличением ПНЖК с изменением соотношения n6/n3 в сторону преобладания n3. При этом эффективность N-ацил-этаноламина была в значительной степени выше в сравнении с жирной кислотой, что предполагает данный класс веществ в качестве агентов, оказывающих корректирующее действие на состояние жирнокислотного состава клеток.

**ПОЛУЧЕНИЕ КАТИОННЫХ ТРАНСФЕРСОМ ПУТЕМ ОПТИМИЗАЦИИ  
СООТНОШЕНИЯ ЛИПИДОВ И АМФИФИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО [2.2.2] ОКТАНА, ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ  
СЛОЖНОЭФИРНЫМИ ГРУППАМИ**

**Валеева Ф.Г.\*, Романова Э.А., Кузнецов Д.М., Захарова Л. Я.**

Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН,  
г. Казань, Россия

**CATIONIC TRANSFERSOMES BASED ON LIPIDS  
AND AMPHIPHILIC DERIVATIVES OF 1,4-DIAZABICYCLO [2.2.2] OCTANE  
FUNCTIONALIZED WITH ESTER GROUPS**

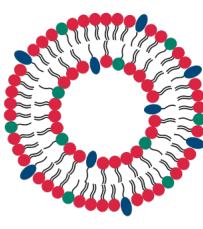
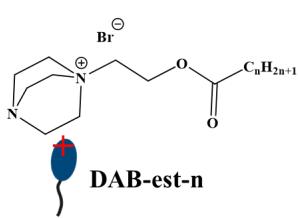
**Valeeva F.G.\* , Romanova E.A., Kuznetsov D. M., Zakharova L. Ya.**

Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,  
Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia

\*e-mail: valeevaf@iopc.ru

Трансферсымы — везикулярные наноконтейнеры, модифицированные неионными поверхностно-активными веществами (ПАВ) для улучшенного трансдермального транспорта, способны к обратимой деформации и проникновению через узкие межклеточные пространства. Преодоление рогового слоя кожи за счет эластичности мембран позволяет доставлять как низкомолекулярные (анальгетики, гормоны), так и высокомолекулярные (инсулин, пептиды) вещества в системный кровоток без тяжело переносимых пациентами инвазивных процедур. Применение такого нанотехнологичного подхода способствует поддержанию стабильной концентрации лекарств в кровотоке, к снижению риска повышенной токсичности и побочных эффектов, связанных с резкими колебаниями концентрации активной фармсубстанции. Добавление катионного ПАВ в небольшом количестве к трансферсымам может модифицировать их поверхностный заряд, усиливая взаимодействие с биологическими барьерами. Кроме того, катионные амфи菲尔ы могут стабилизировать липидный бислой трансферсом, предотвращая слипание частиц и продлевая срок хранения.

В рамках данного исследования методом гидратации липидной пленки получены катионные трансферсымы следующего состава: соевый фосфатидилхолин, неионное ПАВ (Спан 80 или Твин 80), катионные амфи菲尔ы на основе 1,4-диазабицикло [2.2.2] октана с биоразлагаемым сложноэфирным фрагментом (DAB-est-n, рисунок). Методами динамического и электрофоретического светорассеяния определены базовые физико-химические характеристики наноконтейнеров, а именно гидродинамический диаметр (менее 130 нм), индекс полидисперсности (< 0,2) и дзета-потенциал (более + 45 мВ в случае высших гомологов DAB-est-n), в условиях варирования краевого активатора, соотношения ПАВ/липид и длины гидрофобного радикала катионного амфи菲尔а.



Катионные трансферсымы, модифицированные амфи菲尔ными производными 1,4-диазабицикло [2.2.2] октана со сложноэфирным фрагментом (DAB-est-n, где n = 11, 13, 15, 17)

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-13-00301,  
<https://rscf.ru/project/24-13-00301/>.

# **ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ В ПОЧКАХ БЕРЕЗЫ ПОВИСЛОЙ И ИХ РОЛЬ В АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ПЕРЕЗИМОВКИ**

**Ветчинникова Л. В.<sup>1\*</sup>, Титов А. Ф.<sup>2</sup>, Татаринова Т. Д.<sup>3</sup>,  
Васильева И. В.<sup>3</sup>, Перк А. А.<sup>3</sup>, Пономарев А. Г.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Институт леса КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»,  
г. Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup> Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»,  
г. Петрозаводск, Россия

<sup>3</sup> Институт биологических проблем криолитозоны Сибирского отделения наук РАН,  
г. Якутск, Россия

## **FATTY ACID COMPOSITION OF LIPIDS IN SILVER BIRCH BUDS AND THEIR ROLE IN ADAPTATION TO OVERWINTERING CONDITIONS**

**Vetchinnikova L. V.<sup>1\*</sup>, Titov A. F.<sup>2</sup>, Tatarinova T. D.,  
Vasileva I. V.<sup>3</sup>, Perk A. A.<sup>3</sup>, Ponomarev A. G.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Forest Research Institute, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences,  
Petrozavodsk, Russia

<sup>2</sup> Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences,  
Petrozavodsk, Russia

<sup>3</sup> Institute for Biological Problems of the Cryolithozone, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,  
Yakutsk, Russian Federation

\*e-mail: vetchin@krc.karelia.ru

Изучена динамика жирнокислотного состава липидов, содержащихся в почках березы повислой (*Betula pendula* Roth), места произрастания которой находится на одной широте ( $62^{\circ}$  с.ш.), но удалены друг от друга более, чем на 5 тыс. км в долготном направлении —  $34^{\circ}$  и  $130^{\circ}$  в.д. (окрестности г. Петрозаводска и г. Якутска, соответственно). Установлено, что независимо от места произрастания в зимне-весенний период запасные (нейтральные) и мембранные (фосфо- и глико-) липиды характеризуются высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот (ЖК). Наряду с этим выявлены заметные различия по составу и соотношению моно-, ди- и триеновых ЖК, динамика которых зависела от фракции липидов, фазы зимне-весеннего состояния деревьев, а также от степени континентальности климата. В частности, в нейтральных липидах почек березы повислой в западной части ее ареала преобладали ди- и триеновые ЖК, а в восточной — моно- и диеновые на фоне низкой оводненности тканей и высокого содержания стрессовых белков-дегидринов. В мембранных липидах в период вынужденного покоя содержались преимущественно диеновые ЖК, а к началу вегетации возрастала доля триеновых. Эти процессы сопровождались существенным повышением индекса (почти в 3 раза), отражающего линолеил-десатуразные отношения (LDR), что свидетельствует об участии ацил-липидной  $\omega 3$ -десатуразы в поддержании функциональной активности клеточных мембран зачаточных органов вегетативных и/или генеративных побегов на этапе их внутрипочечного развития в весенний период. Но, если в условиях Карелии такие изменения (особенно в гликолипидах) наблюдали в апреле, то в Якутии — только в мае, что, по-видимому, обусловлено низкой температурой не только воздуха, но и корнеобитаемого слоя почвы в условиях многолетней мерзлоты.

Проведенные исследования позволяют заключить, что в почках березы повислой, произрастающей в контрастных природно-климатических условиях в зимне-весенний период жидкостные свойства мембран меристематических тканей поддерживаются прежде всего за счет накопления в составе липидов ненасыщенных ЖК, которые играют важную роль в низкотемпературной адаптации растений. Наряду с этим у березы повислой, произрастающей в Якутии, очевидно, в процессе эволюции выработался дополнительный механизм защиты клеток от обезвоживания, связанный с накоплением значительного количества гидрофильных белков-дегидринов.

*Финансирование исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания ФИЦ «Карельский научный центр Российской академии наук» (Институт леса КарНЦ РАН — № FMEN-2021-0018; Институт биологии КарНЦ РАН — № FMEN-2022-0004) и Института биологических проблем криолитозоны Сибирского отделения Российской академии наук (№ FWRS-2021-0024).*

# УЧАСТИЕ ЛИПИДОВ ФИТОПАТОГЕННОГО ГРИБА В ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ И В ЗАЩИТНЫХ ФУНКЦИЯХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТОКСИКАНТА

Власова Т.А.\*<sup>,</sup> Агеева И. В.

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Биологический факультет,  
г. Москва, Россия

## THE PARTICIPATION OF LIPIDS OF PHYTOPATHOGENIC FUNGUS IN THE INFECTION PROCESS AND IN PROTECTIVE FUNCTIONS WHEN EXPOSED TO A TOXICANT

Vlasova T.A.\*<sup>,</sup> Ageeva I. V.

Moscow State Lomonosov-University, Fac. of Biology, Moscow, Russia

\*e-mail: tat\_vla@list.ru

Способность грибов выживать в различных условиях среды, меняющихся, иногда даже экстремальных, определяется их способностью адаптироваться к этим условиям.

Одним из направлений исследования для понимания механизмов адаптации грибов к меняющимся условиям среды и реакции на стрессовые факторы является рассмотрение их липидного метаболизма. Имеются данные о взаимосвязи процессов синтеза некоторых мембранных липидов и морфологии грибов на основных этапах развития, то есть о роли липидов в морфогенетических процессах. Особую роль липидов среди многих компонентов отмечают в свойстве патогенности, а также липидный состав грибов может влиять на чувствительность их к фунгицидам. Таким образом, липиды в метаболических процессах у грибов функционируют как структурные, резервные и регуляторные соединения.

Задачей данной работы явилось рассмотрение некоторых аспектов участия липидов в инфекционных процессах и защитных реакциях гриба *Verticillium dahliae* Kleb.

Микромицет *Verticillium dahliae* Kleb, как и близкий к нему вид *Verticillium albo-atrum* Reink. & Berth. принадлежит к самым распространённым и вредоносным фитопатогенам. Он является возбудителями вертициллезного увядания (вилта) более чем 400 видов растений, в том числе многих сельскохозяйственных культур и декоративных растений.

По способу действия на организм растения-хозяина *V. dahliae* относится к группе пертофитов, патогенов, убивающих клетки растения непосредственно при внедрении в них и затем питающихся мёртвыми тканями, то есть уже сапротрофно. Для этого паразиты подобного типа обладают способностью образовывать вещества, умертвляющие клетки растения-хозяина. Их экзометаболиты включают ряд соединений различной природы: ферменты, токсины, органические кислоты, угле и воды, азотсодержащие соединения. Значительное место среди экзометаболитов вертицилла занимают вещества липидной природы (стерины, эфиры стеринов, свободные жирные кислоты, фосфолипиды, сульфолипиды, гликолипиды).

Способность *V. dahliae* выделять липиды экстрацеллюлярно служит одним из факторов, обуславливающих устойчивость патогена ко многим фунгицидным препаратам. Это свойство, с одной стороны, позволяет изменять конформационные характеристики мембран, а помимо того, с другой стороны содействует детоксикации и нейтрализации фунгицидов. В нашей работе были использованы два контрастных по вирулентности штамма *V. dahliae* — вирулентный штамм № 1 и авирулентный штамм № 7.

Чтобы удостовериться в вирулентных свойствах штаммов, сравнивали их способность заражать растения хлопчатника восприимчивого к вилту сорта С-4727.

Известно, что вирулентные штаммы (ВШ) отличаются от авивирулентных (АВШ), в частности, скоростью роста и интенсивностью воспроизведения бесполой стадии (конидий), которую связывают со способностью гриба к выживанию в неблагоприятных условиях. Это было показано и в наших опытах. Кроме того, ВШ и АВШ различаются по содержанию суммарных внутриклеточных липидов, а также по динамике накопления отдельных групп этих важнейших соединений.

Электронно-микроскопическое изучение также выявило среди ряда ультраструктурных особенностей, в частности, различия в структуре липидных включений в гифах различных штаммов *V. dahliae*. Было выявлено, что липидные тела в клетках мицелия ВШ отличались несколько большими количествами и размерами. Форма и плотность липидных включений также имели некоторые различия у рассматриваемых штаммов, что позволяет предположить определенные различия их липидного состава. Помимо того, при контакте мицелия гриба с клетками корня растения в гифах ВШ обнаруживали увеличение количества липидных включений, что может быть связано со свойствами липидов противодействовать фунгитоксическим соединениям растительных клеток.

Для изучения одного из механизмов адаптации *V. dahliae* к фунгицидам исследовали изменения внутриклеточного и внеклеточного спектров липидов гриба при воздействии системного фунгицида бенлейта, используя оидиальные культуры *V. dahliae*, выращенные в жидкой среде.

Накопление экстрацеллюлярных липидов у изучаемых штаммов существенно различалось, особенно на ранних стадиях роста. У 3-суточных культур: у ВШ как на среде с бенлейтом, так и в контроле их образовывалось в несколько раз больше, чем у АВШ.

Качественный состав экстрацеллюлярных липидов у ВШ был таким же, как у АВШ, на среде с бенлейтом и без него. Однако соотношение отдельных классов липидов заметно различалось при сравнении штаммов. У ВШ бенлейт увеличивал синтез свободных стеринов и триглицеридов, удваивал содержание свободных жирных кислот. Содержание фосфолипидов не изменялось, а уровень эфиров стеринов резко снижался. У АВШ на среде с бенлейтом вне клетки выделялись в основном фосфолипиды, но снижалось относительное содержание свободных жирных кислот, триглицеридов и эфиров стеринов. Состав внеклеточных фосфолипидов у обоих штаммов был идентичным и не изменялся на среде с бенлейтом по сравнению с контрольной средой как у ВШ, так и у АВШ. В культуральной жидкости у ВШ в значительно большем количестве по сравнению с контролем обнаруживались фосфатидилэтаноламин и фосфатидилхолин, а у АВШ — фосфатидные кислоты.

Таким образом, внесение бенлейта в среду культивирования, вызывает у ВШ увеличение относительного содержания тех липидных компонентов, которые могут синтезироваться не только непосредственно внутри клетки, но и в периплазматическом слое и способны участвовать в детоксикацииベンзимидазолов. Это может становиться важным условием клеточной адаптации к бенлейту у ВШ и возникновения устойчивых форм фитопатогена.

Анализ качественного состава и содержания внеклеточных липидов показал большую стабильность мембранный системы клеток ВШ. Кроме того, у ВШ обнаружена способность образовывать в значительном количестве эфиры стеринов, участвующие в процессах авторегуляции и в защитных функциях клеток фитопатогена.

Во многом сходные результаты были получены в опытах с фитопатогеном *Fusarium oxysporum*.

Результаты согласуются с представлениями о многообразии участия липидов в жизнедеятельности грибов.

Ультраструктурное исследование было проведено в общефакультетской лаборатории электронной микроскопии биологического факультета МГУ.

**ЛИПОСОМЫ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ.  
БЕЛКОВАЯ КОРОНА ЛИПОСОМ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ  
НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С КЛЕТКАМИ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА**

**Водовозова Е.Л.**

ФГБУН Государственный научный центр Институт биоорганической химии  
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

**LIPOSOMES AS DRUG DELIVERY SYSTEMS. PROTEIN CORONA  
OF LIPOSOMES AND ITS EFFECT ON INTERACTIONS WITH CELLS  
OF THE BLOOD STREAM**

**Vodovozova E.L.**

Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

e-mail: elvod.ibch@yandex.ru

При введении в кровоток наноразмерные частицы, в том числе липосомы, мгновенно покрываются белками и их комплексами с липидами, формируется так называемая белковая корона, которая фактически является первым физиологическим барьером на пути к целевым тканям и клеткам. Корона модифицирует поверхность наноносителя, определяет его поведение в кровотоке и, в конечном счете, фармакокинетику и биораспределение инкапсулированного лекарства. В свою очередь, структура белковой короны определяется физико-химическими свойствами поверхности самой системы доставки лекарств. Нашей задачей стало создание липосомальных препаратов липофильных пролекарств, обладающих противоопухолевой и/или противовоспалительной активностью, изучение их взаимодействий с клетками кровеносного русла и влияния на этот процесс белковой короны, формирующейся в плазме крови. Результаты протеомного анализа и иммуноблоттинга липосом-белковых комплексов, полученных *ex vivo* в пулированной плазме крови человека, свидетельствуют о существенных различиях между сериями липосом различного состава. При этом наибольшая часть в коронах приходится на аполипопротеины и иммуноглобулины. При наличии адресного лиганда на поверхности липосом белковая корона экранирует его и ослабляет эффективность специфического взаимодействия с клеточным рецептором. Показано в культурах клеток человека, что белковая корона замедляет накопление липосом моноцитами и эндотелиоцитами и снижает его уровень, но различия в составах корон лишь незначительно влияют на кинетику накопления клетками. В то же время, обнаружено резкое уменьшение выработки провоспалительных цитокинов стимулированными первичными моноцитами из периферической крови человека под действием одной из формуляций лекарственных липосом, в короне которых выявлены специфические белки, в том числе в норме представленные в плазме в миорных количествах.

Таким образом, при разработке систем доставки лекарств на основе липосом необходимо учитывать влияние состава мембранны на потенциальные эффекты белков плазмы.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 21-74-20177.*

# ОЦЕНКА ВКЛАДА РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ В ДИЕТУ ДВУХ ВИДОВ ПАУКОВ, ОБИТАЮЩИХ В ПРИБРЕЖЬЕ СОЛЕНЫХ ОЗЕР И СТЕПИ ХАКАСИИ

Волконская А. Е.<sup>1\*</sup>, Сущик Н. Н.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр Красноярский научный центр СО РАН, г. Красноярск, Россия

<sup>2</sup>Сибирский федеральный университет, г. Красноярск, Россия

## DIETARY SOURCE CONTRIBUTION IN TWO SPIDER SPECIES FROM SALT LAKE SHORELINES AND KHAKASSIAN STEPPE HABITATS

Volkonskaya A. E.<sup>1\*</sup>, Sushchik N. N.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>«Krasnoyarsk Science Center», Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup>Siberian federal university, Krasnoyarsk, Russia

\* e-mail: volkonskaya.a.e@gmail.com

Изучение рациона питания животных представляет собой важную основу для понимания структуры пищевых сетей, механизмов переноса энергии и питательных веществ. Исследование взаимодействий между водными и наземными экосистемами имеет особую важность, поскольку перенос органического вещества и биогенных элементов через границу вода/суша, в основном осуществляемый амфибионтными насекомыми, играет ключевую роль в поддержании низкопродуктивных наземных биомов, например, степей и пустынь, где встречаются высокоминерализованные внутренние воды с уникальным видовым разнообразием.

Продукция водных экосистем важна для наземных консументов не только с количественной, но и с качественной точки зрения — некоторые таксоны микроводорослей синтезируют омега-3 длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты: эйказапентаеновую (ЭПК, 20:5n-3) и докозагексаеновую (ДГК, 22:6n-3), которые мигрируют по трофическим сетям и являются предшественниками медиаторов, регулирующих многие физиолого-биохимические функции организма. Прибрежные пауки, являясь ключевыми консументами вылетающих насекомых, служат индикаторами силы и направленности этих связей, а их пищевые предпочтения отражают интенсивность и качество субсидирования наземных экосистем водными ресурсами. Применение жирнокислотного и изотопного анализов позволяет количественно оценить вклад пищевых компонентов и прогнозировать последствия антропогенных и климатических изменений для уязвимых экосистем соленых озер и прилегающих степей.

В данном исследовании оценивался вклад пищевых источников в диету пауков, являющихся доминирующими таксонами биоты прибрежья трех соленых озер и степи Хакасии и пытающихся имаго хирономид, с помощью биомаркеров — профилей жирнокислотного состава (ЖК) и соотношения стабильных изотопов ( $\delta^{13}\text{C}$ ,  $\delta^{15}\text{N}$ ).

Полевые исследования проводились летом 2022–2023 гг. на трех соленых меромиктических озерах (Учум в Красноярском крае, Шира и Шунет в Хакасии), характеризующихся высокой минерализацией за счет вымывания ионов, испарения и отсутствия стока. Объектами исследования были имаго хирономид, наземные жуки и пауки-тенетники (сем. *Tetragnathidae*, *Araneidae*). Пробы отбирали в прибрежной зоне (<25 м от воды) и степи (>100 м от берега) методом ручного сбора и энтомологическим сачком.

Для определения жирнокислотного состава образцов применяли газовый хроматограф Agilent 6890 с масс-спектрометрическим детектором 5975C (Agilent Technologies, США).

Изотопный анализ проводили на системе, состоящей из масс-спектрометра Delta V Plus и элементного анализатора Flash 1112 (Thermo Fisher Scientific, США).

Анализ жирнокислотного состава выявил существенные различия между таксонами хирономид: представители подсемейства Orthocladiinae (р. *Psectrocladius*, *Cricotopus*) характеризовались высоким содержанием короткоцепочечных кислот (12:0, 14:0, C12-C14), тогда как Chironominae (*Chironomus*, *Paracladopelma*) накапливали кислоты с более длинной углеродной цепью (C17, линолевую). Особенно заметны были межвидовые различия по ЭПК — максимальное содержание отмечено у *Paracladopelma*. Жирнокислотные профили пауков четко отражали их трофические связи: особи рода *Larinoides* близ оз. Шунет демонстрировали повышенное содержание 17:0 и 17:1, что указывало на потребление ими р. *Paracladopelma*, тогда как пауки р. *Tetragnatha* прибрежья оз. Учум накапливали короткоцепочечные кислоты, характерные для Orthocladiinae. Примечательно, что пауки около оз. Шира имели высокое содержание ЭПК, вероятно, за счет питания р. *Glyptotendipes*.

Изотопный анализ подтвердил преобладание водных насекомых в рационе прибрежных пауков (более высокие  $\delta^{15}\text{N}$ ), тогда как в степных биотопах возрастала доля наземных жуков. Исключением стали пауки вокруг оз. Учум и в степи оз. Шунет, демонстрирующие сбалансированное питание обоими типами добычи, что свидетельствует о пластичности их трофической стратегии. Метод главных компонент достоверно разделил пауков по местам обитания, подтверждив связь их биохимического состава с видовой специфичностью потребляемых хирономид.

Исследование выявило чёткую взаимосвязь между жирнокислотным составом пауков-тенетников и видовым составом потребляемых ими хирономид, обладающих специфическими биохимическими маркерами. Наибольшее содержание ЭПК у прибрежных пауков озера Шира свидетельствует о локальном характере вылета хирономид, тогда как равномерное распределение ЭПК у пауков около озёр Шунет и Учум указывает на их дальнюю миграцию. Физиологически важная ЭПК сохраняется в тканях пауков благодаря механизмам метаболического сохранения. Изотопный анализ подтвердил гибкость трофической стратегии пауков — от преимущественно водного рациона у берега до смешанного питания в степных биотопах, что демонстрирует их адаптацию к доступности пищевых ресурсов.

# ХОЛЕСТЕРИН-ЗАВИСИМАЯ АКТИВАЦИЯ ТРАНСМЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ

**Воловик М. В.<sup>1</sup>, Краснобаев В. Д.<sup>1</sup>, Дениева З. Г.<sup>1</sup>, Гифер П. К.<sup>1</sup>,  
Бочаров Э. В.<sup>2</sup>, Батищев О. В.<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, г. Москва, Россия

<sup>2</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,  
г. Москва, Россия

## CHOLESTEROL-DEPENDENT ACTIVATION OF TRANSMEMBRANE PROTEINS

**Volovik M. V.<sup>1</sup>, Krasnobaev V. D.<sup>1</sup>, Denieva Z. G.<sup>1</sup>, Gifer P. K.<sup>1</sup>,  
Bocharov E. V.<sup>2</sup>, Batishchev O. V.<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the Russian Academy of Sciences,  
Moscow, Russia

<sup>2</sup>M. M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy  
of Sciences, Moscow, Russia

\*e-mail: olegbati@gmail.com

Несмотря на то, что большинство процессов в живых клетках регулируется различными белками, липидная компонента клеточных мембран играет важную роль в их функционировании. Амфипатические и трансмембранные пептиды и белки являются хорошо известным примером мембрано-активных соединений. Они способны как самостоятельно вызывать изменения структуры и физико-химических характеристик липидного матрикса клеточных мембран, так и регулировать активность более сложных белковых структур, присутствуя в качестве их примембранных участков. Однако, возможна и обратная регуляция, когда наличие определенных липидов в составе мембран влияет как на структуру, так и на функции данных белков. В нашей работе мы рассмотрели примеры двух белков, состоящих из трансмембранной и примембранной частей — белка Е коронавируса SARS-CoV-2 и фрагмента 672–726 белка-предшественника бета-амилоида. Трансмембранный белок Е вируса SARS-CoV-2 является виропорином, участвующем в основных процессах жизненного цикла вируса. Процессинг белка-предшественника амилоида (APP) в бета-амилоид зависит от расположения APP в мемbrane, состава липидов мембраны и, возможно, наличия липидных рафтов. Используя методы атомной силовой и оптической микроскопии, а также пэтч-кламп, мы показали, что, несмотря на очевидные различия в носителях и функциях данных пептидов, их взаимодействия с мембранами строятся по схожему механизму. При этом переходы между возможными состояниями пептидов и их комплексов регулируются количеством холестерина в составе липидного бислоя. Таким образом, эти результаты позволяют выдвинуть гипотезу о наличии общих механизмов регуляции мембранной активности пептидов, содержащих трансмембранные и примембранные фрагменты.

# ИЗУЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МЕЗОПЕЛАГИЧЕСКИХ РЫБ СЕВЕРНОЙ АТЛАНТИКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОМАРКЕРНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Воронин В. П.<sup>1\*</sup>, Артеменков Д. В.<sup>2</sup>, Орлов А. М.<sup>3,4</sup>, Мурзина С. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»,  
г. Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства и океанографии», г. Москва, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт океанологии им. П. П. Ширшова Российской академии наук», г. Москва, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова Российской академии наук», г. Москва, Россия

## STUDY OF TROPHIC RELATIONSHIPS OF MESOPELAGIC FISHES OF THE NORTH ATLANTIC USING BIOMARKER FATTY ACIDS

Voronin V.P.<sup>1\*</sup>, Artemenkov D.V.<sup>2</sup>, Orlov A.M.<sup>3,4</sup>, Murzina S.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences,  
Petrozavodsk, Russia

<sup>2</sup> Russian Federal Research Institute of Fisheries and Oceanography, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Shirshov Institute of Oceanology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>4</sup> A. N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution of the Russian Academy of Sciences

\*e-mail: voronen-viktor@mail.ru

Высокая численность и биомасса, а также суточные колебания в вертикальном распределении, определяют мезопелагических рыб, обитающих в диапазоне глубин от 200 до 1000 м, как ключевой компонент глобальной морской экосистемы (Irigoi en et al., 2014; Bernal et al., 2015). Осуществление суточных вертикальных миграций этими рыбами способствует активному переносу органического углерода из верхнего эпипелагического слоя водной толщи (0–200 м) в более глубокие и органически бедные бати- и абиссопелагические слои (более 1000 м). В связи с активно растущим интересом к использованию глубоководных биоресурсов (Prellezo, 2019), изучение трофических взаимоотношений мезопелагических рыб, как важной группы глубоководных организмов, имеет первостепенное значение при оценке, распределении и рациональном использовании биологических ресурсов океана. Анализ жирнокислотного (ЖК) профиля мышечной ткани организма является одним из методов оценки рациона гидробионтов, наряду с анализом содержимого желудков и анализом стабильных изотопов (Zhang et al., 2020). Преимущество данного метода заключается в определении таксономической принадлежности пищевого рациона хищника по специфическим «биомаркерным» ЖК, синтез которых характерен только для определённых видов или таксономических групп организмов (Lee, 1974), а также сохранении ЖК сигнатур на протяжении всей пищевой цепочки (Cooper, 2005).

В рамках настоящего исследования проведено изучение трофических взаимоотношений у 11 наиболее распространённых и массовых видов мезопелагических рыб, принадлежащих семействам Myctophidae (*Lampanyctus macdonaldi*, *Notoscopelus kroyeri*, *Symbolophorus veranyi*), Stomiidae (*Chauliodus sloani*, *Stomias boa*, *Borostomias antarcticus*, *Malacosteus niger*), Sebastidae (*Sebastes mentella*), Melamphaidae (*Scopelogadus beanii*), Bathylagidae (*Bathylagus euryops*) и Serrivomeridae (*Serrivomer beanii*). Проведённый анализ ЖК профиля мышечной

ткани позволил установить «плотоядный тип питания» для всех исследованных видов — индекс плотоядности cis18:1 (−9)/cis18:1 (n-7) значительно выше 1 (от 4,17 до 8,64). Среди биомаркеров животного происхождения отмечено значимое превалирование cis20:1 (n-9) (4,6–13,8 % от суммы ЖК) и cis22:1 (n-11) (4,0–14,9 %) ЖК, характерных для веслоногих ракообразных рода *Calanus* (Falk-Petersen et al., 2009). При этом были отмечены различия между исследованными видами по соотношению данных ЖК, что свидетельствует о видоспецифичности копепод в рационе питания хищников (Sargent et al., 1988). Так в мышцах *B. euryops*, *L. macdonaldi*, *S. mentella* и *S. beanii* соотношение ЖК структуры 22:1 к 20:1 (22:1/20:1) составила <1, что свидетельствует о доминировании в рационе питания данных хищников веслоногого ракообразного *Calanus glacialis*. В организме *C. sloani*, *M. niger*, *Sc. beanii*, *S. boa* и *S. veranyi*, наоборот, отмечено превалирование ЖК структуры 22:1 над 20:1 (22:1/20:1>1), что указывает на более активное потребление глубоководного *C. hyperboreus*. Равное количество 22:1 и 20:1 ЖК характерно для boreального *C. finmarcticus*, следы которого были обнаружены только у *B. antarcticus*. Кроме того, в мышцах *B. antarcticus*, а также у *L. macdonaldi*, были идентифицированы длинноцепочечные жирные спирты (C14 1-OH, C16 1-OH, C20:1 (n-9) 1-OH, 22:1 (n-11) Alk), содержание которых достигало 12 % от суммы ЖК. Известно, что восками и жирными спиртами также богаты веслоногие ракообразные (Falk-Petersen et al., 2009; Lee, 1974), что подтверждает передачу вещества и энергии по трофической сети от зоопланктона (в частности, рода *Calanus*) к хищным видам мезопелагических рыб.

Среди биомаркеров растительного происхождения у всех исследованных был идентифицирован спектр следовых количеств ЖК, входящих в состав большинства фотосинтетических мембран — cis16:1 (n-7), cis18:1 (n-7), cis18:4 (n-3), cis18:5 (n-3) (Leblond et al., 2015). В мышцах *S. boa*, *C. sloani*, *B. antarcticus*, *M. niger* и *N. kroyeri* были обнаружены следовые количества фитановой кислоты (3,7,11,15-tetramethyl 16:0), которая является предшественником фитола, компонентом хлорофилла (Verhoeven et al., 1998).

Анализ следовых количеств ЖК в мышцах мезопелагических видов рыб позволил установить ЖК сигнатуры, характерные для определённых водорослей. В частности, у *L. macdonaldi*, *S. mentella* и *B. euryops* были непосредственно обнаружены небольшие количества биомаркерных ЖК, характерных для зелёных водорослей Chlorophyceae и Prasinophyceae — cis16:2 (n-6) (0,27, 0,02 и 0,03 % от суммы), cis16:3 (n-3) (0, 0,28 и 0 %) и cis16:4 (n-3) (0,32, 0 и 0,07 %) соответственно. В мышцах *S. mentella*, *S. beanii*, *Sc. beanii*, *L. macdonaldi*, *S. veranyi* и *B. euryops* было отмечено минорное содержание cis16:1 (n-5), специфической для макроводорослей рода *Desmarestia* (Khotimchenko, 1995, 1998). Среди данных видов рыб у *B. euryops*, *L. macdonaldi*, *Sc. beanii*, *S. beanii* и *S. mentella* также были идентифицированы cis16:4 (n-1) и cis16:2 (n-4) кислоты, характерные как для одноклеточных диатомовых, так и для многоклеточных микроводорослей (например, *Melosira arctica*) (Boissonnot et al., 2016; Dalsgaard et al., 2003). Минорное содержание данных ЖК «растительного» (фитопланктонного) происхождения в мышцах у хищных видов рыб может указывать как на высокие трофические уровни исследуемых видов (не ниже консументов II уровня), так и на сопутствующее потребление опадающих из фотической зоны «опада» водорослей (т.н. «морской снег»). В подтверждение предположения о сопутствующем потреблении детритных остатков в мышцах рыб были идентифицированы биомаркерные ЖК бактериального происхождения — iso15:0, iso16:0, iso17:0 и су17:0 (Auel, Hagen, 2002; Munsch et al., 2022), что подтверждает экосистемную значимость мезопелагали и водных организмов этой зоны в перераспределении органического вещества в продукционных зонах океана.

*Биохимические исследования выполняли на базе лаборатории экологической биохимии и с использованием оборудования Центра коллективного пользования КарНЦ РАН. Работа выполнена в рамках государственного задания КарНЦ РАН FMEN-2022-0006.*

# КОНЬЮГИРОВАННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ PYRUS L. В УСЛОВИЯХ ГОРНЫХ ЭКОСИСТЕМ

Воронков А. С.\*, Иванова Т. В., Кумахова Т. Х.

Институт физиологии растений им. К. А. Тимирязева РАН, г. Москва, Россия

## CONJUGATED FATTY ACIDS OF PYRUS L. IN MOUNTAIN ECOSYSTEMS

Voronkov A. S.\*, Ivanova T. V., Kumachova T. K.

K. A. Timiryazev Institute of plant physiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

\*e-mail: voronkov\_as@mail.ru

Всё больше внимания уделяется изучению растений в условиях комбинированного стресса, а не влиянию отдельных стрессовых факторов. Именно в сочетании различных факторов абиотического и биотического стресса проявляется весь спектр устойчивости растений. Реакцию растений на комбинированный стресс можно оценить через функциональные характеристики растений, к которым относятся морфологические признаки, содержание сухой массы, концентрация углерода и азота в тканях и т. д. Известны и биохимические характеристики, которые свидетельствуют о стрессовой реакции. Одним из важнейших показателей адаптации является реакция состава жирных кислот (ЖК) липидов клеточных мембран растений. Липиды играют чрезвычайно важную роль в адаптации к низко- и высокотемпературному стрессу, поддерживая уровень текучести клеточных мембран. Особенности состава ЖК липидов могут определять устойчивость растений к обезвоживанию, солевому стрессу и биотическим факторам среды. Таким образом, особенности состава ЖК липидов при комбинированном стрессе являются маркером, указывающим как на силу стресса, так и на его возможные ведущие факторы.

Одной из наиболее ярких моделей, являющихся квинтэссенцией взаимодействия различных абиотических и биотических воздействий, может служить высотная поясность горных экосистем. Поэтому растения, произрастающие в горах, являются прекрасными модельными системами. В качестве объекта исследования были выбраны дикорастущая *Pyrus caucasica* Fed. и культурная *Pyrus communis* L. формы груши, произрастающие на высотах 300, 700 и 1200 м над уровнем моря в Нальчикском районе (Кабардино-Балкария, Российская Федерация). Плоды груши обладают высокими вкусовыми и технологическими качествами, богаты витаминами, органическими кислотами, микроэлементами и другими ценными питательными веществами. В связи с этим они имеют большое хозяйственное значение.

Среди всех изменений жирнокислотного профиля особого внимания заслуживает присутствие в липидах перикарпия и листьев *P. caucasica* и *P. communis* 18-ЖК с двумя ненасыщенными связями, положение которых не было однозначно идентифицировано по библиотеке NIST. Эти ЖК были обнаружены у *Pyrus*, произрастающих на высотах 700 и 1200 м, но не 300 м. Для установления положения двойной связи в данных ЖК потребовались дополнительные исследования. Известно, что сопряженные метилоктадекадиеноаты поглощают в ультрафиолетовой части спектра, на чем и основано их обнаружение. При этом, максимальное поглощение транс-транс-октадекадиеновых кислот приходится на 231 нм, цис-транс-изомеры поглощают при 233 нм, а цис-цис-октадекадиеноат, имеет максимум поглощения 235 нм. На основании максимума спектра поглощения искомого препарата метиловых эфиров ЖК (МЭЖК) мы предположили наличие сопряженной цис-транс двойной связи. Для дальнейшей проверки концентрации

конъюгированных ЖК были увеличены путем перекристаллизации МЭЖК с мочевиной, а положение двойной связи было установлено с помощью масс-спектрометрии аддуктов Дильса-Альдера. Полученные соединения имели масс-спектры со следующими характеристиками: диагностические ионы  $m/z$  250, 290, 322 (аддукт 4-метил-1,2,4-триазолин-3,5-диона (MTAD) метил *цис*, *транс*-9,11-октадекадиеноата) и диагностические ионы  $m/z$  236, 304, 336 (аддукт 4-метил-1,2,4-триазолин-3,5-диона (MTAD) метил *транс*, *цис*-10,12-октадекадиеноата). Следовательно, было доподлинно подтверждено наличие — *цис*, *транс*-9,11-18:2 (руменовая кислота), и — *транс*, *цис*-10,12-18:2 ЖК.

Важным фактором, влияющим на структурно-функциональные характеристики вегетативных и репродуктивных органов растений в горах, является то, что УФ-индекс увеличивается с высотой. УФ-излучение может приводить к изменению состава ЖК липидов клеточных мембран. Однако на высотах 700 и 1200 м в тканях перикарпия и листьев *Pyrus* появляются конъюгированные 9,11-18:2 и 10,12-18:2 ЖК. Наиболее распространенным природным изомером (до 90 % от общего количества конъюгированных линолевых кислот) является руменовая кислота, которая естественным образом присутствует в молоке, мясе и жире жвачных животных (коров, овец, коз, верблюдов) и составляет <1 % от общего количества ЖК. Следует отметить, что в растительных объектах конъюгированные октадекадиеноаты встречаются крайне редко и в следовых количествах. Известно, что фермент линолеатизомераза преобразует 9,12-18:2 в 10,12-18:2, и трансгенные растения риса были успешно получены с использованием гена, кодирующего этот фермент. Факторы, влияющие на синтез конъюгированных ЖК в растениях, не были изучены, однако есть информация, что конъюгированные октадекадиеноаты могут быть получены путем УФ-фотоизомеризации 9,12-18:2 в соевом масле. Поэтому можно предположить, что появление двух изомеров сопряженных октадекадиеноатов было специфической реакцией *Pyrus*, вызванной условиями комбинированного стресса в горах на высотах более 700 м над уровнем моря.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации — тема № 122042700043-9.*

# **КАТИОННЫЕ ПАВ С КАРБАМАТНЫМ ФРАГМЕНТОМ ДЛЯ МОДИФИКАЦИИ ЛИПИДНЫХ НАНОКОНТЕЙНЕРОВ**

**Гайнанова Г.А.\*<sup>,</sup>, Васильева Л.А., Романова Э.А., Валеева Ф.Г., Кузнецов Д.М.,  
Волошина А.Д., Петров К.А., Захарова Л.Я., Синяшин О.Г.**

Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН,  
г. Казань, Россия

## **CATIONIC SURFACTANTS WITH CARBAMATE FRAGMENT FOR MODIFICATION OF LIPID NANOCONTAINERS**

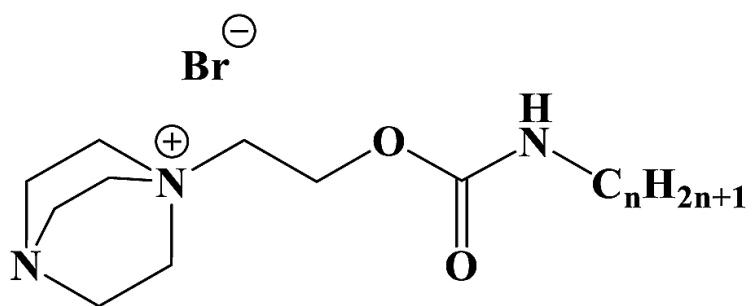
**Gaynanova G.A.\*<sup>,</sup>, Vasileva L.A., Romanova E.A., Valeeva F.G., Kuznetsov D.M.,  
Voloshina A.D., Petrov K.A., Zakharova L. Ya., Sinyashin O. G.**

Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,  
Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia

\*e-mail: ggulnara@bk.ru

Повышение терапевтической эффективности лекарственных препаратов может быть реализовано не только путем создания новых химических соединений с заданным спектром биологической активности, но и посредством конструирования наноконтейнеров для известных фармацевтических субстанций. Среди систем доставки лекарств липосомы занимают лидирующие позиции благодаря своей универсальности, способности инкапсулировать широкий ряд соединений и относительной простоте получения. В свою очередь, твердые липидные наночастицы привлекают внимание исследователей по причине высокой стабильности и большой емкости по отношению к липофильным веществам. Однако, несмотря на очевидные преимущества, липидные наноконтейнеры обладают рядом существенных ограничений, к числу которых относятся неспецифическое распределение в организме и сложность преодоления биологических барьеров. В связи с этим поиск новых подходов к модификации структуры и состава наноконтейнеров является актуальной задачей.

В нашей лаборатории успешно апробирована и активно развивается стратегия нековалентной модификации липосом катионными поверхностно-активными веществами (ПАВ). Благодаря тому, что структуру ПАВ можно сравнительно легко изменять, появляется возможность синтезировать амфифилы с фармакофорными фрагментами. Такие структурные элементы могут вносить существенный вклад в общую биологическую активность системы, обеспечивая не только стабильность, но и целенаправленное взаимодействие с молекулярными мишениями. Данный подход нами активно развивается для лечения болезни Альцгеймера за счет включения в состав одной системы донепезил гидрохлорида,  $\alpha$ -токоферола и ПАВ с карбamatным фрагментом. В рамках настоящей работы такой фармакофорный фрагмент впервые введен в структуру амфи菲尔ных производных 1,4-диазабицикло [2.2.2] октана (DAB-carb-n, рис.). Для всех гомологов определены значения порогов агрегации, рассчитаны термодинамические параметры процессов адсорбции и мицеллообразования, оценены значения степени связывания противоиона с головной группой ПАВ методами тензиометрии и кондуктометрии. Отработана методика модификации твердых липидных наночастиц амфи菲尔ными производными 1,4-диазабицикло [2.2.2] октана с карбamatным фрагментом.



Структурная формула гомологической серии ПАВ на основе 1,4-диазабицикло [2.2.2] октана с карбаматным фрагментом (DAB-carb-n, где  $n = 10, 12, 14, 16$ ).

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-13-00301,  
<https://rscf.ru/project/24-13-00301/>.

# ИЗУЧЕНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНЫХ И АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ АНАЛОГОВ ЭСТРОГЕНОВ IN VITRO И IN VIVO

Галкина О. В.<sup>1\*</sup>, Зорина И. И.<sup>2</sup>, Ещенко Н. Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет,  
кафедра биохимии, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург, Россия

## ANTIRADICAL AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF ESTROGENS ANALOGUES IN VITRO AND IN VIVO

Galkina O.<sup>1</sup>, Zorina I.<sup>1,2</sup>, Eschenko N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State University, Faculty of Biology, Department of Biochemistry, St. Petersburg, Russia

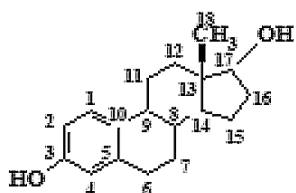
<sup>2</sup> Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Science,  
St. Petersburg, Russia

\*e-mail: o.v.galkina@spbu.ru

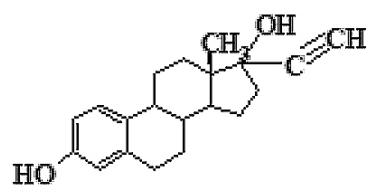
В последнее время широкое распространение получило применение в медицинской практике различных производных и аналогов стероидных гормонов, как обладающих, так и не обладающих гормональной активностью. Серьезные дискуссии возникают в отношении применения женских половых гормонов — эстрогенов и их синтетических производных. Необходимые для роста и развития тканей-мишеней, они в то же время могут способствовать росту опухолей. С другой стороны, эстрогены облегчают протекание климактерического периода, играют большую роль в предотвращении остеопороза, коронарных заболеваний, а также атеросклероза. Последнее зачастую связывают с тем, что эстрогены и их аналоги оказывают позитивный эффект на липидный состав крови. Показано, что данные соединения могут играть определенную роль в защите от окисления различных классов липопротеинов, повреждение которых ассоциируют с атеросклерозом. Наряду с хорошо известной антиоксидантной активностью эстрогенов и их аналогов в отношении широкого спектра субстратов, установленное наличие гипохолестеринемического эффекта может стать одной из стратегий профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Целью данной работы было изучение *in vitro* и *in vivo* возможной антирадикальной/антиоксидантной активности (APA/AOA) 6-окса аналога эстрогенов, синтезированного на химическом факультете СПбГУ: 3-гидрокси-7 $\alpha$ -метил-6-окса-8 $\alpha$ -эстра-1,3,5 (10)-триен-17-он (соединение 3, рис.). В качестве клинически апробированного препарата, с которым сравнивали биологические эффекты данного аналога, был использован 17 $\alpha$ -этинилэстрадиол (EE, Sigma, рис.). В экспериментах *in vitro* контрольным соединением служил классический антиоксидант — ионол (2,6-дигидрогидро-4-метил-4H-1,2-диоксолено-2,6-диол). Эксперименты *in vivo* были выполнены на крысах-самцах линии Wistar массой 150–200 г. Эксперименты проводили с соблюдением правил по гуманному обращению с животными. Соединение 3 и EE вводили крысам в течение 5 дней *per os* в дозе 1,5 мг/кг массы тела. Соединения растворялись в 5% ДМСО. Контрольные животные получали 5% ДМСО.

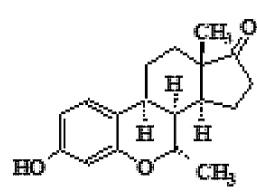
Для изучения АOA исследуемых препаратов на процессы ПОЛ проводилось определение продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКАП), диеновых и триеновых конъюгатов (ДК, ТК), а также оснований Шиффа (ОШ) в гомогенатах коры



эстрadiол



этинодиол



соединение 3

Структурные формулы природных и синтетических эстрогенов

больших полушарий мозга и печени. Содержание ДК, ТК и ОШ определяли в липидном экстракте, полученном методом Фолча. Определение триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови проводилось с использование стандартных коммерческих наборов фирмы «Ольвекс», а 8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозина (8OHdG) — иммуноферментным методом (тест-система DNA Damage). Оценку APA *in vitro* проводили по снижению оптической плотности раствора DPPH в хлороформе после добавления исследуемого вещества и сравнивали с APA ионола, которую принимали за 100 %. Способность перехватывать супероксидный радикал ( $O_2^-$ ) оценивали в системе с нитросиним тетразолием (НСТ) *in vitro*, где генерация  $O_2^-$  осуществлялась в реакции аэробного взаимодействия феназинметасульфата и НАДН (при pH=10,2 и  $t^0=20-25\text{ }^\circ\text{C}$ ).

Показано, что соединение 3 при введении *per os* оказывает умеренную АОА, которая в мозге выражается в небольшом снижении первичных и вторичных продуктов ПОЛ (ДК и ТБКАП соответственно), а в печени — конечных (основания Шиффа) как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с группой получавшей ЕЕ. Снижение продуктов ПОЛ под действием исследованного аналога возможно связано со способностью данного соединения перехватывать  $O_2^-$ , показанной нами *in vitro*. Кроме того, соединение 3 также может выступать в качестве структурного антиоксиданта, стабилизируя жирнокислотные ацилы фосфолипидов, тем самым препятствуя их окислению. Тем не менее, в печени животных, получавших данное соединение, мы обнаружили значительное увеличение количества ТБКАП.

Исследование липидного профиля сыворотки крови крыс при введении соединения 3 также показало снижение содержания холестерина ЛПВП, однако, при этом увеличивалось содержание триглицеридов. Введение этинилэстрадиола приводило к снижению всех исследованных показателей липидного профиля. Однако оба эти соединения не влияли на содержание 8OHdG — основного показателя окислительной модификации ДНК.

Таким образом, в ходе исследования антирадикальных и антиоксидантных свойств 6-оксаналога эстрогенов нами показано присутствие APA *in vitro* (способность перехватывать  $O_2^-$ ), но в ходе их изучения *in vivo* АОА проявлялась только в головном мозге. Полученные результаты еще раз подчеркивают важность и необходимость всестороннего изучения свойств антиоксидантов, а также сложность процессов, протекающих в организме животного.

# **НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭЛЕКТРОПОРАЦИЮ БИСЛОЙНЫХ ЛИПИДНЫХ МЕМБРАН**

**Гифер П. К.<sup>1,2\*</sup>, Акимов С. А.<sup>1</sup>, Кондрашов О. В.<sup>1</sup>, Батищев О. В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский физико-технический институт, г. Долгопрудный, Россия

## **A NEW PERSPECTIVE ON THE ELECTROPORATION OF BILAYER LIPID MEMBRANES**

**Gifer P.K.<sup>1,2\*</sup>, Akimov S.A.<sup>1</sup>, Kondrashov O.V.<sup>1</sup>, Batishchev O.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences,  
Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

\* e-mail: gifer.pk@phystech.edu

Мембрана клеток является барьером между клеткой и внеклеточной средой, в основе которого лежит липидный бислой. Она выполняет ключевую роль во многих клеточных процессах, обеспечивая избирательную проницаемость, структурную целостность и клеточную сигнализацию. Нарушение целостности этого барьера вследствие, например, образования дефектов (пор), может привести к гибели клетки.

Существует множество способов разрушения клеточных мембран, однако стратегий, направленных на укрепление мембран и минимизацию их патологических разрушений, известно мало. Повышение стабильности мембран важно для создания различных биосенсоров и тест-систем. Для решения этих задач необходимо установить общие физико-химические механизмы формирования пор в липидном матриксе клеточных мембран.

В данной работе был исследован процесс электропорации бислойных липидных мембран различного состава. Было установлено, что зависимости среднего времени жизни мембран от приложенного электрического напряжения для некоторых липидных составов демонстрируют кусочно-гладкую зависимость, что противоречит положениям классической теории электропорации. В то же время это наблюдение согласуется с современными теоретическими моделями процесса формирования пор, которые учитывают особенности структуры бислоя, его упругие свойства, а также влияние латерального натяжения и внешнего электрического поля на энергию порообразования. Экспериментальные данные указывают на справедливость гипотезы о наличии как минимум двух энергетических барьеров на траектории формирования поры, что обуславливает необходимость модификации классической теории электропорации с учетом выявленных взаимосвязей процесса электропорации со структурой молекул липидов.

# **ОБНАРУЖЕНИЕ 16-ВЕТВИ ЛИПОКСИГЕНАЗНОГО ПУТИ В РАСТЕНИЯХ ОГУРЦА И ЛЬНА**

**Горина С.С.\*, Ланцова Н.В., Ильина Т.М., Топоркова Я.Ю., Гречкин А.Н.**

Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань, Россия

## **DISCOVERY OF 16-BRANCH LIPOXYGENASE PATHWAY IN CUCUMBER AND FLAX PLANTS**

**Gorina S.S.\*, Lantsova N.V., Iljina T.M., Toporkova Y.Y., Grechkin A.N.**

Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, FRC Kazan Scientific Center of RAS, Kazan, Russia

\* e-mail: gsvetlana87@gmail.com

Окислительный метаболизм полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) дает начало обширной и разнообразной группе биологически значимых метаболитов — оксилипинов. Эти соединения присутствуют во всех аэробных организмах от бактерий до человека. В растительных организмах оксилипины принимают участие в регуляции роста, клеточной дифференцировке, морфогенезе, органогенезе, формировании устойчивости растений к неблагоприятным факторам, а также обуславливают ценные органолептические свойства. Одним из ключевых путей биосинтеза оксилипинов в растительных организмах является липоксигеназный каскад, первая стадия которого инициируется липоксигеназами, катализирующими регио- и стереоспецифическое окисление линолевой и альфа-линоленовой кислот в соответствующие 9- и 13-гидроперекиси, что приводит к разделению каскада на 9- и 13-ветви. Дальнейшее преобразование гидроперекисей, происходящее при участии цитохромов P450 семейства CYP74 (алленоксидсинтаз (АОС), гидропероксидлиаз (ГПЛ), дивинилэфирсингтаз (ДЭС) и эпоксиалкогольсингтаз (ЭАС)), приводит к образованию дивиниловых эфиров, летучих альдегидов, гидроперокси-, гидрокси-, оксо- и эпокси-производных жирных кислот, жасмонатов и др. Одни из наиболее изученных оксилипинов — жасмонаты — принадлежат к продуктам 13АОС-ветви ЛОГ каскада.

Недавно нами была обнаружена и описана беспрецедентная 16 (*S*) -специфичная липоксигеназа CsLOX3 огурца, основным продуктом которой является 16 (*S*) -гидроперекись альфа-линоленовой кислоты (16-ГПОТ). В настоящей работе мы впервые сообщаем о выявлении продуктов дальнейшего превращения 16-ГПОТ при участии ферментов семейства CYP74 — АОС и ГПЛ — в тканях огурца и льна. Были обнаружены 15-гидрокси-9,12-пентадекадиеновая кислота (продукт 16-ГПЛ активности) и 15,16-дигидрокси-9,12-октадекадиеновая кислота (продукт 16-АОС активности), а также их производные, которые могут играть важную роль в различных физиологических процессах. Для подтверждения возможности превращения 16-ГПОТ при участии ферментов CYP74 рекомбинантные алленоксидсингтазы и гидропероксидлиазы огурца и льна инкубировали с 16-ГПОТ, и анализировали синтезируемые продукты. При участии АОС 16-ГПОТ превращается через окись аллена в альфа-кетол 15-оксо-16-гидрокси-9,12-октадекадиеновую кислоту. При участии ГПЛ из 16-ГПОТ образуется (9Z,12Z)-15-оксо-9,12-пентадекадиеновая кислота и комплементарный летучий С3 фрагмент — пропионовый альдегид. Все продукты были детально охарактеризованы с помощью ВЭЖХ, ГХ-МС и ЯМР. Полученные данные расширяют наши знания о растительном липоксигеназном каскаде.

*Получение и характеристику рекомбинантных ферментов CYP74 проводили при финансовой поддержке государственного задания Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук». Изучение 16-специфичной липоксигеназы CsLOX3 и продуктов 16-липоксигеназной ветви проводили при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-14-00418).*

# БИОГИБРИДНЫЕ НАНОКОМПЛЕКСЫ НА ОСНОВЕ БИОМИМЕТИЧЕСКИХ МЕМБРАН ИЗ СОЕВОГО ЛЕЦИТИНА, НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА И ХИТОЗАНА С ПРОТИВОМИКРОБНОЙ И ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Горшкова Ю. Е.<sup>1, 2\*</sup>

<sup>1</sup> Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, Россия

<sup>2</sup> Институт физики, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

## BIOHYBRID NANOCOMPLEXES BASED ON BIOMIMETIC MEMBRANES FROM SOY LECITHIN, SILVER NANOPARTICLES AND CHITOSAN WITH ANTIMICROBIAL AND ANTI-CANCER ACTIVITIES

Gorshkova Yu. E.<sup>1, 2\*</sup>

<sup>1</sup> Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Russia

<sup>2</sup> Institute of Physics, Kazan Federal University, Kazan, Russia

\*e-mail: yulia.gorshkova@jinr.ru

Разработаны новые биогибридные нанокомплексы (рис. 1) для адресной доставки лекарств, действие которых нацелено на борьбу с устойчивыми микроорганизмами или имеющими высокий потенциал в борьбе с раковыми опухолями, на основе природных компонент: лигнозом соевого лецитина, хитозана и наночастиц (НЧ) серебра/хлорида серебра. Для уменьшения токсичности наночастиц в работе был применен «зеленый» синтез НЧ — получение НЧ из экстрактов растений (корневища куркумы или листьев винограда и мяты).

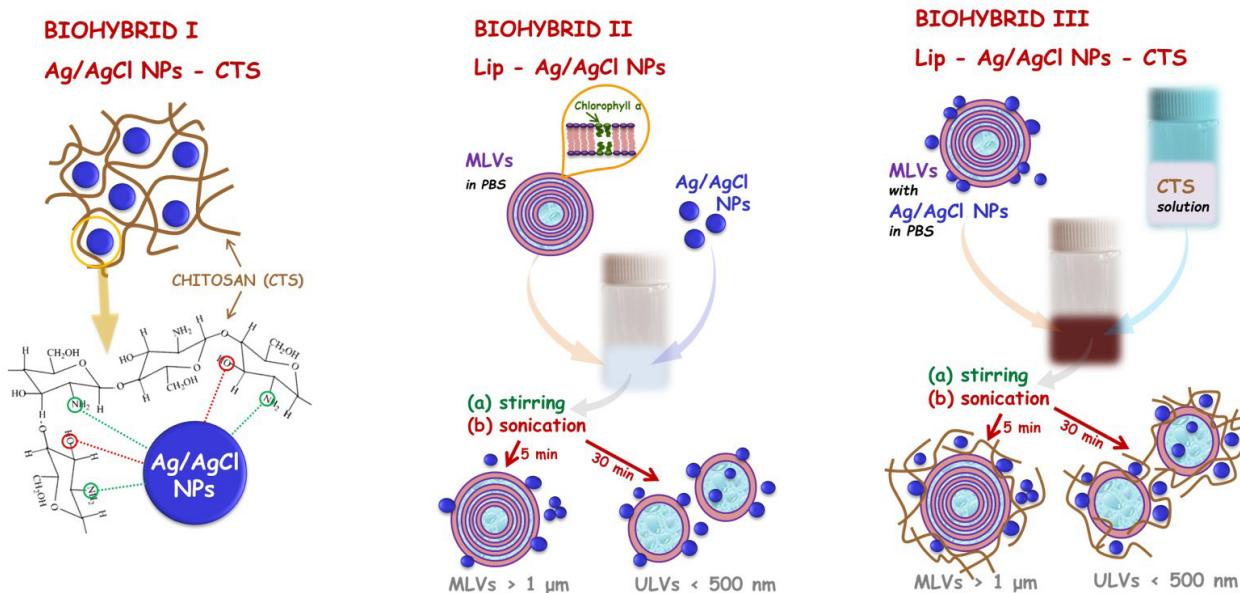


Рис. 1. Биогибридные нанокомплексы

Морфологические (атомно-силовая микроскопия, сканирующая электронная микроскопия) и структурные (малоугловое нейтронное и рентгеновское рассеяние) методы (рис. 2а) анализа подтвердили наноразмерный масштаб компонентов полученных биокомпозитов. Присутствие гибридных Ag/AgCl НЧ было определено методами рентгеновской дифракции

и энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии. С помощью оптической и ИК-Фурье спектроскопии (рис. 2б), измерения дзета-потенциала было подтверждено образование стабильных биогибридных нанокомплексов. В результате комплементарных исследований была предложена модель формирования биокомплексов и определены наиболее устойчивые системы, что позволило существенно сократить время проведения *in vitro* тестов для выявления потенциала разработанных материалов в различных областях медицины.

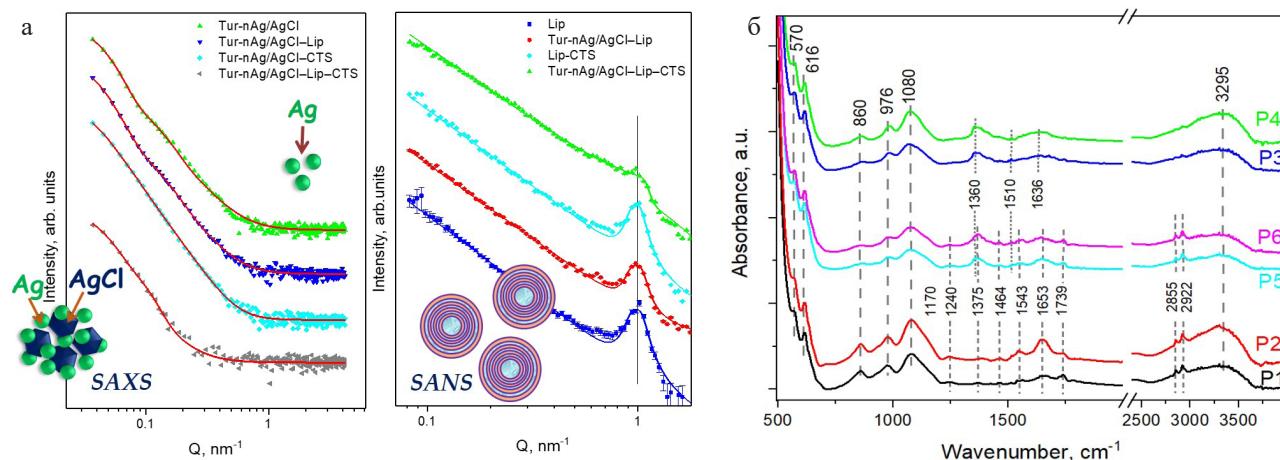


Рис. 2. а — кривые малоуглового рассеяния, б — ИК-спектры для систем Р1 — липосомы, Р2 — липосомы/хитозан, Р3 — Ag/AgCl НЧ, Р4 — НЧ/хитозан, Р5 — НЧ/липосомы, Р6 — НЧ/липосомы/хитозан

Созданные наногибриды продемонстрировали высокую антимикробную активность в отношении различных бактерий, как Gram (+) bacteria (*Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*), так и Gram (-) bacteria (*Escherichia coli*) (рис. 3а). Разработанные биогибридные наносистемы показали высокую антипролиферационную активность (при отсутствие гемолитической активности) для раковых клеток НТ-29 и HepG2, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных адъювантов при лечении рака печени и рака прямой кишки (рис. 3б).

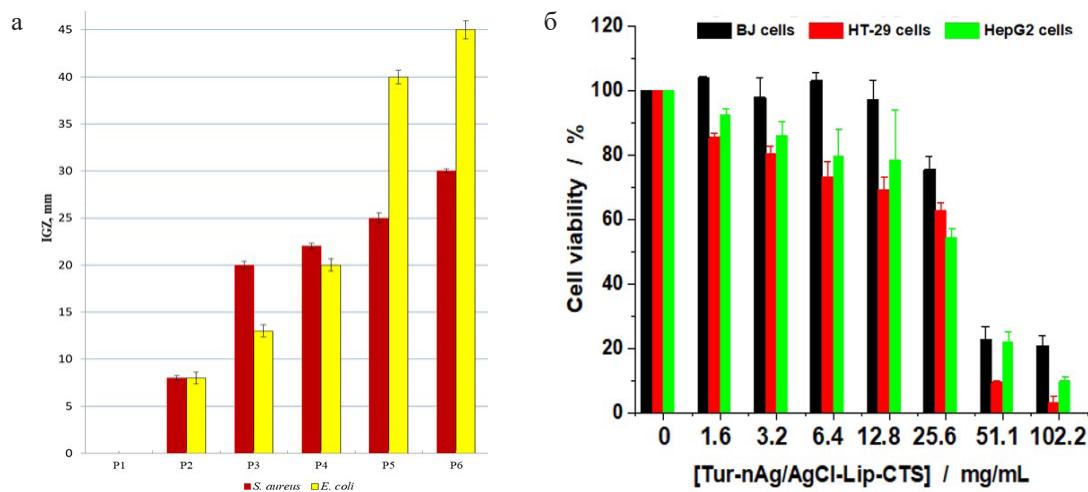


Рис. 3. а — зоны ингибирования роста *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, обработанных системами Р1 — липосомы, Р2 — липосомы/хитозан, Р3 — Ag/AgCl НЧ, Р4 — НЧ/хитозан, Р5 — НЧ/липосомы, Р6 — НЧ/липосомы/хитозан; б — выживаемость клеток: НТ-29 — клетки колоректальной аденокарциномы человека, HepG2 — клетки карциномы печени человека, линия клеток фибробластов BJ человека — здоровая клеточная линия

# **ТЕБУКОНАЗОЛ И АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЛИПИДОВ И ПРОНИЦАЕМОСТИ МЕМБРАН В ЛИСТЬЯХ ОЗИМОЙ И ЯРОВОЙ ПШЕНИЦЫ ПРИ ВОДНОМ ДЕФИЦИТЕ И ЗАСОЛЕНИИ**

**Грабельных О. И.<sup>1,2\*</sup>, Любушкина И. В.<sup>1</sup>, Кириченко К. А.<sup>1</sup>, Корсукова А. В.<sup>1</sup>,  
Рудковская У. А.<sup>2</sup>, Бережная Е. В.<sup>1</sup>, Полякова Е. А.<sup>1</sup>, Забанова Н. С.<sup>1,2</sup>,  
Степанов А. В.<sup>1,2</sup>, Побежимова Т. П.<sup>1</sup>, Дорофеев Н. В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Сибирский институт физиологии и биохимии растений Сибирского отделения РАН,  
г. Иркутск, Россия

<sup>2</sup> Иркутский государственный университет, г. Иркутск, Россия

## **TEBUCONAZOLE AND ADAPTIVE CHANGES IN THE FATTY ACID COMPOSITION OF LIPIDS AND MEMBRANE PERMEABILITY IN WINTER AND SPRING WHEAT LEAVES UNDER WATER DEFICIENCY AND SALINITY**

**Grabel'nykh O. I.<sup>1,2\*</sup>, Lyubushkina I. V.<sup>1</sup>, Kirichenko K.A.<sup>1</sup>, Korsukova A. V.<sup>1</sup>,  
Rudkovskaya U.A.<sup>2</sup>, Berezhnaya E. V.<sup>1</sup>, Polyakova E.A.<sup>1</sup>, Zabanova N. S.<sup>1,2</sup>,  
Stepanov A. V.<sup>1,2</sup>, Pobezhimova T. P.<sup>1</sup>, Dorofeev N. V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry, Siberian Branch  
of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup> Irkutsk State University, Irkutsk, Russia

\*e-mail: grolga@sifibr.irk.ru

Водный дефицит и засоление представляют серьезную проблему для современного растениеводства, ухудшая рост и развитие растений, снижая их урожайность. Засоление не только нарушает водный баланс, но и оказывает токсический эффект на клетки, вызывая повреждение мембран и увеличение их проницаемости. Актуальным представляется поиск путей повышения устойчивости растений к этим стрессорам. Широко используемые в сельском хозяйстве для проправливания семян фунгициды класса триазолов помимо основного фунгицидного действия оказывают различные физиологические эффекты на растения, в том числе способны повышать устойчивость растений к неблагоприятным факторам среды. Нами показано, что один из представителей триазолов — тебуконазол влияет на клеточные мембранные, увеличивая содержание полиненасыщенных жирных кислот, и эффективно повышает холодо- и морозоустойчивость злаков. При водном дефиците и засолении влияние триазолов на содержание жирных кислот в тканях мало исследовано. В связи с этим в настоящей работе изучали жирнокислотный состав листьев озимой и яровой пшеницы, выращенных из семян, обработанных тебуконазолом, при водном дефиците и натриево-хлоридном засолении. Также оценивали содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и проницаемость мембран по выходу электролитов.

Использовали растения озимой пшеницы сорта «Иркутская» и яровой пшеницы сорта «Новосибирская 29», выращенные на  $\frac{1}{2}$  растворе Кнопа из семян, необработанных и обработанных суспензией тебуконазола (2 мг/50 г семян). Для создания водного дефицита 5-ти суточные проростки помещали на раствор 20%-ого полиэтиленгликоля (ПЭГ6000), а для создания условий натриево-хлоридного засоления — на раствор 200 мМ NaCl. Через 48 ч срезали листья для определения выхода электролитов, содержания продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП) и анализа жирных кислот.

Выход электролитов из тканей служит для оценки ответной реакции растительного организма на действие стрессора, в его основе лежит нарушение целостности клеточных мембран и ионного гомеостаза. ПЭГ индуцировал выход электролитов из тканей листа, при этом в листьях растений озимой пшеницы, выращенных из семян, обработанных тебуконазолом, выход электролитов возрастил, в то время как в листьях яровой пшеницы из обработанных тебуконазолом семян, наоборот, снижался. Действие NaCl, также как и ПЭГ, приводило к выходу электролитов из тканей листа, и было сильнее выражено в листьях яровой пшеницы, особенно выращенной из семян, обработанных тебуконазолом. Выявленные изменения указывают на различные эффекты в действии тебуконазола на проницаемость мембран озимой и яровой пшеницы при водном дефиците и засолении.

Жирнокислотный анализ показал, что изменения проницаемости мембран в листьях пшеницы при водном дефиците и засолении под действием тебуконазола обусловлены изменением содержания насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, в том числе в результате активации ПОЛ. Если представить данные в весовых процентах от общего их содержания в образце, то обнаруживается, что наиболее существенные изменения связаны с изменением содержания полиненасыщенной  $\alpha$ -линоленовой кислоты (C18:3 $\omega$ 3, ЛНК). ПЭГ-вызванный водный дефицит и натриево-хлоридное засоление оказывали различное влияние на содержание жирных кислот в листьях озимой и яровой пшеницы, ПЭГ усиливал десатурацию основных жирных кислот у озимой пшеницы, о чем свидетельствовало увеличение содержания ЛНК, но ингибировал процессы десатурации у яровой пшеницы. NaCl также ингибировал процессы десатурации у яровой пшеницы, снижая содержание ЛНК, но не влиял на содержание жирных кислот у озимой пшеницы (степень ненасыщенности жирных кислот оставалась на уровне контроля). Обработка семян пшеницы тебуконазолом приводила к значимому увеличению содержания ЛНК в листьях озимой пшеницы в контрольных условиях и при действии ПЭГ и NaCl и позволяла поддерживать степень ненасыщенности жирных кислот на уровне контроля при действии ПЭГ и NaCl у яровой пшеницы.

Анализ содержания ТБК-РП выявил, что у яровой пшеницы снижение содержания полиненасыщенных жирных кислот (ЛНК) при действии ПЭГ и NaCl было вызвано снижением активности десатураз и активацией процессов ПОЛ, при этом тебуконазол не предотвращал активацию ПОЛ при водном дефиците и засолении.

Таким образом, выявлены различия в проницаемости мембран и содержании жирных кислот в тканях листьев озимой и яровой пшеницы в условиях ПЭГ-вызванного водного дефицита и натриево-хлоридного засоления, связанные с различной устойчивостью озимой и яровой форм пшеницы к данным стрессорам и их различной чувствительностью к тебуконазолу.

*Исследование проведено с использованием коллекций ЦКП «Биоресурсный центр» СИФИБР СО РАН и оборудования ЦКП «Бионалитика» СИФИБР СО РАН (г. Иркутск, Российская Федерация).*

# **КАТИОННЫЕ ЛИПИДЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И НЕ ТОЛЬКО...**

**Грецкая Н. М.**

ФГБУН ГНЦ Институт биоорганической химии  
им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

## **CATIONIC LIPIDS FOR TARGETED DELIVERY OF NUCLEIC ACIDS AND MORE...**

**Gretskaya N. M.**

Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, Moscow, Russia

e-mail: natalia.gretskaya@gmail.com

Катионные липиды, содержащие в своей структуре четвертичную аммониевую группу, хорошо зарекомендовали себя при использовании в составе липидных наночастиц (LNP) для доставки нуклеиновых кислот. Положительно заряженные LNP благодаря включению в их состав катионных липидов позволяют адсорбировать отрицательно заряженную мРНК на поверхности частицы. Этот подход к созданию транспортных форм нуклеиновых кислот является альтернативным по отношению к преобладающей парадигме инкапсуляции РНК внутри липидных наночастиц. При получении LNP использовали катионный липоид DOTAP (1,2-диолеоилокси-3-[ trimетиламмоний ]-пропан), стандартно используемый для получения катионных липосом, природный липид олеоилхолин (Ol-Ch) и новый синтетический аналог DOTAP, содержащий холиновую группу на некотором расстоянии от липофильного диолеоилглицеринового остатка — иодид холинового эфира 4-(((1,3-бис (олеоилокси) пропан-2-ил) окси) карбонил) амино) бутановой кислоты. Мы показали, что LNP, содержащие указанные катионные липиды, защищают адсорбированную на поверхности мРНК от деградации РНКазой. Все полученные катионные LNP успешно доставляли репортерную мРНК, кодирующую экстрацеллюлярную люциферазу Nanoluc в опухолевые клетки крысины глиобластомы С6, человеческого рака молочной железы MDA-MB-231 и человеческого рака прямой кишки SW 620. Эффективность трансфекции зависела от типа клеток и катионного липида. Так частицы с Ol-Ch оказались менее эффективны в трансфекции чем DOTAP-LNP. LNP с синтетическим катионным липидом — диолеильным аналогом DOTAP также содействовал трансфекции. Установлено, что противоион катионного липида и оптимальное соотношение мРНК и катионного липида важны для успешной трансфекции.

Несмотря на то, что катионные липиды достаточно давно используют для трансфекции и являются аналогами ацетилхолина, их способность взаимодействовать с ацетилхолиновыми рецепторами была не описана. Нами изучено взаимодействие DOTAP, его диолеильного аналога (DOGG-Ch\*I) и холинового эфира олеиновой кислоты с ацетилхолиновыми рецепторами обоих типов: мышечным и нейрональным  $\alpha$ 7 нАХР. Установлено, что все изученные катионные липиды, включая DOTAP, в зависимости от структуры в различной степени проявили способность ингибировать нейрональный нАХР.

Аналог олеоилхолина, в котором липофильная часть также содержала два остатка олеиновой кислоты в составе 1,2-диацилглицерина, а холиновая групп была отделена от липофильной части линкером на основе гамма-аминомасляной кислоты (DOGG-Ch\*I) по данным

радиолигандного анализа и функционального ответа в экспериментах кальциевого имиджинга также проявлял сродство к  $\alpha 7$  нАХР, но заметно уступал по активности олеоилхолину. DOGG-Ch\*I и DOTAP\*Mes, в отличие от олеоилхолина, усиливающего пролиферацию клеток нейробластомы SH-SY5Y, оказывали выраженное цитотоксическое действие на эти клетки, однако не благодаря взаимодействию с нАХР, т. к. специфические лиганды нАХР не блокировали этот эффект.

Таким образом, холиновая группа в составе всех исследуемых ацилхолинов придает им свойства ингибиторов нАХР, а усложнение структуры липофильной части молекулы введением дополнительного остатка олеиновой кислоты снижает ингибирующую активность, но усиливает их цитотоксическое действие по независимому от нАХР механизму. Таким образом, способность катионных липидов модулировать активность рецепторов ацетилхолиновой системы следует учитывать при создании лекарственных препаратов на основе LNP.

*Автор выражает благодарность Акимову М.Г., Безуглому В.В., Шелухиной И.В., Кащеверову И.Е.*

# МЕТИЛЖАСМОНАТ-ИНДУЦИРОВАННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В КОРНЯХ ГОРОХА

Егорова А. М.

Казанский институт биохимии и биофизики — структурное подразделение  
Федерального исследовательского центра Казанский научный центр РАН, г. Казань, Россия

## METHYL JASMONATE-INDUCED ALTERATION OF GENE EXPRESSION IN PEA ROOTS

Egorova A. M.

Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, FRC Kazan Scientific Center,  
Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia

e-mail: egorova@kibb.knc.ru

Жасмоновая кислота и ее производные участвуют в защитных реакциях растений и является ключевым фактором индукции иммунитета растений против некротрофных патогенов и некоторых растительноядных насекомых. При инфицировании, действии элиситоров или повреждении тканей растений в них происходит быстрое накопление жасмоновой кислоты и ее производных, что вызывает «включение» жасмонатзависимого сигнального пути, изменение экспрессии генов, синтеза ряда белков, принимающих участие в защитных реакциях растений. Сигнальными функциями обладает и производное жасмоновой кислоты метилжасмонат (МeЖК), который может транспортироваться по растению, вызывая системный иммунитет.

В последние годы все большее внимание уделяется процессам, происходящим в ризосфере, от которых зависит урожай сельскохозяйственных растений. Корни растений находятся в постоянном контакте с обитателями ризосферы, среди которых наряду с нейтральными к растениям микроорганизмами и симбионтами, содержится большое количество фитопатогенов. Кроме того, отмечается скучная информация о взаимоотношениях населения ризосферы с корнями, с выделяемыми ими соединениями, в том числе с антипатогенными.

В работе был проведен транскриптомный анализ влияния МeЖК на экспрессию генов в корнях гороха для выявления особенностей их взаимодействия с обитателями ризосферы при участии жасмонатов. Для анализа использовали 8-ми дневные проростки гороха сорта Тан, которые обрабатывали МeЖК в концентрации 20 мкМ в течение 72 ч.

Ранее, протеомный анализ влияния МeЖК на белковый спектр корней гороха показал, что через 72 ч происходит повышение содержания нескольких изоформ ингибиторов протеиназ, ингибитора трипсина типа Куница, дефенсина, нескольких изоформ липоксигеназ. Наиболее значительно повышалось содержание изоформ ингибиторов протеиназ типа Куница, их содержание повышалось в 4–9 раз при действии МeЖК.

Транскриптомный анализ показал, что через 24 ч изменяется экспрессия более трех тысяч генов, почти половина из которых активировалась. Через 72 ч число генов, экспрессия которых изменилась, составляла порядка пяти тысяч, из которых экспрессия более двух тысяч генов повышалась. Анализ дифференциально экспрессирующихся генов показал, что значительно повышается экспрессия генов ингибиторов протеиназ, что согласуется с данными протеомного анализа. В корнях гороха экспрессируется шесть изоформ ингибиторов протеиназ, кодируемых генами *Psat1g116360*, *Psat0s2953g0040*, *Psat1g112520*, *Psat0s29530g0080*, *Psat0s2953g0080* и *Psat1g112600*. Экспрессия пяти

из них — *Psat1g116360*, *Psat0s2953g0040*, *Psat1g112520* и *Psat0s29530g0080* повышалась через 24 ч и 72 ч действия МeЖК. Ингибиторы протеиназ являются защитными белками, проявляющими антибактериальную и антигрибовую активности. К антипатогенным белкам, индуцируемым МeЖК относится хитиназа, аннотированная как гевеамин А (*Psat1g131280*), способная расщеплять хитин клеточных стенок хитин-содержащих микроорганизмов. Значительно активируется экспрессия генов лектинов, которые конститутивно не экспрессируются корнях гороха (*Psat6g175480 Psat0s10261g0040 Psat6g175600 Psat6g176080*, *Psat6g175400*). Лектины так же могут быть отнесены к защитным белкам.

При действии МeЖК происходила активация экспрессии генов липаз (*Psat1g187440*, *Psat7g118440*, *Psat2g167560*), катализирующих гидролиз триацилглицеринов. МeЖК вызывал повышение экспрессии ряда генов липоксигеназного каскада. Активировалась экспрессия 9S — липоксигеназ, кодируемых генами *Psat2g149200*, *Psat1g107440*, *Psat4g185080*, *Psat4g184440*, *Psat4g184760*, *Psat0s1212g0080*, *Psat0s1211g0080*, *Psat0s1212g0160* и 13S-липоксигеназ, кодируемых генами *Psat3g069000* и *Psat7g213600*. Наиболее значительно конститутивно в корнях гороха экспрессируются 9S -липоксигеназы, тогда как конститутивная экспрессия 13S — липоксигеназ низкая. МeЖК вызывал значительную активацию экспрессии как 9S- так и 13S-липоксигеназ. Кроме того, активировалась экспрессия других участников липоксигеназного каскада — алленоксид-синтазы (*Psat6g097160*) алленоксид-циклазы (*Psat3g190560*) участвующих в синтезе ЖК, генов передачи ЖК сигнала (*Psat0s766g0040*, *Psat2g175680*). Активировалась экспрессия целого ряда ферментов фенилпропаноидного метаболизма, включая цитохромы CYP P450 (*Psat2g169200 Psat4g098120*).

Таким образом, МeЖК в корнях гороха вызывал повышение экспрессии генов антипатогенных белков, включая ингибиторы протеиназ, хитиназу и лектины. Кроме того, активировались липоксигеназный каскад и фенилпропаноидный путь, в результате функционирования которых могут образовываться небелковые антипатогенные соединения — оксилипиды и фенольные соединения.

*Работа выполнена за счет гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан» (Соглашение № 63/2024-ПД от 16.12.2024).*

**ИЗМЕНЕНИЕ ПРОФИЛЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ВИДОВ СТРУКТУРНЫХ  
И ЗАПАСНЫХ ЛИПИДОВ ПРИ ЛИЧИНОЧНОМ РАЗВИТИИ КАМЧАТСКОГО  
КРАБА (*PARALITHODES CAMTSCHATICUS*) И ЯПОНСКОГО МОХНАТОРУКОГО  
КРАБА (*ERIOCHEIR JAPONICA*)**

**Ермоленко Е. В.\*, Сикорская Т. В., Григорчук В. П., Геворгян Т. А., Масленников С. И.**

Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского  
Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия

**CHANGES IN THE PROFILE OF MOLECULAR SPECIES OF STRUCTURAL  
AND STORAGE LIPIDS DURING LARVAL DEVELOPMENT OF RED KING CRAB  
(*PARALITHODES CAMTSCHATICUS*) AND JAPANESE MITTEN CRAB  
(*ERIOCHEIR JAPONICA*)**

**Ermolenko E.V.\*, Sikorskaya T.V., Grigorchuk V.P., Gevorgyan T.A., Maslennikov S.I.**

A. V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch  
of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

\*e-mail: ecrire\_711@mail.ru

Камчатский краб *Paralithodes camtschaticus* и японский мохнаторукий краб *Eriocher japonica* являются ценными промысловыми видами и объектами марикультуры. Съедобные части этих крабов имеют высокую пищевую ценность. Мясо краба содержит незаменимые аминокислоты, минералы и витамины. Крабы являются богатым источником n-3 и n-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), которые играют важную роль в питании человека и участвуют в регуляции воспалительных процессов.

Липиды являются основным источником энергии для развития десятиногих ракообразных. Запасные липиды, в основном триацилглицерины (ТГ), формируют энергетический резерв, который расходуется в первую очередь при развитии крабов. Глициерофосфолипиды (ФЛ), являясь ключевыми компонентами клеточных мембран, участвуют в различных биологических процессах, включая стабилизацию мембранных белков и их фолдинг. Они также выступают в роли кофакторов ферментативных реакций и предшественников биологически активных медиаторов (эйкозаноидов, диацилглицеринов и инозитолфосфатов). Чтобы расширить знания о биохимии ракообразных, мы исследовали динамику профилей молекулярных видов запасных липидов (ТГ) и структурных липидов (ФЛ) в процессе развития двух различных представителей ракообразных, *P. camtschaticus* и *E. japonica*, используя комбинацию сверхкритической флюидной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим и светорассеивающим детекторами.

Самок камчатского краба и японского мохнаторукого крабов отлавливали соответственно в декабре и в мае в заливе Восток (залив Петра Великого, Японское море). Личинок краба собирали сачком во время выклева и переносили в терmostатированные резервуары объемом 370 л. Кормление личинок проводили дважды в день коловратками и науплиями *Artemia salina* с добавлением микроводорослей. Молодь получала измельченных мидий. Для анализа липидов отбирали различные стадии развития: икру (непосредственно перед выклевом), личинок (зоэа I–IV для *P. camtschaticus*, зоэа I–V для *E. japonica*), постличиночную стадию (глаукотое для *P. camtschaticus*, мегалопа для *E. japonica*) и осевшую молодь второй стадии. Пробы

личинок отбирали не ранее чем через 4 часа после кормления в дневное время. Образцы (около 200 мг) промывали фильтрованной морской водой и затем проводили экстракцию липидов.

Впервые определена динамика состава и содержания молекулярных видов запасных липидов (ТГ) и основных структурных фосфолипидов (фосфатидилэтаноламины (ФЭ), фосфатидилхолины (ФХ), фосфатидилсерины (ФС) и фосфатидилинозитолы (ФИ)) в процессе развития камчатского и мохнаторукого крабов. В липидах икры *P. camtschaticus* преобладали молекулярные виды ТГ с жирными кислотами (ЖК) 20:5, 18:1, 16:1 и 16:0. В липидах икры *E. japonica* основными молекулярными видами ТГ были 16:1/16:0/18:1, 18:1/18:1/16:1, 18:1/18:1/16:0 и 20:5/16:0/18:1. Для камчатского краба ТГ не были обнаружены на стадиях зоэа II–III, в липидах личинок мохнаторукого краба отсутствовали ТГ на стадиях зоэа II–IV. Появление ТГ на более поздних стадиях личиночного развития сопровождалось значительными изменениями в составе ТГ. У личинок *P. camtschaticus* на стадии зоэа IV преобладали молекулярные виды ТГ, содержащие жирные кислоты 18:3, 18:1, 16:1 и 16:0. У личинок *E. japonica* на стадии зоэа V основными молекулярными видами ТГ были 16:1/16:1/18:1, 16:1/18:0/16:1, 20:5/18:1/18:3, 18:1/18:3/18:3 и 16:0/16:0/18:1.

Состав молекулярных видов фосфолипидов исследуемых крабов был похожим. Основными молекулярными видами ФЭ, ФХ, ФС и ФИ были 18:0/20:5 и 18:1/20:5. Динамика ФЛ с основными ПНЖК (20:5, 22:6 и 20:4) в ходе личиночного развития имела видоспецифичные особенности. В липидах личинок *P. camtschaticus* на поздних стадиях развития (зоэа III, зоэа IV и глаукотое) наблюдалось значительное снижение содержания ФХ, содержащих 20:5 ЖК. При этом динамика аналогичных молекулярных видов фосфолипидов у *E. japonica* была более стабильной. Значительные изменения были показаны для фосфолипидов, содержащих 22:6 ЖК. Личинки *P. camtschaticus* на поздних этапах развития демонстрировали значительное снижение содержания молекулярных видов ФЛ с данной кислотой, при этом наблюдался рост у молоди. Динамика 22:6-содержащих ФЛ при развитии *E. japonica* отличалась постепенным снижением. Для фосфолипидов, содержащих 20:4 ЖК, наблюдалось значительное возрастание ФЭ с данной кислотой стадиях зоэа III–IV и глаукотое для *P. camtschaticus*. Динамика ФИ с ЖК 20:4 в личинках *E. japonica* была наиболее выраженной: увеличение содержания у личинок зоэа II, зоэа III и зоэа IV и минимальное содержание у молоди. Динамика ТГ и ФЛ в процессе личиночного развития у *P. camtschaticus* и *E. japonica* имела общие закономерности. У личинок *E. japonica* на стадии зоэа IV и *P. camtschaticus* на стадии зоэа III наблюдалось отсутствие ТГ и значительное снижение содержания ФЛ, что вероятно связано с утилизацией этих липидов в качестве источника энергии и биологически активных медиаторов в период интенсивного роста личинок на данных стадиях. Снижение уровня ФЛ, содержащих 22:6 ЖК, и отсутствие данной кислоты в составе ТГ на поздних стадиях личиночного развития указывают на недостаточное поступление этой жирной кислоты с кормом. На ранних стадиях уровень ФЛ увеличивался за счет пула ТГ, полученного личинками от материнского организма. Следует отметить, что структурные липиды демонстрировали большую стабильность в процессе развития по сравнению с ТГ, а изменения в составе ФЛ свидетельствовали об утилизации определенных молекулярных видов в качестве предшественников сигнальных молекул и факторов роста. Таким образом, были получены новые данные, раскрывающие динамику липидов в процессе развития крабов, что может быть полезно при выборе стратегии кормления личинок.

# **ФОСФОЛИПИДЫ, СОДЕРЖАНИЕ И ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ У РАСТЕНИЙ КУКУРУЗЫ *ZEA MAYS* L. В УСЛОВИЯХ КРАТКОВРЕМЕННОГО ДЕФИЦИТА КИСЛОРОДА И СРЕДЫ ДИОКСИДА УГЛЕРОДА**

**Ершова А.Н.<sup>1\*</sup>, Тюрина И.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Воронежский государственный педагогический университет, г. Воронеж, Россия

<sup>2</sup>Воронежский государственный университет, г. Воронеж, Россия

## **PHOSPHOLIPIDS, CONTENT AND FATTY ACID PROFILE IN MAIZE *ZEA MAYS* L. UNDER SHORT TERM OXYGEN DEFICIT AND CARBON DIOXIDE MEDIA**

**Ershova A.N.<sup>1\*</sup>, Tyurina I.V.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Voronezh State Pedagogical University, Voronezh, Russia

<sup>2</sup>Voronezh State University, Voronezh, Russia

\* e-mail: profershova@mail.ru

В последние годы все чаще наблюдаются экстремальные погодные условия, при которых растения подвергаются воздействию избыточных осадков. В результате этого культурные растения, а также растения дикой флоры начинают испытывать острое кислородное голодание. Факторы внешней среды оказывают существенное влияние на состав и свойства полярных липидов растений. Однако липидный обмен растений в условиях гипо- или аноксии на данный момент изучен гораздо в меньшей степени, чем белковый и углеводный. При этом липиды анализировали при достаточно длительном (многосуточном) действии гипоксии и лишь для небольшой группы растений. В связи с этим анализировали динамику изменения содержания общих и отдельных молекулярных форм фосфолипидов растений, а также их жирнокислотный состав при действии кратковременной (до суток) гипоксии и высоких концентраций диоксида углерода.

Двухнедельные проростки кукурузы помещали на 3,6,9 и 24 ч в темновых условиях в газовые среды: воздух (контроль), азот (содержание кислорода менее 1,0% v/v) или диоксид углерода. Липиды после фиксации этиолированных растений изопропанолом, экстрагировали смесью гексан: изопропанол (3:2) в присутствии ионола. После удаления водорастворимых примесей липидную фракцию упаривали (+40 °C) и растворяли в хлороформе. Фосфолипиды (ФЛ) выделяли методом ТСХ на пластинках с силикагелем W с добавлением 5% гипса («Merk» Германия). Выделенную фракцию ФЛ разделяли на пластинках с силикагелем 60G («Merk» Германия) на отдельные молекулярные формы, которые идентифицировали по Rf и свидетелям, содержание фосфолипидов рассчитывали по неорганическому фосфору. Для анализа жирнокислотного состав ФЛ подвергали метанолизу. Метиловые эфиры жирных кислот анализировали методом ГЖХ на колонке с 10% ПЭГС на хроматоне N-AW («Chemapol», Чехия), идентифицировали по времени удерживания в сравнении со стандартным набором. Содержание каждой кислоты выражали в% от суммы площадей всех обнаруженных кислот. Индекс ненасыщенности (ИН) рассчитывали по формуле ИН=ΣP<sub>i</sub>e/100.

Проведенные опыты показали, что содержание ФЛ у проростков, находящихся в среде диоксида углерода, через 9 ч снижалось почти в два раза, а условиях гипоксии уменьшалось до 82,4% по отношению к аэрируем растениям, и далее такая тенденция сохранялась. При разделении суммарной фракции ФЛ методом тонкослойной хроматографии было показано, что в этиолированных проростках кукурузы присутствовали следующие классы фосфолипидов —

фосфотидилхолин (ФХ), фосфатилилэтаноламин (ФЭ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилглицерин (ФГ) и фосфатидные кислоты (ФК). Доминировали ФХ и ФЭ, содержание которых составляло  $13,86 \pm 1,00$  и  $9,98 \pm 0,30$  мкг Р г<sup>-1</sup> сыр веса, это составляло 78% от всех ФЛ, и было характерно и для других растений. В условиях дефицита кислорода отмечалось увеличение содержания ФХ на 25%. Содержание ФЭ возрастало только в первые 3 и 6 ч действия гипоксии, что могло отражать накопление этанола и носит, как считает ряд авторов, адаптивный характер, а затем снижалось. Отношение ФХ/ФЭ в условиях кратковременного дефицита кислорода к концу опыта возрастало до 1,73 при гипоксии и 1,97 в среде повышенных концентраций диоксида углерода, что превышало на 54% и 76% эти показатели по отношению к аэрированным растениям. Содержание ФС в условиях гипоксии у проростков снижалось, а ФГ к концу опыта увеличивалось на 20–40%. Отмечалось накопление ФК, которые являются продуктом распада фосфолипидов под действием соответствующих фосфолипаз, на 25% при гипоксии и на 40% в среде диоксида углерода. Нельзя исключить и усиление процессов перекисного окисления липидов в растениях кукурузы за счет липоксигеназы. Как известно, именно изменение соотношения между разными группами липидов, так и изменение молекулярного состава отдельных классов липидов, направлены на сохранение упорядоченности и структурированности мембран, необходимое для сохранения их проницаемости и функциональной активности в стрессовых условиях.

В условиях дефицита кислорода и среды диоксида углерода в ФЛ этиолированных проростков присутствовали те же жирные кислоты, что и у растений, находящихся в условиях нормальной аэрации. Начиная с первых часов опыта в ФЛ проростков, экспонированных в условиях гипоксии, снижалось содержание ненасыщенных жирных кислот с одной и двумя связями — олеиновой (C18:1) и линолевой (C18:2). Содержание C18:2 в первые три часа действия гипоксии уменьшалось с 54,78% до 43,68% и до 30,76%, в среде диоксида углерода, а пальмитолеиновой кислоты (C16:1) возрастало до 7,54%. Отмечалось снижение уровня насыщенной пальмитиновой кислоты (C16:0) с 27,39% до 24,62% и 20,79%, и повышение стеариновой кислоты (C18:0) до 4,12%. К 24 ч у проростков кукурузы содержание C18:2 в ФЛ возрастало практически до уровня контрольных растений, вероятно за счет усиления синтеза этой кислоты, как при действии гипоксии, так и высоких концентраций диоксида углерода. Это повышало показатель ненасыщенности жирных кислот (ИН) фосфолипидов практически до уровня аэрируемых растений.

Проведенные исследования показали, что способность растений приспособливаться к действию условий гипоксии и высоких концентраций диоксида углерода, даже при кратковременных 3–24 ч экспозициях, в значительной степени обусловлена сдвигами, которые происходят в составе и соотношении фосфолипидов. Изменения в содержании фосфолипидов и в составе их жирных кислот в клетках растений кукурузы, попадающих в данные условия, начинали проявляться уже при часовых экспозициях (3–6 ч), а не многосуточных, как ранее отмечалось. Установлено, что восстановление уровня ненасыщенности жирных кислот фосфолипидов происходило к 24 ч действия дефицита кислорода. Это позволяло проросткам кукурузы, относящимся к среднеустойчивым растениям, стабилизировать структуру и свойства биологических мембран, что повышало адаптационные возможности данных растений. Наблюдаемые изменения проявлялись более значительно в условиях высоких концентраций диоксида углерода, чем обычной гипоксии в проростках кукурузы. Это подтверждает способность диоксида углерода, как компонента внутриклеточной среды и окружающего воздуха, активно влиять не только на углеводный обмен и активность ферментов, что не раз отмечалось ранее в наших работах, но и на фосфолипидные компоненты клеток растений.

# **ЛИПОСОМЫ И ФИТОСОМЫ АМФОТЕРИЦИНА Б С ПОВЫШЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И СНИЖЕННОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ**

**Ефимова С.С.\*, Остроумова О.С.**

Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

## **AMPHOTERICIN B LIPOSOMES AND PHYTOSOMES WITH INCREASED POTENCY AND DECREASED TOXICITY**

**Efimova S.S.\*, Ostroumova O.S.**

Institute of Cytology of RAS, Saint Petersburg, Russia

\*e-mail: efimova@incras.ru

За последние десятилетия микозы стали одной из важнейших клинических, а, следовательно, и социально-экономических проблем. Системные грибковые заболевания (инвазивные микозы) характеризуются очень высокой летальностью, унося более миллиона жизней за год. В настоящее время к применению для лечения инвазивных микозов разрешены такие классы противогрибковых препаратов, как азолы, эхинокандины и полиеновые антибиотики. Существенной проблемой применения ряда групп является развитие лекарственной устойчивости у возбудителей. Особую значимость приобретает разработка инновационных противогрибковых препаратов, характеризующихся низким риском возникновения резистентности. Таким свойством обладают мембранотропные препараты, в частности, полиеновые макролиды. Однако, серьезным ограничением их применения является токсичность, в том числе, липид-ассоциированных форм этих препаратов. Одним из путей решения проблемы является модификация липидных наноносителей противогрибковых антибиотиков с целью увеличения эффективности их действия и снижения токсичности.

В работе исследована способность липосомальных форм амфотерицина Б, включающих различные стерины, фосфолипиды и флавоноиды, влиять на проницаемость липидных бислоев, имитирующих мембранны клеток млекопитающих и грибковых патогенов. Выявлено, что замена холестерина в составе липид-ассоциированной формы антибиотика на его биосинтетический предшественник 7-дегидрохолестерин приводит к снижению способности липосомальных форм амфотерицина Б влиять на проницаемость липидных бислоев, имитирующих мембранны клеток млекопитающих. Установлено, что флоретин и амфотерицин-содержащие липосомальные комплексы (фитосомы) характеризуются большей способностью высвобождать флуоресцентный маркер из везикул, имитирующих мембранны грибковых клеток, по сравнению с комплексами, не включающими флоретин или обогащенными другими флавоноидами (биоханином А, генистеином или кверцетином). Более того, липидные бислои, имитирующие состав мембран грибковых клеток, при модификации полиен-нагруженными фитосомами имеют симметричную вольт-амперную характеристику, что свидетельствует о функционировании в них симметричных амфотерициновых каналов, а, следовательно, о возможном снижении действующей концентрации антибиотика. Таким образом, полученные данные указывают на возможное расширение терапевтического окна липосомальных форм амфотерицина Б путем изменения их стеринового состава и включения растительного флавоноида флоретина.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-74-10023.*

# ТРИВАЛЕНТНЫЕ УГЛЕВОДСОДЕРЖАЩИЕ ЛИПОКОНЬЮГАТЫ ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Ештукова-Щеглова Е. А.\*<sup>1</sup>, Шмендель Е. В.<sup>1</sup>, Маслов М. А.<sup>1</sup>

Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова,  
МИРЭА — Российский технологический университет, г. Москва, Россия

## TRIVALENT CARBOHYDRATE-CONTAINING LIPOCONJUGATES FOR GENE THERAPY

Eshtukova-Shcheglova E. A.\*<sup>1</sup>, Shmendel E. V., Maslov M.A.

Lomonosov Institute of fine Chemical Technologies,  
MIREA — Russian Technological University, Moscow, Russia

\*e-mail: shchegs.ea@gmail.com

В настоящее время большинство существующих методов лечения рака имеют недостаточную селективность, что приводит к необходимости поиска более эффективных альтернатив. Современным персонализированным подходом к лечению онкологических заболеваний является генная терапия, для которой важной задачей остается разработка стабильного и безопасного для организма вектора доставки терапевтических нуклеиновых кислот.

Перспективным направлением лечения опухолевых заболеваний также является иммунотерапия на основе дендритных клеток, которые обладают уникальной способностью индуцировать и регулировать иммунный ответ. Для активации иммунного ответа против опухолей дендритные клетки необходимо селективно модифицировать с помощью терапевтических нуклеиновых кислот.

Направленная доставка терапевтических нуклеиновых кислот, кодирующих опухоль-ассоциированный антиген, в дендритные клетки может быть обеспечена посредством катионных липосом, модифицированных тривалентными углеводсодержащими адресными липоконьюгатами. Такие липосомы распознаются лектинами на поверхности дендритных клеток и демонстрируют с ними высокую ассоциацию, что, как следствие, обеспечивает эффективность трансляции нуклеиновых кислот.

В данной работе нами предложены ПЭГилированные производные холестерина, модифицированные тривалентными адресными лигандами на основе Трис и спермина, в состав которых входят остатки N-ацетил-D-галактозамина, D-галактозы и D-маннозы. Полученные липоконьюгаты будут введены в состав катионных липосом, которые в дальнейшем будут исследованы на предмет активации иммунного ответа.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 23-73-10168.*

# **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТАНОЛАМИДОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И КОМПОЗИЦИЙ НА ИХ ОСНОВЕ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НЕЙРОПАТИЙ И АРТРИТА**

**Жаворонок И. П.<sup>1\*</sup>, Счастная Н. И.<sup>1</sup>, Доронькина А. С.<sup>1</sup>, Антипова О. А.<sup>1</sup>, Рудак А. А.<sup>1</sup>,  
Гаврильчик А. Р.<sup>1</sup>, Последович Е. Д.<sup>1</sup>, Михальчук А. Л.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Институт физиологии Национальной академии наук Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии  
Национальной академии наук Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь

## **EFFECTIVENESS OF FATTY ACID AMIDES AND ITS COMPOSITIONS FOR COMPOSITIONS FOR CORRECTION OF EXPERIMENTAL NEUROPATHIES AND ARTHRITIS**

**Zhavoronok I. P.<sup>1\*</sup>, Shchastnaya N. I.<sup>1</sup>, Doronkina A. S.<sup>1</sup>, Antipova O. A.<sup>1</sup>, Rudak A. A.<sup>1</sup>,  
Haurylchyk A. R.<sup>1</sup>, Pasliadovich L. D.<sup>1</sup>, Mikhalkchuk A. L.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Institute of physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Institute of bioorganic chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Minsk, Republic of Belarus

\*e-mail: iri8308@yandex.ru

**Актуальность.** Этаноламиды жирных кислот (ЭАЖК) — семейство биоактивных липидов, которые участвуют в контроле многих физиологических функций, включая боль и воспаление, и могут рассматриваться в качестве перспективных соединений с анальгетической и противовоспалительной активностью.

**Цель.** Изучить эффективность курсового применения этаноламидов жирных кислот и композиций на их основе при экспериментальных нейропатиях и артрите.

### **Материалы и методы исследования.**

Исследование выполнено на крысах-самцах Wistar массой 220–250 г. Эксперименты проведены в соответствии с международными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных в условиях вивария Института физиологии НАН Беларусь.

Экспериментальную мононейропатию моделировали путем перерезки седалищного нерва *n. ischiadicus*.

Экспериментальная периферическая нейропатия, ассоциированная с сахарным диабетом, развивалась на 14–21-е сут после внутрибрюшинного введения стрептозоцина (*Streptozocine, Sigma-Aldrich*) в дозе 60,0 мг/кг.

Экспериментальный артрит моделировали путем внутрисуставного введения *Zymozan A* из *Saccharomyces cerevisiae*.

Регистрацию порога ноцицептивной реакции (ПНР) проводили с помощью теста «Давление на лапу» (Randall-Selitto test), в котором определяли специфическую ноцицептивную реакцию у крыс на механический стимул — отдергивание лапы либо вокализацию. Латентный период ноцицептивной реакции (ЛПНР) измеряли с помощью теста «Горячая пластинка» (Hot-plate test), в котором определяли специфическую ноцицептивную реакцию у лабораторных животных на термический стимул — облизывание задней лапы, вокализация, попытка выпрыгнуть из камеры. Все тесты проводили у животных с индуцированными патологиями

в трехкратном повторении с интервалом 5–7 мин между измерениями в соответствующие временные точки.

Синтез и характеристику физико-химических свойств пальмитоэтаноламида (РЕА), стеароилэтаноламида (SEA) и композиций ЭАЖК на их основе (ЭАЖК РЕА: SEA (1:1) и ЭАЖК РЕА: SEA (1:1) +5 %sol) осуществляли сотрудники Института биоорганической химии НАН Беларуси. Введение исследуемых субстанций проводили курсом, интрагастрально в дозе 100 мг/кг.

Анализ статистической значимости определяли с помощью теста Уилкоксона ( $p < 0,05$ ).

**Результаты. Монейропатия.** Интрагастральное введение композиции РЕА в дозе 100 мг/кг животным с мононейропатией приводило к достоверному увеличению значений ПНР и ЛПНР на 32,3% и 28,8% соответственно,  $p = 0,0117$  для всех. Курсовое внутрижелудочное введение SEA в эквимолярной дозе, аналогично РЕА, оказалось эффективным в купировании гиперреакций на термический и механический стимулы (увеличение значений ПНР и ЛПНР на 15,9% и 5,4% соответственно,  $p = 0,0213$ ).

Курсовое применение композиции ЭАЖК РЕА: SEA+5 %sol (1:1) в дозе 100 мг/кг у животных с мононейропатией оказывало выраженное антиноцицептивное действие: увеличение значений ПНР на 49,0% ( $p = 0,028$ ) и ЛПНР на 50,6% ( $p = 0,046$ ). Эффективность купирования индуцированного повреждением *n. ischiadicus* болевого синдрома композицией ЭАЖК без солюбилизатора была ниже.

**Артрит.** Курсовое внутрижелудочное введение ЭАЖК и композиций на их основе эффективно купировало гипералгезию на механический и термический стимулы, достоверно повышая значения показателей ПНР ипсилатеральной конечности и ЛПНР у животных всех экспериментальных групп. Курсовое применение РЕА приводило к достоверному увеличению значений ПНР и ЛПНР на 32,6% ( $p = 0,0022$ ) и 28,8% ( $p = 0,012$ ) соответственно. Курсовое внутрижелудочное введение SEA эффективно купировало гиперреакций на термический и механический стимулы, что отразилось в увеличении значений ПНР и ЛПНР на 34,2% ( $p = 0,012$ ) и 16,8% соответственно,  $p = 0,021$ .

Курсовое применение композиции ЭАЖК РЕА: SEA (1:1) способствовало повышению значений ПНР на 33,8% и ЛПНР на 24,25%, а композиции ЭАЖК РЕА: SEA (1:1) +5 %sol на 28,1% и ЛПНР на 30,42%,  $p = 0,0117$  для всех.

**Периферическая нейропатия, ассоциированная с сахарным диабетом.** Исследование по определению антиноцицептивной эффективности этаноламидов жирных кислот и композиций на их основе у животных с экспериментальной периферической нейропатией, ассоциированной с сахарным диабетом, позволяют говорить о том, что композиции ЭАЖК РЕА: SEA (1:1) и ЭАЖК РЕА: SEA (1:1) +5 %sol могут стать перспективными субстанциями, оказывающими определенные антиноцицептивные эффекты у лабораторных животных с изучаемой экспериментальной патологией.

**Заключение.** Применение этаноламидов жирных кислот и композиций на их основе оказалось эффективным для купирования ноцицептивных гиперреакций в ответ на механический и термический стимулы у животных с экспериментальным нейропатиями и артритом.

**ТЕМПЕРАТУРНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА  
МЕМБРАН МИТОХОНДРИЙ ПРОРОСТКОВ ГОРОХА  
В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА ВОДЫ**

**Жигачева И. В.\*, Крикунова Н. И.**

Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, г. Москва, Россия

**TEMPERATURE DEPENDENCE OF FATTY ACID COMPOSITION  
OF PEA SEEDLINGS MITOCHONDRIAL MEMBRANES UNDER  
WATER DEFICIENCY CONDITIONS**

**Zhilgacheva I. V.\*, Krikunova N. I.**

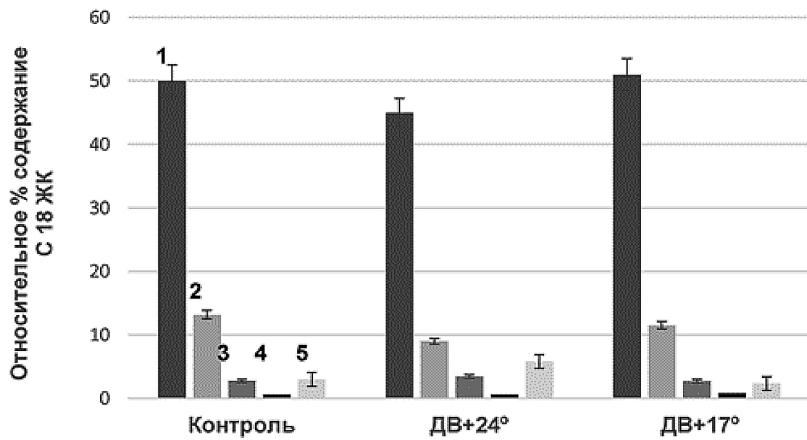
N. M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS, Moscow, Russia

\*e-mail: zhigacheva@mail.ru

Дефицит воды и температурный стресс модифицируют клеточные мембранные и мембранные органеллы, влияя на их функции и метаболизм клетки. При этом в мембранных происходит изменение соотношения ненасыщенных жирных кислот к насыщенным, что приводит к изменению избирательной проницаемости мембран и активности ассоциированных с ними ферментов. При совместном действии этих факторов может наблюдаться синергизм в действии этих стрессоров на метаболизм растительных клеток, или же действие одного стрессора будет нивелировать действие другого. В связи с этим целью исследования было изучение совместного влияния дефицита воды и различных температурных условий на функциональное состояние митохондрий проростков гороха. Влияние дефицита воды изучали в двух температурных режимах: при 17 °C и при 24 °C. Выбор митохондрий в качестве объектов исследования обусловлен тем, что реализация антистрессовых программ требует больших энергетических трат.

Дефицит воды приводил к активации перекисного окисления липидов в мембранных митохондрий проростков, которое определялось по интенсивности флуоресценции конечных продуктов перекисного окисления липидов (оснований Шиффа). При этом интенсивность флуоресценции продуктов перекисного окисления липидов в мембранных митохондрий проростков гороха, находящихся при 24 °C, увеличивалась в 2 раза и в 1,4 раза в мембранных митохондрий проростков, находящихся при 17 °C.

Изменения физико-химических характеристик мембранных митохондрий сопровождались изменениями жирнокислотного состава (ЖК) мембранных этих органелл. Значительные изменения наблюдались в содержании C18 жирных кислот. Содержание линолевой кислоты в мембранных митохондрий проростков, находящихся при температуре 24 °C, снижалось на 10%, тогда как в мембранных проростков митохондрий, находящихся при 17 °C, оставалось неизменным. При этом содержание линоленовой кислоты в мембранных митохондрий проростков, находящихся при температуре 24 °C, уменьшалось на 32%. а в мембранных митохондрий, проростков, находящихся при температуре 17 °C,— на 13% (рис.). Снижение содержания линолевой и линоленовой кислот—одних из основных жирных кислот, входящих в состав кардиолипина, обеспечивающего эффективное функционирование дыхательной цепи митохондрий, вероятно, свидетельствует об уменьшении пула этого фосфолипида в результате активации перекисного окисления липидов.



Влияние дефицита воды и различных температурных условий (ВД +24 °С и ВД +17 °С) на относительное % содержание С18 ЖК в мембранах митохондрий проростков гороха.;  
1–18: 2 ω6; 2–18: 3 ω3; 3–18: 1 ω9; 4–18: 1 ω7; 5–18: 0

Изменения наблюдались и в содержании жирных кислот С20. Содержание 20:2 ω6 и 20:1 ω9 уменьшилось почти в 1,7 (ДВ+24 °С). Проращивание семян при температуре 17 °С в условиях дефицита воды привело к увеличению содержания 20:2 ω6 ЖК в 2,0 раза. В этих условиях содержание 20:1 ω9 осталось неизменным, а  $\sum$ С20 полиненасыщенные ЖК/ $\sum$ С20 мононенасыщенные ЖК увеличилось в 1,5 раза.

Эти данные, вероятно, свидетельствуют о «кросс-адаптации», которая обусловлена умеренным снижением температуры прорастания до 17 °С в условиях дефицита воды. Умеренное понижение температуры до 17 °С вызывало незначительное снижение содержания ненасыщенных ЖК С18, тогда как содержание ненасыщенных ЖК С20 при этом даже несколько возросло по сравнению с контролем. Возможно, это связано с некоторым повышением устойчивости проростков гороха к изучаемым стрессорам. Роль ЖК с очень длинной цепью (ЖКОДЦ) (содержащих более 18 атомов углерода) в физиологии устойчивости растений изучена мало, но в ряде случаев показано их участие в ответе растений на неблагоприятные воздействия. Можно предположить, что сохранение пула ненасыщенных С18 ЖК, главным образом линолевой и линоленовой, а также ненасыщенных ЖКОДЦ определяет устойчивость проростков гороха к совместному действию дефицита воды и понижению температуры.

Изменения жирнокислотного состава мембран митохондрий проростков гороха в условиях водного дефицита при снижении температуры с 24 °С до 17 °С, вероятно, обусловлены перекрестной адаптацией проростков к совместному действию этих двух стрессоров. Ранее Кузнецовым В. В. явление кросс адаптации было продемонстрировано при последовательном действии стрессоров, например, теплового шока и водного дефицита, снижении температуры и устойчивости к инфекциям. Тем не менее, показано, что совместное действие повреждающих факторов (водного дефицита и умеренно низкой температуры) оказывает меньшее повреждающее действие на рост проростков и функциональное состояние их митохондрий, чем раздельно применяемые стрессовые факторы.

Возможно, при незначительных изменениях силы одного из факторов совместное воздействие двух абиотических факторов (например, дефицита воды и небольшого снижения температуры) позволит растениям более успешно адаптироваться к экстремальным условиям, что наглядно демонстрируется незначительными изменениями жирнокислотного состава липидов мембран митохондрий.

# **СТАБИЛЬНОСТЬ ЛИПИДОВ И ПОЛЯРНЫХ МЕТАБОЛИТОВ В ПОСТМОРТАЛЬНОЙ ТКАНИ**

**Завольская М.Д.\*, Сенько Д.А., Хайтович Ф.Е.**

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования  
«Сколковский институт науки и технологий», г. Москва, Россия

## **STABILITY OF LIPIDS AND POLAR METABOLITES IN POSTMORTAL BRAIN TISSUE**

**Zavolskova M.D.\*, Senko D.A., Khaitovich P.E.**

Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia

\*e-mail: marina.zavolskova@skoltech.ru

Стабильность метаболитов мозга в постмортальный период является ключевым фактором, определяющим достоверность нейрохимических и метаболомных исследований. В данной работе систематически изучалось влияние постмортального интервала (PMI) на уровни липидов и полярных метаболитов в мозге человека, крыс и мышей в течение 48 ч с помощью масс-спектрометрии, позволившей проанализировать 874 липида и 113 полярных метаболитов. Использовались образцы, полученные непосредственно после смерти (0 ч), а также после 2, 4, 8, 12, 24 и 48 ч хранения при +4 °C.

В данном исследовании был проведен комплексный анализ стабильности липидов и полярных метаболитов в неокортике трёх видов: человека, крысы и мыши. Результаты исследования показали, что постмортальная задержка влияет на содержание как липидов, так и полярных метаболитов. В частности, у всех трёх видов наблюдалось значительное изменение уровня 29 % исследованных липидов и 75 % полярных метаболитов в течение 48 часов после смерти. При этом характер изменений был схожим для человека, крысы и мыши, однако скорость деградации и накопления соединений у человека оказалась в среднем в несколько раз ниже, чем у грызунов. Исключением стали окисленные жирные кислоты, которые накапливались быстро и с одинаковой скоростью у всех трёх видов, что отражает развитие окислительного стресса после прекращения работы антиоксидантных систем.

В то же время структурные фосфолипиды, такие как фосфатидилхолины (PC) и фосфатидилэтаноламины (PE), продемонстрировали исключительную стабильность, подтверждая их роль в поддержании целостности мембран даже после смерти. Полярные метаболиты разделились на три группы: стабильные соединения (например, некоторые аминокислоты), деградирующие (например, серотонин и ацетилиндол) и накапливающиеся (например, аспартат и фенилаланин, вероятно вследствие распада белков). Важно отметить, что у грызунов изменения были выражены значительно сильнее, чем у человека, что подчеркивает необходимость строгого контроля PMI в экспериментах на животных.

Полученные результаты имеют важное значение для интерпретации данных, полученных при анализе постмортальных образцов мозга человека и животных. Они указывают на необходимость учета постмортальных изменений при планировании и проведении исследований липидомного и метаболомного профиля мозга. В частности, результаты подчеркивают важность стандартизации условий хранения и обработки образцов, а также необходимость учитывать видовые различия в скорости постмортальных изменений. Кроме того, выявленные особенности динамики окисленных жирных кислот могут служить маркерами для оценки качества образцов и степени постмортальных изменений.

*Спонсировано грантом РНФ № 22-15-00474\_П.*

# ЛИПИДЫ ПЛОДОВ ГАЛОФИТНОГО РАСТЕНИЯ *SUAEDA SALSA* И ОЦЕНКА ИХ ИНСЕКТИЦИДНЫХ СВОЙСТВ

Закирова Р.П.\*<sup>,</sup> Юлдашева Н.К., Нурмахмадова П.А.,  
Иботов Ш.Х., Нишанбаев С.З., Гусакова С.Д.

Институт химии растительных веществ им. академика С.Ю. Юнусова АН РУз,  
г. Ташкент, Узбекистан

## LIPIDS OF FRUITS OF THE HALOPHYtic PLANT *SUAEDA SALSA* AND EVALUATION OF THEIR INSECTICIDAL PROPERTIES

Zakirova R. P.\*<sup>,</sup> Yuldasheva N. K., Nurmakhmadova P. A.,  
Ibotov Sh. H., Nishanbaev S. Z., Gusakova S. D.

Acad. S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of plant substances of Academy of Sciences,  
Tashkent, Republic of Uzbekistan

\*e-mail: ranozakirova@mail.ru

Галофиты, или солеустойчивые растения, остаются недооцененным источником полезных веществ. Многие биологически активные соединения растений обладают ценными биологическими свойствами. В настоящее время возрос научный интерес к использованию **липидных компонентов**, выделяемых из **галофитов**, поскольку их полезные свойства и спектр активности при абиотических и биотических стрессах представляет большой практический интерес для современного растениеводства. **Биопестициды**, разработанные на основе липидов галофитных растений, могут стать эффективной и экологически безопасной альтернативой синтетическим аналогам.

Целью работы было изучение **химического состава липидов** плодов растения *Suaeda salsa* (L.) Pall. (семейство Amaranthaceae), произрастающего на засоленных почвах Республики Узбекистан, и изучение **инсектицидной активности общих липидов**.

Методы химических исследований

Общие липиды (ОЛ) извлекали смесью растворителей хлороформ: метанол (2:1, v/v) по методу Фолча. Далее элюаты промывали 0,05 % водным раствором  $\text{CaCl}_2$  (из расчета на 100 мл элюата 20 мл раствора  $\text{CaCl}_2$ ) для удаления нелипидных компонентов; хлороформный (нижний слой) отделяли и упаривали на роторном испарителе с последующим высушиванием образца при температуре 60 °C.

ОЛ разделили колоночной хроматографией на силикагеле на нейтральные липиды (НЛ, элюирование хлороформом), гликолипиды (ГЛ, ацетон) и фосфолипиды (ФЛ, метанол). Содержание групп определяли гравиметрически после удаления растворителей.

Идентификацию компонентов НЛ, ГЛ и ФЛ осуществляли методом тонкослойной хроматографией (ТСХ), качественными реакциями и сравнением хроматографической подвижности образцов со стандартами. НЛ анализировали на пластинках «Silufol» в системах растворителей гексан — диэтиловый эфир 8:2; 7:3; 6:4. ТСХ ГЛ и ФЛ проводили на пластинках с силикагелем марки L 5/40 (Чехия) в системах: хлороформ — ацетон — метанол — уксусная кислота — вода (65:20:10:3) и хлороформ — метанол — 25 %-ный аммиак (65:35:5). Пятна соединений обнаруживали парами йода, раствором 50 %-ной серной кислоты, α-нафтоловом и реагентами Драгендорфа и Васьковского.

Вид *Suaeda salsa* (L.) Pall. является однолетним травянистым растением, произрастающим в Бухарской области (Узбекистан), и по стратегии накопления солей относится к эугалофитам, обитающим на сольных почвах.

Было установлено (табл.), что содержание ОЛ липидов в плодах *S. salsa* невелико — 2,93 %, однако доля ПЛ по отношению к ОЛ составляет 20,8 %, а фосфолипидов — 8,5 %.

Из таблицы видно, что содержание ОЛ в плодах *S. salsa* невелико — 2,93 %, однако доля ГЛ и ФЛ по отношению к ОЛ оставляет 20,8 %, а фосфолипидов — 8,5 %.

Известно, что ГЛ и ФЛ обладают выраженными поверхностно-активными свойствами. Поэтому в присутствии небольшого количества воды суммарные липиды *S. salsa* легко образуют масляную эмульсию (дисперсию) без добавления синтетических ПАВ.

Состав общих липидов плодов *Suaeda salsa*

Липиды	Содержание, % от массы плодов	Содержание, % от массы общих липидов
Общие липиды, в т. ч.	2,93	100
нейтральные липиды	2,32	79,2
полярные липиды (ПЛ), в т. ч.	0,61	20,8
гликолипиды (ГЛ)	0,36	12,3
фосфолипиды (ФЛ)	0,25	8,5

Изучение инсектицидной активности проводили в лабораторных условиях. Были испытаны 1,0 % и 0,1 % дозы водной эмульсии ОЛ *S. salsa* на рисовом долгоносике (*Sitophilus oryzae*) и злаковой тле (*Schizaphis graminum*).

Было установлено, что ОЛ плодов *Suaeda salsa* при воздействии в 1,0 % концентрации через 2-ое суток вызывали смертность у *Sitophilus oryzae* 70,6 %, у *Schizaphis graminum* — 82,7 %, при воздействии 0,1 % концентрацией показатели составляли 70,5 и 72,7 %, соответственно. При использовании инсектицида Проклейм смертность составляла 100 %.

**ВЛИЯНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ СРЕДЫ БАКТЕРИЙ *SERRATIA PROTEAMACULANS* НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЛИПИДНЫХ БИСЛОЕВ, ИМИТИРУЮЩИХ МЕМБРАНЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК**

**Зарипов И.И.\*, Злодеева П.Д., Ефимова С.С., Остроумова О.С., Цаплина О.А.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии РАН,  
г. Санкт-Петербург, Россия

**INFLUENCE OF THE *SERRATIA PROTEAMACULANS* BACTERIA EXTRACELLULAR MEDIUM ON THE PERMEABILITY OF LIPID BILAYERS MIMICKING EPITHELIAL CELL MEMBRANES**

**Zaripov I.I.\*, Zlodeeva P.D., Efimova S.S., Ostroumova O.S., Tsaplina O.A.**

Institute of Cytology of Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

\*e-mail: ilyas-z05@mail.ru

Внутрибольничные инфекции представляют значительную угрозу здравоохранению, способствуя увеличению заболеваемости и смертности. Одними из возбудителей внутрибольничных пневмоний и инфекций кровотока являются грамотрицательные бактерии *Serratia* spp., патологический процесс которых включает инвазию внутрь эукариотических клеток. Среди клинических изолятов наиболее часто встречается вид *S. marcescens* (Grimont and Grimont, 2006).

Одним из основных факторов вирулентности бактерий *Serratia* spp. является порообразующий токсин ShlA. В частности, токсин ShlA *S. marcescens* обладает цитотоксическим действием по отношению к эпителиальным клеткам человека, нарушая целостность их мембраны путем формирования пор (Hertle and Schwarz, 2004). Установлено, что после бактериальной инвазии токсин ShlA вызывает повышение уровня кальция в цитоплазме клетки-хозяина и последующую перестройку актинового цитоскелета в ней, что играет ключевую роль в выходе бактерий из клетки-хозяина без утраты её жизнеспособности (Di Venanzio et al., 2017). Данный токсин также синтезируют условно-патогенные бактерии *S. proteamaculans* (Tsaplina et al., 2015). Несмотря на широкий спектр функций токсина ShlA, молекулярные механизмы его действия остаются малоизученными. В связи с этим представляет интерес исследование влияния внеклеточных сред бактерий, обогащенных ShlA, на проницаемость липидных бислоев, имитирующих состав плазматических мембран эпителиальных клеток человека (HeLa, Caco-2).

Целью данной работы являлось определение влияния ионов кальция на активность токсина ShlA, продуцируемого *S. proteamaculans*, в модельных липидных мембранах, имитирующих состав плазматических мембран клеток HeLa и Caco-2.

Для оценки проницаемости мембран была использована флуориметрия утечки кальциевого иона из липосом. В качестве моделей плазматических мембран клеток HeLa и Caco-2 использовали липосомы, сформированные из 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолина (ПОФХ)/сфингомиелина (СМ)/холестерина (ХОЛ) (33/33/33 мол.%) и ПОФХ/1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина (ПОФЭ)/1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфо-L-серина (ПОФС)/СМ/ХОЛ (30/30/5/10/25 мол.%), соответственно (Silva et al., 2021). Внеклеточные среды *S. proteamaculans*, выращенных в контрольной среде (образец № 1) и в железодефицитной среде с добавлением 0.3 мМ 2,2'-бипиридила (образец № 2,

характеризующийся повышенной активностью токсина ShlA (Tsaplina et al., 2015)), добавляли до 10 об.%. Введение образца № 1 или № 2 в отсутствие кальция не изменяло проницаемости липосом обоих составов (значение относительной флуоресценции вытекшего кальцеина (ОФ, %) не превышало 5%). Одновременное добавление со средой № 1 или № 2 10 мМ хлорида кальция не приводило к изменению проницаемости ПОФХ/СМ/ХОЛ липосом (ОФ ≤ 5%), имитирующих мембранны клеток HeLa. Однако введение вместе со средой № 1 или № 2 хлорида кальция приводило к увеличению проницаемости ПОФХ/ПОФЭ/ПОФС/СМ/ХОЛ везикул, моделирующих мембранны клеток Сасо-2. При этом эффект для среды № 2 с повышенной активностью токсина ShlA (ОФ составила около 72%) в 6 раз превышал эффект, наблюдаемый для среды № 1 (ОФ около 12%).

Для определения изменения ионной проницаемости бислойных липидных мембран использовали электрофизиологический метод. Липидные бислои формировали методом Монтала-Мюллера в растворе 1 М KCl (рН 6.0) (Montal and Mueller, 1972). Было обнаружено, что добавление среды № 2 до 10 об.% в отсутствие хлорида кальция не приводило к росту проводимости липидного бислоя. Тогда как в присутствии хлорида кальция в 50% случаев наблюдали флюктуации трансмембранного тока, в том числе соответствующие открыванию/закрыванию одиночных каналов проводимостью 0.155 нС и линейной вольт-амперной характеристикой.

Порообразующая активность внеклеточной среды бактерий *S. proteamaculans* зависит от липидного состава модельной мембраны. При добавлении 0.3 мМ 2,2'-бипиридила, вызывающего дефицит железа, в среде бактерий, обогащённой токсином ShlA (Tsaplina et al., 2015), увеличивается порообразующая активность, потенцируемая хлоридом кальция.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 24-25-20045.*

# **ЛИПИДНЫЕ НАНОКОНТЕЙНЕРЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПАВ, ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ТЕРАПИИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Захарова Л. Я.\*, Гайнанова Г. А., Васильева Л. А., Васильева Э. А.,  
Кушназарова Р. А., Кузнецов Д. М., Синяшин О. Г.**

Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН,  
г. Казань, Россия

## **INVASIVE THERAPY OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES**

**Zakharova L. Y.\*, Gaynanova G. A., Vasileva L. A., Vasilieva E. A.,  
Kushnazarova R. A., Kuznetsov D. M., Sinyashin O. G.**

Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of RAS

\*e-mail: luciaz@mail.ru

К числу актуальных проблем современной медицины относится недостаточная эффективность лекарственной терапии. Существует два пути решения этой проблемы: создание новых поколений лекарственных веществ и разработка систем доставки уже применяемых в клинической практике препаратов, что позволяет устраниить целый ряд ограничений, связанных с низкой стабильностью и биодоступностью лекарств, побочными эффектами, преодолением биологических барьеров и пр. В наших работах предложен супрамолекулярный подход к созданию нового поколения липидных наноконтейнеров, нековалентно модифицированных поверхностно-активными веществами (ПАВ). В рамках этих исследований разработаны липосомы и твердые липидные частицы, модифицированные катионными ПАВ, трансферсымы, ниосомы и токосомы для неинвазивной терапии болезни Альцгеймера и сахарного диабета. Важной стадией этих разработок является синтез и оценка самоорганизации новых катионных ПАВ, которые используются для генерирования катионной оболочки на поверхности носителей. Это обеспечивает улучшенную стабильность частиц, таргетность к клеточным мембранам и способность преодолевать биологические барьеры. Были получены гомологические ряды новых ПАВ на основе 1,4-диазабицикло [2.2.2] октана, изотиурониевые и пирролидиневые ПАВ, содержащие карбаматный или сложноэфирный фрагменты. Для них проведена оценка агрегационных характеристик и встраивания в липидный бислой. На основе этих данных были сформированы и оптимизированы по составу везикулярные наноконтейнеры для инкапсулирования лекарственных веществ. Получены катионные липосомы для интраназальной доставки донепезила и α-токоферола для терапии болезни Альцгеймера, а также поверхностно модифицированные твердые липидные наночастицы для трансдермальной терапии диабета. *In vitro* и *in vivo* тесты подтвердили улучшенные показатели инкапсулирования лекарств, про-лонгированный профиль высвобождения, средство к поверхности слизистых оболочек и проникновение лекарств в мозг лабораторных животных.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-13-00301, <https://rscf.ru/project/24-13-00301/>).*

# **ОБРАЗОВАНИЕ ЛИПИДНЫХ ПОР В МЕМБРАНЕ ПРИ ВСТРАИВАНИИ В НЕЕ АГРЕГАТОВ ЦИНКОВОГО ФТАЛОЦИАНИНА**

**Зыкова Д.Д.<sup>1,2\*</sup>, Константинова А.Н.<sup>2</sup>, Соколов В.С.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),  
г. Долгопрудный, Россия

<sup>2</sup>Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина, г. Москва, Россия

## **LIPID PORES IN MEMBRANE FORMED BY INCORPORATION INTO IT OF AGGREGATES OF ZINK PHTHALOZYANINE**

**Zykova D.D.<sup>1,2\*</sup>, Konstantinova A.N.<sup>2</sup>, Sokolov V.S.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University),  
Dolgoprudny, Moscow Region, Russia

<sup>2</sup>A. N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Moscow, Russia

\*e-mail: dasha\_ddz1924@mail.ru

Бислойная липидная мембрана (БЛМ) является удобной моделью для исследования различных лекарственных соединений, способных связываться с клеточной липидной мембраной и проникать через нее внутрь клетки. Такими соединениями могут быть фотосенсибилизаторы (ФС), которые используются в фотодинамической терапии, которая показала свою эффективность при лечении некоторых видов опухолей, а также в альтернативном антибиотикам способе борьбы с болезнетворными бактериями в очагах инфекций. Некоторые ФС способны связываться с мембраной и вызывать гибель клетки без воздействия света (так называемая «температурная токсичность»). Исследования на БЛМ позволяют можно выяснить, как такие соединения могут влиять на барьерные свойства и проницаемость мембран, и как их эффект зависит от липидного состава мембран.

Настоящая работа посвящена изучению механизмов связывания с БЛМ фталоцианинов с атомом цинка. Ранее было обнаружено, что при встраивании в мембрану комплексов фталоцианина с цинком (8bZnPc), происходит временное увеличение ее проводимости, которая сначала росла, а затем уменьшалась почти до первоначальной величины. Увеличение проводимости наблюдалось с фталоцианинами, имеющими 8 (8bZnPc) или 16 (16bZnPc) заряженных периферийных групп, но не наблюдалось с фталоцианинами, которые имели другие атомы (магний или без атома металла) в центре фталоцианинового макрокольца, или другое количество или положение боковых групп. Увеличение проводимости происходило при добавлении комплекса 8bZnPc в ячейку как с одной стороны БЛМ, так и с двух ее сторон, причем величина проводимости при двусторонней добавке была на порядки выше, чем при добавке с одной стороны. Максимальная величина проводимости была пропорциональна квадрату концентрации 8bZnPc в растворе. Такая зависимость характерна для некоторых ионофоров и пептидов, образующих каналы, для которых проводимость вызывают димеры молекул этих соединений, встроенных в мембрану. Это позволило предположить, что в увеличении проводимости участвуют агрегаты комплекса 8bZnPc, встраивающиеся в мембрану из раствора, а последующее уменьшение проводимости связано с распадом этих агрегатов на мономеры.

Это предположение подтверждается измерениями флуоресценции фталоцианина при встраивании его в липосомы. Известно, что квантовый выход флуоресценции у мономеров 8bZnPc значительно выше, чем агрегатов. В водных растворах данные соединения существуют

в виде агрегатов, из-за чего их флуоресценция практически отсутствует. Флуоресценция появляется только при распаде агрегатов на мономеры при их взаимодействии с белками или липосомами. Введение липосом в раствор, содержащий 8bZnPc, приводило к значительному возрастанию флуоресценции. Кинетика возрастания флуоресценции при связывании 8bZnPc с липосомами характеризует скорость распада его агрегатов на мономеры. Время, за которое наблюдалось увеличение флуоресценции, оказалось сопоставимо со временем выхода на пик проводимости при связывании 8bZnPc с мембраной, что подтверждает предложенный механизм образования проводящего состояния БЛМ.

Для изучения влияния на проводимость толщины мембранны проведены эксперименты с БЛМ, сформированной в растворе липидов в сквалане. Сформированные таким образом мембранны близки по толщине к липидному бислою живой клетки, не содержащему растворитель, из-за чего его толщина в 2 раза меньше толщины используемой в эксперименте БЛМ, содержащей растворитель — декан. Замена растворителя мембранообразующей смеси не повлияла на возникновение проводимости, но значительно увеличило ее величину, что может свидетельствовать о том, что проводимость пор в липидном бислое или вероятность их образования при встраивании 8bZnPc увеличивается при уменьшении толщины мембранны.

Исследование релаксации тока при подаче ступеньки напряжения позволило изучить кинетику переноса заряда через липидные поры, образованные встраиванием агрегатов 8bZnPc в мембранны. Релаксация тока после скачкообразного изменения напряжения наблюдалась на мембранны в случае увеличения ее проводимости при встраивании 8bZnPc. Зависимость тока от времени описывалась функцией «интеграл ошибок», что объяснялось тем, ток через липидные поры ограничивается диффузией ионов в водном растворе.

Исходя из полученных результатов можно заключить, что 8bZnPc вызывает увеличение проводимости в липидной части клеточной мембранны, отвечающей за ее барьерные свойства, и, как следствие, может вызывать гибель клеток в темновых условиях. Изученный механизм образования пор в мембранны при встраивании 8bZnPc и 16abZnPc позволяет установить возможный механизм темновой антибактериальной токсичности данных фотосенсибилизаторов.

# **ВЛИЯНИЕ ТЕТРАПЕТИДНОГО ФРАГМЕНТА А<sub>2</sub>-МАКРОГЛОБУЛИНА НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ФОСФОЛИПИДОВ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН**

**Иванова В. П.\***

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург, Россия

## **EFFECT OF THE TETRAPEPTIDE FRAGMENT OF A<sub>2</sub>-MACROGLOBULIN ON THE FATTY ACID COMPOSITION OF PHOSPHOLIPIDS IN CELL MEMBRANES**

**Ivanova V.P.\***

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS,  
St. Petersburg, Russia

\*e-mail: valet@iephb.ru

Поиск мембранотропных регуляторных соединений, на основе которых могут быть разработаны лекарственные препараты, участвующие в регуляции обмена липидов, остается на сегодняшний день чрезвычайно важным.

Известно, что пептидные фрагменты различных функционально значимых белков обладают широким спектром действия. А<sub>2</sub>-Макроглобулин, представляющий собой гомотетрамерный гликопротеин плазмы крови, является универсальным ингибитором протеиназ, т. е. инактивирует функции всех известных эндопептидаз. На долю А<sub>2</sub>-макроглобулина приходится 8–10% от всех белков плазмы крови у человека. Известно, что при воспалительных процессах уровень А<sub>2</sub>-макроглобулина в крови возрастает. В процессе циркуляции молекулы А<sub>2</sub>-макроглобулина могут подвергаться частичному протеолизу с выходом пептидных фрагментов различной длины, которые с кровью разносятся в различные клеточные популяции и клетки, где и осуществляется их биологическое воздействие.

В представленной работе проведен анализ влияния тетрапептидного фрагмента А<sub>2</sub>-макроглобулина человека на состав жирнокислотных остатков основных классов фосфолипидных молекул, формирующих липидный бислой клеточных мембран. В качестве клеточно-го материала использовали эпителиоподобную линию клеток СНО-К1. Клетки выращивали в стандартных условиях. Для определения липидного и жирнокислотного состава клеточных мембран в среду культивирования за 24 ч до снятия клеток СНО-К1 добавляли тетрапептид в концентрации 10<sup>-7</sup> М. Экстракцию фосфолипидов проводили по методу Фолча. Фосфолипиды разделяли на фракции с использованием двумерной ТСХ. Анализ метиловых эфиров жирных кислот проводили с помощью ГЖХ.

Установлено, что культивирование клеток в присутствии тетрапептида приводит к перераспределению ненасыщенных жирных кислот в составе основных классов фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозита). При этом количество полиеновых кислот уменьшалось, а содержание моноеновых и диеновых кислот увеличивалось. В составе полиненасыщенных жирных кислот отмечено сокращение соотношения кислот ω3/ω6 за счет снижения количества длинноцепочечных кислот ω3-ряда (C20 и C22).

Уменьшение как степени ненасыщенности жирнокислотных остатков, так и доли полиеновых кислот  $\omega$ 3-ряда в составе фосфолипидов приводит к более плотной упаковке и укладке липидных молекул в определенных сегментах клеточных мембран. Переуплотнение структуры гидрофобного слоя в локальных зонах клеточных мембран может оказывать влияние на латеральную диффузию мембранных белков/рецепторов в плоскости мембраны и соответственно на проведение специфического внутриклеточного или внеклеточного сигнала. Регулирование физико-химических параметров мембран в различных клеточных популяциях с помощью коротких пептидных соединений представляется перспективным для направленного воздействия на процессы формирования жидкокристаллической структуры клеточных мембран.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук № 075-00263-25-00.*

# **ВЛИЯНИЕ КОНТРАСТНЫХ УСЛОВИЙ ПО ВЛАЖНОСТИ ВОЗДУХА НА НАКОПЛЕНИЕ ПРЕКУРСОРОВ ЖАСМОНАТНОГО СИГНАЛИНГА**

**Исламова Р. Т.\*, Крылова Е. А., Шеленга Т. В.**

Всероссийский институт генетических ресурсов растений имени Н. И. Вавилова (ВИР),  
г. Санкт-Петербург, Россия

## **THE INFLUENCE OF CONTRASTING AIR HUMIDITY CONDITIONS ON THE ACCUMULATION OF PRECURSORS OF JASMONATE SIGNALING**

**Islamova R. T.\*, Krylova E.A., Shelenga T.V.**

N. I. Vavilov All-Russian Institute of Plant Genetic Resources (VIR), St. Petersburg, Russia

\*e-mail: renata.tag.isl@gmail.com

Жасмоновая кислота и ее производные (жасмонаты) относятся к классу оксилипинов — биологически активных соединений растений, синтезируемых из полиненасыщенных жирных кислот, преимущественно линоленовой (C18:3) и линоловой (C18:2). Эти соединения играют ключевую роль в сигнальных путях ответа растений на биотические и абиотические стрессы, включая защиту от патогенов, адаптацию к засухе и другим неблагоприятным условиям.

В данном исследовании изучено влияние выращивания в условиях разной влажности воздуха (50% и 80%) на концентрацию предшественников жасмонатов в листьях *Vigna unguiculata* (L.) Walp. Метаболиты листьев вигны проанализированы с помощью газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией в метанольных экстрактах, прошедших этап силилирования. В результате было детектировано 448 соединений, из них 180 идентифицировано, включая не только предшественники жасмонатов, но и другие метаболиты (инозитол, фенольные соединения, сахара и свободные аминокислоты), связанные с адаптацией растений.

Показано, что при повышенной влажности воздуха (80 %) достоверно увеличивается содержание предшественников жасмоновой кислоты (линоловой и линоленовой кислот) и миоинозитола, в то время как в условиях пониженной влажности (50%) наблюдалось накопление «энергетических метаболитов» (фосфатов) и лейцина — аминокислоты, необходимой для метаболической активации жасмоновой кислоты. Эти данные свидетельствуют о том, что влажность воздуха может модулировать метаболизм жирных кислот и синтез жасмонатов, что важно для понимания механизмов адаптации растений к изменяющимся условиям окружающей среды.

Полученные результаты расширяют представления о роли жасмонатов в адаптации растений к различным уровням влажности воздуха и могут быть полезны для дальнейших исследований в области стресс-физиологии растений.

«Работа выполнена в рамках реализации Программы развития Национального центра генетических ресурсов растений по соглашению с Минобрнауки России от 26 февраля 2025 года № 075-02-2025-1584».

# СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ МОЛОДЫ ЗАПАДНОКАМЧАТСКОЙ ГОРБУШИ В ПРЕСНОВОДНЫЙ И РАННИЙ МОРСКОЙ ПЕРИОДЫ ЖИЗНИ

Кальченко Е. И.<sup>1\*</sup>, Лозовой А. П.<sup>1</sup>, Попков А. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Камчатский филиал ГНЦ РФ ФГБНУ «ВНИРО» (КамчатНИРО),  
г. Петропавловск-Камчатский, Россия

<sup>2</sup> Тихоокеанский филиал ГНЦ РФ ФГБНУ «ВНИРО» (ТИНРО), г. Владивосток, Россия

## COMPOSITION OF FATTY ACIDS OF WESTERN KAMCHATKA PINK SALMON JUVENILE IN FRESHWATER AND EARLY MARINE PERIODS OF LIFE

Kalchenko E. I.<sup>1\*</sup>, Lozovoy A. P.<sup>1</sup>, Popkov A. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kamchatka branch of the State Research Center of the Russian Federation FSBSI «VNIRO»  
(KamchatNIRO), Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia

<sup>2</sup> Pacific branch of the State Research Center of the Russian Federation FSBSI «VNIRO» (TINRO),  
Vladivostok, Russia

\*e-mail: e.kalchenko@kamniro.vniro.ru

Горбуша относится к видам тихоокеанских лососей с коротким пресноводным периодом развития и мигрирует в море в год выхода из нерестовых гнезд на стадии личинки. Покатная миграция молоди данного вида является одним из критических этапов её жизни, когда в результате влияния комплекса факторов происходит гибель от 53,0% до 99,8% поколения (Карпенко, 1998). В связи с этим обстоятельством важное внимание уделяется исследованиям влияния факторов среды на выживаемость рыб (Марченко, 2023). Ключевая роль в выживании принадлежит жирным кислотам (ЖК), которые обеспечивают энергетические и адаптивные возможности организма в онтогенезе (Крепс, 1981; Смирнов, 2005; Мурзина, 2019; Пеккоева и др., 2019; Кальченко и др., 2013, 2023).

Цель данной работы: оценка состава ЖК мышечной ткани молоди западнокамчатской горбуши в пресноводный и ранний морской периоды жизни.

Объектом исследования являлась молодь горбуши из рек западного побережья Камчатки и прибрежной зоны Охотского моря. Покатники (смолты) горбуши были собраны в период мальково-учетных работ в нижнем течении реперных рек (Большая, Пымта, Колпакова) в мае–июне 2018 и 2020 гг., постсмолты горбуши — при траловой учетной съемке на научно-исследовательском судне МРТК-316 у западного побережья Камчатки в районе от 51° до 54° с.ш. в июле–августе 2017, 2018 и 2020 гг.

Покатная миграция молоди горбуши в реках Западной Камчатки обычно происходит в мае–июне. Питание у покатников, в основном, эндогенное за счет поступления питательных веществ из желточного мешка в мышечную ткань. Однако по данным Т. Н. Травиной (2009), некоторая часть горбуши при скате в реках может переходить на экзогенное питание пресноводными кормовыми организмами (хирономидами, поденками, веснянками), но при этом наполнение желудков у рыб незначительное. В исследованные годы содержание общих липидов в мышечной ткани смолтов находилось в пределах 2,7–5,1 % от сырой массы ткани. Следует отметить, что уровень липидов в мышцах горбуши в речной период зависит от степени резорбции желточного мешка (Наседкина, Пушкирова, 1974; Кальченко, 1997). В составе ЖК общих липидов рыб доля насыщенных ЖК (НЖК) составляла 21,5–27,4%, мононенасыщенных (МНЖК) — 25,6–28,5%, полиненасыщенных (ПНЖК) — 45,5–50,2% от суммы всех ЖК, соотношение ПНЖК ω-3/ω-6 типов — 10,3–14,1.

В прибрежной зоне Охотского моря в конце июля и начале августа содержание липидов в мышцах молоди горбуши составляло 1,1–2,3 % от сырой массы ткани. В морской период состав ЖК рыб отличался от такового в пресноводный более низким уровнем МНЖК (14,9–24,7 %), но высоким — НЖК (26,3–29,5 %) и ПНЖК (48,7–54,2 % от суммы всех ЖК). Снижение содержания липидов и МНЖК (16:1 $\omega$ -7, 18:1 $\omega$ -9, 18:1 $\omega$ -5) указывало на возрастание энергетических потребностей у молоди при смене пресноводной среды обитания на морскую. МНЖК играют ведущую роль в энергетическом метаболизме лососей и используются в процессе миграций из-за их высокой скорости окисления в отличие от НЖК (Kiessling and Kiessling, 1993; Weber et al., 2003). Показателем перестройки состава ЖК рыб с «пресноводного» типа на «морской» является повышение уровня ПНЖК  $\omega$ -3 типа и снижение ПНЖК  $\omega$ -6 типа (Henderson, Tocher, 1987). Соотношение ПНЖК  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 типов у молоди горбуши в ранний морской период составляло 18,2–25,4 и было почти в два раза выше, чем в пресноводный. ПНЖК  $\omega$ -3 типа (особенно 22:6 $\omega$ -3) являются главным инструментом в системе адаптаций рыб к условиям окружающей среды (Сидоров, 1983; Шульман, Юнева, 1990). В прибрежье Охотского моря покатники горбуши переходят на питание морскими организмами, что способствует интенсификации роста и оогенеза (Городовская, Сушкевич, 2021; Кальченко и др., 2023). Питание является важным фактором выживания молоди лососей в ранний морской период жизни. Основу питания горбуши в прибрежной зоне Охотского моря составляют копеподы, эвфаузиевые, личинки десятиногих раков, личинки и молодь рыб (Морозова, 2010). Известно, что выживаемость покатников к моменту их выхода из рек в морское прибрежье зависит от численности кормового зоопланктона. В годы высокой выживаемости у молоди лососей был отмечен больший индекс наполнения желудков за счет многочисленных беспозвоночных (Weitkamp and Sturdevant, 2008). ЖК рыб являются маркерами их пищевых источников (Daly et al., 2010; Мурзина и др., 2012). Так, маркерами органического вещества морских ракообразных — копепод являются МНЖК с 20–22 атомами углерода (20:1 $\omega$ -11, 20:1 $\omega$ -9, 22:1 $\omega$ -11, 22:1 $\omega$ -9) (Dalsgaard et al., 2003; Budge et al., 2006). В 2017 г. доля МНЖК C<sub>20–22</sub> в общих липидах мышечной ткани рыб составляла 10,3 %, 2018 г.— 3,0 %, 2020 г.— 5,1 % от суммы всех ЖК. Таким образом, в ранний морской период нагула в 2017 г. молодь горбуши имела лучшую кормовую обеспеченность, а следовательно, значительный потенциал к выживанию. Последнее подтверждает состоявшийся высокочисленный возврат горбуши Западной Камчатки в 2018 г. (Бугаев, 2022). Выживаемость рыб зависит не только от количественных, но и от качественных показателей объектов питания. Морские ракообразные имеют высокое содержание липидов и каротиноидного пигмента — астаксантина, участвующего в адаптациях тихоокеанских лососей к условиям среды обитания (Яржомбек, 1970). В прибрежной зоне Охотского моря в конце июля и начале августа некоторая доля постсмолтов уже имела розоватую окраску липидов мышечной ткани из-за накопления астаксантина.

Полученные нами результаты позволили получить представление об участии ЖК в адаптациях, происходящих у молоди горбуши при смене пресноводной среды обитания на морскую. Интенсификация роста и развития с одновременным возрастанием энергетических трат (за счет снижения содержания липидов и МНЖК) и завершение перестройки состава ЖК в направлении «морского» типа при переходе на питание морскими организмами обеспечивают выживание рыб в ранний морской период жизни. Установлено, что уровень МНЖК C<sub>20–22</sub> является индикатором кормовой обеспеченности постсмолтов западнокамчатской горбуши и влияет на их выживаемость.

# **ВЛИЯНИЕ ИОНОВ МЕДИ НА СОДЕРЖАНИЕ СТЕРИНОВ В МИКРОДОМЕНАХ ТОНОПЛАСТА**

**Капустина И. С.\*, Спиридонова Е. В., Гурина В. В., Озолина Н. В.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский институт физиологии и биохимии растений Сибирского отделения РАН, г. Иркутск, Россия

## **INFLUENCE OF COPPER IONS ON THE CONTENT OF STEROLS IN TONOPLASTIC MICRODOMAINS**

**Kapustina I.S.\*, Spiridonova E.V., Gurina V.V., Ozolina N.V.**

Federal State Budgetary Scientific Institution Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry, Siberian Branch of the RAS, Irkutsk, Russia

\*e-mail: nirinka24@mail.ru

Известно, что стерины относятся к важным компонентам клеточной мембраны и входящих в их состав липид-белковых микродоменов, которые играют решающую роль в различных физиологических и биохимических процессах во время развития и устойчивости к стрессу у растений. Ранее нами было показано, что микродомены вакуолярной мембранные участвуют в ответных реакциях на осмотический и окислительный стресс посредством перераспределения  $\Delta 5$ -стериолов, жирных кислот, нейтральных и полярных липидов. Стресс, вызываемый тяжелыми металлами (ТМ), в настоящее время активно исследуется, особое внимание уделяется изучению ответных механизмов на молекулярном уровне. Медь (Cu) является одним из представителей ТМ. Как избыток, так и недостаток меди может привести к аномалиям или дисфункции развития и роста растений, серьезно нарушая критически важные физиологические процессы. Вакуолярная мембрана (тонопласт) задействована в компартментализации ТМ вакуолью, тем самым способствуя нормальному протеканию физиологико-биохимических процессов в клетке. Вероятно, в процессах компартментализации участвуют и микродомены тонопласта. В связи с этим, цель данного исследования заключалась в изучении изменений в содержании  $\Delta 5$ -стериолов в микродоменах тонопласта в ответ на действие ионов меди.

Объектом исследования служили корнеплоды столовой свеклы (*Beta vulgaris* L.). Исследования проводились в модельном эксперименте. Кусочки тканей корнеплодов 1 см<sup>3</sup> замачивали в растворе CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O на 16 ч при комнатной температуре. Концентрация меди была ранее подобрана и составляла 100 мкМ. В контрольном варианте использовали дистиллированную воду. Выделение вакуолярных мембран проводили методом, разработанным в лаборатории физиологии растительной клетки СИФИБР СО РАН. Чистоту использованных в экспериментах изолированных мембран оценивали по активности ферментов-маркеров. Микродомены получали из мембранных везикул тонопласта недетергентным методом. В результате, было выделено три зоны (2, 4 и 6), в которых присутствовали микродомены, которые можно отнести к рафтовым структурам. Получение липидов исследуемых зон для последующего изучения состава стериолов проводили на основе метода Николса с модификациями Котловой. Для получения летучих производных стериолов и эфиров стериолов их подвергали силилированию. Полученные триметилсилильные производные стериолов анализировали методом газожидкостной хроматографии с использованием хромато-масс-спектрометра 5973/6890N MSD/DS Agilent Technologies. Идентификацию осуществляли при помощи стандартов, сравнением времени удерживания и по библиотеке масс-спектров NIST08 и Wiley7. В качестве стандартов

использовали холестерин, стигмастерин, кампстериин (*Sigma-Aldrich*, США) и  $\beta$ -ситостериин (European pharmacopoeia reference standard, Франция). Эксперименты проводились в 3–5 независимых биологических и 3 аналитических повторностях. Расчет содержания идентифицированных стеринов проводили в процентном соотношении от суммы  $\Delta 5$ -стеринов.

Полученные результаты показали, что качественный состав группы  $\Delta 5$ -стеринов в исследуемых вариантах представлен главным образом холестерином, кампстериином, стигмастерином и  $\beta$ -ситостериином. В тонопласте после воздействия ионов меди наблюдалось увеличение содержания стигмастерина, кампстерина и снижение  $\beta$ -ситостерина по сравнению с контролем. Предполагается, что заметные изменения в содержании стигмастерина в ответ на различные стрессы могут указывать на то, что этот стерин является частью «общей реакции растений на стресс». Считается, что  $\beta$ -ситостериин и стигмастерин можно рассматривать как «регуляторы динамики мембранны», которые поддерживают мембрану в оптимальном состоянии. В частности, для стигмастерина наличие транс-ориентированной ненасыщенности в положении C22 молекулы может увеличить проницаемость мембранны. В микродоменах всех изучаемых зон при действии ионов меди отмечено увеличение кампстерина и  $\beta$ -ситостерина по сравнению с контролем. Ранее нами было показано похожее повышение содержания  $\beta$ -ситостерина в микродоменах тонопласта происходило также в ответ на осмотический и окислительный стресс. Известно, что растительные стерины, особенно  $\beta$ -ситостериин и кампстериин, играют существенную роль в упорядочивании жирнокислотных цепей в мембране, что может влиять на ее проницаемость для воды и ионов, а также на активность мембраносвязанных белков. Количество стигмастерина после воздействия ионов меди уменьшалось в микродоменах 2-й, 4-й и 6-й зон по сравнению с контрольными вариантами. При изучении действия осмотических стрессов, которое проводилось ранее, так же было отмечено снижение стигмастерина в микродоменах тонопласта 2-й, 4-й и 6-й зон. Известно, что уменьшение содержания стигмастерина может снизить проницаемость плазматической мембранны, тем самым увеличивая устойчивость к ТМ.

Таким образом, изменения в содержании стеринов, способных участвовать в регуляции структурной организации липидного матрикса у микродоменов тонопласта, выявленные после воздействия ионов меди, позволяют предположить, что стерины микродоменов тонопласта могут принимать участие в адаптационных механизмах растительной клетки при воздействии тяжёлых металлов.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН № 0277-2025-0001 (Рег. № НИОКР — 125021702323-2) на оборудовании ЦКП «Биоаналитика» Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН (г. Иркутск).*

# **ВЛИЯНИЕ ЛИПИДОВ-ХЕЛПЕРОВ НА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАТИОННЫХ ЛИПОСОМ И ИХ КОМПЛЕКСОВ С МРНК**

**Кербицкая М.Д.\*, Шмендель Е.В., Яковлев О.А., Пучков П.А., Маслов М.А.**

Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова,  
МИРЭА — Российский технологический университет,  
г. Москва, Россия

## **THE EFFECT OF HELPER LIPIDS ON THE PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS OF CATIONIC LIPOSOMES AND THEIR COMPLEXES WITH mRNA**

**Kerbitskaya M.D.\*, Shmendel E.V., Yakovlev O.A., Puchkov P. A., Maslov M.A.**

Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies,  
MIREA — Russian Technological University,  
Moscow, Russia

\*e-mail: mariyakerbitskaya2001@mail.ru

Катионные липосомы, как эффективные средства невирусной доставки нуклеиновых кислот (НК), стали важной частью исследований в области генной терапии. Катионные липосомы представляют собой положительно заряженные наночастицы, образованные одним или несколькими билипидными слоями. В состав катионных липосом, как правило, входят катионный липид, обеспечивающий компактизацию НК, липиды-хелперы, способствующие формированию катионных липосом и высвобождению НК из эндосом клеток-мишеней, и адресные липиды, увеличивающие таргетность доставки НК. Благодаря ряду преимуществ, которыми обладают катионные липосомы, а именно биодоступность, нетоксичность, простота получения и модификации, множество исследований направленно на разработку новых композиций катионных липосом для достижения эффективной доставки НК.

Необходимым этапом в создании катионных липосом является исследование их физико-химических характеристик. Такие физико-химические характеристики, как размер частиц (*d*), индекс полидисперсности (PI) и  $\zeta$ -потенциал помогают прогнозировать терапевтическую эффективность новых композиций катионных липосом на начальных этапах их разработки, а также проводить контроль и анализ качества уже отработанных липосомальных композиций от партии к партии.

В данной работе нами был осуществлён подбор оптимального состава катионных липосом на основе нового катионного липида 2C1. Был получен ряд липосомальных композиций, которые отличались разным содержанием липидов-хелперов, таких как 1,2-диолеоил-*sn*-глицеро-3-фосфэтаноламин (DOPE), 1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (DSPC) и холестерин (Chol), и проведена оценка влияния используемых липидов-хелперов на физико-химические характеристики катионных липосом новых составов, а также их комплексов с мРНК при различных соотношениях N/P = 5/1, 10/1, 15/1 (соотношение положительно заряженных атомов азота катионных липосом и отрицательно заряженных фосфатных групп нуклеиновых кислот).

Впервые нами были разработаны катионные липосомы 2C1-DOPE (*d*=209±3нм, PI=0,290,  $\zeta$ -потенциал=72,2 мВ). При замене DOPE на Chol наблюдалось уменьшение гидродинамического диаметра катионных липосом до 192 нм. Замена DOPE на DSPC привела

к увеличению размера частиц до 255,3 нм. При этом следует отметить, что при замене DOPE на Chol и/или DSPC произошло формирование более компактных наночастиц.  $\zeta$ -потенциал исследуемых катионных липосом практически не изменялся и оставался положительным. Изучение физико-химических параметров комплексов катионных липосом с мРНК показало увеличение размера частиц при  $N/P=5/1$  в липосомальных композициях, содержащих DOPE и уменьшалось при более высоких N/P, при этом индекс полидисперсности не превышал значения 0.300. При измерении  $\zeta$ -потенциала обнаружилось, что отсутствие DOPE в составе катионных липосом привело к значительному снижению  $\zeta$ -потенциала комплексов катионных липосом с мРНК при всех изученных соотношениях N/P. Таким образом, наиболее оптимальной липосомальной композицией оказались катионные липосомы 2C1-DOPE.

*Работа выполнена за счет гранта РНФ № 23-73-10168, <https://rscf.ru/project/23-73-10168/>*

# **МАРКЕРЫ РАННЕГО РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА НА БАЗЕ АНАЛИЗА ПРОТЕОМНОГО ПРОФИЛЯ ЛПНП**

**Киселева Д. Г.<sup>1, 2\*</sup>, Зиганшин Р. Х.<sup>3</sup>, Чередниченко В. Р.<sup>1</sup>,  
Хованцева У. С.<sup>1</sup>, Маркин А. М.<sup>1, 4, 5</sup>**

<sup>1</sup> Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Россия

<sup>3</sup> Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

<sup>4</sup> Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, г. Москва, Россия

<sup>5</sup> Медицинский университет Петровского, г. Москва, Россия

## **LDL PROTEOMIC PROFILE REVEALS NEW MARKERS OF EARLY ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT**

**Kiseleva D. G.<sup>1, 2\*</sup>, Ziganshin R. Kh.<sup>3</sup>, Cherednichenko V. R.<sup>1</sup>,  
Khovantseva U. S.<sup>1</sup>, Markin A M.<sup>1, 4, 5</sup>**

<sup>1</sup> Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Petrovsky Medical University, Moscow, Russia

\*e-mail: kiseleva.dg@gmail.com

Одну из ключевых ролей в развитии атеросклероза играют липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые, проникая в субэндотелиальное пространство сосуда вследствие повреждения сосудистой стенки или нарушения транэндотелиального транспорта, активно накапливаются гладкомышечными клетками и резидентными макрофагами в толще сосуда, приводя к развитию воспаления и образованию пенистых клеток. ЛПНП имеют довольно сложную морфологическую структуру, различаясь по размеру, плотности и белковому составу. Белковый состав ЛПНП до конца не известен, более того, вероятно, что он и не является константой, представляя собой динамическую характеристику, которая меняется в зависимости от процессов происходящих в организме. Предположительно, ЛПНП могут доставлять необходимые белковые молекулы к очагам воспаления или в клетку. В связи с этим, целью настоящего исследования является оценка белкового состава ЛПНП пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению со здоровыми донорами для поиска потенциальных маркеров раннего развития поражения сосудов.

ЛПНП были получены стандартным протоколом последовательного ультрацентрифугирования образцов плазмы с наслоением растворов КBr различной плотности ( $1,019 < d < 1,063$  г/мл). ЛПНП были получены из крови от здоровых доноров, а также пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) без диабета 2 типа (ЛЭК РНЦХ им. Б. В. Петровского № 5 от 11 декабря 2022 г.). ЛПНП от пациентов одной группы пуллировали по 3–4 образца. Всего путем пуллирования было получено 13 образцов. Хромато-масс-спектрометрию проводили на хроматографе Ultimate 3000 Nano LC System с масс-спектрометром Orbitrap Tribrid Lumos mass spectrometer. Полученные масс-спектрометрические данные анализировали с использованием MaxQuant 2.4.2.0 и Perseus 2.0.10.0, а также с помощью программного языка Python.

По итогам анализа белкового состава в 13 образцах ЛПНП было обнаружено более 200 белков. Для пациентов с ССЗ характерны повышенные уровни десмоплакина и пониженные уровни фибриногена, иммуноглобулинов, а также секретоглобина (SCGB3A1). Десмоплакин, который участвует в восстановлении тканей, в совокупности с пониженным уровнем фибриногена, свидетельствует о повреждении сосудов. Пониженные уровни секретоглобина и иммуноглобулинов в группе ССЗ могут говорить о влиянии иммунной системы на прогрессирование заболевания.

*Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (НИОКР № 123030700024-4).*

# АГРЕГАЦИЯ Н-АЛКИЛМОЧЕВИН В НЕПОЛЯРНОЙ СРЕДЕ: РОЛЬ АМИДНЫХ ГРУПП В ФОРМИРОВАНИИ ОБРАТНЫХ МИЦЕЛЛ

Кислова С. О.<sup>1\*</sup>, Шкирдова А. О.<sup>1</sup>, Мяснянко И. Н.<sup>2,3</sup>,  
Волынский П. Е.<sup>2</sup>, Болдырев И. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физической химии и электрохимии имени А. Н. Фрумкина РАН,  
г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт биоорганической химии имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,  
г. Москва, Россия

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова,  
г. Москва, Россия

## AGGREGATION OF N-ALKYLUREAS IN NON-POLAR MEDIUM: ROLE OF AMIDE GROUPS IN REVERSE MICELLE FORMATION

Kislova S. O.<sup>1\*</sup>, Shkirdova A. O.<sup>1</sup>, Myasnyanko I. N.<sup>2,3</sup>,  
Volynsky P. E.<sup>2</sup>, Boldyrev I. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Russia

<sup>2</sup> Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Russia

<sup>3</sup> Institute of Translational Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia

\*e-mail: s.o.kislova@phyche.ac.ru

Амидные группы за счёт образования меж- и внутримолекулярных водородных связей регулируют самосборку молекул. Этот эффект хорошо изучен в белках, где водородные связи стабилизируют элементы вторичной структуры ( $\alpha$ -спирали,  $\beta$ -слои). В липидных мембранах амидные связи сфингомиелина регулируют плотность упаковки бислоя. Практически значимые приложения включают, например, кевлар — полиамид терефталевой кислоты, где водородные связи между цепями полимера обеспечивают уникальную механическую прочность. Однако в области Soft-Matter направленный дизайн молекул, учитывающий возможности амидных групп для создания водородных связей, ограничен недостаточным пониманием механизмов агрегации и структурных особенностей таких систем.

В данной работе исследуется агрегационное поведение C8, C10 и C14-алкилмочевин в неполярной среде, уделяется особое внимание структуре водородных связей между их амидными фрагментами.

ЯМР-спектроскопия в  $\text{CDCl}_3$  установила концентрационную зависимость химических сдвигов NH-протонов, свидетельствующую о межмолекулярном связывании, тогда в  $\text{DMSO-d}_6$  такого эффекта не наблюдалось, поскольку в данном случае молекулы предпочитают для межмолекулярного связывания полярный растворитель. Анализ спектра ROESY выявил контакты между NH и  $\text{CH}_2$ -группами, но их природа (внутри- или межмолекулярная) требовала уточнения.

ИК-спектроскопия показала, что с ростом концентрации усиливается полоса, соответствующая связанным NH-группам ( $3391 \text{ cm}^{-1}$ ), тогда как интенсивность полос свободных NH ( $3445 \text{ cm}^{-1}$ ),  $\text{NH}_2$  ( $3524 \text{ cm}^{-1}$ , асимметричное колебание) и  $\text{NH}_2$  ( $3418 \text{ cm}^{-1}$ , симметричное колебание) снижается. Сдвиги полос  $\text{CH}_2$  ( $2852 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2917 \text{ cm}^{-1}$ ) указывают на увеличение упорядоченности и мицеллообразование.

С помощью молекулярной динамики было установлено, что в хлороформе алкилмочевины образуют обратные стержнеобразные мицеллы. Молекулы в этих мицеллах организованы

в листы, стабилизированные водородными связями N-H···O и гидрофобными взаимодействиями алкильных цепей. Оказалось, что эффективность образования водородных связей зависит от длины хвоста алкилмочевины. Более длинные цепи (C10, C14) демонстрируют снижение количества водородных связей. Однако, если связь уже образовалась, то её геометрический параметры (длины и углы) для молекул с разной длиной хвоста очень близки.

Таким образом, комбинация методов УФ, ИК, ЯМР, ROESY и молекулярной динамики позволила детально исследовать механизм агрегации алкилмочевин в хлороформе. Полученные результаты имеют важное значение для разработки новых материалов с управляемой самоорганизацией на основе амидсодержащих соединений.

# КОНВЕРСИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ВИДОВ ФОСФОЛИПИДОВ В ПРОЦЕССЕ ДИФФУЗНОГО РОСТА КЛЕТОК РАСТЕНИЙ

Котлова Е. Р.<sup>1\*</sup>, Сеник С. В.<sup>1</sup>, Фролова Д. А.<sup>2</sup>, Хакурова А. А.<sup>2</sup>, Родина О. А.<sup>1</sup>,  
Богданова Е. М.<sup>1</sup>, Пожванов Г. А.<sup>1</sup>, Пузанский Р. К.<sup>1</sup>, Суслов Д. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский Государственный Университет, г. Санкт-Петербург, Россия

## CONVERSION OF PHOSPHOLIPID MOLECULAR SPECIES IN THE PROCESS OF PLANT CELL DIFFUSE GROWTH

Kotlova E. R.<sup>1\*</sup>, Senik S. V.<sup>1</sup>, Frolova D.A.<sup>2</sup>, Khakulova A.A.<sup>2</sup>, Rodina O.A.<sup>1</sup>,  
Bogdanova E. M.<sup>1</sup>, Pozhvanov G. A.<sup>1</sup>, Puzanskiy R. K.<sup>1</sup>, Suslov D. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

\*e-mail: kotlova@yandex.ru

В ходе онтогенеза высшего растения происходят качественные и количественные изменения в структуре и функциональной активности всех его частей на различных уровнях организации — от тканевого и клеточного до молекулярного. Одним из важнейших событий на всех этапах онтогенеза, но прежде всего на ювенильном, является рост растяжением, который связан с увеличением размеров и массы клеток. Для растений характерны две основные формы роста клеток растяжением — анизотропный диффузный и верхушечный (монополярный). Анизотропный диффузный рост осуществляется по всей поверхности клетки, однако его скорость в разных направлениях неодинакова. Верхушечный рост происходит в одном направлении и характерен лишь для ограниченного числа растительных клеток. Предшествующая росту растяжением инициация клеточной полярности происходит с участием многих систем (молекулярных и надмолекулярных), при этом ведущую роль в последующем растяжении отводят периферическому клеточному континууму, включающему клеточную стенку, плазматическую мембрану и прилегающие к ней элементы цитоскелета.

Одним из непосредственных участников роста растяжением является интегрированный в плазматическую мембрану целлюлозосинтазный комплекс (ЦСК), формирующий микрофибриллы целлюлозы для растущей клеточной стенки. Структура и функции сложноорганизованного ЦСК уже достаточно хорошо исследованы, однако сведения о липидах плазмалеммы, составляющих его окружение, до сих пор отсутствуют. В частности, неизвестно как меняется состав молекулярных видов фосфолипидов на разных этапах роста растяжением, какие метаболические и функциональные связи существуют между фосфолипидами и другими группами липидов (глико- и сфинголипидами, стеринами), коррелирует ли активность ЦСК с определенным профилем фосфолипидов. Наша научная группа, имеющая 20-ти летний опыт изучения липидома растительных и грибных клеток, в т. ч. в связи с процессами их роста и развития, в настоящее время работает над решением этих вопросов.

Основная часть экспериментов проводится на *Arabidopsis thaliana* экотипа Columbia. В качестве модели мы используем гипокотили этиолированных проростков дикого типа (Col-0), выращенные без обработок или в присутствии исследуемых соединений, и мутанта *ixr1-1*, обладающего резистентностью к ингибитору целлюлозосинтаз — изоксабену. Гипокотиль (часть побега между корневой системой и семядолями) этиолированного проростка *A. thaliana*

за короткий период своего развития претерпевает качественные изменения: у 3 сут растений рост растяжением осуществляется на 70% его длины, у 4 сут — на 30–40%, у 5 сут — на 10–15%. Эта модель исключительно удобна для изучения молекулярных механизмов роста клеток растяжением.

Для экспериментов по изучению клеточного континуума в процессе роста растяжением проростки *A. thaliana* выращиваем в темноте при 21 °С на вертикальных квадратных чашках Петри со средой Мурасиге-Скуга, разбавленной вдвое. Для понимания физиологии процессов, происходящих в клеточной стенке, проводится анализ ее биомеханики: методом кри-па определяем, как зависит от времени деформация клеточных стенок при постоянной нагрузке. Анализ молекулярного состава мембранных липидов проводим методом ВЭЖХ–МС/МС с помощью трехквадрупольного прибора LCMS-8030 (Shimadzu) с системой жидкостной хроматографии Nexera UHPLC (Shimadzu). Протокол анализа состоит из двух этапов: 1) нецелевого профайлинга липидов для обнаружения максимального разнообразия молекулярных видов данного класса и 2) целевого профайлинга для определения структуры молекул липидов, выявленных на первом этапе, и их количественного анализа. Для первого нецелевого этапа используется режим сканирования ионов-предшественников (для фосфатидилхолинов) или режим сканирования нейтральной потери (для фосфатидилэтаноламинов и гликолипидов). На втором этапе с помощью таблиц переходов, включающих обнаруженные молекулярные массы липидов и теоретические значения фрагментов жирных кислот, методом мониторинга множественных реакций определяется наличие и количество целевых молекулярных видов липидов.

В первой части нашей работы мы определили как меняется профиль фосфо- и гликолипидов по мере роста гипокотиля *A. thaliana* Col-0. Молекулярные виды фосфатидилхолинов (ФХ), фосфатидилэтаноламинов (ФЭ), моно- (МГДГ) и дигалактозидилглицеринов (ДГДГ) анализировали на 3, 4 и 5 сут роста. Показано, что на фоне активного роста гипокотиля (с 3 по 5 сут их длина увеличивается в 2–2,5 раза) и постепенного уменьшения количества клеток, растущих растяжением (с 70 до 10%) состав фосфо- и гликолипидов меняется незначительно. Гомеостаз липидного профиля, обеспечивающий сохранение барьера функции мембранны с тонкой регуляцией процессов внутриклеточного экзо- и эндоцитоза, секреции во внеклеточную среду и транспорта экзометаболитов в клетку, поддерживается на чрезвычайно высоком уровне, даже в условиях значительных метаболических перестроек, сопряженных с активным синтезом элементов клеточной стенки и изменением ее физико-химических свойств. Тем не менее, незначительное преобразование состава плазматической мембраны (по данным фосфолипидомики; в пределах 1–3%) и мембран хлоропластов (по данным гликолипидомики; в пределах 2–6%) в ходе замедления роста гипокотиля в онтогенезе нам все же удалось зарегистрировать. В частности, отмечено снижение относительного содержания ФХ 16:0\_18:2, ФХ 18:2\_18:2 и ФХ 18:2\_20:1, которое компенсировалось увеличением ФХ 18:1\_18:3 и ФХ 18:3\_18:3. Противоположная реакция профиля ФЭ, например, увеличение концентрации ФЭ 18:2\_18:2 и ФЭ 18:2\_20:1, может указывать на конверсию на уровне классов фосфолипидов: вовлечение молекул ФХ в биосинтез ФЭ. Аналогичные данные были получены для гликолипидов. Снижение относительного содержания МГДГ 18:3\_18:3 компенсировалось увеличением вклада МГДГ 16:3\_18:3 и происходило на фоне увеличения относительного содержания ДГДГ 18:3\_18:3.

Во второй части работы изучали влияние на профиль липидов 0.1нМ раствора изоксабена — ингибитора целлюлозосинтаз. Для этих целей использовали 4 сут проростки *A. thaliana* Col-0 и резистентного мутанта *ixr1-1*. Оказалось, что у Col-0 растений под влиянием изоксабена, как и в случае естественного снижения интенсивности роста растяжением, происходящего в онтогенезе, регистрируется уменьшение относительного содержания ФХ 18:2\_18:2

и ФХ 18:2\_20:1, которое, однако, не сопровождается увеличением концентрации соответствующих молекулярных видов ФЭ. Иными словами, при снижении роста растяжением по причине ингибиции работы ЦСК конверсия фосфолипидов на уровне классов не выявляется. При этом влияние изоксабена практически не распространялось на гликолипиды, являющиеся основным компонентом мембран хлоропластов, а также на фосфолипиды резистентного мутанта *ixrl-1*.

Таким образом, в ходе выполнения исследования показано, что активный рост клеток растений растяжением происходит на фоне поддержания фосфолипидного гомеостаза. Незначительные изменения фосфолипидного профиля связаны как с конверсией на уровне отдельных молекулярных видов, так и с конверсией на уровне классов. Выявлены липиды, наиболее высокое содержание которых коррелирует с ростом растительной клетки растяжением, в частности, ФХ 18:2\_18:2 и ФХ 18:2\_20:1.

*Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 25-14-00490.*

# КООПЕРАТИВНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТА ПРОСТАГЛАНДИН-Н-СИНТАЗЫ С ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ

Кривошней А. В.\*<sup>,</sup> Вржещ П. В.

ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Россия

## COOPERATIVE INTERACTIONS OF ENZYME PROSTAGLANDIN H SYNTHASE WITH FATTY ACIDS

Krivoshey A. V.\*<sup>,</sup> Vrzheschch P. V.

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

\*e-mail: krivoshey.alexr@gmail.com

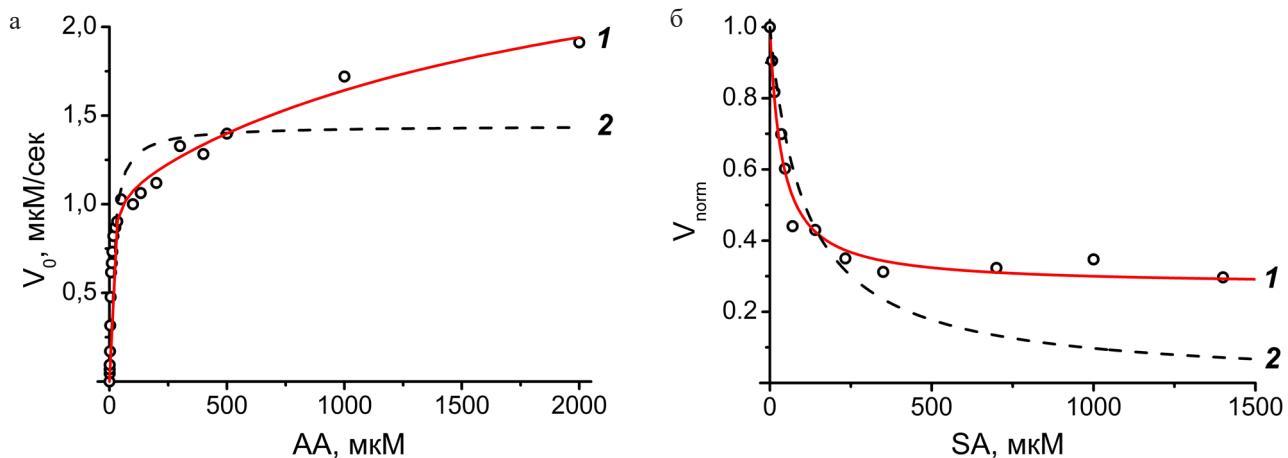
Простагландины — вещества липидной природы, которые регулируют важнейшие физиологические процессы, в частности, являются медиаторами воспаления. Димерный фермент простагландин-Н-синтаза (PGHS) является ключевым звеном в синтезе простагландинов в организме человека. Каждый мономер в составе фермента катализирует две последовательные реакции (циклооксигеназную и пероксидазную), в ходе которых из арахидоновой кислоты (АА) образуется простагландин Н<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). Циклооксигеназная реакция ингибируется нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (Smith et al., 1994; Vane et al., 1998).

Помимо АА, есть и другие жирные кислоты (FA), которые могут быть субстратами для PGHS, например, эйкозапентаеновая кислота (EPA). Кроме того, существуют и несубстратные FA: олеиновая кислота (OA), стеариновая кислота (SA) и т.п., которые также связываются с циклооксигеназным активным центром (Smith et al., 2019). Несубстратные FA могут ингибировать PGHS, а также усиливать или ослаблять ингибирующее действие НПВП (Smith et al., 2019).

Ранее было показано, что взаимодействие фермента с различными лигандами, например, с ингибитором напроксеном (Filimonov et al., 2018) не описывается простыми механизмами, но может быть описано с учётом наличия кооперативных взаимодействий между мономерами в составе димера PGHS. Соответственно, для дальнейшего изучения функционирования фермента и фармакологического действия НПВП в организме необходимо подробным образом исследовать взаимодействие PGHS с субстратными и несубстратными жирными кислотами, в частности, проверить наличие кооперативных эффектов.

В настоящей работе для экспериментальных исследований использовали изоформу PGHS-1 из везикулярных желёз барана. Циклооксигеназную реакцию детектировали с помощью амперометрического метода по изменению концентрации растворённого кислорода. Измерения проводили при 25 °C в соответствующей реакционной системе: 50 мМ трис-HCl, pH = 8.0, 0.1 % твин-20 (v/v), 1 мМ ферроцианида калия, 2 мкМ гемина (хлорида феррипротопорфирина IX), 270 мкМ кислорода. Концентрации FA варьировались для различных экспериментов. Полученные зависимости концентрации кислорода от времени анализировали с помощью программного пакета Origin.

Результаты исследований представлены на рисунке.



- а) Зависимость начальной скорости циклооксигеназной реакции от концентрации АА. Концентрация мономеров фермента — 13 нМ. Сплошной линией (1) показана аппроксимация кооперативной моделью, пунктирной линией (2) — аппроксимация уравнением Михаэлиса-Ментен
- б) Зависимость нормированной скорости циклооксигеназной реакции от концентрации SA. Концентрация мономеров фермента — 32 нМ, концентрация AA — 5 мкМ. Сплошной линией (1) показана аппроксимация кооперативной моделью, пунктирной линией (2) — аппроксимация механизмом без учёта кооперативных эффектов при взаимодействии с ингибитором

Реакцию инициировали добавлением фермента. Остальные условия проведения экспериментов — см. выше в тексте

Видно, что с учётом отрицательной кооперативности при связывании AA с субъединицами PGHS данные описываются существенно лучше, чем без учёта кооперативности (рис. а). Средство фермента и субстрата (аналог константы Михаэлиса) для первой молекулы AA составляет 13,9 мкМ, а для второй — 1000 мкМ. В то же время, аналогичные зависимости по EPA адекватно описываются моделью Михаэлиса-Ментен (данные не приведены). Значение константы Михаэлиса для EPA составляет 9,60 мкМ.

Показано, что несубстратные FA являются ингибиторами циклооксигеназной реакции. Данные по нормированной скорости (отношению начальной скорости реакции к скорости в аналогичных условиях в отсутствие ингибитора) для SA адекватно описываются моделью, которая учитывает отрицательную кооперативность при связывании ингибитора с субъединицами PGHS, но не описываются механизмом без учёта кооперативности (рис. б). Средство фермента и ингибитора (аналог константы ингибирования) для первой молекулы SA составляет 58,2 мкМ, а для второй — стремится к бесконечности, т. е. принимает очень большие значения, которые не совпадают друг с другом при повторении аппроксимации. Это означает, что ингибитор не связывается с мономером фермента, если соседний мономер уже связан с ингибитором. При этом аналогичные зависимости по OA описываются адекватно, если эти кооперативные взаимодействия не учитывать (данные не приведены). Значение константы ингибирования для OA составляет 32,9 мкМ.

Полученные результаты могут сыграть важную роль для дальнейших исследований взаимодействия фермента PGHS с жирными кислотами, а также фармакологических эффектов НПВП *in vivo*.

*Работа выполнена с использованием оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития Московского университета.*

# МЕМБРАНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА АМФИФИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО [2.2.2] ОКТАНА СО СЛОЖНОЭФИРНЫМ ФРАГМЕНТОМ

Кузнецов Д. М.\*<sup>1</sup>, Романова Э. А.<sup>1</sup>, Васильева Л. А.<sup>1</sup>, Гайнанова Г. А.<sup>1</sup>, Захарова Л. Я.<sup>1</sup>

Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН,  
г. Казань, Россия

## MEMBRANOTROPIC PROPERTIES OF AMPHIPHILIC DERIVATIVES OF 1,4-DIAZABICYCLO [2.2.2] OCTANE WITH AN ESTER FRAGMENT

Kuznetsov D. M.\*<sup>1</sup>, Romanova E. A.<sup>1</sup>, Vasileva L. A.<sup>1</sup>, Gaynanova G. A.<sup>1</sup>, Zakharova L. Ya.<sup>1</sup>

Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,  
Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia

\*e-mail: kuznetsov\_denis91@mail.ru

Широкое применение поверхностно-активных веществ (ПАВ) в различных областях, включая синтез наночастиц, катализ, биомедицину, связано с их уникальными функциональными характеристиками и возможностью образования широкого спектра надмолекулярных структур. Среди многообразия амфи菲尔ных соединений особое место занимают катионные ПАВ. Положительный заряд играет важную роль в биотехнологии, определяя огромный потенциал катионных амфи菲尔ных агентов. Кроме того, введение различных природных фрагментов (терпеновых, гетероциклических, аминокислотных и т. д.) в структуру амфи菲尔ных молекул является перспективным инструментом для разработки многофункциональных, биоразлагаемых и малотоксичных ПАВ. Одним из важнейших свойств ПАВ является их способность к прохождению через клеточные мембранные, представляющие собой липидные бислои. Для оценки мембранотропной активности ПАВ широко применяются модельные липосомы, получаемые из коммерчески доступных липидов, таких как 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (ДПФХ). Установлено, что данное свойство ПАВ лежит в основе их антимикробного действия и играет ключевую роль в конструировании модифицированных липосомальных систем. Экспериментальные данные свидетельствуют о критическом влиянии структурных особенностей ПАВ на их интеграцию в липидный бислон. В связи с этим исследование мембранотропной активности новых ПАВ является важной информацией в случае их использования для модификации носителей и оптимизации предлагаемых композиций. В представленной работе получены катионные ПАВ на основе 1,4-диазабицикло [2.2.2] октана, содержащие биоразлагаемый сложноэфирный фрагмент (рис.). Для данных амфи菲尔ов проведена оценка влияния длины углеводородного радикала на способность ПАВ встраиваться в модельный липидный бислон ДПФХ методом турбидиметрии.

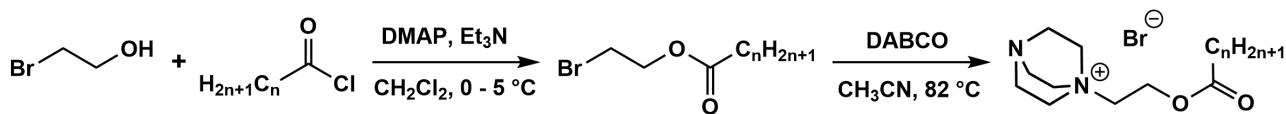


Схема синтеза ПАВ на основе 1,4-диазабицикло [2.2.2] октана со сложноэфирным фрагментом (DAB-est-n, где n = 11, 13, 15, 17)

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-13-00301, <https://rscf.ru/project/24-13-00301/>).

# ФОРМИРОВАНИЕ ЛИПОПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ БЕНЗИМИДАЗОЛИЕВЫХ ПАВ И ЛИПИДОВ

Кузнецова Д. А.\*<sup>1</sup>, Кузнецов Д. М.<sup>1</sup>, Любина А. П.<sup>1</sup>, Волошина А. Д.<sup>1</sup>, Захарова Л. Я.<sup>1</sup>

Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН,  
г. Казань, Россия

## FORMATION OF LIPOPLEXES BASED ON BENZIMIDAZOLIUM SURFACTANTS AND LIPIDS

Kuznetsova D.A.\*<sup>1</sup>, Kuznetsov D.M., Lyubina A.P., Voloshina A.D., Zakharova L.Ya.

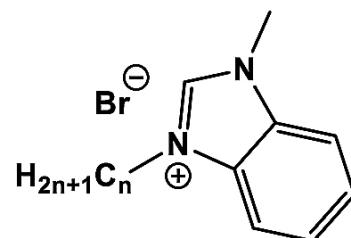
Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,  
Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia

\*e-mail: dashyna111@mail.ru

С момента открытия нуклеиновых кислот и выяснения механизмов некоторых заболеваний замена дефектных генов на здоровые стала рассматриваться как новое научное направление, генная терапия. Показано, что применение нуклеиновых кислот, таких как олигонуклеотиды (ОНу), рDNA, siRNA или mRNA является эффективным инструментом для лечения многочисленных заболеваний. Поскольку существует множество проблем при использовании индивидуального генетического материала, генная терапия активно использует генные носители (векторы). Векторы могут быть вирусными и невирусными. Однако проблемы, связанные с вирусными векторами, в том числе токсичность, иммуногенность и ограничения в масштабном использовании, стимулируют поиск новых потенциальных невирусных векторов для доставки генетического материала к органам-мишеням. В представленной работе в качестве носителей генов исследовали катионные бензимидазолиевые ПАВ (МБИ-*n*, где *n* = 10, 12, 14, 16; рис.) и гибридные липосомальные системы на основе бензимидазолиевых ПАВ и липидов. Для моделирования взаимодействия катионных амфи菲尔ов и гибридных липосом с нуклеотидными звенями использовали OHу, состоящий из 18 нуклеотидных звеньев.

Формирование липоплексов проводили при варировании длины углеводородного радикала у катионных ПАВ, мольного соотношения компонентов, а также липидного состава. Комплексом физико-химических методов (динамическое и электрофоретическое рассеяние света, флуоресцентная спектроскопия, круговой дихроизм, трансмиссионная электронная микроскопия, флуоресцентная микроскопия, проточная цитометрия) определены размеры и дзета-потенциал липоплексов, морфология частиц, количественные параметры связывания компонентов, механизмы комплексообразования, а также способность интернализоваться в раковые (M-Hela, A-549, HuTu 80) и нормальные (Chang liver) клетки. Показано формирование смешанных сферических агрегатов оптимального размера (около 100–200 нм), с участием электростатических и гидрофобных взаимодействий. Установлена высокая способность полученных липоплексов интернализоваться в раковые клетки, зависящая от мольного соотношения компонентов, клеточной линии и состава носителя.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-73-00022; <https://rscf.ru/project/24-73-00022/>).



Структурная формула МБИ-*n*,  
где *n* = 10, 12, 14, 16

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО, УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА  
У СЕГОЛЕТОК АТЛАНТИЧЕСКОГО ЛОСОСЯ *SALMO SALAR* L.  
В ПРОЦЕССЕ РОСТА И РАЗВИТИЯ ПРИ ВАРЬИРОВАНИИ РЕЖИМА  
ОСВЕЩЕНИЯ И КОРМЛЕНИЯ**

**Кузнецова М. В.\*, Родин М. А., Крупнова М. Ю.,  
Курицын А. Е., Мурзина С. А., Немова Н. Н.**

Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»,  
г. Петрозаводск, Россия

**ENERGY, CARBOHYDRATE, AND LIPID METABOLISM IN ATLANTIC SALMON  
*SALMO SALAR* L. UNDER DIFFERENT LIGHTING REGIME**

**Kuznetsova M. V.\*, Rodin M. A., Krupnova M. Yu.,  
Kuritsyn A. E., Murzina S. A., Nemova N. N.**

Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences,  
Petrozavodsk, Russia

\*e-mail: kuznetsovamvi@yandex.ru

Смолтификация (трансформация пестрятки в смолта) — процесс развития атлантического лосося, направленный на подготовку к жизни в море. В течение этого периода у рыб происходят значительные биохимические, физиологические, морфологические и поведенческие изменения (Павлов и др., 2009, Stefansson et al., 2008, McCormick, 2013). Эти изменения влияют на липидный и углеводный обмен, осморегуляцию, транспорт кислорода, рост и реотаксис (Stefansson et al., 2008, McCormick, 2013). Фотопериод является одним из основных факторов, который в течение продолжительного времени влияет на процесс регуляции смолтификации у атлантического лосося (Handeland et al., 2001). В условиях искусственного выращивания атлантического лосося увеличение светового дня используется для ускорения темпов роста и наступления смолтификации (Stefansson et al., 2007, Strand et al., 2018), что позволяет раньше переносить рыб в соленую воду и снижает финансовые затраты и ресурсное обеспечение содержания молоди в пресной воде.

Был поставлен эксперимент по влиянию постоянного освещения на рост и развитие сеголетков лосося *Salmo salar* L. (0+) в условиях аквакультуры в южном регионе России (Республика Северная Осетия-Алания). С сентября по ноябрь (2022 г.) сеголетки лосося содержались в группах с разными режимами кормления и освещения: группа 24C КК — режим освещения постоянный (24C:0T), кормление круглосуточное; ЕстФ КД — экспериментальный — естественный фотопериод, кормление в светлое время суток через каждые два часа; 24C КД — режим освещения постоянный, кормление в светлое время суток через каждые два часа. Проведено комплексное сравнительное исследование ферментов энергетического и углеводного обмена, липидного и жирнокислотного состава в мышцах и печени сеголеток лосося.

Результаты исследования указывают на то, что постоянное освещение оказывало положительное влияние на прирост массы сеголетков лосося в процессе развития. Установлена положительная динамика активности цитохром с оксидазы (ЦО) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в мышцах и пируваткиназы (ПК) в печени сеголетков лососей из всех исследуемых групп в процессе роста и развития с сентября по октябрь, свидетельствующая об увеличении уровней аэробного и анаэробного обмена в мышцах и гликогенолиза в печени, необходимых

для осуществления процессов биосинтеза, способствующих росту особей и смолтификации. На подготовку к смолтификации указывают изменения основных показателей липидного обмена у сеголеток лосося от сентября к ноябрю: снижение количества общих липидов и отдельных классов, увеличение содержания ПНЖК за счет (n-3) ПНЖК, а в них ЖК «морского» типа — 22:6 (n-3), высокие значения соотношений (n-3) / (n-6) ПНЖК, 18:3 (n-3) / 18:2 (n-6) б 22:6 (n-3) / 18:3 (n-3).

С изменением липидных показателей согласуются вариации в активности ферментов катаболизма глюкозы. Так увеличение активности ПК в печени в период с сентябрь по октябрь указывает на повышение интенсивности образования пирувата, который может использоваться как в аэробном синтезе АТФ, так и в качестве предшественника для синтеза жирных кислот (Meton et al., 1999). Повышение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) в печени лососей в октябре так же может свидетельствовать о том, что глюкоза используется в пентозо-фосфатном пути и дальнейших процессах биосинтеза, в частности в процессах синтеза жирных кислот (Meton et al., 1998, Gauthier et al., 2008). Уровень активности 1-глицерофосфатдегидрогеназы (фермента, катализирующего синтез α-глицерофосфата) в печени рыб во всех группах в октябре и в ноябре был ниже, чем в сентябре. Поэтому можно предположить снижение уровня использования продуктов распада углеводов в липидном обмене у исследуемых особей на протяжении эксперимента по сравнению с первоначальными значениями в сентябре, что согласуется со снижением содержания общих липидов и основных липидных классов.

Сочетание различных режимов освещения и кормления оказали эффект на характер использования субстратов в энергетическом обмене в мышцах и печени. На это указывал низкий уровень активности альдолазы (фермента гликолиза) в органах лосося из группы 24С КК (круглосуточные освещение и кормление). Можно предположить, что у рыб из группы с естественным освещением в энергетическом обмене преимущественно используются углеводы, в то время как у рыб из группы 24С КК для этих целей могут использоваться и другие субстраты. Так было установлено, что значение соотношения энергетических липидов к структурным — ТАГ/ФЛ достоверно ниже у сеголетков из группы 24С КК, что указывает на усиление энергетического обмена и на участие именно запасных липидов в поддержании энергетических потребностей организма в этот период.

Представленные в настоящей работе результаты дополняют сведения о взаимосвязи разных путей метаболизма при реализации биохимических адаптаций в условиях влияния внешних факторов и в период смолтификационных преобразований.

*Работа проведена при финансовой поддержке проекта Российского научного фонда № 19-14-00081-П и из средств государственного бюджета, выделенных по государственному заданию КарНЦ РАН FMEN-2022-0006.*

# НОВЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЛИПОПЕПТИДОВ

Лазутина В. Е.<sup>1</sup>, Дениева З. Г.<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> МИРЭА — Российский технологический университет, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, г. Москва, Россия

## NEW ANTIBACTERIAL AGENTS BASED ON LIPOPEPTIDES

Lazutina V. E.<sup>1</sup>, Denieva Z. G.<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> MIREA — Russian technological university, Moscow, Russia

<sup>2</sup> A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the RAS, Moscow, Russia

\*e-mail: zaret03@mail.ru

Антибиотикорезистентность является одной из ведущих проблем мирового здравоохранения. Быстрое распространение бактерий, устойчивых к существующим антибиотикам, требует разработки новых антибактериальных средств, которые бы обладали высокой активностью против широкого спектра патогенных микроорганизмов. Антимикробные пептиды рассматриваются как возможный тип противомикробных агентов природного происхождения, которые сочетают в себе противомикробную и противовоспалительную активность. Однако проблемы с общей токсичностью таких веществ ограничивают их широкое применение. Альтернативой могут стать липопептиды или пептидомиметики — низкомолекулярные синтетические производные аминокислот, предназначенные для имитации основных свойств и функций природных пептидов. Как и в случае некоторых природных антибиотиков, в состав липопептидов входят производные высших жирных кислот или спиртов, делая их более активными в отношении ряда патогенов.

Липопептиды являются мембрано-активными веществами. Выбор мембранные бактериальных клеток в качестве мишени обеспечивает преимущество липопептидов перед обычными антибиотиками, поскольку развитие устойчивости к ним происходит медленнее. В большинстве своем, липопептиды — катионные амфи菲尔ы, которые имеют простую конструкцию и не требуют сложных стратегий синтеза, но при этом показывают отличные результаты antimикробного действия. Наличие положительного заряда позволяет им эффективно связываться с отрицательно заряженными мембранами бактерий путем электростатических взаимодействий. Предполагается, что результатом такого взаимодействия является нарушение целостности мембраны и образованию в ней дефектов, из-за чего бактериальная клетка погибает.

В настоящей работе были разработаны и синтезированы новые липопептиды в качестве антибактериальных средств. Структуры данных липопептидов содержат природные ароматические аминокислоты, высшие жирные спирты, а также аминоспирты. Амфи菲尔ная природа полученных молекул предполагает мембранолитический механизм их действия. В экспериментах *in vitro* на грамположительных и грамотрицательных бактериях разработанные соединения демонстрируют перспективный уровень антибактериальной активности.

*Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.*

# **ИЗМЕНЕНИЯ СОСТАВА И СОДЕРЖАНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЭТИОЛИРОВАННЫХ И ЗЕЛЕНЫХ ПРОРОСТКОВ ЯРОВОЙ ПШЕНИЦЫ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СИНТЕТИЧЕСКИХ АУКСИНОВ**

**Любушкина И. В.\*, Кириченко К. А., Полякова М. С., Полянская И. В., Корсукова А. В.,  
Забанова Н. С., Побежимова Т. П., Дударева Л. В., Рихванов Е. Г., Грабельных О. И.**

Сибирский институт физиологии и биохимии растений Сибирского отделения РАН,  
г. Иркутск, Россия

## **CHANGES OF FATTY ACID COMPOSITION AND CONTENT IN ETIOLATED AND GREEN SEEDLINGS OF SPRING WHEAT UNDER SYNTHETIC AUXINS INFLUENCE**

**Lyubushkina I. V.\*, Kirichenko K. K., Polyakova M. S., Polyanskaya I. V., Korsukova A. V.,  
Zabanova N. S., Pobezhimova T. P., Dudareva L. V., Rihvanov E. G., Grabelnych O. I.**

Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry, Siberian Branch of RAS, Irkutsk, Russia

\*e-mail: ostrov1873@yandex.ru

Природные ауксины являются ключевыми регуляторами роста и развития растений. Они также участвуют в координации ответной реакции растений на внешние стрессовые воздействия. Синтетические аналоги природных ауксинов, такие как 2,4-дихрофеноксикусная кислота (2,4-Д), около 100 лет применяются в сельском хозяйстве в качестве гербицидов и регуляторов роста. Однако увеличение площадей пахотных земель и появление сорных трав, устойчивых к действию гербицидов, привело к повышению действующей концентрации синтетических ауксинов в препаратах, используемых для обработки посевов. Расширение спектра применяемых гербицидов, повышение дозы вносимых веществ и довольно длительный период их полураспада в свою очередь породили проблему локальных загрязнений почв и грунтовых вод. Таким образом, на сегодняшний день существенно возросла вероятность проникновения ауксиновых гербицидов в организм ценных сельскохозяйственных культур на этапе прорастания и всходов — т. е. в период активного роста и, как следствие, наибольшей чувствительности к действию данных соединений. В связи с этим, весьма актуальным является изучение токсического действия синтетических ауксинов на метаболизм злаков, в частности, пшеницы, на ранних этапах развития, с целью оценки возможных рисков для урожайности возделываемых культур.

В работе использовались 4-х суточные этиолированные и зеленые проростки яровой пшеницы *Triticum aestivum* L., выращенные на воде или на растворах синтетических ауксинов: 2,4-Д, α-нафтилуксусной кислоты (НУК) и 3,6-дихлоро-2-пиридинкарбоксилиновой кислоты (клопирапид, КЛД) в концентрациях 1 и 10 мкМ.

Было выявлено дозозависимое ингибирующее влияние НУК и 2,4-Д на рост побегов и корней как этиолированных, так и зеленых проростков, при этом степень ингибирования у зеленых проростков была существенно выше. КЛД значительного влияния на рост проростков яровой пшеницы не оказывал. В то же время изменение состава и содержания жирных кислот (ЖК) в тканях побегов под действием всех изученных синтетических ауксинов было существенным вне зависимости от степени ингибирования роста. Установлено, что обработка этиолированных проростков синтетическими ауксинами (преимущественно 2,4-Д и КЛД) способствовала синтезу *de novo* и десатурации основных ЖК — возрастало содержание пальмитиновой ( $C_{16:0}$ ), стеариновой ( $C_{18:0}$ ), олеиновой ( $C_{18:1\omega 9}$ ), линолевой ( $C_{18:2\omega 6}$ ) и α-линоленовой

( $C_{18:3\omega 3}$ ) кислот. В тканях зеленых проростков процессы синтеза и десатурации основных ЖК при действии синтетических ауксинов, напротив, ингибировались. Обработка зеленых проростков КЛД, в отличие от НУК и 2,4-Д, приводила, главным образом, к снижению содержания ненасыщенных ЖК, что может говорить как об ингибировании процессов десатурации, так и об усилении перекисного окисления липидов при данном воздействии.

Синтетические ауксины также оказывали влияние на процессы синтеза минорных ЖК. КЛД снижал содержание гептадекановой кислоты ( $C_{17:0}$ , относящейся к ЖК с нечетным числом углеродных атомов), а также арахиновой ( $C_{20:0}$ ), бегеновой ( $C_{22:0}$ ) и гондоиновой ( $C_{20:1\omega 9}$ ) кислот (относящихся к длинноцепочечным ЖК) в тканях этиолированных проростков пшеницы. В зеленых проростках КЛД аналогичным образом снижал содержание  $C_{17:0}$ , однако на синтез длинноцепочечных ЖК влияния не оказывал. В то же время в побегах зеленых проростков под воздействием НУК и 2,4-Д в концентрации 1 мкМ изменялось содержание  $C_{22:0}$  — при обработке проростков НУК ее содержание возрастало, а при действии 2,4-Д, напротив, снижалось. Полученные результаты свидетельствуют о значительном ингибирующем действии 2,4-Д, влияющем на процессы синтеза не только основных, но и минорных ЖК.

Изменения содержания ЖК в зеленых проростках под воздействием синтетических ауксинов указывают на высокую чувствительность первичного метаболизма яровой пшеницы на этапе прорастания и всходов к данным веществам. Снижение содержания полиненасыщенных ЖК, и, прежде всего  $\alpha$ -линовой кислоты, являющейся основной кислотой в составе липидов тилакоидных мембран, указывает на нарушение структуры фотосинтезирующего аппарата. Действительно, изучение фотосинтетических пигментов — хлорофиллов и каротиноидов — в тканях зеленых проростков выявило снижение их содержания при обработке пшеницы синтетическими ауксинами в несколько раз.

Таким образом, отсутствие видимого рост-ингибирующего эффекта не является однозначным показателем отсутствия токсического влияния соединения. В данной работе было установлено, что НУК, 2,4-Д и КЛД изменяли метаболизм ЖК у проростков яровой пшеницы. При этом в этиолированных тканях происходило усиление процессов синтеза и десатурации ЖК, а в зеленых, напротив, наблюдалось ингибирование данных процессов. Нарушение структуры фотосинтезирующего аппарата на этапе прорастания и всходов растений не может не сказаться в будущем на урожайности и качестве зерна. В связи с чем, необходимо дальнейшее изучение действия синтетических ауксинов на метаболизм злаковых культур на ранних этапах развития.

*Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России для Федерального государственного бюджетного учреждения науки Сибирского института физиологии и биохимии растений Сибирского отделения Российской академии наук (Рег. № НИОКР — 125021902487-9).*

**ТВЕРДОФАЗНАЯ МИКРОЭКСТРАКЦИЯ С ГХ-МС/ПИД  
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕТУЧИХ АЛЬДЕГИДОВ  
В РАФИНИРОВАННЫХ ПИЩЕВЫХ МАСЛАХ МЕТОДОМ ДОБАВОК**

Макаренко М. А.\*<sup>,</sup> Малинкин А. Д.

Федеральное государственное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания,  
биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва, Россия

**SOLID PHASE MICROEXTRACTION COUPLED TO GC-MS/FID  
FOR MEASURING VOLATILE ALDEHYDES  
IN REFINED EDIBLE OILS USING STANDARD ADDITION METHOD**

Makarenko M. A.\*<sup>,</sup> Malinkin A. D.

Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Centre of Nutrition,  
Biotechnology and Food Safety», Moscow, Russia

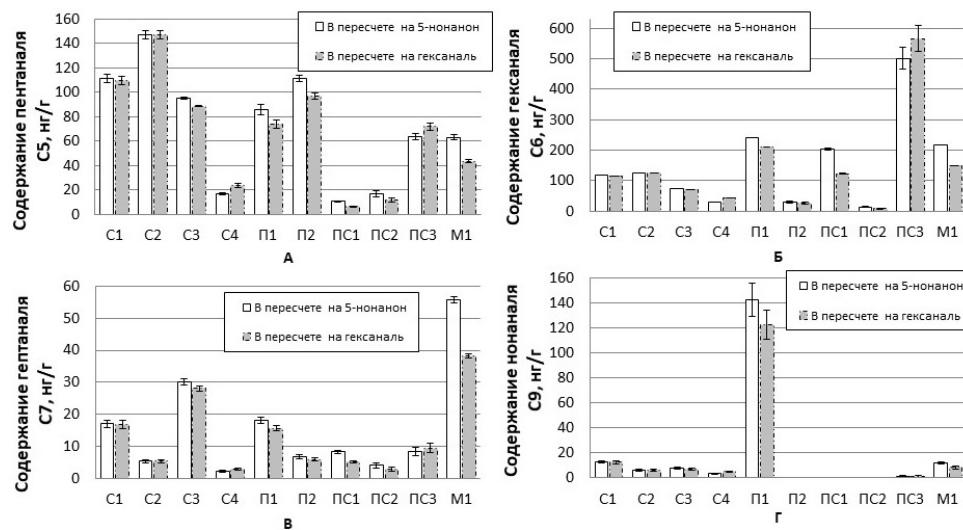
\*e-mail: dragon.soul1992@ya.ru

**Введение.** Летучие продукты окисления, такие как альдегиды, являются неотъемлемой частью процесса окисления жирных кислот пищевых масел и жиров. Эти вещества появляются уже на самых ранних этапах окисления и могут быть использованы для оценки развития окислительного процесса гораздо раньше, чем такие интегральные показатели, как перекисное и аницидиновое числа. Благодаря низкой молекулярной массе данные вещества являются легколетучими и могут адсорбироваться на специальное пористое волокно; количество адсорбированного вещества зависит от его содержания в образце и в газовой фазе над ним. Этот процесс называется твердофазной микроэкстракцией (ТФМЭ). Последующая десорбция анализаторов в инжекторе газового хроматографа, разделение на капиллярной колонке и использование масс-селективного (МСД) или пламенно-ионизационного (ПИД) детекторов позволяет селективно, количественно и с высокой чувствительностью определять содержание альдегидов в образце. Кроме того, отсутствие сложной подготовки проб и необходимости использования каких-либо растворителей делает данный подход весьма привлекательным. Высокая чувствительность ТФМЭ является одновременно и проблемой данного подхода, поскольку альдегиды почти всегда присутствуют в пищевых маслах вне зависимости от степени очистки, что затрудняет поиск подходящей стабильной матрицы для построения градуировочных кривых. Одним из вариантов решения данной проблемы является использование метода добавок. Оценка возможности его применения для анализа методом ТФМЭ с ГХ-МС/ПИД и стала целью данной работы.

**Материалы и методы.** В работе использовались волокно StableFlex для ТФМЭ с покрытием 50/30 мкм дивинилбензол/карбоксен/полидиметилсилоксан (Д/К/П), 24 Ga, 1 см (Supelco, США), которое кондиционировали в соответствии с рекомендациями производителя перед работой. Использовали следующие стандарты: гексаналь 98 % (Sigma-Aldrich, Australia), 5-нонанон 98 % (Sigma-Aldrich, USA). Объектами исследования являлись рафинированные дезодорированные масла: соевые (4 шт, C1-C4), пальмовые (2 шт, П1, П2), подсолнечные (3 шт, ПС1-ПС3), маргарин (1 шт, М1). Эти же образцы использовали для приготовления рабочих разведений гексаналя и 5-нонанона с концентрациями около 10 мкг/г и 25 мкг/г соответственно. Все разведения перемешивали в течение не менее 3 минут. Твердые пальмовые масла и маргарин перед использованием разогревали при 80 °C до достижения жидкой консистенции.

*Приготовление проб:* во флакон на 20 мл на аналитических весах вносили 2, 3 или 5 г образца, и 5-нонанона в соответствующем образце так, чтобы его итоговая концентрация составляла 0,2 мкг/г или 0,4 мкг/г. Для каждого образца использовали 5 таких флаконов, в 4 из них вносили различные дозировки разведения гексаналя в соответствующем образце. Все массы записывали. Далее подготовку пробы осуществляли с помощью роботизированной системы Gerstel MPS robotic pro 1 (Швейцария) под управлением ПО MAESTRO (version 1.5.4.23 / 3.5). Использовали газовый хроматограф Agilent Technologies 7890 с тройным квадрупольным МСД Agilent Technologies 7000 (США) и ПИД. Колонка Supelcowax 10 60 м\*0,53 мм\*1,0 мкм (Supelco, USA). С помощью делителя поток с колонки направлялся одновременно к ПИД и МСД. Температурная программа: начальная температура 35 °C в течение 5 мин, затем нагрев до 220 °C со скоростью 4 °C/мин, изотерма 100 мин. Газ-носитель — гелий, скорость потока 2,8 мл/мин, режим без деления потока. Температура источника ионов 230 °C, квадруполя 150 °C, интерфейса 260 °C, ПИД 250 °C. Данные с ПИД использовали для количественных расчетов, данные с МСД — для идентификации и подтверждения анализаторов.

**Результаты.** По данным литературы и масс-спектров выбранных альдегидов в SIM-режиме были выбраны характерные ионы. На рисунке представлены результаты количественного определения альдегидов с использованием стандартных добавок гексаналя в пересчете на 5-нонанон (внутренний стандарт, светлые столбцы) или на гексаналь (темные столбцы). Коэффициент детерминации в каждом из образцов составил 0,9636–0,9968 в пересчете на 5-нонанон и 0,9898–0,9999 в пересчете на гексаналь. Это говорит о более низкой точности измерений при использовании 5-нонанона в качестве внутреннего стандарта по сравнению с использованием гексаналя и может быть связано влиянием различий в молекулярной структуре анализаторов на их связывание с волокном. Оба способа расчета показали примерно одинаковое содержание альдегидов во всех образцах кроме маргарина, что может объясняться разницей во влиянии водной части в его составе на миграцию 5-нонанона и гексаналя в паровую фазу над образцом. Таким образом, метод добавок (без добавления 5-нонанона) с ТФМЭ-ГХ-МС/ПИД может быть использован для решения проблемы количественного определения некоторых летучих альдегидов в пищевых маслах, в т. ч. рафинированных, хотя является достаточно трудозатратным. Дальнейшие шаги в разработке методики могут касаться снижения масс навесок, трудозатрат и проведения валидации для разных видов масложировой продукции.



Содержание пентаналя (1А), гексаналя (1Б), гептаналя (1В) и ноналя (1Г) в образцах различных рафинированных дезодорированных масел и маргарина

Работы выполнена в рамках гранта РНФ № 19-76-30014-П.

# **ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ФОСФОЛИПИДОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ БАЗИДИАЛЬНОГО ГРИБА *FLAMMULINA VELUTIPES* МЕТОДАМИ ЛИПИДОМИКИ**

**Манжиева Б. С.<sup>1\*</sup>, Сеник С. В.<sup>1</sup>, Фролова Д. А.<sup>2</sup>, Хакулова А. А.<sup>2</sup>, Котлова Е. Р.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУН Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН,  
г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Ресурсный центр «Методы анализа состава вещества» СПбГУ,  
г. Санкт-Петербург, Россия

## **DETERMINATION OF STRUCTURAL HETEROGENEITY OF PHOSPHOLIPIDS IN ONTOGENESIS OF THE BASIDIOMYCETE *FLAMMULINA VELUTIPES* BY LIPIDOMICS METHODS**

**Manzhieva B. S.<sup>1\*</sup>, Senik S. V.<sup>1</sup>, Frolova D. A.<sup>2</sup>, Hakulova A. A.<sup>2</sup>, Kotlova E. R.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Resource Center «Methods of Analysis of the Composition of Substances» of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

\*e-mail: bmanzhieva@binran.ru

Липиды — гетерогенная группа соединений, играющая ключевую роль в физиологии клетки. Они являются основными компонентами клеточных мембран, служат источником энергии и участвуют в передаче сигнала в клетке. Их структурное разнообразие возникает благодаря комбинации нескольких блоков: глицерина, жирных ацилов/алкилов, сфингидных оснований и изопреновых молекул. Например, глицерофосфолипиды состоят из глицерина, связанного с полярной группой, и одной-двумя жирными цепями разной длины и степени насыщенности, что приводит к появлению сотен различных молекулярных видов. По данным базы Lipid Maps, на сегодняшний день зарегистрировано 1945 структур глицерофосфолипидов. Структурное разнообразие липидов грибов изучено слабо. Вместе с тем, известно, что существует глубокая взаимосвязь между липидным составом мембран и процессами роста и развития клеток. Липидомика — это комплексный анализ липидов на основе масс-спектрометрии, позволяющий получить представление о составе, метаболизме и функциях липидов. Кроме того, липидомика позволяет анализировать не только состав классов, но и молекулярных видов липидов.

Целью данной работы было определить состав молекулярных видов фосфолипидов базидиального гриба *Flammulina velutipes* и его динамику в процессе онтогенеза поверхностной колонии.

Штамм *Flammulina velutipes* (Curt.: Fr.) Sing. (LE-BIN) LE-BIN 1483 был получен из коллекции культур базидиомицетов Ботанического института им. В. Л. Комарова РАН. Штамм выращивали на суслочно-агаре в виде поверхностной культуры при 25 °C в темноте в течение 14 суток. Каждые два дня проводили экстракцию липидов модифицированным методом Nichols et al. (1963). После этого из липидного экстракта выделяли отдельные классы фосфолипидов с помощью двумерной ТСХ. Для анализа молекулярных профилей фосфолипидов был разработан метод на основе жидкостной хроматографии, сопряжённой с масс-спектрометрией (LC-QqQ-MS/MS, Shimadzu LCMS-8030). Протокол состоял из двух стадий:

нечелевой профайлинг для обнаружения максимального разнообразия молекулярных видов данного класса и целевой для анализа структуры молекул липидов, выявленных на первой стадии, и их количественного анализа. Нечелевой профайлинг включал сканирование ионов-предшественников по характеристическим для данного класса фрагментам. Вторым этапом определяли структуру молекулярных видов и их количество методом мониторинга множественных реакций (MRM). Данный метод позволяет обнаруживать только отдельный ион-фрагмент (фрагмент жирной кислоты) от определенного иона-предшественника (молекулярного вида) и является оптимальным для количественного анализа.

Анализ липидомных данных позволил определить более 40 молекулярных видов фосфатидилхолинов (ФХ), содержащих жирные кислоты C14, C15, C16, C17, C18, C20 и C22 ряда — насыщенные или с 1–3 двойными связями. Профили фосфатидилэтаноламинов (ФЭ) содержали меньше молекулярных видов — всего 19. Особенностью профилей ФХ являлось наличие одного доминирующего молекулярного вида — 18:2/18:2 ФХ, в то время в профилях ФЭ доминировали 18:2/18:2 ФЭ, 16:0/18:2 ФЭ и 16:1/18:2 ФЭ. Анализ сфинголипидов позволил идентифицировать профиль гликоцерамидов (ГлЦер). Для профиля ГлЦер доминирующим молекулярным видом являлся d18:2-Met/C16:0-ОН.

В процессе развития колонии в течение 14 сут в поверхностной культуре наблюдалась перестройка состава мембранных липидов: уменьшалась степень ненасыщенности фосфолипидов и росла длина цепи за счет увеличения доли короткоцепочечных молекулярных видов и уменьшения доли молекулярных видов, содержащих жирные кислоты средней длины цепи. На самых ранних этапах роста (4 сут) молодой активно растущий мицелий *F. velutipes*, представленный неветвящимися недифференцированными гифами, отличался высоким содержанием полиненасыщенных ФХ и ФЭ 18:2\_18:3, 18:2\_18:2, 18:3\_18:3. В ходе онтогенеза в колонии усиливалось ветвление гиф, гифы начинали густо переплетаться, мицелий приобрёл признаки дифференцировки. Параллельно с этим процессом на уровне фосфолипидов зафиксировано постепенное снижение полиненасыщенных молекулярных видов и накопление ФХ 16:0\_18:2, ФХ 16:0\_18:1 и ФЭ 16:0\_18:1. Увеличение содержания молекулярных видов с линоловой и линоленовой кислотами в составе фосфолипидов в активно растущих клетках молодой колонии может быть связано с их участием в синтезе различных оксилипинов, которые являются естественными регуляторами развития грибов и влияют на процессы дифференцировки и морфогенез. Схожую картину мы наблюдали ранее при исследовании пространственного распределения липидов в грибной колонии: периферическая зона колонии *F. velutipes*, состоящая преимущественно из недифференцированных полярно растущих гиф, отличалась от более зрелого мицелия в центре колонии высоким содержанием ненасыщенных молекулярных видов фосфолипидов. Кроме того, выявленная динамика молекулярного профиля в процессе онтогенеза может быть связана с участием определённых молекулярных видов фосфолипидов в образовании липидных рафтов или липид-белковых взаимодействиях с ферментами, связанными с определенными этапами развития клеток.

Кроме того, на поздних этапах развития колонии увеличивалось относительное количество ГлЦер со сфингадиенином в качестве основания — d18:2/C16:0-ОН. Мицелий в возрасте 4 сут отличался от более дифференциированного мицелия минимальным количеством ФХ 14:0\_18:2, ФХ 16:1\_18:2 и ФЭ 16:1\_18:2, уровень которых постепенно рос в процессе развития колонии. Ещё один выявленный тренд в процессе развития культуры — постепенное повышение относительного содержания молекулярных видов с нечётной жирной кислотой ФЭ 15:0\_18:2, в меньшей степени ФХ 15:0\_18:2. Интересно, что увеличение содержания нечетной кислоты в ходе онтогенеза наблюдалось и в составе ГлЦер в форме молекулярного вида d18:2-Met/C15:0-ОН. Жирные кислоты с нечетной цепью привлекают все большее внимание благодаря своей способности предотвращать ферроптоз и так называемый

синдром клеточной хрупкости (нестабильности). В животных клетках пентадекановая кислота (C15:0), насыщенная кислота с нечетной цепью, является важной жирной кислотой, основной функцией которой является стабилизация клеточных мембран и восстановление функций митохондрий. Кроме того, C15:0 кислота является предшественником для образования сфинголипидов в мозге. Как стабильная, насыщенная жирная кислота, C15:0 легко включается в клеточные мембранные, предотвращает преждевременное клеточное старение и снижает риск перекисного окисления липидов. В данной работе впервые выявлена корреляция между уровнем C15:0 кислоты в составе фосфолипидов и развитием культур базидиальных грибов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 25-14-00490).*

*Методы липидомики разработаны на базе РЦ СПбГУ «Методы анализа состава вещества».*

**СОЗДАНИЕ НОВЫХ КАТИОННЫХ ЛИПОСОМ  
НА ОСНОВЕ ДИСУЛЬФИДНОГО ПОЛИКАТИОННОГО АМФИФИЛА  
ДЛЯ ДОСТАВКИ мРНК**

**Милагина С. В.\*, Пучков П. А., Маслов М. А.**

Институт тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова,  
МИРЭА — Российский технологический университет, г. Москва, Россия

**DEVELOPMENT OF NEW CATIONIC LIPOSOMES BASED  
ON DISULFIDE POLYCATIONIC AMPHIPHILE FOR mRNA DELIVERY**

**Milagina S. V.\*, Puchkov P.A., Maslov M.A.**

Lomonosov Institute of fine Chemical Technologies,  
MIREA — Russian Technological University, Moscow, Russia

\*e-mail: milagina.s.v@yandex.ru

На смену вакцинам, в основе которых лежат инактивированные вирусные частицы, все больше начинают разрабатывать и применять мРНК-вакцины. Их принцип действия основан на обучении организма вырабатывать антитела к вирусам или поврежденным клеткам. В отличие от «обычных» вакцин, мРНК-вакцины имеют ряд преимуществ: не вызывают тяжелый иммунный ответ; легко модифицируются под мутирующие штаммы или другие заболевания; их производство легко масштабируется; являются более чистыми (не содержат примесей от микроорганизмов); более просты и безопасны в производстве.

Поскольку введение «голой» мРНК в организм неэффективно и не оказывает никакого терапевтического действия, для разработки мРНК-вакцин необходимы специальные системы доставки. Наиболее биосовместимыми и безопасными системами являются наночастицы на основе полимеров или липидов. Так, липидные наночастицы показывают низкую токсичность и высокую эффективность доставки мРНК в клетки организма, в том числе помогая ей высвободиться в цитозоль клетки. Несмотря на огромное количество разработок и исследований в области систем доставки на основе липидов, не существует единого универсального соединения или состава наночастиц, позволяющего всегда эффективно доставлять мРНК различной длины. Кроме того, на эффективность доставки влияет не только природа соединений, но и их количество и соотношение в составе.

Основным компонентом липосом являются катионные или ионизируемые липиды, отвечающие за упаковку и доставку нуклеиновых кислот. Чтобы повысить эффективность доставки, могут быть добавлены дополнительные компоненты, например, липид-хелпер, помогающий высвободить нуклеиновые кислоты внутрь клетки или ПЭГ-липид, которые защищают частицу по пути в клетку от взаимодействия с белками крови.

Катионные или ионизируемые липиды состоят из четырех частей: гидрофильной части, обычно представленной аминами; гидрофобной части, в том числе спейсера, которые могут включать в себя как алкильные группы, так и различные производные стероидов; а также линкера, соединяющего два домена и влияющего на биосовместимость.

В данной работе был синтезирован димерный поликатионный амфи菲尔, содержащий два гидрофобных домена на основе холестерина, а также дисульфидную группу в катионном домене, позволяющую снизить цитотоксичность и увеличить эффективность доставки мРНК.

Синтез проводился в три этапа:

- 1) получение предшественника катионного блока на основе цистеамина;
- 2) получение гидрофобного блока, включающего в себя линкер и спейсер;
- 3) конденсация двух блоков, с последующим удалением защитных групп с образованием дисульфидной связи и димерного соединения.

Полученный амфи菲尔 и липид-хелпер DOPE (1,2-диолеоил-*sn*-глицеро-3-фосфати-дилэтаноламин) использовали для формирования катионных липосом. Для них были определены размер и дзета-потенциал. В будущем планируются исследования комплексов катионных липосом с различными типами нуклеиновых кислот трансфицирующей активности в условиях *in vitro* и *in vivo*.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 23-73-10168.*

**ХОЛОДОУСТОЙЧИВОСТЬ *SOLANUM LYCOPERSICOIDES*  
ОБУСЛОВЛЕНА АЛЬТЕРНАТИВНЫМ МЕХАНИЗМОМ,  
РАНЕЕ НЕ ВЫЯВЛЕННЫМ В СЕМЕЙСТВЕ SOLANACEAE**

**Миловская И. Г.<sup>1\*</sup>, Тихонов А. Н.<sup>2</sup>, Трубицин Б. В.<sup>2</sup>, Воронков А. С.<sup>1</sup>, Иванова Т. В.<sup>1</sup>,  
Пиотровский М. С.<sup>1</sup>, Трофимова М. С.<sup>1</sup>, Кузнецов В. В.<sup>1</sup>, Пашковский П. П.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Институт физиологии растений им. К. А. Тимирязева РАН, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва, Россия

**COLD RESISTANCE OF *SOLANUM LYCOPERSICOIDES* IS MEDIATED  
BY A NOVEL MECHANISM NOT PREVIOUSLY REPORTED  
IN THE *SOLANACEAE* FAMILY**

**Milovskaya I.<sup>1\*</sup>, Trubitsin B.<sup>2</sup>, Voronkov A.<sup>1</sup>, Ivanova T.<sup>1</sup>, Piotrovsky M.<sup>1</sup>, Trofimova M.<sup>1</sup>,  
Kuznetsov V.<sup>1</sup>, Tikhonov A.<sup>2</sup>, Pashkovskiy P.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Timiryazev Institute of Plant Physiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

\*e-mail: irina.20152016@mail.ru

Мембранные являются первыми структурами клетки, реагирующими на изменения температуры, и, их текучесть играет ключевую роль в устойчивости растений к холода. Традиционно считалось, что более высокая ненасыщенность жирных кислот (ЖК) в мембранах способствует их текучести, что коррелирует с повышенной холодаустойчивостью. Однако механизм этой связи остается не до конца изученным.

В данном исследовании анализировались свойства плазматической мембраны у двух контрастных по устойчивости к холоду видов томатов: *S. lycopersicum* (теплолюбивый) и *S. lycopersicoides* (горный, холодаустойчивый). Используя методы газохроматографического анализа (ГЖХ-МС) и электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), мы сравнили жирнокислотный (ЖК) состав мембран и их текучесть.

Показано, что у *S. lycopersicoides* в контрольных условиях индекс ненасыщенности мембран выше, чем у *S. lycopersicum*, что могло бы указывать на их большую текучесть. Однако данные ЭПР свидетельствуют об обратном: мембрана *S. lycopersicoides* оказывается жестче, чем у *S. lycopersicum*. Это противоречие указывает на то, что жесткость мембран определяется не только уровнем ненасыщенности липидов, но и другими факторами, такими как организация липидного бислоя, наличие стеролов или белковых комплексов.

Дополнительно обнаружено, что у *S. lycopersicoides* отсутствует четкая «типизация» мембранных фракций: их ЖК-состав различается между различными мембранными компартментами в меньшей степени, чем у *S. lycopersicum*. Это может быть адаптивной стратегией, обеспечивающей универсальность мембран при колебаниях температуры.

Полученные данные демонстрируют, что жесткость плазматической мембраны у холодаустойчивого горного томата не связана напрямую с ненасыщенностью липидов, что требует пересмотра традиционных представлений о регуляции мембранный текучести в адаптации растений к холоду.

*Работа поддержана грантом РНФ № 23-14-00266.*

# ЛИПИДНЫЕ ПОСРЕДНИКИ КЛЕТОЧНО-ТКАНЕВОГО ГОМЕОСТАЗА

Михальчук А. Л.\*

Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларусь,  
г. Минск, Беларусь

## LIPID MEDIATORS OF CELLULAR TISSUE HOMEOSTASIS

Mikhalkchuk A. L.\*

Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Minsk, Belarus

\*e-mail: lipmal@iboch.by

Этаноламиды (коламиды, др.) жирных кислот (ЭАЖК/FAEs) от насыщенных до полиненасыщенных ( $\Delta^{3, 4, 5, 6, \dots}$ ) и наиболее массовый их представитель пальмитоилэтаноламид (*N*-пальмитоилэтаноламин, ПЭА/PEA) представляют общность липидов с беспрецедентно широким спектром биологических эффектов, простирающимся от противовоспалительных и антиоцидантных до нейротропических, противоопухолевых, антишемических, антипараситарных, дерматопротекторных, адаптогенных и др. Эта специфическая особенность ЭАЖК и ряда других азотистых и кислородных производных жирных кислот (первичные амиды, амины аминокислот, аралкиламиды, эфиры) обусловлена их сигнальными функциями, реализующимися на внутри- (аутокринная) и межклеточном (параокринная) уровнях и направленных на поддержание гомеостаза живых организмов (млекопитающие, земноводные, др.). То есть, указанные производные жирных кислот являются не просто биологически активными веществами с мультипрофильной биологической активностью — это молекулярная основа, посредники, медиаторы клеточно-тканевого гомеостаза.

Понятие гомеостаза как особого состояния внутренней среды живых организмов впервые введено Клодом Бернаром (Bernard C., 1864), а в последствии развито Уолтером Кэнном (Cannon W. B., 1932) в понятие саморегуляции физиологических процессов «гомеостазиса». Согласно современным представлениям, гомеостаз — фундаментальный атрибут жизнедеятельности открытых биологических систем от клеточного до организменного уровней, вне сферы которого биологическая форма движения материи прекращается. Гомеостаз многоклеточных организмов современного этапа эволюции поддерживается многоступенчатой, развитой системой лиганд — рецепторных и фермент — субстратных отношений, фундаментальной основой которой является липидная сигнальная система клеточно-тканевого гомеостаза (ЛСКТГ/LSCTH).

С позиций современных представлений, ЛСКТГ зародилась с появлением первых само-поддерживающихя одноклеточных организмов и у одноклеточных эукариот практически завершила начальный (аутокринный) этап формирования. В этот период была сформирована молекулярная система поддержания гомеостаза одноклеточных организмов (аутокринный уровень). Можно утверждать, что эукариота, ставшаяся прародительницей современной живой природы (растительное и животное царства), передала своим одно- и многоклеточным потомкам, наряду с прочими биологическими качествами, так же и атрибут гомеостаза со всем молекулярно-генетическим аппаратом его реализации.

Эволюционный путь ЛСКТГ, по разным оценкам, составляет от 3,8 до 4,3 млрд лет, то есть ЛСКТГ возникла и эволюционировала задолго до Кембрийского взрыва (~635 млн лет назад)

породившего современный биологический мир, задолго до начала последнего периода протерозоя — эдиакария, главным событием которого было появление многоклеточных организмов (вендобионтов).

В настоящее время совокупность известных медиаторов гомеостаза, с определённой степенью условности, можно разделить на аутокринные медиаторы — этаноламиды насыщенных, моно-, диненасыщенных жирных кислот, преимущественно функционирующих на внутриклеточном цитоплазма-ядерном уровне и паракринные — этаноламиды полиненасыщенных жирных кислот (ЭАПНЖК/ЕАРУФАс) функционирующие преимущественно на паракринном, межклеточном, тканевом уровне. Жёсткие границы между аутокринной и паракринной ЛСКТГ отсутствуют. К медиаторам гомеостаза также относятся многочисленные азотистые и кислородные производные ПНЖК: эйказаноиды, оксилипины включая простагландины, лейкотриены, липоксины, протектины, марезины, резолвины, др.

В настоящее время, ЛСКТГ животных называется «эндоканнабиноидной» и в совокупности всех ее составляющих определяется как «ЭНДОКАННАБИНОИДОМ» (eCBome; Di Marzo V. & Wang J., 2014) что, безусловно, является научным артефактом. Эндоканнабиноидная терминология была введена в научный обиход в конце 20 века как результат выяснения механизмов психотропных эффектов марихуаны (Mechoulam R., 1992) и обнаружения рецепторов, связывающих  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинол (ТГК/THC) как следствие названных «каннабиноидными» (CB<sub>1</sub>R и CB<sub>2</sub>R). В результате, обнаруженные позднее истинные эндогенные липидные лиганды арахидоноилэтаноламид и 2-глицериларахidonат (АЭА/AEA, 2-АГ/2-АН, соответственно) связывающиеся с теми же «каннабиноидными» рецепторами были названы «эндоканнабиноидами». Поэтому наименования «эндоканнабиноиды» и «эндоканнабиноидом» являются некорректными, противоречащими фундаментальным физиологическим принципам и, как следствие, требующими корректировки, о чём свидетельствуют появляющиеся публикации, например, (Di Marzo V. & Piscitelli F., 2015)

Эндоканнабиноидная парадигма в настоящее время получила широчайшее распространение и стала не просто доминирующей, а общепринятой как в зарубежной, так и отечественной научной, а затем в учебной и популярной литературе.

Кстати, эволюционный возраст конопли (*Cannabis sativa L.*) с её вторичными метаболитами каннабиноидами составляет, согласно филогенетическим данным, около ~175 млн лет. Как следствие, каннабиноиды, что называется «опоздали», и не могут являться истинными лигандами ЛСКТГ, а сами рецепторы, ныне именуемые как CB<sub>1</sub>R, CB<sub>2</sub>R, имеющие эволюционный возраст до ~3,8–4,3 млрд лет экспрессируются не к каннабиноидам, а к эндогенным липидным лигандам (производные жирных кислот), циркулирующим в одно- и многоклеточных организмах и сопровождающих их от зарождения по настоящее время как лиганды ЛСКТГ.

В настоящее время в химии природных соединений, в разделе химии и биологии липидов, в частности, липидов как базисной основы КТГ накапливаются противоречия и назревают кардинальные изменения. Что называется, назревает ситуация, когда: «факты не хотят, а исследователи не могут». Научное сообщество стоит на пороге отрицания отрицания, на пороге отрицания эндоканнабиноидной парадигмы и восстановления, утверждения липидного статуса как базиса КТГ. Проблема здесь не в названии, проблема в понимании первичного и вторичного, проблема в подмене ключей (лигандов) отмычками (внешними растительными метаболитами).

**ИССЛЕДОВАНИЕ ДОСТАВКИ ПЛАЗМИДНОЙ ДНК КАТИОННЫМИ  
ЛИПОСОМАМИ НА ОСНОВЕ ЛИПИДА 2Х3 И ЛИПИДА-ХЕЛПЕРА DOPE  
*IN VITRO* И *IN VIVO***

**Михеев А. А.\*, Шмендель Е. В., Маслов М. А.**

Институт тонких химических технологий им. М. В. Ломоносова,  
МИРЭА — Российский технологический университет, г. Москва, Россия

**RESEARCH OF PLASMID DNA DELIVERY BY CATIONIC LIPOSOMES BASED  
ON 2X3 LIPID AND DOPE HELPER LIPID *IN VITRO* AND *IN VIVO***

**Mikheev A. A.\*, Shmendel E. V., Maslov M. A.**

Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies,  
MIREA — Russian Technological University Technology, Moscow, Russia

\*e-mail: aa-mixeev@mail.ru

Современные достижения в области молекулярной биологии и генетики открывают новые горизонты для лечения генетических заболеваний, разработки вакцин и других медицинских приложений. Одним из ключевых аспектов успешной реализации этих технологий является эффективная доставка генетического материала в клетки-мишени. Однако существующие методы имеют ограничения, связанные с безопасностью, стабильностью и эффективностью доставки. Катионные липосомы, благодаря своим уникальным свойствам, представляют собой перспективный инструмент для решения этих задач. В частности, использование липида 2Х3 и липида-хелпера DOPE в составе липосом может значительно улучшить их эффективность и биосовместимость.

Целью данной работы является исследование доставки плазмидной ДНК с использованием катионных липосом на основе липида 2Х3 и липида-хелпера DOPE как *in vitro*, так и *in vivo*. Для достижения этой цели необходимо было решить следующие задачи: разработка и оптимизация состава липосом, исследование их физико-химических свойств, оценка эффективности трансфекции клеток *in vitro* и анализ поведения липосом в условиях *in vivo*. Эти исследования позволяют оценить потенциал разработанных систем доставки для их дальнейшего применения в биомедицинских технологиях.

Катионные липосомы на основе липида 2Х3 и DOPE, представляют собой важный инструмент в доставке плазмидной ДНК. Их эффективность обусловлена способностью взаимодействовать с отрицательно заряженными молекулами ДНК, формируя стабильные комплексы. Этот процесс включает смешивание липидов с ДНК в определённых пропорциях, что обеспечивает оптимальное соотношение заряда и стабильность образованных липоплексов. Применение липида-хелпера DOPE способствует улучшению слияния липосом с клеточными мембранами, что в конечном итоге повышает эффективность доставки генетического материала.

Оценку трансфецирующей активности КЛ различного состава проводили при различном соотношении положительно заряженных атомов азота КЛ к отрицательно заряженным фосfatным группам плазмиды *pGLuc*, на клетках А549, HeLa, КЛ-16, NIH 3T3, 4T1. При этом эффективность генетического переноса оценивали по интенсивности люминесценции в культуральной жидкости, обусловленной экспрессией репортерного гена *pGLuc*.

Результаты экспериментов показали, что катионные липосомы на основе липида 2Х3 и липида-хелпера DOPE демонстрируют высокую эффективность трансфекции в клеточных

линиях NIH 3T3, HeLa и КЛ-16. В некоторых случаях эффективность трансфекции была выше относительно коммерческого препарата Lipofectamine® 2000, что указывает на способность липосом эффективно связываться с плазмидной ДНК и обеспечивать её доставку в клетки. Анализ данных также продемонстрировал, что использование липида-хелпера DOPE повышает эффективность трансфекции за счёт улучшения взаимодействия липосом с клеточной мембраной, что подтверждает его значимость в составе липосомных комплексов.

Для проведения *in vivo* экспериментов в исследовании доставки плазмидной ДНК катионными липосомами были выбраны мыши в качестве модельных организмов. Этот вид широко применяется в биологических и медицинских исследованиях благодаря его генетической схожести с человеком, что позволяет экстраполировать полученные результаты на человеческие системы. Кроме того, данные животные удобны в содержании и работе, что делает их идеальными для экспериментов в рамках изучения эффективности доставки генетического материала. В исследовании использовалась стандартная методология введения катионных липосом с плазмидной ДНК *pFLuc* через внутривенное и внутримышечное введение, что позволяло достичь системного распределения и оценки доставки в различные ткани.

Эффективность доставки плазмидной ДНК оценивалась на основе уровня экспрессии целевого гена в тканях модельных организмов. Его оценивают по интенсивности хемилюминесценции в области введения после внутрибрюшинного введения мышам субстрата (D-люциферин). Сигнал хемилюминесценции регистрируют с помощью прибора прижизненной визуализации, который обеспечивает точное определение локализации и интенсивности экспрессии. Вместе с тем, важным аспектом является биораспределения липосом, что позволило выявить возможные побочные эффекты и уточнить механизмы взаимодействия с клетками. При этом следует учитывать потенциальную токсичность используемых веществ и материалов, чтобы минимизировать возможные негативные воздействия на организм.

Исследования показывают, что липосомы, содержащие липид DOPE, обладают улучшенной способностью к слиянию с клеточными мембранами, что способствует их высокой эффективности в доставке ДНК. При этом *in vivo* условия предъявляют дополнительные требования к стабильности липосом, их способности избегать захвата макрофагами и обеспечивать селективную доставку к целевым тканям. В отличие от *in vitro*, где липосомы функционируют в упрощенной системе, *in vivo* они сталкиваются с комплексными взаимодействиями в организме, что может изменять их поведение и эффективность. Катионные липосомы имеют несколько характеристик, которые ограничивают их широкое применение, например, их нестабильность в кровотоке и неэффективное взаимодействие с целевыми клетками. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения механизмов взаимодействия липосом с биологическими системами, что позволит улучшить их функциональность и расширить область применения.

В ходе проведенного исследования разработаны и оптимизированы катионные липосомы на основе липида 2Х3 и липида-хелпера DOPE. Эти липосомы продемонстрировали высокую эффективность в доставке плазмидной ДНК как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Анализ физических и химических характеристик липосом, таких как размер, заряд и стабильность, показал, что они соответствуют требованиям для успешной трансфекции клеток. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что оптимизация параметров синтеза и состава липосом позволила достичь высокой степени трансфекции и экспрессии целевых генов.

Полученные результаты подчеркивают потенциал катионных липосом на основе липида 2Х3 и липида-хелпера DOPE как перспективных систем доставки генетического материала. Их высокая эффективность, селективность и безопасность делают их привлекательными для применения в области генной терапии и разработки вакцин. Эти данные открывают новые возможности для дальнейших исследований и разработки инновационных подходов в биомедицине, включая клиническое применение.

# **СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИПИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КЛАССА GPCR**

**Мишин А. В.\*, Лугинина А. П., Борщевский В. И.**

Центр исследований молекулярных механизмов старения и возрастных заболеваний,  
Московский физико-технический институт (государственный университет),  
г. Долгопрудный, Россия

## **STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STUDIES OF LIPID-SENSING GPCRS**

**Mishin A. V.\*, Luginina A. P., Borshchevskiy V. I.**

Research Center for Molecular Mechanisms of Aging and Age-Related Diseases,  
Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

\*e-mail: mishinalexej@gmail.com

Рецепторы, сопряжённые с G-белками (GPCR), представляют собой крупнейший и наиболее значимый класс мембранных белков в организме человека. Они участвуют в широком спектре физиологических процессов: регуляции метаболического гомеостаза, передаче нервных импульсов, активности иммунной системы, а также восприятия запахов и света. Кроме того, GPCR играют ключевую роль в функционировании сердечно-сосудистой системы.

Эндогенные лиганды GPCR охватывают широкий спектр химических соединений: аминокислоты и ионы, пептиды и белки, нуклеотиды, биогенные амины и биоэфекторные липиды. Цель нашего исследования — структурно-функциональный анализ липидных GPCR, регулирующих важнейшие процессы в центральной нервной системе (ЦНС). К липидам, действующим как лиганды GPCR, относятся лизофосфолипиды, жирные кислоты, эндоканнабиноиды, простагландины, сфинголипиды, эйказаноиды, лейкотриены и другие производные арахидоновой кислоты.

Комплексное структурное исследование в сочетании с биофизическими, биохимическими и фармакологическими методами позволяет глубже понять молекулярные механизмы действия данных рецепторов и способствует разработке новых лекарственных средств.

В докладе будут рассмотрены особенности строения и функционирования липид-чувствительных GPCR, включая три рецептора, структура которых недавно была определена нашей группой: CysLT1 [1], CysLT2 [2], S1P5 [3]. В работах использовались следующие методы: рентгеноструктурный анализ с использованием микрофокусных пучков синхротронного излучения и лазеров на свободных электронах, в сочетании с функциональными тестами, исследованиями структура-активность, молекулярным моделированием и докингом.

Для понимания молекулярных механизмов функционирования липид-чувствительных GPCR и рациональной разработки препаратов необходимы дальнейшие комплексные структурно-функциональные исследования. За последние годы накоплено значительное количество данных, расширяющих представление о биомедицинской значимости этих рецепторов, а также разработаны новые подходы и методы их изучения.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-74-10036-П, <https://rscf.ru/project/22-74-10036-П/> <<https://rscf.ru/project/22-74-10036-%D0%9F/>>.*

# **ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

**Моллаева М. Р.<sup>1\*</sup>, Прилукская Д. Л.<sup>1,2</sup>, Яббаров Н. Г.<sup>1</sup>, Сокол М. Б.<sup>1</sup>,  
Чиркина М. В.<sup>1</sup>, Клименко М. А.<sup>1</sup>, Гуляев И. А.<sup>1</sup>, Савельева И. О.<sup>3</sup>,  
Жданова К. А.<sup>3</sup>, Брагина Н. А.<sup>3</sup>, Никольская Е. Д.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва, Россия

<sup>3</sup> МИРЭА — Российский технологический университет, г. Москва, Россия

## **EXTRACELLULAR VESICLES APPLICATION FOR PHOTODYNAMIC THERAPY**

**Mollaeva M. R.<sup>1\*</sup>, Prilutskaya D. L.<sup>1,2</sup>, Yabbarov N. G.<sup>1</sup>, Sokol M. B.<sup>1</sup>, Chirkina M. V.<sup>1</sup>,  
Klimenko M. A.<sup>1</sup>, Gulyaev I. A.<sup>1</sup>, Savelyeva I. O.<sup>3</sup>, Zhdanova K. A.<sup>3</sup>, Bragina N. A.<sup>3</sup>,  
Nikolskaya E. D.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Emanuel Institute of Biochemical Physics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

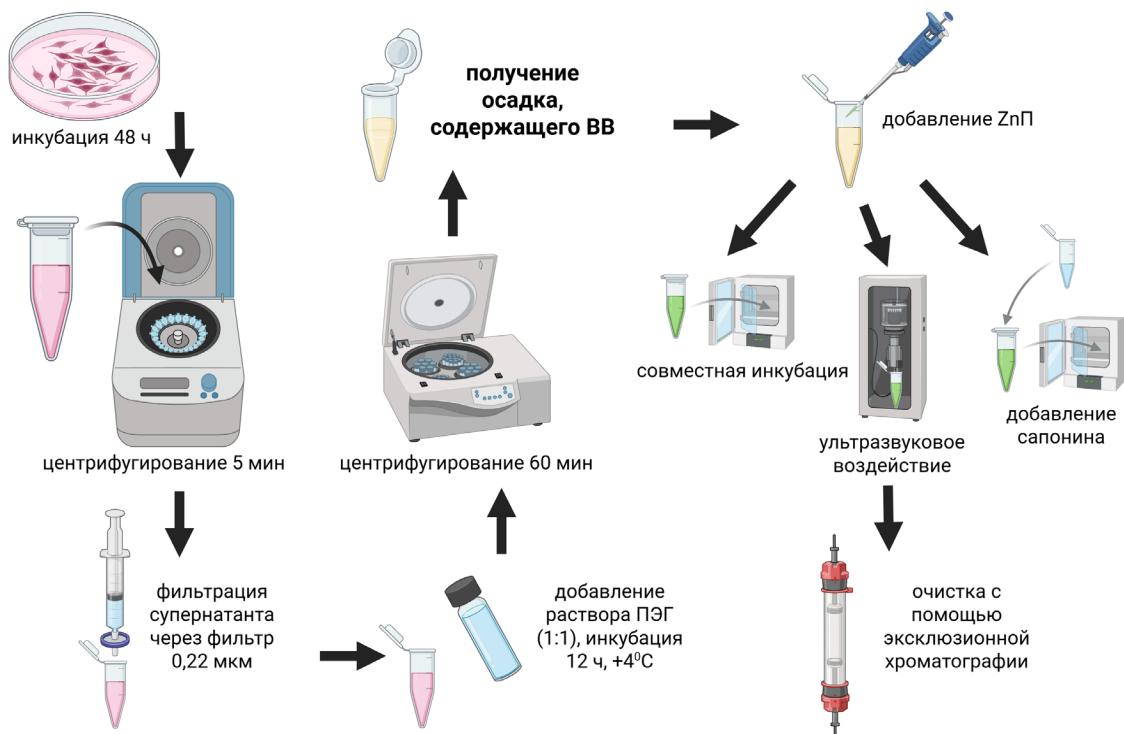
<sup>2</sup> Mendeleev Russian University of Chemical Technology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> MIREA — Russian University of Technology, Moscow, Russia

\*e-mail: mollaevamariia@gmail.com

Злокачественные новообразования по-прежнему остаются одной из основных причин смертности: по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется порядка 10 млн. летальных исходов, связанных с онкологиями. Фотодинамическая терапия — метод лечения, который считается органосохраняющим, минимально инвазивен и отличается высокой переносимостью. Терапевтический эффект обусловлен селективным накоплением фотосенсибилизаторов в опухолевой ткани за счет нарушения лимфатического дренажа, с последующей активацией лазером для индукции фотохимической реакции. В процессе перехода фотосенсибилизатора в триплетное состояние происходит генерация активных форм кислорода, которые запускают процессы программируемой гибели клеток (апоптоз, ферроптоз). Соединения порфиринового ряда широко применяются в качестве фотосенсибилизаторов, однако агрегация в водных средах значительно ограничивает их клиническое применение. В качестве решения для преодоления данных ограничений зачастую используют различные системы доставки лекарственных препаратов.

Внеклеточные везикулы (ВВ) представляют собой универсальную платформу для доставки лекарств при лечении злокачественных новообразований и других заболеваний путем доставки генетического материала (мРНК, сферических нуклеиновых кислот и малых интерферирующих РНК), белков, лекарственных препаратов (например, куркумина, допамина, паклитаксела и доксорубицина) и других соединений. Являясь природными биологическими наноразмерными носителями, ВВ стабильны, проникаемы для мембран, специфичны для клеток-мишеней и способны проникать через гематоэнцефалический барьер. Исходя из размеров и происхождения ВВ выделяют три основных типа внеклеточных везикул: экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца. Экзосомы (30–150 нм) формируются в эндосомальной системе за счет эндоцитоза и слияния мембран; микровезикулы (100–1000 нм) производятся непосредственно из плазматической мембранны, а апоптотические тельца (100–5000 нм) образуются в процессе апоптотического пути гибели. По сравнению с другими биологическими носителями, системы доставки на основе ВВ обладают более высокой эффективностью и сниженными побочными эффектами. Таким образом, применение ВВ для разработки новых препаратов на основе фотосенсибилизаторов представляется актуальной задачей.



Клеточная линия НЕК293 (эмбриональной почки человека) зачастую используется для получения белков, а также способна обеспечить стабильные и масштабируемые условия культивирования, поэтому они широко применяются для получения терапевтических ВВ. В зависимости от источника и размера ВВ для их выделения из жидкостей организма или культур клеток могут использоваться различные методы. В настоящем исследовании для выделения ВВ из клеток НЕК293 использовали осаждение полимером, а именно, полиэтиленгликолем (ПЭГ). Метод осаждения полимеров используется уже более 50 лет с целью выделения биомакромолекул и вирусов, как правило, с использованием гидрофильных полимеров, таких как ПЭГ. Принцип метода основан на том, что полимер обладает высокой гигроскопичностью, что приводит к снижению растворимости ВВ и их последующему осаждению в условиях центрифугирования. Процесс относительно прост в исполнении, не требует специализированного оборудования или длительного времени работы. Схема выделения ВВ (рис.) представляла собой сбор кондиционированной культуральной среды после 48 ч инкубации клеток НЕК293, последующее центрифугирование и инкубацию с раствором ПЭГ. После 12 ч инкубации смесь центрифугировали и полученный осадок ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере. Присутствие ВВ в полученном осадке подтверждали с помощью метода проточной цитофлуориметрии, поскольку известно, что тетраспониновые белки, такие как CD9 и CD81 являются специфичными маркерами ВВ. Методом просвечивающей электронной микроскопии также было подтверждено наличие ВВ в осадке.

Для включения 5,15-бис (3-метокси (4- (6-пиридинатоцинка (ZnPi) во ВВ использовали такие методы как ультразвуковое воздействие (УЗ), совместная инкубация (СИ) и добавление сапонина для повышения проницаемости мембранны ВВ. Отделение от не включившегося ZnPi проводили методом эксклюзионной хроматографии. Полученные ВВ, содержащие ZnPi, анализировали на средний диаметр и индекс полидисперсности (ИПД) методом динамического светорассеяния и на содержание ZnPi спектрофотометрическим методом (табл.).

### Анализ характеристик ВВ, содержащих ZnП

Условия получения образца	Средний диаметр, нм	ИПД	Общее содержание ZnП, мкг/мл
УЗ	412±78	0,59±0,05	8,0±0,1
СИ	509±47	0,67±0,14	8,1±0,1
сапонин	404±99	0,93±0,08	4,0±0,1

По результатам анализа было выявлено, что метод включения ZnП в ВВ не оказывает выраженного влияния на средний диаметр полученных ВВ. Использование сапонина для включения порфирина в ВВ приводило к росту полидисперсности системы по сравнению с другими методами (0,93), а также наименьшему общему содержанию порфирина в везикулах (4 мкг/мл). В случае использования УЗ и СИ наблюдались схожие результаты по всем анализируемым характеристикам. Таким образом, по результатам исследования было выявлено, что для включения соединений порфиринового ряда в ВВ наиболее перспективными методами являются ультразвуковое воздействие и совместная инкубация.

# ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ТРАЕКТОРИЯ СЛИЯНИЯ МОНОСЛОЙНЫХ ОБОЛОЧЕК ЛИПИДНЫХ КАПЕЛЬ И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ЛИПИДНОГО СОСТАВА

Молотковский Р. Ю.<sup>1\*</sup>, Дениева З. Г.<sup>2</sup>, Минкевич М. М.<sup>3</sup>, Сенчихин И. Н.<sup>2</sup>,  
Уродкова Е. К.<sup>2</sup>, Конарев П. В.<sup>4</sup>, Петерс Г. С.<sup>4</sup>, Павлов Р. В.<sup>1</sup>, Башкиров П. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт системной биологии и медицины Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, г. Москва, Россия

<sup>3</sup> IRB Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>4</sup> НИЦ «Курчатовский Институт», г. Москва, Россия

## THE ENERGY TRAJECTORY OF THE FUSION OF MONOLAYER SHELLS OF LIPID DROPLETS AND THE INFLUENCE OF LIPID COMPOSITION ON THIS PROCESS

Molotkovsky R.J.<sup>1\*</sup>, Denieva Z.G.<sup>2</sup>, Minkevich M.M.<sup>3</sup>, Senchikhin I.N.<sup>2</sup>,  
Urodkova E.K.<sup>2</sup>, Konarev P.V.<sup>4</sup>, Peters G.S.<sup>4</sup>, Pavlov R.V.<sup>1</sup>, Bashkirov P.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>3</sup> IRB Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>4</sup> National Research Centre «Kurchatov Institute», Moscow, Russia

\*e-mail: molotkovskiy\_ru@sysbiomed.ru

Исследование посвящено изучению молекулярных механизмов слияния липидных капель (ЛК) — ключевых клеточных органелл, состоящих из триолеинового ядра и фосфолипидного монослоя. Хотя этот процесс играет критическую роль в липидном метаболизме, его детальные механизмы остаются недостаточно изученными. Мы исследовали, как добавление диолеоилфосфатидилэтаноламина (ДОФЭ) к мембране, состоящей из диолеоилфосфатидилхолина (ДОФХ) меняет энергетическую траекторию монослойного слияния. В работе использован комплексный подход, сочетающий теоретическое моделирование (адаптированную теорию упругости мембран и молекулярную динамику) с экспериментальными методами, которые включали в себя формирование эмульсии модельных ЛК, не содержащих белков, и изучение кинетики изменения размеров капель в эмульсии при различных соотношениях ДОФЭ: ДОФХ и температурах с помощью динамического светорассеяния и малоуглового рентгеновского рассеяния. Это позволило количественно описать энергетику процесса слияния, включая образование монослойного стакана и его последующее расширение. Полученные результаты демонстрируют, что слияние ЛК существенно зависит от липидного состава их оболочки. Для системы с чистым ДОФХ энергетический барьер превышает  $40 k_B T$ , обеспечивая стабильность эмульсии. Введение ДОФЭ в эквимолярном соотношении снижает барьер до  $20 k_B T$ , что приводит к спонтанной коалесценции капель. Важно отметить, что в отличие от бислойного слияния, монослойное слияние требует преодоления только одного энергетического барьера, что позволяет напрямую коррелировать кинетику роста ЛК с высотой активационного барьера на образование монослойного стакана. Под монослойным стаканом здесь понимается структура в форме песочных часов, в которой обеспечивается локальный контакт сливающихся монослоев. Теоретическая модель, разработанная в работе, хорошо соглашается с экспериментальными данными и объясняет ключевую роль ДОФЭ в регуляции процесса слияния ЛК. Эти результаты не только углубляют понимание физиологии липидного метаболизма, но и открывают новые возможности для разработки терапевтических стратегий при метаболических нарушениях.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-15-00265 (П).

# **ВЛИЯНИЕ СВЕТОВЫХ РЕЖИМОВ, МЕЛАТОНИНА И ЭПИТАЛОНА НА ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У КРЫС**

**Морозов А. В.<sup>1\*</sup>, Антонова Е. П.<sup>1</sup>, Виноградова И. А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»,  
г. Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup> Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск, Россия

## **INFLUENCE OF LIGHT REGIMES, MELATONIN AND EPITHALONE ON AGE-RELATED CHANGES IN LIPOLYTIC ACTIVITY IN RATS**

**Morozov A. V.<sup>1\*</sup>, Antonova E. P.<sup>1</sup>, Vinogradova I. A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences,  
Petrozavodsk, Russia

<sup>2</sup> Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

\*e-mail: artem.morozow@yandex.ru

Световой режим является одним из важнейших экологических факторов, влияющих на физиологические функции млекопитающих, через секрецию основного гормона pineальной железы — мелатонина. Ритм его синтеза имеет высокоамплитудный характер: свет ингибирует, а темнота, наоборот, стимулирует продукцию этого гормона. В организме млекопитающих, присутствует и экстрапинеальный мелатонин, вырабатываемый вне эпифиза. Так, в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) секretируется в 400 раз больше мелатонина, чем в pineальной железе, однако его вклад в объём циркулирующего в крови мелатонина невелик, поскольку до 95 % гормона, поступающего из ЖКТ в портальную вену метаболизируется уже при первом пассаже через печень. Независимо от места синтеза влияние мелатонина на пищеварительную функцию заключается в угнетении перистальтических движений кишечника и регуляции активности пищеварительных ферментов. Нарушение суточной цикличности синтеза эпифизарного мелатонина способно влиять на работу ЖКТ и даже провоцировать развитие язвенной болезни. Известно, что гормон эпифиза мелатонин и его синтетический аналог тетрапептид эпителлон (Ala-Glu-Asp-Gly) обладают геропротекторным действием. Ранее нами было изучено влияние различных световых режимов, мелатонина и эпителлона на возрастные изменения амилолитических и протеолитических пищеварительных ферментов у крыс. Однако вопрос о влиянии этих экспериментальных воздействий на возрастные изменения активности липолитических пищеварительных ферментов у крыс до сих пор остаётся не изученным. В связи с этим, целью настоящей работы являлось исследование влияния различных световых режимов и геропротекторов (мелатонина и эпителлона) на возрастные изменения липолитической активности у крыс. Опыты проводили на самцах и самках аутбредных крыс ЛИО (Ленинградский институт онкологии), содержавшихся с месячного возраста в разных световых режимах: стандартном регулярно чередующемся режиме освещения (12 ч свет/12 ч темнота, LD), темновой депривации (LL) и естественном освещении Республики Карелия (NL). В возрасте 4-х месяцев каждая группа была разделена на 3 подгруппы: крысы 1-й подгруппы получали 5 дней в неделю с питьевой водой в ночное время мелатонин в дозе 10 мг/л; 2-й ежемесячно курсами 5 дней в неделю подкожно вводили эпителлон по 0,1 мкг на крысу. Животные 3-ей подгруппы являлись контрольными: одни получали эквиобъёмную инъекцию физиологического раствора в те же часы, когда проводилась инъекция эпителлона, а другие —

питьевую воду без мелатонина в ночное время (плацебо). В возрасте 6-ти, 12-ти и 18 месяцев крыс из каждой подгруппы декапитировали и отбирали образцы ткани поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкого кишечника для последующего анализа. Активность фермента липазы определяли спектрофотометрически по приросту глицерина при гидролизе трибутирина. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием стандартных методов статистики. В результате проведённого исследования у крыс в регулярно чередующемся режиме освещения липополитическая активность в поджелудочной железе и тонком кишечнике повышалась к 12-месячному возрасту и в последующем (18 мес) существенно не изменялась. Длительное содержание крыс в условиях темновой депривации и естественного освещения Карелии оказало значительное влияние на изученный показатель. Так, у животных в LL режиме активность панкреатической липазы в возрасте 6 и 18 мес была выше, а в NL режиме (12 и 18 мес) ниже, чем в LD. Кроме этого, у крыс всех возрастов в NL и LL режимах была обнаружена более низкая активность кишечной липазы по сравнению с LD. Применение мелатонина и эпителлона в LD режиме приводило к снижению активности липазы в поджелудочной железе у 12-ти и 18-ти месячных крыс по сравнению с плацебо. Введение эпителлона крысам в NL режиме вызывало повышение активности панкреатической липазы в 18 месяцев, восстанавливая, таким образом, возрастную ритмику изменения данного показателя. Достоверного эффекта мелатонина в NL режиме, а также обоих препаратов в LL режиме на активность фермента нами обнаружено не было. Активность липазы в тонком кишечнике у 12-ти и 18-ти месячных крыс, получавших мелатонин в LD режиме, снижалась по сравнению с плацебо. Эпителлон в LD режиме уменьшал активность фермента у 6-ти месячных животных, но, не меняя при этом возрастной динамики в целом. Применение геропротекторов в режимах NL и LL, не оказалось значительного влияния на активность энтеральной липазы по сравнению с плацебо. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о нарушении возрастных изменений активности панкреатической и энтеральной липаз в условиях естественного освещения Карелии и темновой депривации. Эффекты применения мелатонина и эпителлона на изучаемый параметр проявлялись преимущественно у крыс в регулярно чередующемся режиме освещения.

*Работа выполнена на научном оборудовании Центра коллективного пользования ФИЦ «КарНЦ РАН». Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (FMEN-2022-0003).*

# **СОСТАВ ЛИПИДОВ ФРАГМЕНТОВ ПОЧЕК ПО ФАЗАМ РАСПУСКАНИЯ У РАСТЕНИЙ РОДА *BETULA***

**Морозова И. В.<sup>1\*</sup>, Чернобровкина Н. П.<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup> Институт водных проблем Севера КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН», г. Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup> Институт леса КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН», г. Петрозаводск, Россия

## **COMPOSITION OF LIPIDS FROM THE BUD PARTS OF PLANTS OF THE *BETULA* L. GENUS BY OPENING PHASES**

**Morozova I. V.<sup>1\*</sup>, Chernobrovkina N. P.<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup> Northern Water Problems Institute, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

<sup>2</sup> Forest Research Institute, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

\*e-mail: irinamorozova1502@gmail.com; chernobrovkina50@bk.ru

Границы существования растений в значительной степени обусловлены стабильностью внутриклеточных мембран их органов и тканей. Воздействие пониженных температур приводит к изменению биохимического состава клеточных мембран, к которым относится изменение уровня липидов и их жирных кислот. Для растений рода *Betula*, широко распространенных представителей boreальных лесов, экстремальные условия на северном пределе распространения не являются критическими для их роста и развития. Распускание почек, начало роста побегов и цветение происходят у них при среднесуточных температурах 7–8 °C. Адаптационный потенциал растущих вегетативных органов — почек, молодых листьев растений рода *Betula* недостаточно изучен.

Исследовали содержание липидов во фрагментах почек — чешуях, прилистниках, зачаточных листьях (здесь и далее — листочках) 30-летних деревьев *Betula pubescens* Ehrh., *Betula pendula* Roth и *Betula pendula* var. *carelica* (Merckl.) Hämet-Ahti в период с III декады апреля по III декаду мая. Опытные участки располагались в черте г. Петрозаводска (61°47'46" с.ш. 34°20'57" в.д.). Из числа опытных деревьев были выбраны по три максимально идентичных по морфологическим и биохимическим индексам представителя каждого вида и формы берёз. Отбор растительного материала проводили по фазам развития: I — набухание почек (III декада апреля); II — разверзание почек (I декада мая); III — раскрытие вегетативных почек (II декада мая); IV — молодые листья размером до 10 мм (III декада мая). Анализ метиловых эфиров жирных кислот выполняли на ГЖХ «Кристалл 5000.1» (Россия).

У трёх представителей растений рода *Betula* выявлены общие закономерности изменения интенсивности роста, влажности и липидного состава фрагментов почек по фазам распускания. Физиологически является целесообразным, что у всех исследованных берёз отмечалась самая большая масса у функционально наиболее значимых фрагментов — листочек — по сравнению с прилистниками и чешуями. Росту листочек в процессе распускания почек способствовала повышенная влажность их по сравнению с другими фрагментами, масса которых не повышалась в исследуемый период. Повышение влажности всех фрагментов почек берёз по фазам их распускания (максимально в 2 раза) было обусловлено активным сокодвижением у берёз в этот период и стимулировало метаболические процессы в них к началу активной вегетации.

О максимальной по сравнению с другими фрагментами метаболической активности в тканях листочков трёх берёз в период распускания почек можно судить не только по повышенным показателям интенсивности роста, влажности у них, но и по содержанию суммарных липидов (СЛ) в I фазе и падению уровня СЛ по фазам, по значительному накоплению нейтральных липидов (НЛ) и фосфолипидов (ФЛ) к III фазе и использованию в IV при накоплении гликолипидов (ГЛ) в эту фазу, по высокому уровню ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) СЛ и их фракций в исследуемый период, по повышению а-линовой кислоты (C18:3) в составе ФЛ и ГЛ к IV фазе, а также пальмитиновой кислоты (C16:0) в составе ГЛ к III фазе и по снижению ее уровня в IV. Исходя из значений исследованных показателей, прилистники и особенно чешуи характеризовались пониженной функциональной активностью по сравнению с листочками. Тенденцию снижения содержания мембранных липидов — ГЛ и ФЛ в утрачивающих своё значение в процессе распускания почек чешуях и прилистниках можно рассматривать как адаптивную стратегию берёз по экономии сырьевых и энергетических ресурсов.

Выявленное преобладание ННЖК в СЛ и их фракциях фрагментов почек берёз позволяет сохранять текучесть мембран их тканей на физиологически активном уровне, обеспечивающем интенсивные метаболические процессы, направленные на формирование фотоассимиляционного аппарата в распускающихся почках и устойчивость их к возможным неблагоприятным климатическим условиям в весенний период. Основной вклад в группу ННЖК фракций СЛ фрагментов почек берёз вносили C18:3 и C18:2 (линовая), в группу насыщенных жирных кислот (НЖК) — C16:0. Установленное снижение содержания C18:2 СЛ во фрагментах почек трёх берёз в процессе их распускания, вероятно, связано с использованием этой кислоты в метаболических процессах, направленных на формирование структур молодого листа, при дальнейшем росте которого продолжается ее снижение, при этом накапливается C18:3, задействованная в процессе фотосинтеза.

Характеризуя видовые особенности трёх представителей рода *Betula*, следует отметить, что масса всех фрагментов почек у берёзы пушистой была выше по сравнению с берёзой повислой и карельской, при этом различия по массам чешуй и прилистников между видами исчезали в IV фазу за счет снижения их массы у берёзы пушистой, когда чешуи и прилистники начинали отмирать. Характерной особенностью карельской берёзы по сравнению с другими берёзами были пониженные показатели массы и влажности фрагментов почек за исключением I фазы.

По уровню СЛ, НЛ и ГЛ значимые видовые отличия наблюдались по чешуям. Энергетический и ресурсный потенциал в чешуях в ряду берёз: пушистая, повислая и карельская, вероятно, снижался, судя по снижению в этом ряду в I фазу уровней СЛ и их фракций, а также уровней НЛ в этом ряду и во все фазы. Чешуи берёзы пушистой, обладая самым большим энергетическим и ресурсным потенциалом в I фазу, далее в процессе распускания почек значительно снижали его и приближали в IV фазу к уровню других берёз, судя по содержанию НЛ и особенно ФЛ в них.

Фрагменты почек берёзы пушистой по сравнению с другими берёзами характеризовались высоким содержанием НЖК во фракциях НЛ и ГЛ за счет преимущественно высокого уровня C16:0. Карельскую берёзу характеризовало повышенное содержание ННЖК во фракции НЛ фрагментов почек, обусловленное высоким содержанием C18:2 при низком уровне C16:0. Выявленные отличия в липидном составе фрагментов почек по фазам распускания у трёх берёз указывают на наличие особенностей в физиологико-биохимических механизмах, обуславливающих процессы аккумуляции и использования липидных соединений во фрагментах почек разных видов и форм растений рода *Betula* по фазам распускания.

*Работа выполнена за счет средств федерального бюджета по государственному заданию Института леса Карельского научного центра Российской академии наук (ИЛ КарНЦ РАН).*

# **КОМПЛЕКС НА ОСНОВЕ СУЛЬФОРАФАНА И ЛИПОСОМ: СТРУКТУРА, СВОЙСТВА, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**

**Науменко М. В.<sup>1, 2\*</sup>, Душанов Э. Б.<sup>1, 3</sup>, Дрожжин Н. А.<sup>1, 3</sup>,  
Савостина Л. И.<sup>2</sup>, Исмагилова Э. Ф.<sup>2</sup>, Горшкова Ю. Е.<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна, Россия

<sup>2</sup> Институт физики, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия

<sup>3</sup> Государственный университет «Дубна», г. Дубна, Россия

## **COMPLEX BASED ON SULFORAPHANE AND LIPOSOMES: STRUCTURE, PROPERTIES, INTERACTION**

**Naumenko M. V.<sup>1, 2\*</sup>, Dushanov E. B.<sup>1, 3</sup>, Drozhzhin N. A.<sup>1, 3</sup>,  
Savostina L. I.<sup>2</sup>, Ismagilova E. F.<sup>2</sup>, Gorshkova Yu. E.<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> Joint Institute of Nuclear Research, Dubna, Russia

<sup>2</sup> Institute of Physics, Kazan Federal University, Kazan, Russia

<sup>3</sup> Dubna State University, Dubna, Russia

\*e-mail: naumenkomarina1204@gmail.com

Липосомальные системы являются активным предметом исследований для разработки комплексов липосома-активное вещество для адресной доставки лекарств. Одним из таких активных веществ с противораковым действием и проявляющим антибактериальный эффект является сульфорафан (СФН). СФН — фитохимическое вещество, получаемое из крестоцветных растений семейства капустных, таких как брокколи, цветная капуста, кольраби. Он блокирует некоторые ферменты, которые могут способствовать росту опухолей, и, наоборот, активирует другие ферменты, которые помогают защитить клетки. Кроме того, исследования показали, что СФН усиливает действие других противораковых препаратов. Таким образом, в контексте лечения раковых заболеваний СФН является перспективным как в качестве самостоятельного действующего вещества, так и в качестве ингибитора для других противораковых препаратов.

Взаимодействие противораковых препаратов с клеточными мембранами имеет первостепенное значение для транспорта, накопления и активности лекарств. Однако, на данный момент нет четкого понимания о влиянии СФН на структуру клеточных мембран. В данной работе исследовано взаимодействие природного (водный раствор экстракта брокколи — СФН1) и синтезированного (1-изотиоцианато-4- (метилсульфинил) бутан — СФН2) сульфорафана с однослойными фосфолипидными везикулами ДМФХ (1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин).

Квантовохимические расчеты оптимальной геометрии связи молекул липида ДМФХ и СФН выполнялись в программном пакете ORCA 5.0.3. Рассматривались различные варианты расположения молекулы сульфорафана относительно гидрофильной и гидрофобной части молекулы липида. Расчеты показали, что в наиболее выгодном по энергии кластере молекула сульфорафана располагается близи головы липида и перпендикулярно его хвостам, при этом образуется водородная связь (1.8 Å) между кислородом SO группы сульфорафана и водородом CH<sub>2</sub> группы головы липида (рис. 1а).

Моделирование методом молекулярной динамики (МД) липидных систем с сульфорафаном проведено с помощью пакета Gromacs. Исходная модель (100) содержала 392 молекул

ДМФХ и 19600 молекул воды. Модель 110 получена путем добавления 16 молекул СФН в середину липидного бислоя системы 100, что соответствует отношению липид/СФН = 100/1 по массе. Расчет плотности распределения молекул (рис. 1б) показал, что СФН в такой системе преимущественно располагается вне липидного бислоя и оказывает минимальное влияние на толщину липидного бислоя. Следует предположить, что малый размер молекулы СФН позволяет ей легко диффундировать через бислой.

По данным ИК-спектроскопии конформационные изменения, индуцированные СФН в бислой ДМФХ (ДМФХ/СФН = 10/1 и 50/1), заметны в двух основных областях (рис. 2а): в области цепей жирных кислот (2800–3000 см<sup>-1</sup>) и в области фосфатных групп (900–1300 см<sup>-1</sup>). В области жирнокислотной цепи наблюдалось расширение полосы симметричных растягивающихся полос  $\text{CH}_2$ , симметричных  $\text{CH}_3$  и сужение полос асимметричных растягивающихся  $\text{CH}_3$ . В области фосфатных групп наблюдалось сужение асимметричной полосы  $\text{PO}_2$  и расширение симметричной полосы  $\text{PO}_2$ . На основании изменений в ИК-спектрах можно предположить, что молекула сульфорафана располагается как в полярной области (взаимодействуя с фосфатными группами), так и в гидрофобной области мембранны (взаимодействуя с жирнокислотными цепями), что хорошо согласуется с оптимальной геометрией молекул липида ДМФХ и СФН, полученной с помощью квантовохимических расчетов. Это может указывать на амфи菲尔ность сульфорафана, на его способность изменять структуру и динамику мембран.

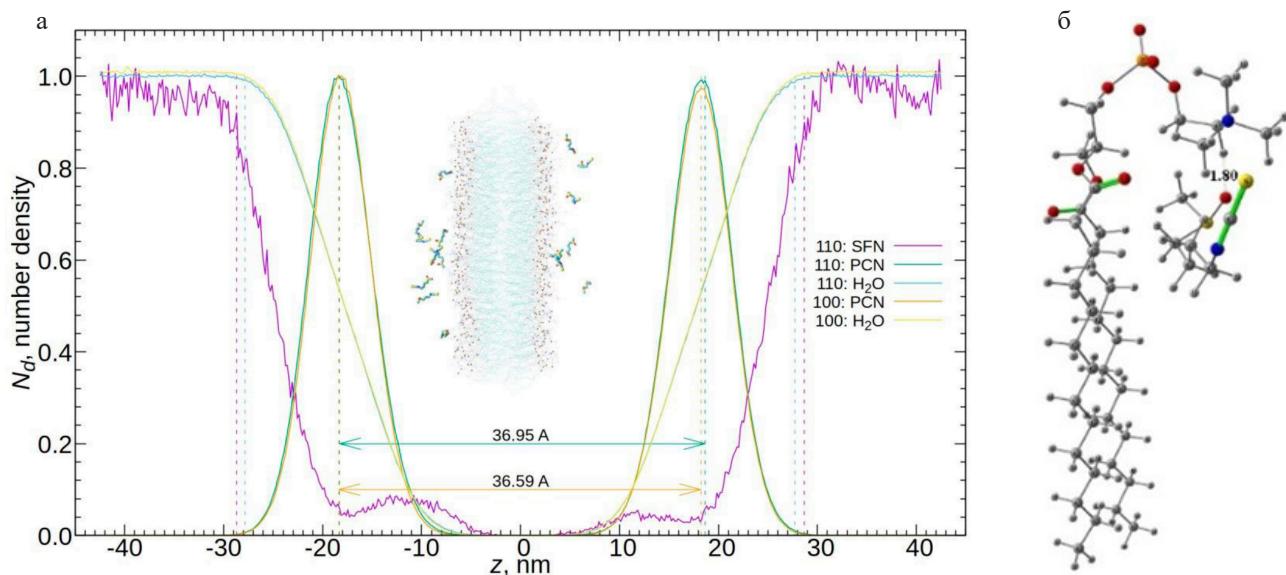


Рис. 1. а) Плотность распределения молекул в системах 100 — ДМФХ/вода, 101 — ДМФХ/СФН/вода;  
б) оптимальная геометрия молекул ДМФХ и СФН

Структурные исследования систем ДМФХ, ДМФХ/СФН1 и ДМФХ/СФН2 проводились методом малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) на станции XEUS 3.0 (рис. 2б). Моделирование кривых рассеяния проводилось с помощью модели ядро-трехслойной оболочки в программе SasView. Определены средние размеры везикул ( $R = 211,8 \pm 1,2$ ;  $209,9 \pm 1,2$ ;  $216,8 \pm 0,4$ ;  $220,5 \pm 1,0$  Å) и толщины липидного бислоя ( $T = 38,6 \pm 2,4$ ;  $38,7 \pm 0,2$ ;  $38,3 \pm 0,9$ ;  $38,9 \pm 2,8$  Å) для чистого липида, липида с СФН1 и липида с СФН2 (ДМФХ/СФН = 50/1 и 10/1), соответственно. Стоит отметить, что увеличение концентрации сульфорафана приводит к слиянию везикул, о чем свидетельствует появление пика при  $q = 0,12$  нм<sup>-1</sup>, это соответствует среднему расстоянию между соседними бислоями 53,8 нм.

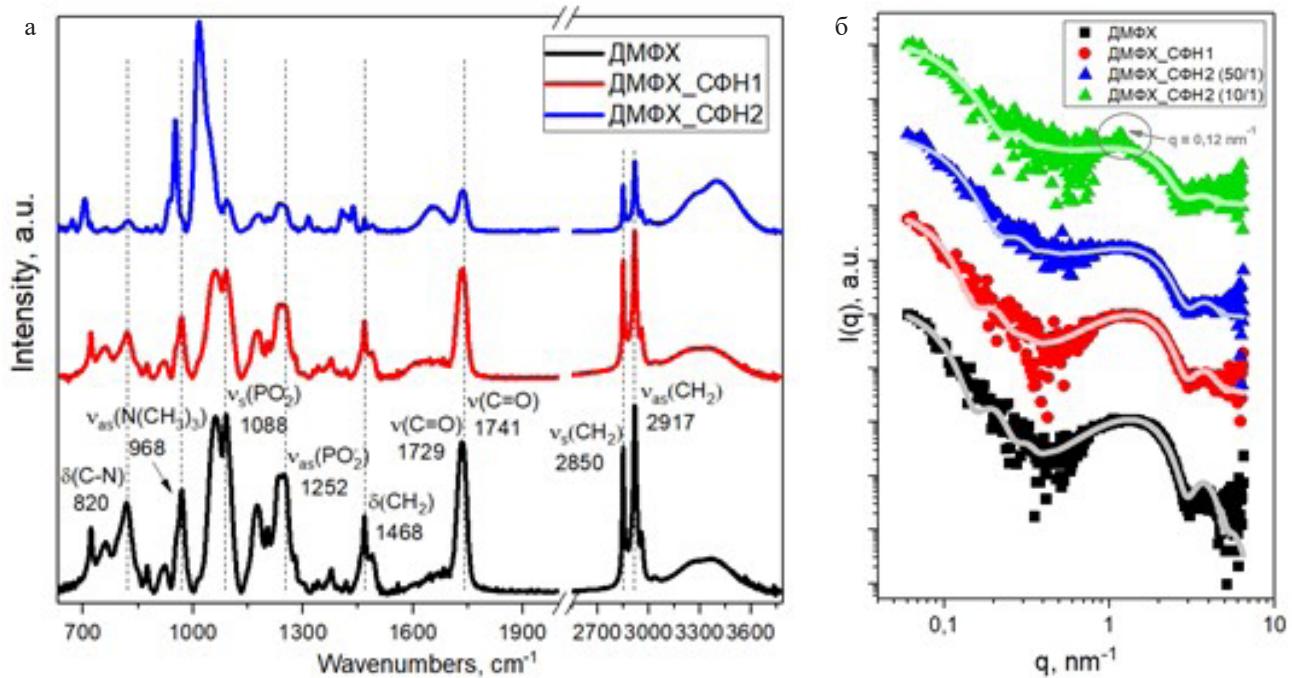


Рис. 2. ИК-спектры (а) и кривые малоуглового рентгеновского рассеяния (б) для чистого липида, липида с СФН1 и липида с СФН2

Полученные результаты взаимодействия сульфорафана с модельными однослойными везикулами крайне важны для понимания влияния противоракового препарата СФН на структуру и биологические функции клеточных мембран.

**ВЛИЯНИЕ ОБЕЗВОЖИВАНИЯ НА МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА,  
СИНТЕЗИРОВАННЫХ С ПОМОЩЬЮ МИКРОФЛЮИДИКИ  
КАТИОННЫХ ЛИПОСОМ DOTAP: DOPE: CHOLESTEROL,  
ИССЛЕДОВАННОЕ ПРИ ПОМОЩИ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ**

**Наумов Е. И.<sup>1\*</sup>, Байрамуков В. Ю.<sup>1, 2</sup>, Филатов Н. А.<sup>1</sup>, Букатин А. С.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический университет им. Ж. И. Алферова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константина Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Санкт-Петербург, Россия

**THE INFLUENCE OF DRYING ON MECHANICAL PROPERTIES OF DOTAP:  
DOPE: CHOLESTEROL LIPOSOMES SYNTHESISED WITH MICROFLUIDICS  
AND STUDIED USING ATOMIC FORCE MICROSCOPY**

**Naumov E. I.<sup>1\*</sup>, Bayramukov V.Y.<sup>1, 2</sup>, Filatov N.A.<sup>1</sup>, Bukatin A. S.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Academic University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute»,  
Saint Petersburg, Russia

\*e-mail: naumove2000@gmail.com

Липидные бислойные везикулы — липосомы — широко используются в научных исследованиях и разработках для создания вакцин, адресной доставки лекарств и генной терапии. Одной из ключевых областей исследований является обезвоживание липосом для хранения в замороженном состоянии, поскольку этот процесс может повлиять на их стабильность и функциональность. В то время как предыдущие исследования были посвящены изменению размера липосом и эффективности трансфекции после обезвоживания, существует мало данных о том, как изменяются механические свойства этих наночастиц в результате высушивания.

В данном исследовании мы использовали атомно-силовую микроскопию (ACM) для изучения изменений механических свойств липосом DOTAP: DOPE: холестерин после обезвоживания и регидратации. Липосомы были синтезированы с помощью микрофлюидного метода. В микрофлюидный чип типа Y-mixer вводили две фазы: (1) деионизированную воду и (2) раствор DOTAP, DOPE и холестерина в этаноле в массовом соотношении 1:1:1. Такой состав липидов был выбран для моделирования везикул, способных инкапсулировать и доставлять РНК — DOTAP в качестве катионного липида, DOPE в качестве вспомогательного липида и холестерин для повышения биосовместимости и механической стабильности. Водная и органическая фазы подавались с помощью шприцевых насосов Harvard Apparatus со скоростью потока 75 мкл/мин для каждой фазы. Динамическое рассеяние света (DLS, Malvern Zetasizer Nano S) показало, что средний размер везикул составляет 375 нм, что подходит для механической ACM-характеристики.

Для ACM-анализа липосомы наносили на слюдяную полоску размером 5 × 5 мм и инкубировали в течение часа для обеспечения адгезии к поверхности. Измерения проводились с помощью атомно-силового микроскопа Bruker Catalyst в количественного картирования наномеханических свойств в жидкости. После первоначального определения характеристик подложка высушивалась на воздухе в течение двух часов, регидратировалась в течение одного часа, а затем повторно исследовалась с помощью ACM.

Результаты показали изменение модуля Юнга с 0,3 МПа (до обезвоживания) до 1,5 МПа (после), что указывает на увеличение стабильности частиц.

# ЭТАНОЛАМИДЫ Н-3 ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Новгородцева Т. П.\*, Коваленко И. С., Бочарова Н. В.

Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

## N-3 FATTY ACID ETHANOLAMIDES IN THE REGULATION OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN BRONCHIAL ASTHMA

Novgorodtseva N. P.\*, Kovalenko I. S., Bocharova N. V.

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, Russia

\*e-mail: curdeal@mail.ru

В основе развития бронхолегочных заболеваний лежит хроническое воспаление. Особенности воспалительной реакции объясняются характером иммунного ответа с участием разнообразных клеток и медиаторов. Ключевую роль в развитии и регуляции воспалительной реакции играют молекулы различной биохимической природы. Одну из центральных позиций занимают метаболиты полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) — оксилипиды. Эти соединения оказывают разнообразные и часто антагонистические биологические эффекты, что определяется их химической природой и особенностями рецепторов, с которыми они взаимодействуют. Важное значение в последнее время придается изучению и других производных жирных кислот — N-ацилэтаноламинов (NAE). NAE являются участниками сложной липидной системы и относятся к группе каннабиноидов. Эти соединения могут влиять на выработку провоспалительных цитокинов и эйкозаноидов, и в то же время являются источником для синтеза липидных сигнальных молекул с противовоспалительным и проразрешающим эффектом. Целью исследования явилось установление патофизиологической значимости NAE при бронхиальной астме (БА) и обоснование применения экзогенных NAE н-3 ПНЖК для регуляции системного воспаления. В исследовании приняли участие 145 человек (97 больных БА легкой степени тяжести контролируемого и частично-контролируемого течения и 48 условно здоровых лиц. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Характер системного воспаления оценивался по уровню цитокинов, эйкозаноидов и их взаимосвязи с модификацией состава жирных кислот (ЖК), нарушением эндогенного синтеза NAE. В эксперименте *in vitro* на клетках крови 31 больного и 27 здоровых лиц, стимулированных и не стимулированных липополисахаридом (LPS), оценивалась возможность регуляции системной воспалительной реакции экзогенными этаноламидами эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ЖК. В работе использованы современные методы исследования — иммуноферментный анализ цитокинов и оксилипидов, газовая хроматомасс-спектрометрия ЖК, высокоэффективная жидкостная хроматография эндогенных N-ацилэтаноламинов.

Хроническое системное воспаление у больных характеризовалось активацией в периферической крови провоспалительных цитокинов, в наибольшей степени — интерлейкина (IL)-17A и IL-6 ( $p < 0,001$  для обоих цитокинов), умеренным увеличением ( $p < 0,05$ ) выработки IL-2 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), снижением уровней интерферона- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) и IL-10 ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно). Наблюдалось нарушение состава ЖК и изменение

профиля липидных медиаторов — повышение в крови больных уровня провоспалительного медиатора LTB4 ( $p<0,01$ ) на фоне значительного снижения противовоспалительных оксилипинов — производных группы гидроксийкозапентаеновых кислот (НЕРЕ) — 5-НЕРЕ ( $p<0,01$ ), 12-НЕРЕ ( $p<0,05$ ), 15-НЕРЕ ( $p<0,001$ ) и 18-НЕРЕ ( $p<0,001$ ). Развитие воспалительной реакции ассоциировалось со снижением эндогенного синтеза NAE-16:0 ( $p<0,001$ ), NAE-18:1 ( $p<0,001$ ), NAE-20:4n6 ( $p<0,001$ ) и NAE-22:6n3 ( $p<0,01$ ). По данным системного анализа установлен вклад NAE в формирование системного воспаления при БА. Максимальную вовлеченность в цитокиновую регуляцию показали NAE n-3 ПНЖК, что явилось обоснованием использования экзогенных N-ацилэтаноламинов n-3 ПНЖК для регуляции системного воспаления.

В эксперименте *in vitro* изучено влияние различных доз экзогенных NAE-20:5n-3 и NAE-22:6n-3 на синтез клетками крови воспалительных медиаторов. Показано, что даже в самых низких концентрациях (1 $\mu$ M) NAE-20:5n-3 ингибирует образование провоспалительных медиаторов в стимулированной LPS крови: снижался уровень простагландина E2 (PGE2) на 51% ( $p<0,001$ ) и увеличивался синтез 15-НЕРЕ на 32% ( $p<0,05$ ). Внесение NAE-20:5n-3 в дозе 5 $\mu$ M вызывало снижение PGE2 на 51% ( $p<0,001$ ), LTB4 на 34% ( $p<0,001$ ), увеличение уровней 12-НЕРЕ на 33% ( $p<0,01$ ), 15-НЕРЕ на 36% ( $p<0,05$ ) и 18-НЕРЕ на 87% ( $p<0,01$ ) на фоне снижения IL-6 на 19% ( $p<0,05$ ). Максимальный противовоспалительный эффект NAE-20:5n-3 достигался в дозе 10  $\mu$ M. При этом NAE-20:5n-3 в данной дозе показал способность регулировать не только синтез противовоспалительных цитокинов, но и баланс эйкозаноидов, которые влияют на функции иммунной системы и разрешение воспаления. Наблюдалось снижение IL-17A на 15% ( $p<0,05$ ), IL-2 на 14% ( $p<0,05$ ), IL-6 на 50% ( $p<0,01$ ), TNF $\alpha$  на 10% ( $p<0,05$ ), LTB4 на 37% ( $p<0,001$ ), PGE2 на 50% ( $p<0,001$ ); увеличивались уровни противовоспалительного LXA4 на 42% ( $p<0,001$ ); 5-НЕРЕ на 25% ( $p<0,05$ ); 12-НЕРЕ на 76% ( $p<0,001$ ); 15-НЕРЕ на 75% ( $p<0,001$ ); 18-НЕРЕ на 155% ( $p<0,001$ ). Полученные данные характеризуют потенциал NAE-20:5n-3 как регулятора воспалительного ответа при БА.

Противовоспалительный эффект NAE-22:6n-3 проявлялся в основном регуляцией синтеза липидных медиаторов. Так, в дозе 1  $\mu$ M NAE-22:6n-3 вызывал снижение уровня PGE2 на 28,2% ( $p<0,001$ ), при этом уровень 15-НЕРЕ повышался на 145% ( $p<0,001$ ). Воздействие на клетки крови дозы 5 $\mu$ M способствовало снижению PGE2 на 41,2% ( $p<0,001$ ) и увеличению 15-НЕРЕ на 158% ( $p<0,001$ ), 18-НЕРЕ на 30,4% ( $p<0,001$ ). Внесение максимальной дозы 10  $\mu$ M приводило к уменьшению уровней обоих провоспалительных оксилипинов — LTB4 на 14,6% ( $p<0,001$ ), PGE2 на 50,2% ( $p<0,001$ ); при этом наблюдалось увеличение образования LXA4 на 19% ( $p<0,001$ ), 5-НЕРЕ на 32,3% ( $p<0,01$ ), 12-НЕРЕ на 24,8% ( $p<0,01$ ), 15-НЕРЕ на 163,7% ( $p<0,001$ ) и 18-НЕРЕ на 50,6% ( $p<0,001$ ) относительно значений до воздействия. Эффект NAE-22:6n-3 на цитокиновый статус проявлялся при воздействии только наивысшей дозы 10  $\mu$ M — снижением уровня IL-6 на 22,6% ( $p<0,01$ ).

Полученные результаты демонстрируют регуляторную роль N-ацилэтаноламинов n-3 жирных кислот в механизмах воспаления при БА, что может быть использовано для разработки фармпрепаратов, направленных на купирование воспалительных процессов, повышения контроля над БА.

# ЛИПИДЫ ХЛОРОПЛАСТНЫХ МЕМБРАН ЛИСТЬЕВ *VACCINIUM VITIS-IDAEA* L. В УСЛОВИЯХ КРИОЛИТОЗОНЫ ЯКУТИИ

Нокхоров В. В.<sup>1\*</sup>, Софронова В. Е.<sup>1</sup>, Григорчук В. П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, г. Якутск, Россия

<sup>2</sup> Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН,  
г. Владивосток, Россия

## LIPIDS OF CHLOROPLAST MEMBRANES OF *VACCINIUM VITIS-IDAEA* L. LEAVES. IN THE PERMAFROST ZONE OF YAKUTIA

Nokhsorov V. V.<sup>1\*</sup>, Sofronova V. E.<sup>1</sup>, Grigorochuk V. P.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute for Biological Problems of Cryolithozone SB RAS, Yakutsk, Russia

<sup>2</sup> Federal Scientific Centre for Terrestrial Biodiversity of East Asia FEB RAS, Vladivostok, Russia

\*e-mail: vv.nokhsorov@mail.ru

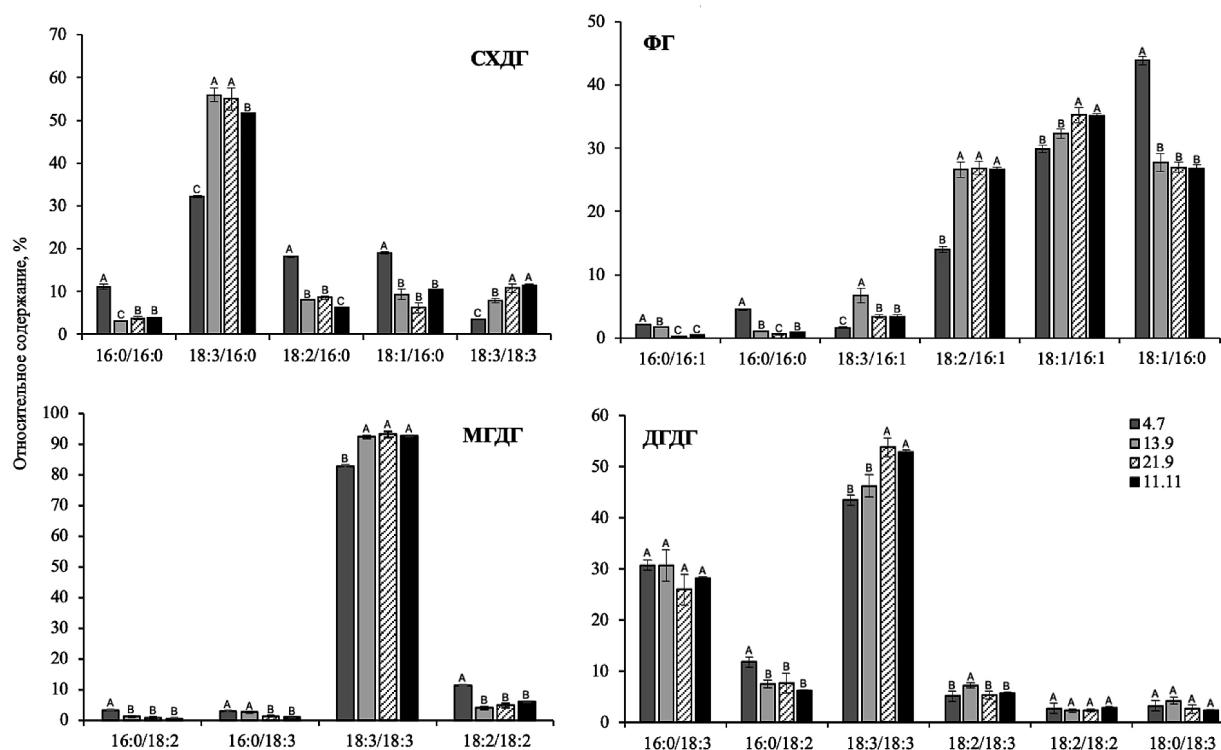
*Vaccinium vitis-idaea* L. (брусника) — корневищный вересковый вечнозеленый кустарник из семейства вересковых (Ericaceae). Растение проявляет высокую фенотипическую пластичность, произрастаая в широком диапазоне природных условий окружающей среды. Хотя брусника — морозостойкий вид, снежный покров защищает растения от низких температур зимой и смягчает колебания температуры осенью и весной.

Для Республики Саха (Якутия) характерен резко континентальный климат с жесткими внешними условиями среды: градиент температур от –50 до 38 °C, небольшое количество осадков во время вегетации, близкое залегание к поверхности активного слоя многолетней мерзлоты. Ареал распространения брусники охватывает практически всю Республику Саха (Якутия). Она как широко распространенный и доминирующий вид в циркумбореальных, полярных и альпийских экосистемах Якутии играет огромную роль в формировании мерзлотных биогеоценозов. Плоды (ягоды) брусники также являются одними из лучших источников биологически активных соединений и входят в состав ежедневного рациона населения Центральной и Южной Якутии.

Для того, чтобы пережить суровые зимние условия в сезонном климате, стрессоустойчивые многолетние вечнозеленые растения снижают свою способность к фотосинтезу в процессе развития холодаустойчивости. Чтобы избежать развития фотоокислительного стресса, вечнозеленые растения сформировали ряд механизмов. Нами была изучена динамика молекулярных форм хлоропластных липидов в листьях вечнозеленого кустарничка брусники (*V. vitis-idaea*) для обоснования концепции о сезонной гетерогенности комплексов фотосистемы II в обеспечении устойчивости фотосинтетического аппарата растений в холодном климате.

В опытах использовали молодые сформировавшиеся листья текущего года растений *V. vitis-idaea* из природной популяции. Опытный участок был заложен в травяно-кустарниковом ярусе багульниково-брусничного лиственничного леса, произрастающего в окрестностях г. Якутска. (62°01'24" с.ш., 129°35'58" в.д.). Содержание хлорофиллов (*a + b*) после экстракции ацетоном определяли спектрофотометрически с использованием спектрофотометра Agilent 8453E («Agilent Technologies Deutschland GmbH», Германия). Жирнокислотный состав липидов определяли методом газовой хроматографии. Для анализа молекулярных видов хлоропластных липидов была использована tandemная масс-спектрометрия высокого разрешения LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Япония).

В результате проведенного анализа было выявлено, что в листьях брусники (рис.) пальмитиновая (16:0), пальмитоолеиновая (16:1), стериновая (18:0), олеиновая (18:1), линолевая (18:2) и альфа-линоленовая (18:3) кислоты были включены в качестве ацильных групп в МГДГ, ДГДГ, СХДГ и ФГ, которые являются основными липидами хлоропластных мембран. Брусника имеет только 18:2 и 18:3 ацильные группы в позиции *sn*-2 МГДГ и ДГДГ, что однозначно позволяет отнести ее к растениям 18:3. При сезонном снижении температуры выявлено увеличение доли ненасыщенных глико- и фосфолипидов, содержащих C18:3 и 18:2. Основными молекулярными видами тилакоидных липидов, содержание которых увеличивалось, были 18:3/18:3 МГДГ, 18:3/18:3 ДГДГ, 18:3/16:0 и 18:3/18:3 СХДГ, 18:2/16:1 и 18:1/16:1 ФГ.



Динамика молекулярных видов (%) хлоропластных липидов:mono- и дигалактозидилглицеролов (МГДГ и ДГДГ), сульфохиновозилдиацилглицерола (СХДГ) и фосфатидилглицерола (ФГ) в листьях *V. vitis- idaea*. Среднесуточные температуры 4,7, 13,9, 21,9 и 11,11 были равны  $24,0 \pm 4,5$ ,  $6,5 \pm 4,1$ ,  $1,4 \pm 3,6$  и  $-24,2 \pm 3,0$  °C, соответственно

В период действия низких положительных температур ( $6,5 \pm 4,1$  °C) в середине сентября молекулярные виды 18:3/18:3 в составе СХДГ, МГДГ увеличивались по сравнению с летним периодом. Эти же молекулярные виды липидов (18:3/18:3) в составе ДГДГ увеличивались в конце сентября, когда в криолитозоне установились около нулевые температуры воздуха. В целом, мы выявили, что низкие температуры увеличивали количество 18:3/16:0 в СХДГ, 18:2/16:1 и 18:1/16:1 в ФГ, 18:3/18:3 в МГДГ и ДГДГ по сравнению с летним периодом.

Таким образом, в нашем исследовании представлена полевая характеристика липидов хлоропластных мембран листьев *V. vitis-idaea* в период летнего сезона, холодового закаливания осенью и зимнего покоя. Выявлены изменения состава и содержания молекулярных видов мембранных липидов хлоропластов, которые связаны с сезонным характером условий окружающей среды.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания ИБПК СО РАН № AAAA1-121012190034-2.*

# ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ У НОВОГО ШТАММА *LYSOBACTER* SP. HZ25 ИЗ РИЗОСФЕРЫ *HEDYSARUM ZUNDUKII* PESCHKOVA

Нурминская Ю. В.\*<sup>,</sup> Романова И. М., Петрушин И. С., Маркова Ю. А.

Сибирский институт физиологии и биохимии растений Сибирского отделения РАН,  
г. Иркутск, Россия

## FATTY ACID COMPOSITION OF LIPIDS IN A NEW STRAIN OF *LYSOBACTER* SP. HZ25 FROM THE RHIZOSPHERE OF *HEDYSARUM ZUNDUKII* PESCHKOVA

Nurminskaya Yu. V.\*<sup>,</sup> Romanova I. M., Markova Yu. A.

Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry, Siberian Branch of the RAS, Irkutsk, Russia

\*e-mail: julosti@yandex.ru

В течение последних десяти лет у исследователей значительно вырос интерес к представителям рода *Lysobacter*, так как эти грамотрицательные палочки, часто обнаруживаемые в ризосфере, способны продуцировать широкий спектр антимикробных метаболитов и веществ, стимулирующих фитоиммунитет.

Из ризосферы реликтового растения, эндемика Прибайкальского региона копеечника зундукского (*Hedysarum zundukii* Peschkova) был выделен новый штамм *Lysobacter* sp. Hz25. Штамм показал себя перспективным, так как обладал высокой антимикробной активностью за счёт микрохищического поведения и за счёт синтеза сидерофоров. Для уточнения таксономической принадлежности штамма, который, согласно анализу последовательности генома (идентификатор в NCBI CP175666), был предварительно отнесен к виду *L. antibioticus*, был изучен жирнокислотный состав его мембранны. Анализ был выполнен для группы близких штаммов, включая типовые штаммы из ВКМ (г. Пущино) *L. antibioticus* B-2273, *L. capsici* B-2533 и *L. enzymogenes* B-2235. Кроме того, в данной работе были впервые сделаны обобщения об особенностях жирнокислотного состава мембран *Lysobacter*.

**Методы.** Бактерии выращивали в жидкой питательной среде оптимального состава при температуре 25 °C. Бактерии для анализа брали на экспоненциальной фазе роста.

Экстракцию липидов и анализ состава жирных кислот проводили согласно общепринятым методикам (Bligh et Dyer, 1953; Christie, 1993).

**Результаты и обсуждение.** Жирнокислотный состав исследованных штаммов *Lysobacter* включал 20 жирных кислот (табл.). Длина углеродных цепей составляла от 14 до 22 атомов углерода.

Содержание жирных кислот в штаммах *Lysobacter*

Жирная кислота	Наименование	<i>Lysobacter</i> sp. Hz25	<i>L. antibioticus</i> ВКМ B-2273	<i>L. capsici</i> ВКМ B-2533	<i>L. enzymogenes</i> ВКМ B-2235
C14:0-i	Изомиристиновая	1,967	0,354	–	–
C14:0	Миристиновая	2,297	0,97	2,228	1,288
C15:0-i	Изопентадекановая	10,525	32,173	19,86	32,31
C15:0-a	Антеизопентадекановая	35,752	37,661	2,152	2,07
C15:0	Пентадекановая	1,223	–	–	0,119
C16:0-i	Изопальмитиновая	13,29	1,572	0,295	1,412
C16:0	Пальмитиновая	13,777	5,938	25,578	14,039

Жирная кислота	Наименование	<i>Lysobacter</i> sp. Hz25	<i>L. antibioticus</i> BKM B-2273	<i>L. capsici</i> BKM B-2533	<i>L. enzymogenes</i> BKM B-2235
C16:1 (n-11)	11, 12-гексадециновая	0,906	—	1,671	—
C16:1 (n-9)	9, 10-гексадециновая	—	—	—	1,341
C16:1 (n-7)	7, 8-гексадециновая	—	0,257	7,084	19,662
C16:1 (n-5)		—	—	—	0,872
C17:0-i	Изомаргариновая	—	3,658	5,99	9,795
C17:0-a	Антеизомаргариновая	17,989	7,946	—	—
C17:0	Маргариновая	0,097	1,136	0,908	1,136
C18:0	Стеариновая	0,884	3,49	10,523	3,47
C18:1 (n-9)	Олеиновая	0,206	1,233	4,703	1,706
C18:1 (n-7)	Цис-вакценовая кислота	0,053	0,239	1,286	2,958
C18:2 (n-6)	Линолевая	0,137	0,254	3,851	0,85
C20:0	Арахиновая	—	0,134	0,423	0,157
C22:1 (n-11)	Возможно, кетолеиновая кислота (если цис-конфигурация)	0,897	4,121	13,448	6,815

Анализ показал, что в мембранах исследуемых штаммов преобладали насыщенные жирные кислоты, что характерно для представителей рода. Основной насыщенной кислотой у штаммов *L. sp. Hz25* и *L. antibioticus* B-2273 была антеизопентадекановая (35,752 % и 37,661 % соответственно). Большое количество антеизопентадекановой кислоты, согласно анализу литературы, нехарактерно для рода *Lysobacter*. Обычное её содержание не превышает 5,5 % даже у *L. antibioticus*. Её высокое содержание у *L. sp. Hz25* и *L. antibioticus* B-2273 позволяет предположить наличие фактора, вызвавшего изомеризацию пентадекановой кислоты, содержание которой у этих штаммов оказалось меньше, чем ожидалось согласно литературным данным.

Изомиристиновая кислота в небольшом количестве (менее 2 %) была обнаружена только у *L. sp. Hz25* и *L. antibioticus* B-2273. Обычно эта кислота детектируется у *Lysobacter* лишь в следовых количествах, причём среди ближайших родственных изучаемому видов её находили именно у *L. antibioticus*.

Незначительное содержание миристиновой кислоты (менее 2,5 %), высокое — изопентадекановой, преобладание изомеров маргариновой кислоты над кислотой с неразветвлённой цепью характерно для всех изученных штаммов и хорошо согласуется с литературными данными. Для бактерий рода *Lysobacter* характерно и высокое содержание пальмитиновой кислоты. При этом её сравнительно низкий уровень, по сравнению с другими штаммами, у *L. antibioticus* B-2273 (5,938 %) детектируют достаточно часто.

Высокое содержание изопальмитиновой и антеизомаргариновой кислот, присутствие кислоты C16:1 (n-11), отсутствие изомаргариновой и C16:1 (n-7) кислот у *L. sp. Hz25* возможно, является особенностью нового штамма. Данный штамм показывает черты сходства с *L. antibioticus* в большей степени, чем с другими проанализированными штаммами, а также со штаммами видов *L. ciconia*, *L. firmicutimachus*, *L. gummosis*, *L. silvisoli* и *L. silvestris*, с которыми, согласно генетическому анализу, он имеет наибольший процент гомологии. Проведённое исследование позволяет отнести данный штамм к *L. antibioticus*, однако он обладает уникальными характеристиками, возможно, связанными с климатическими условиями региона (морозная зима и жаркое, засушливое лето) и с уникальностью растения (эндемик, реликт), из ризосферы которого он был выделен.

**ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ЭХИНОКАНДИНОВ УВЕЛИЧИВАЮТ  
ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЭРГОСТЕРИН-ОБОГАЩЕННЫХ МЕМБРАН  
И ХАРАКТЕРИЗУЮТСЯ ПОВЫШЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ  
В ОТНОШЕНИИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ *CANDIDA* spp.**

**Остроумова О. С.<sup>1\*</sup>, Малыхина А. И.<sup>1</sup>, Ефимова С. С.<sup>1</sup>,  
Грамматикова Н. Е.<sup>2</sup>, Тевяшова А. Н.<sup>2,3</sup>, Щекотихин А. Е.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии РАН,  
г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе»,  
г. Москва, Россия

<sup>3</sup>Университет Констрактер, Бремен, Германия

**LIPOSOMAL FORMS OF ECHINOCANDINS INCREASE THE PERMEABILITY  
OF ERGOSTEROL-ENRICHED MEMBRANES AND ARE CHARACTERIZED  
BY INCREASED ACTIVITY AGAINST MULTI-RESISTANT *CANDIDA* spp.**

**Ostroumova O. S.<sup>1\*</sup>, Malykhina A. I.<sup>1</sup>, Efimova S. S.<sup>1</sup>,  
Grammatikova N. E.<sup>2</sup>, Tevyashova A. N.<sup>2,3</sup>, Shchekotikhin A. E.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

<sup>3</sup> School of Science, Constructor University, Bremen, Germany

\*e-mail: ostroumova@incras.ru

Инкапсулирование противогрибковых препаратов в липосомальные лекарственные формы способно улучшить их фармакологические свойства, такие как биодоступность и безопасность (Crommelin et al., 2020). В частности, липосомальные формулы амфотерицина Б были разработаны для решения проблемы низкой растворимости в воде и высокой токсичности, которые характерны для этого препарата (Maertens, et a., 2022). Другим примером служат липосомы, нагруженные вориконазолом, которые характеризуются меньшими минимальными ингибирующими концентрациями в отношении изолятов *C. albicans* и большей скоростью ингибирования роста патогенных грибов по сравнению со свободным азолом (Hassanpour et al., 2021).

Эхинокандины — противогрибковые циклические липопептиды, рекомендованные в качестве первой линии для лечения инвазивных кандидозов. Механизмом их действия считается неконкурентное ингибирование бета- (1,3) -глюкансинтазы, что приводит к нарушению синтеза клеточной стенки грибов. Целью данной работы являлось повышение эффективности эхинокандинов путем их включения в липосомальные формы и усиления их неканонической мембранный активности.

С использованием дифференциальной сканирующей микрокалориметрии, конфокальной флуоресцентной микроскопии, флуориметрии утечки кальцеина, электрофизиологического анализа и методов молекулярной динамики были исследованы механизмы действия анидула-фунгина, каспофунгина и микафунгина на модельные липидные мембранны. Было установлено, что эхинокандины обладают преимущественной селективностью по отношению к эргостерин-содержащим мембранам; усиливают фазовое разделение в стерин-обогащенных мембранах; а также увеличивают проницаемость мембран для ионов и флуоресцентного маркера. Было

обнаружено, что мембранныя активность эхинокандинов, в том числе способность формировать ион-проницаемые трансмембранные дефекты, усиливается при включении антибиотиков в липосомы, содержащие фосфатидилхолин и холестерин.

В противогрибковых тестах эхинокандин-содержащие липосомы продемонстрировали более низкие минимальные ингибирующие концентрации (МИК) против клинических изолятов *Candida*, в том числе флуконазол- и эхинокандин-устойчивых штаммов, чем обычные эхинокандины. Относительное увеличение противогрибковой активности эхинокандинов при включении в липосомальные формы зависело от вида *Candida*: среднее отношение между МИК обычных и липосомальных эхинокандинов снижалось в ряду *C. albicans* > *C. parapsilosis* > *C. krusei* ≈ *C. auris*. Литературные данные свидетельствуют о существенных различиях в липидном составе *Candida* spp. (Kodedová et al., 2019; Shahi et al., 2020). Средние соотношения между МИК эхинокандинов и их липосомальных форм были выше для видов *Candida*, которые характеризуются более высоким содержанием эргостерина, анионных фосфолипидов и насыщенных жирнокислотных остатков. Тенденция может быть объяснена влиянием антибиотиков на липидное микроокружение бета- (1,3)-глюкансинтазы или зависимостью их по-рообразующей способности от состава мембраны.

Таким образом, потенцирование мембранный активности эхинокандинов путем их включения в липид-ассоциированные формы является эффективным способом повышения их противогрибковой активности и преодоления растущей резистентности клинических изолятов *Candida*, открывая широкие перспективы для дальнейшей разработки противогрибковых лекарственных средств.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-14-00162).*

# КОНТРОЛЬ СТРУКТУРНОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ МЕМБРАННЫХ АРХИТЕКТУР НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРИЗУЕМЫХ ЛИПИДОВ

Павлов Р. В.<sup>1\*</sup>, Сумарокова М. В.<sup>1</sup>, Носов Д. Л.<sup>1</sup>, Молотковский Р. Ю.<sup>1</sup>,  
Романова Э. А.<sup>2</sup>, Гайнанова Г. А.<sup>2</sup>, Захарова Л. Я.<sup>2</sup>, Башкиров П. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБУН НИИ СБМ Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН,  
г. Казань, Россия

## CONTROL OF STRUCTURAL INTEGRITY OF MEMBRANE ARCHITECTURES BASED ON POLYMERIZABLE LIPIDS

Pavlov R.V.<sup>1\*</sup>, Sumarokova M. V.<sup>1</sup>, Nosov D. L.<sup>1</sup>, Molotkovsky R. Yu.<sup>1</sup>,  
Romanova E.A.<sup>2</sup>, Gaynanova G.A.<sup>2</sup>, Zakharova L. Ya.<sup>2</sup>, Bashkirov P.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Systems Biology and Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Arbusov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,  
Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia

\*e-mail: pavlov\_rv@sysbiomed.ru

Модельные липидные мембранные — универсальный инструмент для изучения биологических процессов и разработки новых методов в медицине, фармакологии, катализе и аналитической химии. Такие структуры, как липосомы, бислойные липидные мембранные и липидные нанотрубки, демонстрируют уникальные динамические свойства: селективную проницаемость, деформируемость и способность к самовосстановлению. Однако эти преимущества сопровождаются недостатками, такими как низкая временная стабильность и высокая чувствительность к изменениям условий окружающей среды. Устранение этих ограничений за счет повышения механической стабильности и управления свойствами мембран является актуальной научной задачей.

В работе представлено сравнительное исследование, демонстрирующее повышенную механическую стабильность различных мембранных архитектур, полученных с использованием липидов с полимеризуемыми группами в головной или хвостовой частях. Продемонстрирована возможность получения липосом, бислойных липидных мембранных и липидных нанотрубок на основе полимеризуемых липидов. После полимеризации продемонстрировано значительное увеличение механической стабильности или снижение проницаемости полученных модельных мембранных, что делает такие структуры перспективными для применения в биосенсорике, доставке лекарств и в качестве супрамолекулярных нанореакторов. Результаты исследования открывают новые возможности для создания стабильных липидных мембранных платформ, сохраняющих естественные свойства биологических мембранных при существенно увеличенной устойчивости к внешним воздействиям.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 125041005130-8, в Федеральном бюджетном учреждении науки «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

# СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛИПИДНЫХ ЛЕКАРСТВ

Палязова Я. З.\*, Карриева Р. Б.

Факультет агрономии Туркменский сельскохозяйственный институт, Туркменистан

## LIPID DRUG DELIVERY SYSTEMS

Palyazova Ya. Z.\*, Karrieva R. B.

Lecturer, Faculty of Agronomy, Turkmen Agricultural Institute, Turkmenistan

\*e-mail: yangilnonnazikjemal@gmail.com

Системы доставки лекарств играют ключевую роль в современной медицине, стремясь улучшить терапевтический индекс препаратов, минимизировать побочные эффекты и обеспечить целенаправленное действие. В этом контексте липидные системы доставки лекарств (ЛСДЛ) занимают особое место благодаря своей биосовместимости, биоразлагаемости и способности инкапсулировать широкий спектр терапевтических агентов — от гидрофобных малых молекул до гидрофильных белков и нуклеиновых кислот. Развитие нанотехнологий открыло новые горизонты для создания липидных наночастиц с контролируемыми размерами, морфологией и поверхностными свойствами, что значительно расширило их потенциальное применение в различных областях медицины, включая онкологию, инфекционные заболевания и генную терапию.

*Классификация и основные типы липидных систем доставки.* ЛСДЛ представляют собой разнообразную группу систем, которые можно классифицировать на основе их структуры, состава и метода получения. Основными типами являются:

— *Липосомы* — это одни из наиболее изученных и широко используемых ЛСДЛ. Они представляют собой везикулы, состоящие из одного или нескольких бислоев липидов, которые окружают водную фазу. Эта уникальная структура позволяет инкапсулировать как гидрофильные (в водном ядре), так и гидрофобные (в липидном бислое) молекулы.

— *Типы липосом:* Мультиламеллярные везикулы (MLV), малые одноламеллярные везикулы (SUV) и большие одноламеллярные везикулы (LUV).

— *Применение:* Доставка противоопухолевых препаратов (например, доксорубицина в Doxil®), противогрибковых средств (амфотерицин В в AmBisome®), а также генная терапия и вакцины.

— *Модификации:* Поверхность липосом может быть модифицирована для улучшения их стабильности *in vivo* (например, PEGилирование для увеличения времени циркуляции) или для направленной доставки (например, присоединение лиганда к рецепторам на поверхности клеток-мишеней).

— *Твердые липидные наночастицы (ТЛН).* ТЛН (Solid Lipid Nanoparticles, SLN) — это носители, состоящие из твердых липидов (например, триглицеридов, восков или жирных кислот) при комнатной температуре. Они были разработаны для преодоления некоторых ограничений липосом, таких как физическая нестабильность и низкая загрузочная способность для некоторых типов молекул.

— *Преимущества:* Высокая физическая стабильность, возможность масштабирования производства, защита инкапсулированного препарата от деградации.

— *Недостатки:* Низкая загрузка для гидрофильных препаратов, потенциальное вымывание препарата из матрицы.

— Применение: Пероральная доставка лекарств, кожная доставка, а также в косметике.

Наноструктурированные липидные носители (НЛН). НЛН (Nanostructured Lipid Carriers, NLC) — это второе поколение ТЛН, разработанное для улучшения загрузочной способности и предотвращения вымывания препарата. Они содержат смесь твердых и жидких липидов, что приводит к формированию менее упорядоченной, но более гибкой внутренней структуры.

— Преимущества: Повышенная загрузочная способность, уменьшение вымывания препарата, улучшенная стабильность.

— Применение: Доставка гидрофобных препаратов, вакцины, косметические средства.

Липидные наночастицы (ЛНЧ). Липидные наночастицы (Lipid Nanoparticles, LNP) — это более широкая категория, часто используемая для описания систем на основе ионизируемых липидов, которые стали особенно актуальными в контексте доставки мРНК. Эти системы играют ключевую роль в разработке вакцин против COVID-19.

— Состав: обычно включают ионизируемый липид, фосфолипид, холестерин и PEGилированный липид. Ионизируемый липид критичен для связывания и высвобождения нуклеиновых кислот.

— Применение: Доставка мРНК (вакцины против COVID-19), siRNA, плазмидной ДНК для генной терапии.

Липидные эмульсии. Липидные эмульсии представляют собой системы, состоящие из диспергированных липидных капель в водной фазе (или наоборот). Используются для внутривенного питания и доставки некоторых гидрофобных препаратов.

— Применение: Пропофол (анестетик) часто формулируется в липидной эмульсии.

*Механизмы действия и преимущества ЛСДЛ.* Механизмы действия ЛСДЛ основаны на их способности взаимодействовать с биологическими мембранами и клеточными структурами, а также на их уникальных физико-химических свойствах.

*Повышение биодоступности.* ЛСДЛ могут защищать инкапсулированные препараты от ферментативной деградации и химического разрушения, тем самым увеличивая их биодоступность, особенно для перорально вводимых лекарств.

*Снижение токсичности и побочных эффектов.* Целенаправленная доставка препаратов к конкретным тканям или клеткам-мишеням позволяет снизить системное воздействие и, как следствие, уменьшить побочные эффекты. Например, липосомальный доксорубицин значительно снижает кардиотоксичность по сравнению со свободной формой препарата.

*Целенаправленная доставка.* Модификация поверхности ЛСДЛ лигандами (например, антителами, пептидами, витаминами) позволяет им специфически связываться с рецепторами, экспрессируемыми на поверхности клеток-мишеней (например, раковых клеток), что обеспечивает активную целенаправленную доставку.

*Эффективность доставки и высвобождения.* Достижение высокой эффективности доставки к целевым клеткам и контролируемого высвобождения инкапсулированного препарата в нужном месте и в нужное время остается сложной задачей. Биологические барьеры (например, эндосомальное задерживание для нуклеиновых кислот) могут снижать эффективность.

*Регуляторные аспекты.* Строгие регуляторные требования к наномедицине требуют всесторонней характеристики и оценки безопасности новых ЛСДЛ перед их выходом на рынок.

Перспективы развития ЛСДЛ включают:

— Мультифункциональные наносистемы: Разработка систем, способных одновременно доставлять несколько терапевтических агентов (комбинированная терапия), а также включать диагностические функции (тераностика).

— «Умны» системы доставки: Создание систем, которые реагируют на специфические стимулы в микроокружении (например, изменение рН, температуры, наличие ферментов) для контролируемого высвобождения препарата.

*Заключение.* Липидные системы доставки лекарств представляют собой одну из наиболее перспективных и динамично развивающихся областей в фармацевтике. Их способность повышать биодоступность, снижать токсичность и обеспечивать целенаправленную доставку делает их незаменимыми инструментами для преодоления многих ограничений традиционных лекарственных форм. Несмотря на существующие вызовы, непрерывные исследования и технологические инновации обещают дальнейшее расширение их клинического применения, открывая новые возможности для разработки более эффективных и безопасных методов лечения широкого спектра заболеваний. Развитие этой области будет и впредь вносить значительный вклад в улучшение здоровья человека.

# ЛИПИДНЫЕ ГРАНУЛЫ КАК МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ОРГАНЕЛЛЫ

Парнова Р.Г.\*

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург, Россия

## MULTIFUNCTIONAL ROLE OF INTRACELLULAR LIPID DROPLETS

Parnova R.\*

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences  
(IEPhB RAS), St. Petersburg, Russia

\*e-mail: rimma\_parnova@mail.ru

Липидные гранулы (ЛГ) — особые клеточные органеллы, обнаруживаемые в том или ином количестве почти во всех типах клеток эукариот, представляют собой ядро из триацилглицеринов (ТАГ) и/или эфиров холестерина, окруженное монослоем фосфолипидов. Наличие тесных мембранных контактов со многими внутриклеточными органеллами (митохондриями, пероксисомами, эндоплазматическим ретикулумом) и огромное многообразие белков, локализованных на поверхности ЛГ, позволяет им служить своеобразным логистическим центром, выполнять роль ключевого координатора внутриклеточного липидного метаболизма, управлять клеточной энергетикой, распределением липидов по компартментам, продукцией биоактивных липидных медиаторов, участвовать в обеспечении иммунного ответа. ЛГ обладают важной протекторной функцией, защищая клетку от токсического действия избытка липидов в цитозоле, а также препятствуют активации перекисного окисления липидов, «упрятывая» полиненасыщенные жирные кислоты в ТАГ ЛГ (Danielli et al., 2023). Данная работа, выполненная на первичной культуре эпителиальных клетках мочевого пузыря лягушки, посвящена исследованию роли ЛГ как буферных и антиоксидантных систем, обеспечивающих реакцию клетки на изменение метаболизма эндогенных жирных кислот. С помощью радиоактивно-меченых жирных кислот, методов липидного анализа, конфокальной микроскопии и проточной цитометрии с применением флуоресцентного липидного красителя нильский красный исследовались причины и молекулярные механизмы формирования ЛГ в эпителиальных клетках. Были использованы следующие экспериментальные подходы (1) действие экзогенных жирных кислот различной степени ненасыщенности, (2) торможение  $\beta$ -окисления жирных кислот ингибированием их переноса в митохондрии, (3) ингибирование циклооксигеназы, обеспечивающей окислительное превращение арахидоновой кислоты в эйказаноиды, и (4) действие бактериального липополисахарида (ЛПС) *E.coli*. Полученные результаты показали, что при различных воздействиях, приводящих теми или иными механизмами даже к незначительному повышению внутриклеточного уровня жирных кислот, неизменно происходит их перенаправление на депонирование в ТАГ ЛГ. Значительно активнее в этот процесс вовлекаются полиеновые жирные кислоты. Эффект ЛПС *E.coli* сопровождается резким увеличением экспрессии белка PLIN2, регулирующего биогенез ЛГ, снижением уровня полиненасыщенной арахидоновой кислоты в фосфатидилхолине и ее 3-х-кратным увеличением в ЛГ в составе ТАГ. Триггером эффекта ЛПС на снижение окисления жирных кислот, усиление формирования ЛГ и депонирования жирных кислот в составе ТАГ, по всей вероятности, служит

продукция активных форм кислорода в митохондриях, тормозящих процесс  $\beta$ -окисления, так как наблюдаемые эффекты ЛПС устранялись в присутствии митохондриально-направленного антиоксиданта MitoQ. Полученные данные позволяют рассматривать ЛГ как важнейшую динамичную буферную систему в эпителиальных клетках, строго контролирующую внутриклеточный липидный гомеостаз, предохраняя клетку от развития липотоксичности и активации перекисного окисления липидов.

*Источники финансирования. Госзадание Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (№ 075-00263-25-00).*

# РОЛЬ ОМЕГА-3 ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ

Парнова Р.Г.\*

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург, Россия

## ROLE OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN COGNITION

Parnova R.\*

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences  
(IEPhB RAS), St. Petersburg, Russia

\*e-mail: rrimma\_parnova@mail.ru

Многочисленные исследования свидетельствуют о ключевой роли полиненасыщенных омега-3 жирных кислот в функционировании мозга и когнитивных процессах, обеспечиваемых нейро- и синаптогенезом. Среди полиненасыщенных жирных кислот особое место занимает докозагексаеновая кислота 22:6 ω 3 (ДГК), которая составляет основную долю омега-3 жирных кислот липидов мозга у всех позвоночных, включая человека. Во внутриутробном периоде происходит ее активное накопление в мозговых структурах. ДГК стимулирует нейрогенез, регулирует везикулярный транспорт в синапсах и высвобождение нейротрансмиттеров, способствует росту и ветвлению нейрональных отростков, формированию дендритных шипиков и синаптических связей, усиливая нейрональную и синаптическую пластичность. Наряду с другими жирными кислотами ДГК обеспечивает необходимые физико-химические свойства липидного бислоя мембран нервных клеток и доменную «разупорядоченность» мембранны, регулируя работу ионных каналов, рецепторов и ферментов. ДГК активирует экспрессию синаптических белков, усиливает синтез нейротрофического фактора BDNF, является субстратом для синтеза противовоспалительных медиаторов, взаимодействует с транскрипционными факторами и связывается со специфическими мембранными рецепторами, такими как GPR40/FFAR1.

Особенно велика роль омега 3 кислот у млекопитающих в гиппокампе, ответственным за формирование эмоций, консолидацию пространственной памяти, необходимой для навигации. Известно, что при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваниях, а также при старении, уровень ДГК в мозге снижается. Показано, что низкий уровень ДГК в плазме ассоциирован с ускоренным накоплением β-амилоида при болезни Альцгеймера.

Недостаток омега-3 жирных кислот в рационе приводит к уменьшению числа и размеров нейронов гиппокампа, нарушению функционирования G-белок-связанных рецепторов и потенциал-зависимых ионных каналов. Дефицит этих жирных кислот вызывает уменьшение поступления глюкозы в структуры мозга, снижение нейрогенеза, приводит к ухудшению памяти и обучаемости, расстройствам зрения, психомоторным нарушениям, а также активации воспалительных и нейродегенеративных процессов. Эксперименты на моделях старения у животных показали, что дефицит ДГК приводит к уменьшению плотности дендритных шипиков и ухудшению долговременной потенциации. Помимо ДГК, самостоятельным терапевтическим потенциалом у человека обладает эйкозапентаеновая кислота 20:5 ω 3 (ЭПК). Хотя у млекопитающих она менее активно включается в липиды мозга и более интенсивно подвергается бета-окислению, обнаружены ее многочисленные самостоятельные эффекты в ЦНС, независимые от превращения ЭПК в ДГК. Введение в диету ЭПК приводило к улучшению способности крыс к обучению и значительно улучшала память у животных с моделью болезни

Альцгеймера. На нейронах гиппокампа и *in vivo* на моделях крыс с когнитивным дефицитом показано, что фосфатидилэтаноламин, обогащенный ЭПК, особенно его плазмалогенная форма, действуя через BDGF/CREB сигнальный путь обладает антиапоптотическим действием, стимулирует экспрессию белков синаптических окончаний, количество дендритов и образование дендритных шипиков. Доказано, что именно ЭПК эффективна при лечении депрессии, биполярных расстройств, шизофрении и других психических заболеваний человека, в основе которого лежит обеспечиваемая этой жирной кислотой модуляция синаптической пластичности.

Роль омега-3 жирных кислот показана в структурно-функциональном развитии мозга птиц. При добавлении ДГК в пищу птенцов происходит ее накопление в структурах мозга, что приводит к ускорению их когнитивного развития. Нарушение синаптической функции при дефиците омега-3 жирных кислот выявляется уже у беспозвоночных. Так, на нематоде *Caenorhabditis elegans*, способной синтезировать 20-атомные омега-3 жирные кислоты, было установлено, что у мутанта по гену *fat3*, кодирующему  $\Delta 6$  десатуразу, ответственную за синтез жирных кислот с тремя и более двойными связями, было нарушено образование синаптических везикул и снижена продукция нейротрансмиттеров. На медоносных пчелах показано, что изменение величины соотношения омега-3/омега-6 жирных кислот в пище в пользу омега-3 улучшает их способность к обонятельному и тактильному ассоциативному обучению. Убедительный пример корреляции уровня омега-3 жирных кислот в мозге и сложности поведения, обусловленные формированием значительно более сложных нейронных сетей, представляют собой сравнение личинок и взрослых особей стрекоз. Метаморфоз этих насекомых сопровождается резким увеличением содержания ЭПК во всех классах фосфолипидов мозга и значительным усложнением поведения, появлением высокоеффективных стратегий преследования добычи и переработки сложной зрительной информации.

Клинические исследования подтверждают положительное влияние омега-3 жирных кислот на когнитивные функции и психоэмоциональное состояние. Однако повысить их уровень в мозге, особенно при возрастных и патологических изменениях, остается сложной задачей. Прием омега-3 жирных кислот в форме триацилглицеридов (основной компонент рыбьего жира) или свободной формы увеличивает их содержание в жировой ткани и сердце, но, как оказалось, почти не влияет на мозг.

Недавние открытия показали, что главным механизмом доставки ДГК в мозг является ее транспорт в составе лизофосфатидилхолина с помощью натрий-зависимого переносчика Mfsd2a, который экспрессируется в эндотелии мозговых сосудов. При различных нейропатологиях, например при болезни Альцгеймера, уровень экспрессии этого транспортера снижается. Нокаутные по гену *Mfsd2a* мыши демонстрировали резкое снижение уровня ДГК в мозгу, микроцефалию, снижение числа клеток Пуркинье в мозжечке, снижение плотности нейронов в гиппокампе в областях CA1 and CA3, а также повышенную тревожность и когнитивный дефицит. Эти данные заставляют пересмотреть традиционные подходы к применению омега-3 жирных кислот в качестве пищевой добавки для профилактики нейродегенеративных заболеваний и улучшения когнитивных функций.

Очевидно, что для эффективной коррекции уровня полиненасыщенных жирных кислот омега-3 ряда в мозге требуются новые стратегии, учитывающие механизмы ее транспорта через гематоэнцефалический барьер, такие как генная терапия для усиления экспрессии Mfsd2a, разработка синтетических аналогов ДГК с улучшенной фармакокинетикой, микробиом-ориентированные подходы, влияющие на нейропластичность.

*Источники финансирования. Госзадание Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук (№ 075-00263-25-00).*

# ДВУСТВОРЧАТЫЙ МОЛЛЮСК *POLITITAPES AUREUS* — ИСТОЧНИК ЦЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Пименов К. А.<sup>1\*</sup>, Бородина А. В.<sup>1</sup>, Веляев Ю. О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ Институт биологии южных морей РАН, г. Севастополь, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Севастопольский Государственный Университет», г. Севастополь, Россия

## THE CLAM *POLITITAPES AUREUS*— A SOURCE OF VALUABLE FATTY ACIDS

Pimenov K.A.<sup>1\*</sup>, Borodina A.V.<sup>1</sup>, Velyaev Yu. O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.O. Kovalevsky Institute of Biology of the Southern Seas of RAS, Sevastopol, Russia

<sup>2</sup>Sevastopol State University, Polytechnical Institute, Sevastopol, Russia

\*e-mail: kapimenov@yandex.ru

Морские организмы, благодаря своему биоразнообразию, являются богатыми природными источниками таких биологически активных веществ как полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), стерины, каротиноиды и др. Представителем таких организмов являются двустворчатые моллюски. Как фильтрующие организмы из фито-, зоо — планктона, из детрита и бактериальной флоры, они абсорбируют из пищи и включают в свой метаболизм различные жирные кислоты и могут подвергать их метаболическим реакциям. Например, наличие в моллюске насыщенных и мононенасыщенных C14–C18 жирных кислот, указывают наличие в пище моллюска детрита, а наличие насыщенных C14–C16 кислот, бактериальной флоры, при этом часто простейшие инфузории и жгутиконосцы, содержат арахидоновую, эйказапентаеновую и докозагексаеновую кислоты и обладают способностью синтезировать их.

Одни и те же виды двустворчатых моллюсков, обитаю в разных условиях, в разных морских акваториях, могут накапливать как общие, так и отличительные ЖК в составе как нейтральных, так и полярных липидов. Например, виды *Venerupis* и *Ruditapes* sp широко распространены помимо Российского побережья, вдоль западного побережья США и Канады вплоть до севера Британской Колумбии, Франции, Соединенного Королевства и Испании, Италии, Китая, Турции, Туниса и Египта и добываются через рыболовный промысел в этих странах. В Чёрном море *P. aurea* встречается на песчаных грунтах и достигает в длину до 50 мм (высота до 35 мм), а на Крымском побережье распространен на северо-западном и западном побережье. Исследований биологической ценности этого вида моллюсков в Черноморском регионе очень мало.

Целью работы являлось исследовать состав жирных кислот двустворчатого моллюска *P. aureus*, обитающего в пседолиторальной зоне Севастопольского побережья.

Объектами исследований являлись двустворчатые моллюски *Polititapes aureus* (Gmelin, 1791), обитающие на песчано-иловом грунте бухты Казачья (г. Севастополь), в Чёрном море. Исследования проводились весной, пробы отбирались 2–3 раза в месяц, ежемесячно. Ткани гомогенизировали и экстрагировали реагентом Фолча для дальнейшего определения общих липидов (ОЛ). Результаты определения ОЛ представляли в граммах на 100 г сырого веса ткани. Хромато-масс-спектрометрическое исследование выделенных экстрактов ОЛ на содержание ЖК проводилось в НИЛ «Молекулярная и клеточная биофизика» ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет» с использованием хроматографа «Хроматэк-Кристалл 5000» с масс-спектрометрическим детектором. Метилирование выделенной фракции ОЛ проводилось по описанной ранее методике.

Все результаты представлены как среднее и стандартная ошибка среднего ( $M \pm SEM$ ), средние значения считались значимыми при  $p < 0,01$ . При обработке результатов по содержанию ЖК применяли U-критерий Манна-Уитни.

Уровень ОЛ в сумме тканей моллюска *P. aurea* в весенний период составлял  $1,11 \pm 0,12 \text{ г} \times 100 \text{ г}^{-1}$  сырого веса тканей. Результаты исследования ЖК общих липидов всех тканей моллюска *P. aureus* представлены в таблице. Всего было обнаружено 23 ЖК. Из них было выявлено 11 НЖК. Основными из них являются миристиновая (14:0), пальмитиновая (16:0) и стеариновая (18:0). Также было определено 5 МНЖК и 7 ПНЖК. Из этих кислот было идентифицировано четыре омега-3 (стеаридоновая (18:4 $\omega$ -3), эйкозапентаеновая (20:5 $\omega$ -3), докозагексаеновая (22:6 $\omega$ -3) и докозапентаеновая кислоты (22:5 $\omega$ -3), три омега-6 (линолевая (18:2 $\omega$ -6), арахидоновая (20:4 $\omega$ -6) и 13,16-докозадиеновая кислоты (22:2 $\omega$ -6) и четыре омега-9 кислоты (олеиновая (18:1 $\omega$ -9-*cis*), элаидиновая (18:1 $\omega$ -9-*trans*), гипогениновая (16:1 $\omega$ -9) и гондоевая (20:1 $\omega$ -9) кислоты). Суммарное содержание омега-3 составляет — 16,4%, омега-6—4,2%, омега-9—14,8%. Отдельно стоит отметить присутствие в жирнокислотном спектре моллюска НМРЖК 22:2 $n$ -9,17.

Состав жирных кислот и стеринов суммы тканей моллюска *P. aureus*

Вещество	Время выхода, мин	Доля,% от общего содержания ЖК и стеринов
<b>НЖК</b>		
iso-12:0	8,057	$0,30 \pm 0,02$
14:0	9,225	$2,78 \pm 0,14$
4,8,12-Ме-13:0	9,505	$0,55 \pm 0,03$
anteiso-15:0	9,573	$0,16 \pm 0,01$
15:0	9,766	$0,93 \pm 0,05$
16:0	10,282	$18,90 \pm 0,95$
iso-17:0	10,594	$1,44 \pm 0,07$
anteiso-17:0	10,770	$1,69 \pm 0,09$
18:0	11,243	$5,91 \pm 0,30$
20:0	12,138	$0,69 \pm 0,03$
22:0	13,110	$0,43 \pm 0,02$
Сумма:		$33,78 \pm 1,69$
<b>МНЖК</b>		
16:1 $\omega$ -9	10,193	$5,21 \pm 0,26$
18:1 $\omega$ -9- <i>trans</i>	11,142	$3,99 \pm 0,20$
18:1 $\omega$ -9- <i>cis</i>	11,167	$7,99 \pm 0,40$
20:1 $\omega$ -11	12,031	$2,79 \pm 0,14$
20:1 $\omega$ -9	12,067	$1,63 \pm 0,08$
Сумма:		$21,61 \pm 1,08$
<b>ПНЖК</b>		
18:4 $\omega$ -3	11,096	$1,37 \pm 0,07$
18:2 $\omega$ -6	11,124	$1,37 \pm 0,07$
20:4 $\omega$ -6	11,888	$1,94 \pm 0,10$
20:5 $\omega$ -3	11,923	$9,06 \pm 0,45$
22:6 $\omega$ -3	12,794	$5,18 \pm 0,26$
22:5 $\omega$ -3	12,859	$0,80 \pm 0,04$
22:2 $\omega$ -6	12,909	$0,92 \pm 0,05$
Сумма:		$20,64 \pm 1,03$

Таким образом, при исследовании липидов двустворчатого моллюска *P. aurea* в весенний сезон уровень ОЛ соответствовал  $1,11 \pm 0,12 \text{ г} \times 100 \text{ г}^{-1}$  сырого веса тканей. В сумме всех тканей было обнаружено 23 ЖК и 5 стиолов. В составе ЖК обнаружено 11 — НЖК, с доминирующей 16:0 ( $18,90 \pm 0,95$ ), 5 — МНЖК, с доминирующей 18:1 $\omega$ -9-*cis* ( $7,99 \pm 0,34$ ), 7 — ПНЖК, с доминирующей 20:5 $\omega$ -3 ( $9,06 \pm 0,45$ ). Результаты свидетельствуют, что этот вид моллюсков является привлекательным как в отношении развития марикультуры, так и в отношении пищевых и других биотехнологий.

*Работа выполнена в соответствии с государственным заданием (№ госрегистрации 124030100137-6). Часть работы также выполнена в рамках госзадания Министерства науки и высшего образования РФ, проект № FEFM-2023-0005 (№ гос. регистрации 123021300156-4).*

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ УПРУГИХ СВОЙСТВ ЛАТЕРАЛЬНЫХ ДЕФОРМАЦИЙ ЛИПИДНЫХ МЕМБРАН НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ПРОФИЛЕЙ ЛОКАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Пинигин К. В.\*

Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина Российской академии наук,  
г. Москва, Россия

## DETERMINATION OF THE ELASTIC PROPERTIES OF LATERAL DEFORMATIONS OF LIPID MEMBRANES BASED ON THE ANALYSIS OF LOCAL PRESSURE PROFILES

Pinigin K. V.\*

A. N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences,  
Moscow, Russia

\*e-mail: piniginkv@gmail.com

Липидные мембранны являются универсальным структурным элементом всех живых клеток. Мембранны состоят из амфи菲尔ных молекул липидов, которые самоорганизуются в би-слои благодаря взаимодействию с водной средой. Мембранны не только формируют барьер между клеткой и окружающей средой, но и участвуют во многих важных клеточных процессах, включая передачу сигналов, транспорт веществ, слияние и деление клеток, взаимодействие с вирусами и образование внутриклеточных структур.

Одним из важнейших аспектов, определяющих поведение липидных мембранны, являются их упругие свойства. Мембранны в живом организме постоянно подвергаются деформациям, которые происходят в таких явлениях, как эндоцитоз, экзоцитоз, клеточное деление, взаимодействие с вирусами, мембрально-опосредованное взаимодействие и т. д. Энергетические затраты на такие деформации и характерные времена протекания деформационных процессов напрямую зависят от упругих параметров мембранны.

Биологические мембранны обладают способностью адаптировать свои механические свойства за счёт изменения липидного состава. Клетки могут регулировать концентрацию различных липидов, отличающихся длиной углеводородных цепей, степенью насыщенности и структурой полярной головки, тем самым изменяя упругие характеристики мембранны. Такая регуляция играет важную роль в поддержании функциональности клеток в ответ на изменения внешней среды, механические нагрузки и физиологические сигналы. Таким образом, изучение упругих параметров липидных мембранны важно для понимания фундаментальных принципов клеточной регуляции процессов, сопряженных с деформациями мембранны.

Одним из эффективных подходов к определению упругих характеристик липидных мембранны является использование компьютерного молекулярного моделирования, позволяющего анализировать зависимость профилей локального давления от заданной деформации. В настоящее время не существует прямых экспериментальных методов, позволяющих измерять пространственное распределение локального давления в липидных мембранных. Доступные экспериментальные подходы позволяют получить лишь значения упругих параметров, усреднённых по толщине мембранны, таких как модуль изгиба и модуль латерального растяжения-сжатия. В отличие от эксперимента, молекулярно-динамические симуляции позволяют не только вычислять эти интегральные характеристики, но и определять локальные модули упругости, что даёт возможность выявить неоднородность механических свойств по толщине мембранны.

Такая информация важна для понимания механики липидных систем на молекулярном уровне. Кроме того, моделирование плоских многокомпонентных бислоев при различных значениях поверхностного натяжения позволяет получать так называемые собственные упругие параметры — то есть характеристики, соответствующие деформациям, не сопровождающимся перераспределением липидов по поверхности. Подобные условия трудно реализовать в эксперименте из-за сопряжения между кривизной мембраны и локальным липидным составом.

В рамках классической теории упругости липидный монослой рассматривается как непрерывная упругая среда, характеризующаяся тремя независимыми локальными модулями упругости: модуль латерального растяжения-сжатия, модуль латерального сдвига и модуль поперечного сдвига. В работах (Kalutskii et al., 2023; Pinigin, 2024) изучались упругие свойства латеральных деформаций растяжения-сжатия и сдвига. В работе (Kalutskii et al., 2023) исследовались упругие свойства липидной мембраны, состоящей из смеси двух различных липидов, при деформации латерального растяжения-сжатия. Было показано, что зависимость собственных упругих характеристик, таких как модуль изгиба и спонтанная кривизна, от состава мембраны может носить нелинейный характер и существенно отклоняться от предположения об аддитивности упругих параметров, которое часто используется в теоретических моделях. Кроме того, в работе (Kalutskii et al., 2023) был предложен метод определения локального коэффициента Пуассона липидной мембраны, который характеризует локальное изменение объема при деформациях. Учет коэффициента Пуассона позволяет более точно определять упругие параметры мембраны.

В работе (Pinigin, 2024) исследовались свойства локального модуля латерального сдвига липидной мембраны. Локальный модуль латерального сдвига представляет собой трудную для исследования характеристику из-за латеральной текучести липидных монослоев. В отличие от обычных упругих материалов, липидный монослой проявляет свойства жидкости в латеральном направлении: липидные молекулы могут диффундировать, перемещаясь по поверхности монослоя. В связи с этим возникает вопрос, нужно ли учитывать деформацию латерального сдвига при анализе деформаций липидных мембран. В настоящее время существуют две конкурирующие модели, по-разному описывающие латеральную текучесть липидных монослоев: локальная и глобальная. Согласно локальной модели, локальный модуль латерального сдвига полагается равным нулю в каждой точке липидного монослоя. В свою очередь, глобальная модель предполагает равным нулю только интеграл от локального модуля латерального сдвига по толщине липидного монослоя. Выбор конкретной модели сильно влияет на вид поверхностного функционала упругой энергии липидного монослоя, так как от локального модуля латерального сдвига зависят такие важные поверхностные упругие параметры как модуль гауссовой кривизны и модуль кручения, которые особенно важны при анализе процессов слияния и деления мембран, а также мембрально-опосредованного взаимодействия. Существенные различия между моделями проявляются также при оценке латерального давления в искривленных структурах с различными главными кривизнами, включая цилиндрическую деформацию. Согласно локальной модели, латеральное давление является изотропным в данных структурах, тогда как глобальная модель предсказывает анизотропию латерального давления, что имеет фундаментальное значение для понимания механических свойств липидных монослоев и их поведения при различных деформационных процессах. Для определения того, какая из моделей латеральной текучести, локальная или глобальная, является корректной, в работе (Kalutskii et al., 2023) с помощью компьютерного молекулярного моделирования было исследовано латеральное давление в цилиндрически изогнутом липидном бислое. Результаты показали, что латеральное давление в таком бислое является анизотропным. Обнаруженная анизотропия свидетельствует о наличии ненулевого локального модуля латерального сдвига, что противоречит локальной модели и, напротив, подтверждает справедливость глобальной модели латеральной текучести.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект № 125012000470-0.*

# АЛКИЛ-ГЛИЦЕРИНОВЫЕ ЭФИРЫ В СВЕТЕ ТЕОРИИ АДАПТАЦИИ

Полещук Т.С.<sup>1</sup>, Султанов Р.М.<sup>2</sup>, Касьянов С.П.<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского» Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия

## ALKYL GLYCEROL ETHERS AND THEIR ADAPTOGENIC PROPERTIES

Poleschuk T.S.<sup>1</sup>, Sultanov R.M.<sup>2</sup>, Kasyanov S.P.<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup>A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch, RAS, Vladivostok, Russia

\*e-mail: serg724@yandex.ru

Алкил-глицериновые эфиры (АГ) проявляют широкий спектр биологической активности, являясь предшественниками таких биологически активных веществ, как плазмалогены и фактор активации тромбоцитов (Dorninger et al., 2020).

Применение АГ усиливает защитные функции организма — кроветворную и иммуностимулирующую, что показано для разных видов животных (Latyshev et al., 2012). Как пример, наши исследования показали, что введение АГ повышало уровень лейкоцитов и лимфоцитов у старых крыс (Sultanov et al., 2021) и лимфоцитов у крыс в модели хронического стресса (Sultanov et al., 2023). Это согласуется с данными, полученными для людей (Palmieri et al., 2014).

В желудочно-кишечном тракте АГ уменьшали язвы, связанные со стрессом (Poleschuk et al., 2019), а добавки с жиром печени акулы, содержащие АГ, улучшали течение язвенного колита у крыс (Samimi et al., 2020).

Основоположник теории стресса Г. Селье (Selye, 1950) описывал инволюцию лимфоидных органов, и изменения гемопоэза как признаки стресса. В частности, анемии, системные инфекции, возникающие в результате сниженной резистентности, он рассматривал как болезни адаптации. Также классическим признаком стресса стали язвы желудочно-кишечного тракта. О похожем механизме говорится и для язвенного колита (Selye, 1950). Поскольку эти состояния корректируются АГ, мы предполагаем их участие в механизмах адаптации (Sultanov et al., 2023). Мы ограничились лишь самыми важными сопоставлениями. Кроме того, АГ способствуют нормализации окислительно-восстановительного статуса при остром стрессе (Poleschuk et al., 2019).

И. И. Брехман (Brekhan & Dardymov, 1969), русский ученый, введший в научную практику слово «адаптогены» и новое направление в науке — «Валеология», предъявлял к таким веществам следующие требования:

- безвредность (минимальные нарушения физиологических функций в организме);
- неспецифический механизм действия (повышение устойчивости к неблагоприятному воздействию широкого спектра факторов физической, химической и биологической природы);
- оказывать нормализующее действие на функционирование систем организма независимо от направленности предшествующих патологических изменений.

На данный момент доказано, что АГ не токсичны даже в больших дозах (Vadala et al., 2017).

АГ помогают восстановить кроветворение при радиационном облучении (Latyshev et al., 2012), улучшить иммунитет после травматического воздействия при хирургической операции (Palmieri et al., 2014), восстановить состояние кишечника после химического воздействия соляной кислотой (Samimi et al., 2020), эффективны на модели острой (Poleschuk et al., 2019) и хронической иммобилизации крыс (Sultanov et al., 2023), где действующие факторы — психоэмоциональный (Selye, 1950) (возможно, основной) и гиподинамия.

Механизм защитного действия АГ связан, прежде всего, с восстановлением уровня плазмалогенов в клетках (Latyshev et al., 2012).

АГ перспективно получать из морских организмов, промышленно добываемых в дальневосточных акваториях России, где их содержание в объектах гораздо более значимо, чем в наземных растениях и животных.

Предложенное нами направление к изучению биологической ценности плазмалогенов, и АГ, как их предшественников, может и должно отразиться на создании новых функциональных продуктов и биологически активных добавок для профилактики многих социально-значимых заболеваний человека.

# **МАННОЗИЛИРОВАННЫЕ АДРЕСНЫЕ ЛИПОКОНЬЮГАТЫ ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ**

**Прокопьева Е. И.\*, Ештукова-Щеглова Е. А., Маслов М. А.**

Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова,  
МИРЭА — Российский технологический университет, г. Москва, Россия

## **MANNOSYLATED TARGETED LIPOCONJUGATES FOR GENE THERAPY**

**Prokopeva E. I.\*, Eshtukova-Shcheglova E. A., Maslov M.A.**

Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies,  
MIREA — Russian Technological University, Moscow, Russia

\*e-mail: prokopevakanaty.2003@gmail.com

На сегодняшний день многие применяемые подходы к терапии рака обладают низкой избирательностью, что обуславливает потребность в поиске более эффективных альтернативных методов. Одним из перспективных направлений персонализированного лечения онкологических заболеваний выступает генная терапия, однако ключевой задачей в этой области остается создание безопасного и стабильного вектора для доставки терапевтических нуклеиновых кислот.

В свою очередь перспективным направлением лечения рака также является иммунотерапия на основе дендритных клеток, которые обладают уникальной способностью индуцировать и регулировать иммунный ответ. Для нацеливания на дендритные клетки можно рассматривать различные поверхностные рецепторы, которые распознают молекулярные паттерны, связанные с патогенами или молекулярные паттерны, связанные с опасностью.

Направленная доставка терапевтических нуклеиновых кислот, кодирующих опухоль-ассоциированный антиген, в дендритные клетки может быть обеспечена катионными липосомами, содержащими адресные липоконъюгаты с углеводными остатками. Такие липосомы демонстрируют высокую ассоциацию с дендритными клетками и, как следствие, высокую способность обеспечивать трансляцию мРНК.

В данной работе нами было синтезировано ПЭГилированное производное холестерина, модифицированное маннозилированным адресным лигандом через линкер на основе скваратной кислоты. Полученный липоконъюгат будет использован для создания мультикомпонентных катионных липосом для доставки мРНК в дендритные клетки.

# ПЭГИЛИРОВАННЫЕ КАТИОННЫЕ ЛИПОСОМЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ МРНК IN VIVO

Пучков П. А.<sup>1\*</sup>, Яковлев О. А.<sup>1</sup>, Кербицкая М. Д.<sup>1</sup>,  
Марков О. В.<sup>2</sup>, Шмендель Е. В.<sup>1</sup>, Маслов М. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова,  
МИРЭА — Российский технологический университет, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Россия

## PEGYLATED CATIONIC LIPOSOMES FOR IN VIVO mRNA DELIVERY

Puchkov P.A.<sup>1\*</sup>, Yakovlev O.A.<sup>1</sup>, Kerbitskaya M.D.<sup>1</sup>, Markov O.V.<sup>2</sup>, Shmendel E.V.<sup>1</sup>, Maslov M.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA — Russian Technological University,  
Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia

\*e-mail: puchkov\_pa@mail.ru

Катионные липосомы являются перспективным средством доставки терапевтических нуклеиновых кислот, в том числе мРНК. Они обладают большой векторной емкостью, низкой иммуногенностью и токсичностью, а их синтез легко масштабируется. Еще одним преимуществом липосом является их модульность. Помимо базового катионного компонента, необходимого для компактизации нуклеиновой кислоты, в состав обычно входит липид-хелпер, способствующий формированию липосомальных частиц и дальнейшему высвобождению нуклеиновой кислоты из состава ее комплексов с липосомами в эндосомах. Широко используемым липидом-хелпером является DOPE (1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфатидилэтаноламин).

Одной из главных проблем при доставке мРНК *in vivo* является быстрое выведение катионных липосом из организма. Решить эту проблему позволяет экранирование поверхности липосом гидрофильными полимерами, например полиэтиленгликолем (ПЭГ). Он может выполнять несколько функций: защищает от макрофагов крови, оказывают пролонгирующие действие, а также улучшает пассивное нацеливание липосом на опухолевые клетки за счет эффекта проницаемости и удерживания. Более эффективным является использование ПЭГ-липидов, гидрофобный хвост которых встраивается в мембрану иочно удерживает компонент в составе липосом, а гидрофильная часть образует защитную оболочку на поверхности. Длина цепи ПЭГ и его количество в липосомальной композиции влияет на эффективность экранирования. Согласно литературным данным, используется ПЭГ с молекулярной массой от 1 до 5 кДа, а его содержание варьируется от 0,2 до 10%.

Ранее нами был получен димерный поликатионный амфи菲尔 2Х3 на основе природных компонентов — спермина и холестерина. Катионные липосомы на его основе показали высокую способность доставки различных типов ТНК *in vitro*. Для исследования эффективности доставки мРНК *in vivo* мы предлагаем модифицировать состав катионных липосом ПЭГ-липидом на основе дигидрагадецилглицерина. В данной работе методом гидратации липидной пленки был получен ряд катионных липосом, содержащих димерный поликатионный амфи菲尔 2Х3, липид-хелпер DOPE и ПЭГ-липид. Для липосом и их комплексов с FLuc2 мРНК методом лазерного динамического светорассеяния были определены такие физико-химические характеристики, как гидродинамический диаметр и дзета-потенциал, которые зависели от содержания ПЭГ-липida. Биологические испытания на мышах показали увеличение экспрессии FLuc2 с увеличением содержания ПЭГ-липida в липосомальной композиции.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 23-73-10168*

**ЛИПИДНЫЙ И ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ ПРОФИЛЬ СЕМЯН РАСТЕНИЙ  
*BRASSICA JUNCEA* (L.) CZERN, ВЫРАЩЕНЫХ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ  
ЦИНКОМ И ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА МАСЛА**

**Репкина Н. С.\*, Воронин В. П., Антонова Е. П., Батова Ю. В., Мурзина С. А.**

Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН»,  
г. Петрозаводск, Россия

**LIPID AND FATTY ACID PROFILE OF *BRASSICA JUNCEA* (L.) CZERN SEEDS  
GROWN UNDER ZINC POLLUTION AND ASSESSMENT OF THE POSSIBILITY  
OF THEIR USE FOR OIL PRODUCTION**

**Repkina N. S.\*, Voronin V. P., Antonova E. P., Batova Yu. V., Murzina S. A.**

Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences,  
Petrozavodsk, Russia

\*e-mail: nrt9@ya.ru

Проблема загрязнения территорий тяжелыми металлами, в том числе сельскохозяйственного назначения является весьма актуальной. Дисбаланс элементов в субстрате напрямую влияет на качество семян, что крайне важно, так как они являются сырьем для пищевой промышленности. В качестве объекта исследования были выбраны растения масличной культуры — горчицы сарептской (*Brassica juncea* (L.) Czern). Учитывая, что семена горчицы сарептской являются основным сырьем при производстве горчичного масла, ключевыми критериями их качества считается состав липидов и соотношение жирных кислот, характер изменений которых может варьировать в зависимости от повышенного содержания цинка в субстрате.

Цель данной работы заключалась в оценке влияния избытка цинка в субстрате на липидный и жирнокислотный профиль семян горчицы сарептской и оценке возможности их использования в качестве сырья для производства масла пищевого назначения.

Эксперимент проводился в вегетационных условиях в 2022 и 2023 гг. с использованием следующих концентраций цинка: 5 (контроль), 50 (двукратное превышение ПДК), 100 (4-кратное превышение ПДК) и 150 (6-кратное превышение ПДК) мг/кг субстрата. Цинк вносили в форме сульфата ( $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ ) из расчета на объем субстрата (5 л) вносились в чистый песок в сухом виде, тщательно перемешивая. Данный вид обработки был выбран в качестве имитации внесения избытка цинка с удобрениями. Полив в одинаковом объеме, осуществлялся питательным раствором Хогланда-Арнона, без добавления цинка. Разделение общих липидов на классы проводили методом высокоеффективной тонкослойной хроматографии в системе растворителей: петролейный эфир: серный эфир: уксусная кислота (90:10:1, по объему). Количественное определение общих липидов и восков проводили гидроксаматным методом. Для анализа состава жирных кислот (ЖК), экстракты общих липидов подвергали кислотному метилированию для придания свойств летучести жирным кислотам. Качественный и количественный состав жирных кислот изучали с помощью газового хроматографа с моноквадропольным масс-селективным детектором «Маэстро-αМС» («Сайтегра», Россия). Полученные данные анализировались с использованием ПО «Маэстро Аналитик v. 1.025» и библиотекой NIST. Количественный расчёт ЖК проводили методом внешнего стандарта (градуировки) с использованием аналитической смеси Supelco 37 («Sigma-Aldrich», США) для построения калибровочной кривой.

В ходе исследований установлено, что цинк в концентрации 100 и 150 мг/кг негативно влиял на показатели семенной продуктивности, но энергия прорастания и всхожесть семян горчицы сарептской (*B. juncea*) оставалась 100% и незначительно снижалась (до 93%), только у семян, сформированных на растениях, которые выращивались в условиях наибольшей концентрации цинка (150 мг/кг субстрата). Отметим, что ранее нами было показано, что концентрации цинка 50 и 100 мг/кг не оказывают значительного негативного эффекта на растения горчицы сарептской. В этих условиях растения способны расти, развиваться и формировать семена.

В ходе анализа содержания липидов, в семенах, выявлено высокое содержание «энергетически» значимых триацилглицеринов (ТАГ), что является характерным признаком для масличных культур. Данная фракция важна в качестве резервного источника энергии. Содержание диацилглицеринов (ДАГ) увеличивалось в семенах, по мере повышения концентрации цинка в субстрате. Повышенное содержание ТАГ и ДАГ отчасти может объяснить высокую энергию прорастания и всхожесть семян горчицы сарептской даже в случае их формирования при избытке цинка в субстрате. При этом содержание фосфолипидов (ФЛ) изменялось при действии избытка цинка незначительно.

При анализе жирных кислот идентифицировано 4 вида насыщенных ЖК (НЖК) и 10 видов ненасыщенных ЖК (ННЖК). Соотношение ННЖК к НЖК, которое рассматривается как значимый критерий качества пищевой ценности сырья и продукции, было высоким в семенах всех вариантах опыта по отношению к контролю. Отметим, что было выявлено стимулирующее действие цинка в концентрации 50 мг/кг. В этом варианте опыта, в семенах значительно повышалось содержание ННЖК и практически не увеличивалось НЖК.

По данным липидного и жирнокислотного состава были рассчитаны индексы пищевой ценности, в частности: индекс атерогенности и тромбогенности, которые важны при оценке продуктов и зачастую используется в качестве критерия продуктов — «superfood» (маркетинговый термин, применяемый для пищевых продуктов, которые, по заверениям производителя, полезны для здоровья благодаря высокому содержанию питательных веществ). Показатели этих индексов зависят от содержания моно- и полиненасыщенных ЖК в семенах. Считается, что чем ниже их значения, тем более ценным является продукт с точки зрения профилактики сердечнососудистых заболеваний. В наших экспериментах было показано, что в семенах горчицы сарептской, вне зависимости от концентрации цинка значение индексов атерогенности и тромбогенности было меньше 0,1. Высокие значения индексов:  $h/H$  — уровень гипок гиперхолестеринемии и HPI — индекса «стимуляции здоровья» показывают высокую значимость продуктов для снижения концентрации общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Семяна горчицы сарептской характеризуются высокими значениями (от 14 до 25) данных индексов, причем наибольшее значение ( $h/H$  и HPI — 25) зафиксировано при использовании цинка в концентрации 50 мг/кг.

В заключении отметим, что избыток цинка в субстрате (50 и 100 мг/кг) не влияет отрицательно на ряд изученных нами физиологических процессов растений горчицы сарептской. Содержание цинка в концентрации 100 мг/кг не оказывает негативного влияния на семенную продуктивность, тогда как цинк в концентрации 50 мг/кг оказывает стимулирующее действие на семенную продуктивность и качество семян *B. juncea*, которые могут быть рекомендованы для производства масла пищевого назначения (так как ионы металлов осаждаются с белковой фракцией и в самом масле не содержатся). Указанная концентрация цинка способствует повышению содержания ННЖК в семенах, повышая их ценность с точки зрения содержания жирных кислот и свойств масла при профилактике сердечнососудистых заболеваний.

*Работа выполнена в рамках государственного задания FMEN-20220004 и FMEN-20220006.*

**ИЗМЕНЕНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ХВОИ  
*PINUS SYLVESTRIS* L. В ТЕЧЕНИЕ ВЕГЕТАЦИОННОГО ПЕРИОДА  
В УСЛОВИЯХ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ**

Романова И. М.\*<sup>,</sup> Граскова И. А.

Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН, г. Иркутск, Россия

**CHANGES THE FATTY ACID COMPOSITION OF *PINUS SYLVESTRIS* L.  
NEEDLES DURING THE GROWING SEASON IN THE IRKUTSK REGION**

Romanova I. M.\*<sup>,</sup> Graskova I. A.

Siberian Institute of Physiology and Biochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,  
Irkutsk, Russia

e-mail: irina170885@mail.ru

Температура является одним из главных экологических факторов окружающей среды. Клеточные мембранные первыми подвергаются действию температурного фактора. Устойчивость клеточных мембран связана с изменением соотношения насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в структуре мембран и с активностью ацил-липидных десатураз, отвечающих за текучесть мембран. Изменение количества жирных кислот происходит не только у высоконенасыщенных жирных кислот, но и у низкомолекулярных, которые благодаря длине углеродной цепи «смещают» точку затвердевания клеточных мембран.

Цель работы — изучить изменение состава жирных кислот и динамику активности десатураз в хвое *Pinus sylvestris* L. в течение вегетационного периода в окрестностях Иркутского алюминиевого завода (ИркАЗ, г. Шелехов). Ежемесячно в течение года отбиралась хвоя первого, второго, третьего годов генерации, с июля-молодая, текущего года, хвоя.

Определение жирнокислотного состава проводили методом газожидкостной хроматографии. Активность ацил-липидных мембранных  $\omega$ 9-,  $\omega$ 6- и  $\omega$ 3-десатураз, катализирующих введение двойных связей в углеродные цепи олеиновой ( $C_{18:1}$ ), линолевой ( $C_{18:2}$ ) и  $\alpha$ -линоленовой ( $C_{18:3}$ ) кислот, определялась как стеароил- (SDR), олеил- (ODR) и линолеил- (LDR) десатуразные отношения соответственно, рассчитанные на основании содержания процентного от суммы ЖКК компонентов типа  $C_{18}$ .

Жирнокислотный состав хвои сосны обыкновенной в период исследования включает 21 жирную кислоту, отличающихся по числу углеродных цепей и двойных связей. Длина углеродных цепей варьировала от 14 до 22 атомов. Основными жирными кислотами в период исследования были пальмитиновая, олеиновая, линолевая и  $\alpha$ -линоленовая кислоты во всех пробах всех точек всех годов. Также высокое содержание (выше 5 %) отмечается для эйкозатриеновой кислоты ( $C_{20:3}$  (n-9)).

Пальмитиновая кислота в зимний период достигает 31–14 % в хвое первого года, 11–15 % — второго, 13–16 % — третьего годов. В весенний период происходит снижение в хвое первого и второго годов до 12–16 % и 12–13 %, в хвое третьего года происходит увеличение — 14–18 %. Летний период характеризован значительным повышением содержания (13–23 %). Относительно высокое содержание кислоты в течение всего исследуемого периода связано с непосредственным участием кислоты в метаболических процессах растения и процессах элонгации кислоты до стеариновой, необходимой для дальнейшей элонгации длинноцепочечных насыщенных жирных кислот и для дальнейшей десатурации.

Олеиновая кислота содержится в меньших количествах, чем пальмитиновая. В период отрицательных низких температур содержание находится в пределах 11–14% (1-й год), 8–15% (2-ой), 12–15% (3-ий). Самое максимальное количество кислоты наблюдается весной, находясь в пределах 7–20%. В летний период наблюдается снижение до 6–9% с последующим снижением осенью, что связано с участием олеиновой кислоты в процессе десатурации и образованием линолевой кислоты.

Постоянно высокое содержание линолевой кислоты (C18:2 (n-6)) в течение всего периода исследований (17–25%) связано несколькими факторами. Во-первых, кислота является основной ненасыщенной ЖК фосфолипидов митохондрий, являющихся энергетической станцией всего растения, во-вторых — участвует в процессе десатурации  $\alpha$ -линопленовой кислоты.

Высокое содержание  $\alpha$ -линопленовой кислоты в зимний период (17–20%) связано с поддержанием жидкокристаллического состояния клеточной мембраны при действии отрицательных низких температур. Снижение содержания в весенний период (13–21%) происходит в период активного роста, что связано и с генерацией супероксидрадикала пероксидазами для разрыхления и дальнейшего растяжения клеток, и с использованием липидов в качестве источника энергии. Летом уровень кислоты повышается (13–22%). Особенно это заметно к августу-началу осеннего периода, когда начинается отток всех питательных веществ.

Количество жирных кислот в пробах хвои текущего года отличается. Содержание пальмитиновой кислоты выше и находится в пределах 17–27%, что значительно превышает количество кислоты в пробах хвои других генераций. Количество линолевой кислоты так же выше — 20–32%. Олеиновой кислоты содержится значительно меньше (4–9%), в отличие от проб более старой хвои, где кислота находится в пределах (5–18%), как и содержание  $\alpha$ -линопленовой кислоты (15–17%) против 13–21%. Такое распределение кислот в хвою текущей генерации связано с более активными ростовыми процессами, происходящими в «молодой» хвои.

Для лучшего понимания динамики жирнокислотного состава изучено изменение активности  $\omega$ 3-,  $\omega$ 6- и  $\omega$ 9-десатураз, которые осуществляют процесс десатурации жирных кислот в положении 3, 6 и 9 соответственно.

Значения SDR находятся в пределах 0,57–0,92, наименьшие значения отмечены в летний период. Более высокие показатели в зимний и весенний период обусловлены тем, что синтез олеиновой кислоты происходит в течение всего вегетационного периода, независимо от факторов окружающей среды и синтезом линолевой кислоты в период активного роста хвои.

Значения ODR находятся в пределах 0,64–0,90, наименьшие значения отмечены в весенний период, кроме хвои второго года, где наименьшие значения отмечены в зимний период. Самые высокие показатели отмечены летом и осенью, в период подготовки растительного организма к покоя, оттоку всех питательных веществ (свободных жирных кислот в том числе).

Значения LDR находятся в пределах 0,34–0,55, наименьшие значения отмечены в весенний период, когда происходит снижение синтеза  $\alpha$ -линопленовой кислоты и повышение синтеза линолевой кислоты, необходимой для энергозатрат растительного организма в период активного роста. Самые высокие показатели отмечены в конце летнего периода — начало осени, связанные с усиленным синтезом  $\alpha$ -линопленовой кислоты.

Выявлено, что для кислот C18 ряда характерна практическая схожая динамика в течение года в пробах всех лет.

Изучен подробный жирнокислотный состав хвои *Pinus sylvestris* L. в течение всего периода исследования. Выявлено, что содержание ряда жирных кислот зависит от времени года.

Прослежена динамика десатуразной активности в хвои *Pinus sylvestris* L. в течение периода исследования. Показано, что наиболее сильный вклад в изменение жирнокислотного состава хвои сосны обыкновенной вносит  $\omega$ -3-десатураза в связи с широкой амплитудой ее активности.

# **ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО СОСТАВА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПЕЧЕНИ ЧЕРНОМОРСКОГО БЫЧКА-КРУГЛЯКА *NEOGOBius MELANOSTOMUS***

**Руднева И. И.<sup>1</sup>, Силкина Н. И.<sup>2</sup>, Микряков Д. В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр «Морской гидрофизический институт» РАН,  
г. Севастополь, Россия

<sup>2</sup>Институт биологии внутренних вод им. И. Д. Папанина РАН, пос. Борок, Россия

## **LONG-TERM CHANGES IN THE LIPID COMPOSITION AND LIPID PEROXIDATION INDICATORS IN THE LIVER OF THE BLACK SEA ROUND GOBY *NEOGOBius MELANOSTOMUS***

**Rudneva I. I.<sup>1</sup>, Silkina N. I.<sup>2</sup>, Mikryakov D. V.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Federal Research Center «Marine Hydrophysical Institute» of the Russian Academy of Sciences,  
299011 Sevastopol, Russia

<sup>2</sup>I. D. Papanin Institute for Biology of Inland Waters of the Russian Academy of Sciences, Borok, Russia

\*e-mail: svg-41@mail.ru

Защитные механизмы, обеспечивающие устойчивость организмов к стрессу, вызванному загрязнением морской среды, связаны с расходом энергии. В нормальных условиях энергия, поступающая с пищей, используется на поддержание жизнедеятельности (передвижение, добыча пищи, пищеварение, функционирование органов и т.д.), рост и воспроизводство. В загрязненной среде обитания при наличии в ней химических стрессоров организм вынужден тратить энергию на обеспечение защиты от них. В этом случае энергия больше не доступна для выполнения других функций, что приводит к последующим негативным последствиям на всех уровнях биологической организации. Таким образом, различные параметры энергетического обмена могут использоваться в качестве биомаркеров влияния загрязнителей на организм и помогают выявить энергетический дисбаланс, связанный со стрессом. К таким параметрам могут быть отнесены показатели роста, воспроизводства, продолжительности жизни, а также липидный состав и соотношение его компонентов в разных тканях и органах. Печень играет важнейшую роль в обмене липидов, где происходит их окисление, синтез и депонирование, откуда они с кровью распределяются по жировым депо, тканям и органам. Липиды служат источником энергии, являются обязательными компонентами клеточных мембран. Из них образуются биологически активные вещества, в частности, стероидные гормоны, выполняющие важную роль в процессах регуляции метаболизма и размножения у рыб, в адаптации к условиям среды обитания. В связи с этим физиолого-биохимические индикаторы морских организмов, основанные на энергетических параметрах, были предложены для оценки экологического риска.

Значимость экотоксикологических исследований во многом зависит от выбора индикаторных видов, которые являются ключевыми компонентами в функционировании экосистемы. Известно, что наиболее подвержены влиянию загрязнения донные формы рыб. Типичный представитель ихтиофауны Черного моря бычок-кругляк — удобный для мониторинга массовый промысловый эвригалинний донный вид. Он обитает в прибрежных водах на глубине 3–5 м, ведет малоподвижный образ жизни, питается бентосными организмами, моллюсками, ракообразными, личинками насекомых, икрой и мальками рыб.

Цель настоящей работы — исследование липидного состава и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени бычка-кругляка *Neogobius melanostomus*, отловленного в Карантинной бухте в районе Севастополя, подверженной интенсивному антропогенному воздействию, в начале 2000-х годов и в 2024 г. Сразу после вылова у рыб извлекали печень на холоду и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . В экстрактах ткани печени анализировали фракционный состав липидов методом тонкослойной хроматографии восходящим способом на пластинках «Silufol», рассчитывали соотношение холестерин/фосфолипиды (ХС/ФЛ), триацилглицерины/фосфолипиды (ТГ/ФЛ) и триацилглицерины/стерины (ТГ/СТ). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по накоплению ТБК-реактивных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой спектрофотометрическим методом.

Результаты исследований позволили установить определенные различия в липидном составе и перекисном окислении липидов в печени рыб, отловленных в разные периоды исследования в Карантинной бухте Севастополя. Липидные спектры печени рыб в более ранний период существенно отличались от таковых, исследованных через 20 лет. Так, например, если уровень холестерина (ХЛ) мало изменился в печени за исследуемый период, то содержание фосфолипидов (ФЛ) и стеринов (СТ) увеличилось, а концентрация жирных кислот и триацилглицеринов (ТГ) уменьшилась. Расчет отношения ХС/ФЛ, ТГ/СТ и ТГ/ФЛ также показал существенные различия (табл.). Данные показатели ниже в печени рыб, отловленных в более поздний период по сравнению с особями, исследованными в начале 2000 гг. Содержание ТБК-реактивных продуктов претерпело обратную тенденцию: в 2024 г этот показатель почти в 5 раз превышал таковой в 2000 г.

Отношение ХС/ФЛ, ТГ/ФЛ и ТГ/СТ и показатели ПОЛ в печени рыб, отловленных в Карантинной бухте в период 2000 и 2024 гг.

Показатели	2000 год	2024 год
ХС/ФЛ	1,54	0,52
ТГ/ФЛ	3,24	0,67
ТГ/СТ	2,00	0,71
ТБК-реактивные продукты нмоль/г ткани	$2,53 \pm 0,36$	$10,12 \pm 0,52$

На основании приведенных данных можно заключить, что за исследуемый период произошла реорганизация липидного обмена в печени бычка из Карантинной бухты под воздействием поллютантов. В печени накапливаются многие загрязнители, в том числе тяжелые металлы и хлорорганические соединения, которые в основном концентрируются в липидах. Высокий уровень триацилглицеридов, отмеченный в печени бычка, отловленного в 2000 гг., может быть связан как с использованием запасных липидов на энергетические нужды, так и на процессы детоксикации. В этом случае для адаптации к условиям хронического стресса, вызванного загрязнением акватории, рыбам необходима дополнительная энергия, чем и обусловлено высокое содержание ТГ в печени. Присутствие избытка свободного холестерина может свидетельствовать о серьезных нарушениях липидного обмена, так как холестерин участвует в синтезе стероидных гормонов, потребность в которых нарастает в стрессовых ситуациях. Соотношение ТГ/СТ также снизилось в печени бычка в более поздний период, что свидетельствует об изменении липидного метаболизма у рыб. Другими исследователями было показано, что соотношение ТГ/ФЛ и особенно ТГ/СТ были хорошими показателями физиологического состояния рыб. Так, например, соотношения ТГ/СТ вдоль градиента уменьшения загрязнения в печени камбалы (*Solea solea*), составляли соответственно 2,21, 1,55, 1,70, 0,33 и 0,27 (Amara и др., 2007).

Под воздействием неблагоприятных факторов нарушается оптимальный окислительно-восстановительный гомеостаз в организме рыб и сдвигается баланс системы ПОЛ ↔ АОА в сторону интенсификации процессов ПОЛ. Активация процессов ПОЛ свидетельствует о негативном влиянии условий обитания на организм, что приводит к дестабилизации и разрушению клеточных мембран, нарушению функциональной активности клеток, тканей и органов, вызывает деструктивные отклонения. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об информативности показателей липидного обмена и ПОЛ в качестве биомаркеров загрязнения, а соотношения отдельных липидных компонентов характеризуют различия в структуре и проницаемости мембран клеток печени и ее последующие возможные нарушения.

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЛИПОФИЛЬНЫЕ КОНСТРУКТЫ  
КАК ИНСТРУМЕНТ МОДИФИКАЦИИ ЛИПИДНОЙ МЕМБРАНЫ.  
ВЛИЯНИЕ ИХ СТРУКТУРЫ НА ПРЕЗЕНТАЦИЮ ГЛИКАНА**

**Рыжов И. М.\*, Рапопорт Е. М., Тузиков А. Б.,  
Соколова М. С., Зубричева В. А., Бовин Н. В.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр  
Российской Федерации Институт биоорганической химии  
им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

**SYNTHETIC LIPOPHILIC CONSTRUCTS AS INSTRUMENT  
FOR MODIFICATION OF LIPID MEMBRANE.  
INFLUENCE OF STRUCTURE ON GLYCAN PRESENTATION**

**Ryzhov I. M.\*, Rapoport E. M., Tuzikov A. B.,  
Sokolova M. S., Zubricheva V. A., Bovin N. V.**

Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,  
Moscow, Russia

\*e-mail: imryzhov@gmail.com

Способность гликолипидов встраиваться в мембрану клеток из межклеточного пространства открывает перспективу направленной модификации клеток. Однако ряд недостатков природных гликолипидов, таких как сложность их синтеза или выделения из природных источников и зачастую плохая растворимость в водных средах, затрудняют реализацию такого подхода. Для того чтобы обойти эти ограничения, были предложены синтетические аналоги природных гликолипидов — синтетические липофильные конструкты (СЛК), которые могут быть синтезированы химически, а их растворимость в водных средах при необходимости увеличена за счет введения в структуру отрицательно заряженных групп.

СЛК предназначены для модификации клетки конкретным синтетически заданным лигандом. Такая модификация не затрагивает процессы жизнедеятельности клетки (или затрагивает их заданным нами образом). Экспериментально встраивание осуществляется путем выдерживания клеток в среде с растворенным в ней СЛК. При этом количество встроенного конструкта зависит от его концентрации в модифицирующем растворе, что позволяет регулировать плотность СЛК на поверхности клетки. Кинетика встраивания СЛК в клетки и механизм их релиза были исследована детально. Было показано, что встраивание происходит в течение нескольких часов. Основной механизм релиза СЛК из клетки везикулярный, то есть они покидают клетку в составе микровезикул.

СЛК состоят из трех структурных блоков: функциональной части (F), спейсера (S) и липидной части (L), поэтому их также называют FSL-конструктами. Их строение проиллюстрировано на рисунке. Структурные блоки синтезируются по отдельности, а затем конъюгируются эффективными химическими методами, что значительно упрощает синтез СЛК.

Репертуар функциональных частей СЛК крайне широк. Первые СЛК были получены как аналоги гликолипидов и включали гликан, однако позже было показано, что функциональной частью может быть практически любой молекулярный фрагмент. Синтезированы СЛК с пептидами, флуорофорами, лигандами для ковалентной и нековалентной конъюгации, олигонуклеотидами, белками. Основной функцией спейсера является соединение функциональной

и липидной частей и обеспечение между ними заданного расстояния, однако некоторые типы спайсеров за счет наличия заряженных групп позволяют регулировать баланс гидрофильности и гидрофобности молекулы для обеспечения водорастворимости, что особенно актуально в случае гидрофобных функциональных частей. Липидная часть необходима для встраивания и удержания конструкта в клеточной мембране или его адсорбции на какой-либо поверхности.



Структурные элементы СЛК на примере производного  $A_{\text{tetra}}$  (тип 2) -CMG-DOPE

В ходе развития технологии получения и применения СЛК помимо расширения репертуара функциональных частей были предложены различные виды спайсеров и липидных частей. Также, помимо линейных конструктов, были получены архитектурно более сложные молекулы, имеющие в составе несколько функциональных частей (в том числе различных). В связи с этим возникла необходимость определить, как и насколько различные вариации в строении конструктов влияют на презентацию функциональной части в мембране и ее узнавание антителами или другими белками. Для этого был синтезирован ряд структурно различных конструктов, имеющих одну и ту же функциональную часть — тетрасахаридный антиген группы крови А. Варьировалась структура спайсера и липидной части, также были получены конструкты с разветвленной архитектурой, включающие несколько  $A$ -тетрасахаридных фрагментов. Взаимодействие всех конструктов с анти-А антителами было исследовано с использованием различных моделей, включающих как искусственные мембранны, так и живые клетки.

Примером использования набора СЛК с одинаковой функциональной частью, но различных по строению является проект по исследованию механизма узнавания антителами ганглиозида GD2 в составе клеточной мембраны. Данный ганглиозид является перспективным онкоассоциированным антигеном и может быть использован как мишень для онкотерапии и направленной доставки с помощью моноклональных анти-GD2 антител. В нашей лаборатории были получены данные, свидетельствующие о недостаточной изученности механизма взаимодействия GD2 с антителами: эндогенный GD2, экспрессированный на клетках, узнавался анти-GD2 антителами, при этом GD2, встроенный извне в мембрану клеток, не экспрессирующий этот ганглиозид, с антителами не связывался. Для объяснения наблюдавшейся разницы мы выдвинули ряд гипотез, основанных на влиянии мембранныго окружения ганглиозида: на связывание может влиять ассоциация GD2 с мембранными белками или кластеризация ганглиозида в рафтах. Для проверки этих гипотез был получен набор СЛК, имеющих в качестве функциональной части пентасахарид GD2 — углеводную часть ганглиозида GD2. Структурные особенности этих конструктов моделировали описанные выше факторы микроокружения, потенциально влияющие на узнавание GD2 антителами. Применение полученного инструментария (встраивание конструктов в мембрану клеток, не экспрессирующих эндогенный GD2, и исследование их взаимодействия с анти-GD2 антителами) позволит подтвердить или опровергнуть выдвинутые гипотезы.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российским научным фондом, проект РНФ 24-23-00591 «Изучение механизма узнавания антителами ганглиозида GD2 в составе клеточной мембраны с использованием его синтетических производных».*

**ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДНЫХ КОМПОНЕНТОВ  
В ХВОЕ ПЕРВОГО ГОДА В ПЕРИОД ЕЁ АКТИВНОГО РОСТА  
У НЕКОТОРЫХ ВИДОВ РОДА PICEA**

**Семёнова Н. В.\*, Дударева Л. В., Спиридонова Е. В.**

Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН, г. Иркутск, Россия

**DYNAMICS OF CHANGES IN THE CONTENT OF LIPID COMPONENTS  
IN THE FIRST-YEAR NEEDLES DURING THE PERIOD OF ITS ACTIVE GROWTH  
IN SOME SPECIES OF THE GENUS PICEA**

**Semenova N. V.\*, Dudareva L. V., Spiridonova E. V.**

Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS, Irkutsk, Russia

\*e-mail: tashasemyonova@mail.ru

Хвоя является структурной единицей побега у хвойных растений. Она играет важную роль в запасании метаболитов, расходуемых в течение многолетних циклов на построение вегетативной массы растения. Хвоя растений различных климатических зон растет и развивается с неодинаковой скоростью. Начало роста хвои и его скорость в течение вегетации определяются как биологическими особенностями вида, так и экологическими факторами, в частности температурой, влажностью воздуха и почвы. Не смотря на распространенность хвойных, в литературе все еще недостаточно информации о процессах, происходящих в их тканях при росте и развитии, в частности, отсутствует информация об участии в этих процессах липидных компонентов в период активного роста хвои в весенне-летний период. Некоторые из таких соединений представляют в этом отношении особый интерес. Известно, например, что свободные стерины являются важными компонентами мембран, где они играют существенную роль в регуляции их текучести и проницаемости. Жирные кислоты (ЖК) являются основными структурными липидами,участвующими в формировании мембран, клеточных стенок и регуляции роста клеток.

Поэтому целью настоящей работы был сравнительный анализ особенностей стеринового и жирнокислотного состава активно растущей хвои четырех таксонов ели в весенне-летний период: *Picea obovata* и *Picea obovata* var. *coerulea* (aborигенный вид), *Picea abies*, *Picea pungens* (интродуцированные виды).

В качестве растительного материала использовали формирующуюся молодую хвою с нескольких деревьев (2–3) для каждого вида из нижней части кроны (1,5–2 м) с разных сторон. Деревья произрастали на территории экспериментального участка СИФИБР СО РАН (г. Иркутск, 52°23'98" с.ш., 104°27'05" в.д.). Образцы были отобраны в весенне-летний (май — июнь) период в восьми временных точках. Анализ проводили с помощью хроматомасс-спектрометра (Agilent Technologies Inc., США).

Абсолютный вес липидной фракции у четырех видов елей различался в зависимости от этапа развития и от вида. Так, на границе перехода между фазами роста хвои (интеркалярной и роста клеток растяжением) наблюдали повышение содержания липидов для всех видов елей (7 июня для *P. obovata*, *P. obovata* var. *coerulea*, *P. abies* и 14 июня для *P. pungens*).

Среди свободных стеринов были обнаружены  $\beta$ -ситостерин, кампестерин, стигмастерин, холестерин. Для всех изучаемых видов доминирующим стерином был  $\beta$ -ситостерин, его содержание достигало до 95 % от суммы свободных стеринов. Максимальное содержание суммарных

стеринов для двух сравниваемых групп растений (аборигенных и интродуцированных) было обнаружено на разных этапах наблюдения. Максимум накопления свободных стеринов у интродуцированных елей приходился на период роста клеток растяжением, а у аборигенных елей на период интеркалярного роста. Интересно отметить, что содержание кампестерина — субстрата для биосинтеза C28-брассиностериоидов (гормонов регулирующих рост и развитие растений) было максимальным для всех видов елей в период интеркалярного роста, а затем плавно снижалось. Логично предположить, что на этом этапе происходил активный биосинтез брассиностериоидов за счет расходования кампестерина, что косвенно указывает на интенсивный процесс роста клеток растяжением.

Анализ ЖК-состава четырех таксонов ели показал, что относительное содержание насыщенных ЖК вначале наблюдаемого периода (этап интеркалярного роста) составляло порядка 40 %, а ненасыщенных ЖК — порядка 60 % для хвои всех исследуемых видов. В конце наблюдений (этап роста клеток растяжением) — 30 % (насыщенные ЖК) и 70 % (ненасыщенные ЖК). Анализ ЖК состава показал, что содержание C18:1Δ9 кислоты для *P. abies*, *P. obovata*, *P. obovata var. coerulea* в процессе развития хвои повышается в 2,2–2,5 раз (с максимумом 7 июня), а затем снижается. Для *P. pungens* отмечена обратная закономерность: содержание C18:1Δ9 снижается в 1,6 раз (с минимумом 29 мая), а затем возрастает. В начале наблюдаемого периода (22 мая) содержание ЖКОДЦ (жирные кислоты с очень длинной цепью) было примерно в 2 раза выше, чем в конце этого периода (26 июня). Известно, что ЖКОДЦ влияют на направление роста и степень растяжения клеток растений в ходе морфогенеза. Анализ полученных результатов показал, что содержание ЖК в активно растущей хвои у четырех видов ели изменяется в процессе ее роста, с увеличением содержания отдельных кислот, для которых показана значимая роль в этом процессе (например, C18:1Δ9 кислоты, ЖКОДЦ).

Таким образом, временная динамика изменений содержания липидов, в частности свободных стеринов и суммарных ЖК, и этапов прохождения фаз активного роста хвои интродуцированных видов заметно отличалась от таковой для аборигенных, что вероятно, связано с задержкой у них формирования хвои, вызванной адаптацией интродуцированных видов к необычным условиям произрастания.

# СТРУКТУРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И МЕТАБОЛИЗМ МЕМБРАННЫХ ЛИПИДОВ БАЗИДИАЛЬНЫХ ГРИБОВ

Сеник С. В.<sup>1\*</sup>, Манжиева Б. С.<sup>1</sup>, Фролова Д. А.<sup>2</sup>, Котлова Е. Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

## STRUCTURAL DIVERSITY AND METABOLISM OF MEMBRANE LIPIDS OF FUNGI (BASIDIOMYCOTA)

Senik S. V.<sup>1\*</sup>, Manzhieva B. S.<sup>1</sup>, Frolova D. A.<sup>2</sup>, Kotlova E. R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Chemical Analysis and Materials Research Center, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

\*e-mail: senik@binran.ru

В течение многих лет мембранные липиды рассматривались как относительно инертные молекулы, выполняющие основную функцию разделения внутриклеточной и внеклеточной водных фаз, а также являющиеся средой для мембранных белков. Однако современные исследования, основанные на методах липидомики, выявили значительное структурное разнообразие мембранных липидов внутри каждого класса, что кардинально изменило наше понимание их роли в клеточных процессах. Это разнообразие, а также специфическое расположение липидов в супрамолекулярных ансамблях, расширили традиционные представления о мембранных липидах. Разнообразие молекулярных видов мембранных липидов варьирует на уровне организма, ткани, органеллы, мембранные, бислоя и субдомена мембранные. Понимание биологической значимости этого разнообразия и механизмов его регуляции представляет собой фундаментальную проблему биологии. На один из аспектов этой проблемы — выявление разнообразия мембран разных организмов — помогает ответить сравнительная липидомика. Исследование липидного состава различных организмов не только углубляет представления о клеточной организации и регуляции, но и открывает новые горизонты для изучения эволюционных адаптаций и взаимодействий в экосистемах.

Структурное разнообразие липидов базидиальных грибов, являющихся объектом наших исследований, отличается от липидных профилей большинства других организмов своей гомогенностью. При способности синтезировать десятки разных молекулярных видов, клетки грибов имеют мембранные, на 50–80 % состоящие из одного молекулярного вида каждого класса фосфолипидов. Фосфатидилхолины (ФХ) представлены, как правило, доминантным молекулярным видом 18:2/18:2, реже встречаются виды грибов с более насыщенными мембранными и 18:1/18:2 ФХ в качестве основного молекулярного вида. Профиль ФЭ обычно немногого разнообразнее и в качестве основных молекулярных видов содержит 18:2/18:2 и 16:0/18:2 ФЭ. Среди стеринов у базидиальных грибов также преобладает один — эргостерин (до 90 % от суммы стеринов). Гликозилцерамиды также, как правило, на 80–95 % представлены одним — молекулярным видом d18:2-Met/16:0-OH. Для сравнения, у дрожжей-аскомицетов профиль мембранных фосфолипидов гораздо разнообразнее и содержит обычно 2–5 основных молекулярных вида каждого класса, преимущественно с насыщенными или моноеновыми жирными кислотами. Интересно, что базидиальные дрожжи имеют своеобразный молекулярный профиль с большим количеством диеновых и триеновых кислот, что значительно отличает их от большинства мицелиальных базидиальных грибов и от дрожжей-аскомицетов.

Структурное разнообразие фосфолипидов формируется в результате их биосинтеза *de novo*, последующей десатурации и удлинения ацильных групп, а также в процессе ремоделирования. У грибов известно два пути образования фосфолипидов. Путь Кеннеди включает присоединение ЦДФ-холина или ЦДФ-этаноламина к 1,2-ДАГ с образованием ФХ и ФЭ, соответственно. Альтернативный путь образования ФХ представляет собой биосинтез ФЭ с помощью декарбоксилирования фосфатидилсерина, после чего ФЭ может быть подвергнут последовательному метилированию с образованием ФХ. Путь Кеннеди является основным способом биосинтеза ФХ у растений и животных, а путь, связанный с метилированием ФЭ, преобладает в клетках *Saccharomyces cerevisiae*, растущих на среде без добавления холина, а также в некоторых специализированных клетках животных, например, в гепатоцитах. Сравнительная активность двух альтернативных путей биосинтеза ФХ у базидиальных грибов остается практически неисследованной.

В ходе изучения метаболизма фосфолипидов базидиальных грибов нами использованы подходы с применением 1) ингибиторов отдельных ферментов биосинтеза ФХ; 2) экзогенных фосфолипидов, добавленных в среду культивирования; 3) меченых предшественников биосинтеза, включая дейтерированные холин, этаноламин и серин, позволяющие судить о путях биосинтеза липидов по данным масс-спектрометрии; 4) метода анализа экспрессии генов с помощью реал-тайм ПЦР. Исследования показали, что в метаболизме ФХ базидиальных грибов в оптимальных условиях доминирует путь Кеннеди, а вклад пути метилирования ФЭ незначителен. Из всех изученных стимулов только совместное культивирование с более сильным антагонистом вызывало активацию биосинтеза ФХ по пути метилирования ФЭ.

Несмотря на относительную гомогенность липидных профилей мицелиальных грибов из отдела Basidiomycota, их способность к образованию различных молекулярных видов и переключению между альтернативными путями биосинтеза свидетельствует о сложных механизмах регуляции, которые могут быть критически важными для их выживания и функционирования в различных экосистемах.

*Методы липидомики разработаны в рамках проекта РНФ № 25-14-00490 на базе РЦ СПбГУ «Методы анализа состава вещества».*

# **ЛИПИДОМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОБЕСЦВЕЧИВАНИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕМ ВОССТАНОВЛЕНИИ СИМБИОТИЧЕСКИХ КОРАЛЛОВ**

**Сикорская Т. В.\*, Ермоленко Е. В.**

Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН (ННЦМБ ДВО РАН), г. Владивосток, Россия;

## **LIPIDOMIC CHANGES DURING BLEACHING AND SUBSEQUENT RECOVERY OF SYMBIOTIC CORALS**

**Sikorskaya T. V.\*, Ermolenko E. V.**

A. V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology Far Eastern Branch, RAS (NSCMB FEB RAS)

\*e-mail: miss.tatyanna@yandex.ru

Кораллы — морские беспозвоночные организмы типа Cnidaria, большинство из них живет в симбиозе с внутриклеточными микроводорослями (эндосимбиотические динофлагелляты семейства Symbiodiniaceae). Высокая плотность этих микроводорослей обнаружена в гастродерме кораллов, где они поставляют питательные вещества, полученные в результате фотосинтеза, организму-хозяину. Эндосимбиоз с динофлагеллятами способствует активному росту кораллов и образованию коралловых рифов. В настоящее время коралловые рифы находятся под угрозой исчезновения. Крупномасштабное обесцвечивание коралловых рифов представляет собой критическую глобальную экологическую проблему, связанную с глобальным потеплением. При повышении температуры морской воды, кораллы теряют своих симбиотических динофлагеллят. Это явление называется обесцвечиванием кораллов (coral bleaching).

Ответная реакция коралла и его способность приспособливаться к тепловому стрессу может варьироваться в зависимости от нескольких факторов, например, в зависимости от среды обитания, от вида коралла, от степени накопления теплового стресса и способности коралла организма-хозяина ассоциироваться с различными симбиотическими динофлагеллятами. Для того чтобы лучше понимать ответную реакцию кораллов и их механизмы адаптации к тепловому стрессу, необходимы крупномасштабные исследования, включающие не только клеточную биологию, но и биохимический аспект. Был проведен ряд экспериментов по обесцвечиванию под воздействием теплового стресса и последующему восстановлению для кораллов *Acropora aspera* и *A. cerealis* и *Sinularia heterospiculata*. Кроме липидомных параметров для симбиотических динофлагеллят изучалась динамика фотосинтетических пигментов (хлорофиллов *a*, *b* и *c*) как индикатора их фотосинтетической активности. Для более полной оценки состояния кораллов во время обесцвечивания и восстановления, а также для выявления взаимосвязи между морфологией, физиологическими процессами и динамикой липидома мы исследовали клетки и ткани кораллов с помощью электронной микроскопии и флуоресцитометрии.

Эксперименты по обесцвечиванию показали, что рифообразующий коралл *A. aspera* был относительно более устойчив к обесцвечиванию при тепловом стрессе, чем мягкий коралл *S. heterospiculata*. Период обесцвечивания продолжался 8 суток при температуре 32 °C с потерей небольшой части симбионтов. Резкое снижение плотности симбионтов почти до 0 % произошло через неделю, когда температура была снижена до 27 °C. Потеря симбионтов с некоторой задержкой уже была показана на примере рифообразующего коралла *S. pistillata* (Fitt et al., 2009). Рифообразующий коралл *A. aspera* более устойчив к обесцвечиванию, чем мягкий

коралл *S. heterospiculata*, который потерял большую часть своих симбионтов после 2 суток теплового воздействия при 32 °C. На скорость обесцвечивания очень сильно влияет степень превышения допустимого значения температуры. Так рифообразующий коралл того же рода *A. intermedia*, терял большую часть своих симбионтов всего через 24 ч теплового воздействия при температуре 33 °C (Imbs and Yakovleva, 2012), схожая картина обесцвечивания была показана нами и для коралла *A. cerealis*. Скорость восстановления *A. aspera* также была быстрее, чем у мягкого коралла *S. heterospiculata*. Рифообразующему кораллу *A. aspera* потребовалось 132 суток, чтобы плотность симбионтов, содержание хлорофилла *a* как индикатора фотосинтетической активности симбионтов и содержание триацилглицеридов (ТГ) как индикатора энергетического запаса организма вернулись к первоначальным значениям, тогда как мягкому кораллу потребовалось 205 суток. Таким образом динамика параметров фенотипа обесцвечивания является видоспецифичной.

Несмотря на то, что чувствительность к тепловому стрессу является видоспецифичной, но при этом и реакция на тепловой стресс и механизмы адаптации у кораллов схожи и имеют лишь различную продолжительность. Так, эндосимбиотические динофлагелляты кораллов с различной термоустойчивостью при тепловом стрессе претерпевают нарушения биосинтеза липидов в их тилакоидных мембранах, что приводит к нарушению липидного гомеостаза, а именно меняются соотношения тилакоидных липидов, это также может быть связано с нарушением транспорта липидов между ЭР и хлоропластами. Одним из адаптационных механизмов симбионтов двух кораллов связан с их фотосинтетическими пигментами. Так переупаковка хлорофилла *b* является фотопротекторным механизмом, а на примере *S. heterospiculata* также показано, что пигменты каротиноиды могут выступать как эндогенные антиоксиданты при тепловом стрессе. Ответная реакция и адаптационные механизмы организма-хозяина также имеют схожие черты: среди мембранных фосфоглицеролипидов изменения происходят в содержании фосфатидилинозитолов (ФИ), что связано с иммунным ответом организма-хозяина коралла и утилизацией деградировавших симбионтов через апоптоз и аутофагию; происходит перестройка профиля молекулярных видов мембранных липидов фосфатидилэтаноламинов (ФЭ), происходит снижение содержания этерных форм ФЭ, вызванное их вероятным использованием как эндогенные антиоксиданты. Тем не менее, в отличие от мягких кораллов у кораллов рода *Acropora* происходит перестройка профиля молекулярных видов мембранных сфинголипидов церамидаминоэтилфосфонатов (ЦАЭФ), увеличивается содержание гидроксилированных ЦАЭФ, вероятно для большей стабилизации мембраны. Кроме того, на примере *A. aspera* показано вовлечение сфингозинового реостата в процесс обесцвечивания (происходит перестройка профиля молекулярных видов сфинголипидов гликозилцерамидов) и усиление мукоцилиарного питания при значительной потере симбионтов.

## ФЕРМЕНТЫ КЛАНА CYP74: РАСШИРЯЕМ ГОРИЗОНТЫ

Смирнова Е. О.\*, Ланцова Н. В., Ильина Т. М., Топоркова Я. Ю., Гречкин А. Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр  
«Казанский научный центр Российской академии наук» г. Казань, Россия

### CYP74 CLAN ENZYMES: EXPANDING HORIZONS

Smirnova E. O.\*, Lantsova N. V., Iljina T. M., Toporkova Y. Y., Grechkin A. N.

Federal Research Center «Kazan Scientific Center of Russian Academy of Sciences», Kazan, Russia

\*e-mail: ye.o.smirnova@gmail.com

Ферменты CYP74 представляют собой уникальную группу в составе суперсемейства цитохромов P450. Их каталитическая активность осуществляется без участия молекулярного кислорода и редокс-партнёров. В данном случае гидроперекись жирной кислоты выступает и в качестве субстрата, и в качестве источника кислорода. Данный факт может указывать на древнее происхождение ферментов CYP74.

Данные ферменты ранее считались исключительно растительным эволюционным приобретением, и были разделены на три группы: алленоксидсинтазы (АОС), гидропероксидлиазы (ГПЛ) и дивинилэфирсинтазы (ДЭС). Однако в 2008 году в геномах различных морских беспозвоночных было обнаружено большое количество генов, кодирующих CYP74-подобные ферменты. Тогда же было введено и понятие клана CYP74. К нему отнесли еще одну группу ферментов — эпоксиалкогольсинтазы (ЭАС). Первой охарактеризованной ЭАС был фермент ланцетника *Branchiostoma floridae*. В дальнейшем, ЭАС были обнаружены у актинии *Nematostella vectensis*, буров водоросли *Ectocarpus siliculosus* и представителя царства растений — плаунка *Selaginella moellendorffii*. Важно отметить, что дополнительная ЭАС активность была обнаружена у ГПЛ подсемейства CYP74C и некоторых других растительных ферментов CYP74.

Ферменты клана CYP74 являются ключевыми участниками липоксигеназного каскада, в рамках которого они превращают гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот в различные классы оксилипинов. Одним из наиболее изученных классов оксилипинов, формируемых с участием CYP74, являются октадеканоиды, производные C18 жирных кислот. У растений они играют важную роль в регуляции роста, развития и стрессовых ответов (в частности, через жасмонатный путь). Однако наличие генов ферментов CYP74 и продуктов каталитического действия этих ферментов у животных, буров водорослей, некоторых бактерий указывает на более универсальную функцию этих ферментов в образовании оксилипинов.

Обнаружение ЭАС у представителя ланцетников стало важной вехой в исследовании ферментов клана CYP74. На данный момент ланцетники являются единственными представителями хордовых, у которых обнаружены ферменты клана CYP74. Геномы ланцетников *B. floridae* и *B. belcheri* содержат 20 и 10 генов соответственно. Часть генов была клонирована, а соответствующие ферменты охарактеризованы. Так, у *B. floridae* было обнаружено как минимум две ЭАС, а у ланцетника *B. belcheri* был обнаружен фермент, который проявлял активность АОС и ЭАС. Следует отметить, что продукты ЭАС реакции представителей разных таксонов различаются по стереохимии. ЭАС животных производят эпоксиспирты с *цис*-дизамещенным эпоксидом, а эпоксиспирты, синтезированные при участии растительных ЭАС, содержат *транс*-дизамещенное эпоксидное кольцо. По-видимому, образование эпоксиспиртов с *цис*-конфигурацией эпоксидного кольца является особенностью ЭАС животных.

Геном ланцетника европейского (*B. lanceolatum*) также содержит гены ферментов CYP74. Нами были получены транскриптомные данные этого организма в условиях осмотического стресса и проанализирован профиль оксилипинов. На основании этих данных, а также данных анализа каталитически важных доменов был выбран ген для клонирования (*Bl10054*), и получен соответствующий рекомбинантный фермент (CYP440A19). При участии данного фермента из С18 гидроперекисей жирных кислот образовывались дивиниловые эфиры (8-*цис*-колнелевая и этероловая кислоты — ДЭС продукты), эпоксиспирты (ЭАС продукты), лейкотриен-подобные соединения (подобные соединения образуются из арахидоновой кислоты при участии липоксигеназ) и макролактон. Последние соединения не являются типичными продуктами реакций, катализируемых ферментами CYP74. Не так давно и у представителя растительного царства — *Eleusine corocana* был обнаружен фермент CYP74, участвующий в синтезе лейкотриен-подобных соединений и макролактона. Этот факт также может указывать на то, что ферменты CYP74 участвовали в становлении защитных систем многих организмов.

Кроме всего вышесказанного есть еще ряд ферментов, которые изначально были отнесены к клану CYP74. Такими ферментами были CYP50918A1 организма *Plasmodiophora brassicae* (единственный представитель данного семейства) и ферменты бурой водоросли *Ectocarpus siliculosus* CYP5164B1 (являющийся ЭАС) и CYP5164A3. Ферменты CYP5164A3 и CYP50918A1 участвовали в образовании, не описанных ранее, групп продуктов — эктокарпинов и плазмодиофоролов и являлись гидропероксидицилазами. После того, как были охарактеризованы все три фермента, при построении филогенетического древа они выстроились в группу, стоящую рядом, но все же отдельно от ферментов CYP74. Данные факт и способность производить необычные для CYP74 продукты может свидетельствовать о формировании нового клана внутри суперсемейства цитохромов P450. Изучение данных ферментов может пролить свет на эволюцию цитохромов P450.

*Рекомбинантные ферменты были получены при финансовой поддержке государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН. Исследование каталитической активности фермента CYP440A19 было проведено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 23-14-00350.*

# ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИЕ ПОТЕНЦИАЛЫ НА ГРАНИЦАХ БИСЛОЙНОЙ ЛИПИДНОЙ МЕМБРАНЫ ПРИ СВЯЗЫВАНИИ И ТРАНСПОРТЕ ФОСФОРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПОРФИРИНА

Соколов В. С.<sup>1\*</sup>, Константинова А. Н.<sup>1</sup>, Зыкова Д. Д.<sup>1, 2</sup>, Ефимова И. А.<sup>1</sup>, Батищев О. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),  
г. Долгопрудный, Россия

## ELECTROSTATIC POTENTIALS ON THE BOUNDARIES OF LIPAYER LIPID MEMBRANES DUE BINDING AND TRANSPORT OF PHOSPHORUS COMPLEXES OF PORPHYRIN

Sokolov V.S.<sup>1\*</sup>, Konstantinova A.N.<sup>1</sup>, Zykova D.D.<sup>1, 2</sup>, Efimova I.A.<sup>1</sup>, Vatischev O.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudny,  
Moscow Region, Russian Federation

\*e-mail: sokolovvs@mail.ru

Липидный бислой мембранны играет ключевую роль в функционировании клетки, являясь как мишенью для биологически активных соединений, так и барьером, который должен преодолеть токсичный агент, чтобы достичь внутриклеточной цели. Удобным объектом для изучения биологически активных соединений является бислойная липидная мембрана (БЛМ). Она хорошо моделирует барьерные функции биологической мембранны, что позволяет изучать механизм действия соединений. Исследования последних лет позволили исследовать связывание с поверхностью БЛМ молекул соединений, измеряя скачок потенциала на границе мембранны с раствором. Удобным методом для его измерения является метод компенсации внутримембранного поля (КВП) (Sokolov & Mirsky, 2004). Этим методом изучалось связывание с БЛМ фотосенсибилизаторов (ФС), используемых для борьбы с раковыми клетками и патогенными микроорганизмами, а также моделировались фотодинамические реакции, приводящие к гибели клетки, с помощью измерения скорости разрушения встроенных в БЛМ молекул-мишеней активных форм кислорода.

В настоящей работе методом КВП изучена проницаемость БЛМ для молекул ФС на примере комплексов порфирина с атомом фосфора (V), различающихся числом пиридиновых заместителей на периферии (0,1 или 2) и структурой аксиального лиганда: гидроксильного (ОН) или этоксильного (OEt). Ранее нами была изучена их адсорбция и фотодинамическая активность (Batishchev et al., 2023). Показано, что соединения, имеющие аксиальные лиганды OH, проникают сквозь мембрану, в отличие от порфиринов с этиловыми лигандами OEt. Механизм проницаемости аналогичен изученному ранее механизму проникновения через мембрану слабых оснований или кислот (Cherny et al., 1990). Молекулы порфиринов адсорбируются на поверхности мембранны как катионы, а проникают через нее как электронейтральные молекулы. Разность граничных потенциалов БЛМ  $\Delta\phi_b$ , измеряемая методом КВП, определяется распределением катионных форм молекул на границах БЛМ, которое зависит от pH растворов с двух сторон от мембранны. Если pH изменять с двух сторон мембранны симметрично,  $\Delta\phi_b$  возрастает при уменьшении pH, поскольку при этом уменьшается количество нейтральных форм порфирина, проникающих через мембрану. Если pH изменять только с одной стороны мембранны,

$\Delta\phi_b$  изменяется не только по величине, но и по знаку. При этом  $\Delta\phi_b$  зависела не столько от абсолютных значений pH растворов с двух сторон мембранны, сколько от их разности. Изменение знака  $\Delta\phi_b$  объясняется тем, что из-за перехода порфирина через мембрану при определенной разности pH растворов количество заряженных молекул на противоположной границе мембранны оказывается больше, чем на границе, контактирующей с раствором, содержащем порфирин.

Транспорт порфиринов через мембрану влияет на биологическую активность данных соединений в клетках. Проникая в клетку, молекулы порфирина вступают в реакцию с белками цитоплазмы, в результате которой происходит их дефосфорилирование (Kolesnikov et al., 2022). Этим объясняется зависимость токсичного действия этих соединений на клетки от pH.

# КАРОТИНОИДЫ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ФЕРМЕНТНЫЙ КОМПЛЕКС ТКАНЕЙ ЧЕРНОМОРСКИХ ДВУСТВОРЧАТЫХ МОЛЛЮСКОВ

Солдатов А.А.<sup>1,2\*</sup>, Бородина А.В.<sup>1</sup>, Гостюхина О.Л.<sup>1</sup>, Головина И.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ Институт биологии южных морей РАН, г. Севастополь, Россия

<sup>2</sup>Севастопольский государственный университет, г. Севастополь, Россия

## CAROTENOIDS AND ANTIOXIDANT ENZYME COMPLEX TISSUES OF BLACK SEA BIVALVE MOLLUSKS

Soldatov A.A.<sup>1,2\*</sup>, Borodina A.V.<sup>1</sup>, Gostyukhina O.L.<sup>1</sup>, Golovina I.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FRC Institute of Biology of the South Seas of the Russian Academy of Sciences, Sevastopol, Russia

<sup>2</sup>Sevastopol State University Sevastopol, Russia

\*e-mail: alekssoldatov@yandex.ru

Каротиноиды — крайне разнообразная, широко распространенная в природе группа пигментов, выполняющая значительный спектр биологических функций. В результате новейших исследований особый интерес стал проявляться к каротиноидам морского генезиса. Они имеют разнообразную и сложную структуру молекул (Maoka, 2009). За разнообразием структуры этих соединений стоит и более широкий спектр функций. Благодаря наличию богатых электронами двойных сопряженных связей, они обладают выраженной реакционной способностью к перехвату свободных радикалов (Britton, 1995). Это обусловило их успешное применение в современной медицине, как хемопрофилактических и цитостатических средств при лечении раковых, сердечнососудистых заболеваний, коррекции процессов обмена веществ (Hashimoto, 2009).

На протяжении ряда лет нами исследован состав каротиноидов тканей трех видов двустворчатых моллюсков: *Mytilus galloprovincialis* Lamarck, 1819, *Crassostrea gigas* (Thunberg, 1793), *Anadara kagoshimensis* (Tokunaga, 1906). В работе использована высокоэффективная жидкостная хроматография, спектральный анализ в UV–VIS диапазоне, масс-спектрометрия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса.

В теле *M. galloprovincialis* идентифицировано 20 каротиноидов (более 99 % состава), у *C. gigas* — 6 каротиноидов (более 80 % состава), у *A. kagoshimensis* — 6 каротиноидов (более 95 % состава). Показано, что основным органом, содержащим каротиноиды у малоподвижных и прикрепленных форм двустворчатых моллюсков-фильтраторов, является гепатопанкреас, а у подвижных — нога. Для каждого вида моллюска определена мажорная, постоянная группа каротиноидных пигментов. Отмечено, что аллоксантин, диатоксантин и пектенол А являются общими для тканей двустворок. Выявлены и видоспецифичные группы пигментов: у *C. gigas* — красностреаксантин А и В, у *M. galloprovincialis* — митилоксантин и гетероксантин, у *A. kagoshimensis* — транс- и 9-цис-пектенолон. Установлено, что у *M. galloprovincialis* состав каротиноидов тканей коррелирует с окраской раковины. Предложены схемы трансформации каротиноидов в трофической цепи «фитопланктон → моллюск-фильтратор».

Впервые в тканях *M. galloprovincialis* в минорном количестве идентифицированы 3 новых 19'-гексаноилокси-каротиноида: 19'-гексаноилоксигалоцинтиаксантин, 19'-гексаноилоксикрасностреаксантин А, 19'-гексаноилоксимитилоксантин. Предлагается новая схема трансформации соединений этого ряда.

Двустворчатые моллюски относятся к уникальной группе организмов-фильтраторов. Перемещая значительные количества воды через мантийную полость, они способны аккумулировать в тканях разнообразные ксенобиотики в концентрациях, значительно превышающих предельно допустимые. Устойчивость к токсическим нагрузкам определяется присутствием в их тканях высокоэффективного антиоксидантного (АО) ферментного комплекса: каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД), глутатионовой системы, эффективность которого превышают известные значения для наземных позвоночных.

Сравнительные исследования показали, что ткани двустворчатых моллюсков имеют также высокий уровень каротиноидных пигментов. Моллюски не только аккумулируют их в процессе питания из микроводорослей, но и подвергают специфической метаболической трансформации. Известно, что каротиноиды, как и АО ферментативный комплекс, способны к нейтрализации активных форм кислорода (АФК): синглетного кислорода, супероксидного анион-радикала, свободных гидроксильных групп. Присутствие данной группы соединений в тканях в значительных концентрациях допускает их конкурентные отношения с ферментативным АО комплексом клетки за соответствующие субстраты. Проверке данного предположения посвящена настоящая работа.

Объектом исследования являлся двустворчатый моллюск *A. kagoshimensis*. В тканях данного моллюска одновременно определяли содержание каротиноидов и оценивали состояние антиоксидантного ферментного комплекса: активность СОД, КАТ, глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГП), а также уровень восстановленного глутатиона.

В тканях анадары удалось идентифицировать 7 видов каротиноидов: транс- и цис-пектенолоны, аллоксантин, пектенол А, β-каротин, зеаксантин и диатоксантин. Предварительные исследования показали, что ткани с высоким содержанием каротиноидов имели низкую активность ключевых АО ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы и повышенное содержание восстановленного глутатиона ( $R^2$  от 0,81 до 0,97). Различия регистрируемых активностей между тканями при этом достигали 1,7–2,9 раза ( $p \leq 0,05$ –0,01). В повышенных концентрациях (более 2,5 мг·100 г<sup>-1</sup> ткани) каротиноиды проявляют незначительный прооксидантный эффект, что находит отражение в росте активности глутатионпероксидазы.

Более детальные исследования позволили выявить отрицательную связь ( $R^2$  около 0,9) между содержанием в тканях ряда каротиноидов (транс-пектенолоном, зеаксантином) и активностью антиоксидантных ферментов (каталазой и супероксиддисмутазой). Показана также отрицательная связь для системы «ГП-пектенол А» ( $R^2 = 0,988$ ). Это допускает наличие конкурентных отношений между этими молекулярными системами за активные формы кислорода (АФК). Аналогичная закономерность показана для ГР и большинства каротиноидов: транс- и цис-пектенолона, аллоксантина, β-каротина, зеаксантина и диатоксантина ( $R^2 > 0,75$ ).

Таким образом, между содержанием отдельных каротиноидов и активностью ряда АО ферментов установлена обратная связь. Это позволяет допустить наличие конкурентных отношений между ними за активные формы кислорода. Представленные результаты исследования в целом не вписываются в концепцию о том, что антиоксидантный эффект каротиноидов определяется только их содержанием. Напротив, роль этих соединений в АО процессах, прежде всего, определяется их структурно-функциональными характеристиками, а также местом локализации в клетке.

*Работа выполнена в соответствии с государственным заданием (№ госрегистрации: 124030100137-6). Авторы признательны доктору Такаши Маока (Gujarat Institute of Development Research, Japan) за оказанную методическую помощь.*

# **ЭТАНОЛАМИД СТЕАРИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ЭА-18:4 Н-3), КАК СРЕДСТВО СНИЖЕНИЯ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ**

**Султанов Р.М.\*, Егораева А.А.**

Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского  
Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия

## **STEARIDONIC ACID ETHANOLAMIDE (EA-18:4 N-3) AS A MEANS OF REDUCING NEUROINFLAMMATORY**

**Sultanov R. M.\*, Egorayeva A.A.**

A. V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology Far Eastern Branch,  
Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

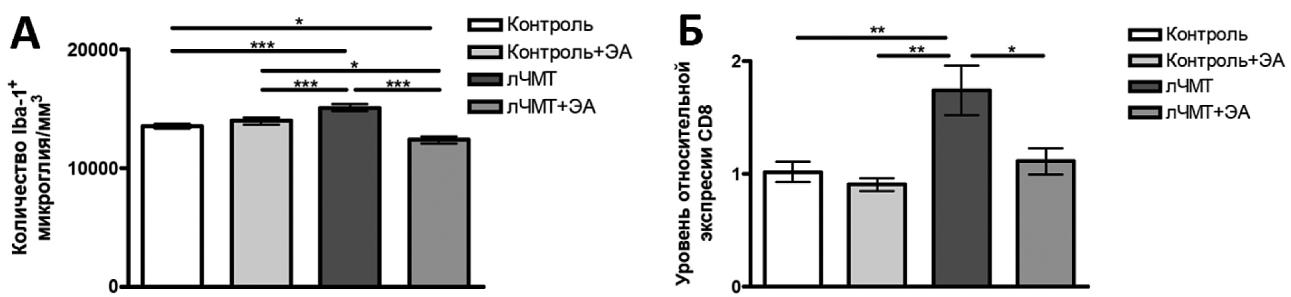
\*e-mail: sultanovruslan90@ya.ru

Черепно-мозговые травмы (ЧМТ) являются одной из основных причин смертности и инвалидизации населения во всем мире, и ежегодно от них страдает около 70 млн людей. При этом легкие черепно-мозговые травмы (лЧМТ) составляют более 80% от всех случаев ЧМТ. Легкая ЧМТ является гетерогенным заболеванием и долгосрочные последствия зависят не только от первоначального воздействия, но и могут усугубляться вторичными патофизиологическими процессами. Реакция микроглиальных клеток является первым ответом активной защиты в ситуациях, связанных с нарушением гомеостаза. Наиболее широко используемыми микроглиальными/макрофагальными маркерами являются ионизированная кальций-связывающая адаптерная молекула 1 (IBA-1) и кластер рецепторов дифференцировки (CD68).

Этаноламид стеаридоновой кислоты (ЭА-18:4 н-3) является структурным аналогом анандамида — этаноламида арахидоновой кислоты (20:4 н-6), являющегося нейротрансмиттером и нейрорегулятором, который играет роль в механизмах происхождения боли, депрессии, аппетита, памяти.

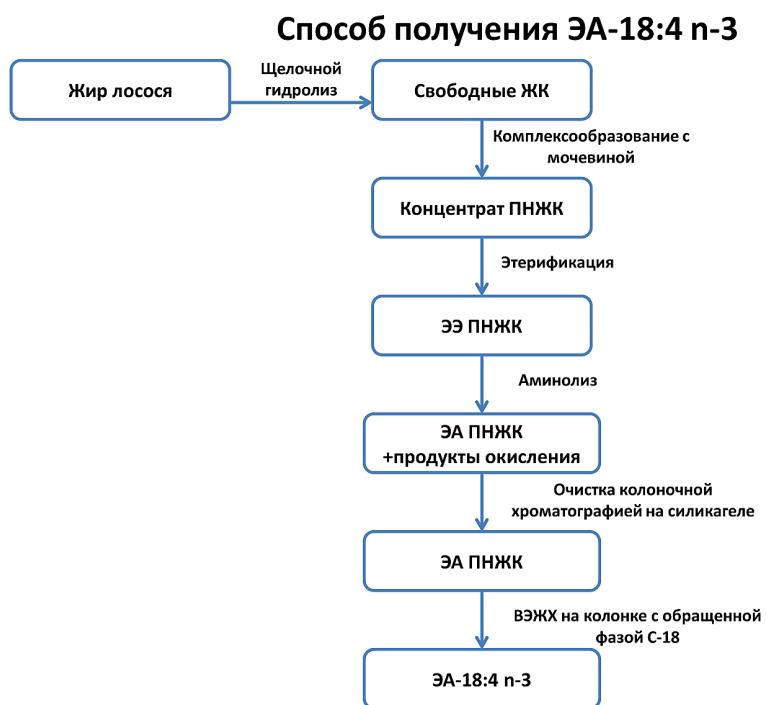
Эксперимент длился 2.5 месяца на самцах мышей линии C57BL/6. Животные были разделены на 4 группы: «Контроль», «Контроль+ЭА-18:4 н-3», «лЧМТ» и «лЧМТ+ЭА-18:4 н-3». Для моделирования закрытой лЧМТ применялась модель свободного падения груза на череп мыши. Этаноламид стеаридоновой кислоты (10 мг/кг) вводили подкожно за 2 дня до травмы и в течение 8 суток после операции. Микроглиальную активность в коре головного мозга оценивали с помощью иммуногистохимического анализа ( $n=4$  мыши/группу), с помощью маркера к IBA-1, и количественной ПЦР (кПЦР) ( $n=4$  мыши/группу), с использованием маркера CD68.

В работе с помощью иммуногистохимического анализа на маркер IBA-1 и кПЦР на маркер CD68, мы оценивали активацию микроглии. Спустя 11 недель после лЧМТ, наблюдалось увеличение количества IBA-1-позитивных клеток почти в 2 раза и повышенная экспрессия CD68 в группе «лЧМТ», относительно контрольных значений. Терапия ЭА-18:4 н-3 приводила к достоверному снижению провоспалительных маркеров. Происходило уменьшение количества активированной микроглии, по сравнению с «лЧМТ» ( $p<0.001$ ). По данным кПЦР, в группе «лЧМТ+ЭА-18:4 н-3» происходило достоверное снижение CD68, относительно группы «лЧМТ» до контрольных значений ( $p<0.05$ ).



А) Количество IBA-1-позитивной микроглии. Б) Экспрессия мРНК CD68, среднее значение  $\pm$  SEM, n = 4 (количество животных/группа) \* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01, \*\*\* $p$ <0.001 (однофакторный дисперсионный анализ, пост-тест Тьюки)

Этаноламид стеаридоновой кислоты (18:4n-3) был получен из жира лосося путём нескольких последовательных стадий — щелочной гидролиз  $\rightarrow$  концентрирование ПНЖК комплексообразованием с мочевиной  $\rightarrow$  этерификация ПНЖК этанолом  $\rightarrow$  аминолиз этиловых эфиров ПНЖК моноэтаноламином  $\rightarrow$  очистка этаноламидов ЖК методом колоночной хроматографии на силикагеле  $\rightarrow$  выделение ЭА-18:4 n-3 методом ВЭЖХ на колонке с обращенной фазой C-18.



Таким образом, в нашем исследовании впервые был охарактеризован этаноламид стеаридоновой кислоты в экспериментах *in vivo*. Применение ЭА-18:4 n-3 уменьшало нейровоспаление, тем самым снижая микроглиальную активность, что рассматривается нами как перспективный путь коррекции последствий лЧМТ.

# **ВЛИЯНИЕ МЕМБРАНОСВЯЗЫВАЮЩЕГО ПЕПТИДА СЛИЯНИЯ SARS-COV-2 НА МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛИПИДНОЙ МЕМБРАНЫ**

**Сумарокова М. В.\*, Павлов Р. В., Василенко Е. О., Кожемякин Г. Л.,  
Федоров О. В., Молотковский Р. Ю., Башкиров П. В.**

Федеральное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт системной  
биологии и медицины» Роспотребнадзора, г. Москва, Россия

## **THE INFLUENCE OF THE SARS-COV-2 FUSION PEPTIDE ON THE MECHANICAL PROPERTIES OF THE LIPID MEMBRANE**

**Sumarokova M. V.\*, Pavlov R. V., Vasilenko E. O., Kozhemyakin G. L.,  
Fedorov O. V., Molotkovsky R. Y., Bashkirov P. V.**

Research Institute for Systems Biology and Medicine (RISBM), Moscow, Russia;

\*e-mail: mari.sumarokova@gmail.com

Глубокое понимание молекулярных механизмов проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку имеет решающее значение для разработки эффективных противовирусных препаратов. В настоящем исследовании мы сосредоточились на изучении роли N-концевого пептида слияния FP1 (SFIEDLLFNKVTLAGFIK) спайкового белка в процессе мембранныго слияния. Используя комплекс биофизических подходов, включая атомно-силовую микроскопию, электрофизиологические измерения и флуоресцентную спектроскопию, мы продемонстрировали, что FP1 не только выполняет функцию закрепления вируса на мемbrane клетки-хозяина, но и активно участвует в ее дестабилизации. Наши результаты показывают, что этот пептид вызывает значительные структурные перестройки в липидном бислое, включая образование трансмембранных пор, за счет снижение ее механической прочности. Эти изменения приводят к существенному ослаблению барьера функции мембраны и создают локальные дефекты, которые облегчают последующее слияние вирусной и клеточной мембран. Особенно важно, что наблюдаемые эффекты проявляются в различных модельных липидных системах, что подчеркивает универсальность механизма действия FP1. Полученные данные предоставляют новое понимание сложного взаимодействия между пептидами слияния и клеточными мембранами во время вирусного проникновения и открывают перспективы для разработки ингибиторов, направленных на блокировку мембранодестабилизирующей активности пептидов слияния.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-15-00265 (П)).*

# КИНЕТИКА ПРОТОНИРОВАНИЯ БИСЛОЙНОЙ ЛИПИДНОЙ МЕМБРАНЫ С ПОМОЩЬЮ ФОТОАКТИВИРУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Ташкин В. Ю.<sup>1\*</sup>, Зыкова Д. Д.<sup>1,2</sup>, Поздеева Л. Е.<sup>3</sup>, Соколов В. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),  
г. Долгопрудный, Россия

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва, Россия

## KINETIC OF PROTONATION OF THE BILAYER LIPID MEMBRANE BY THE PHOTOACTIVATED COMPOUNDS

Tashkin V. Yu.<sup>1\*</sup>, Zykova D. D.<sup>1,2</sup>, Pozdeeva L. Ye.<sup>3</sup>, Sokolov V.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A. N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University),  
Dolgoprudny, Moscow Region, Russian Federation

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

\*e-mail: vse\_tash@mail.ru

Исследования последних десятилетий показали, что протоны способны быстро перемещаться вдоль поверхности мембраны, медленно обмениваясь с объемом раствора, что предполагает наличие потенциального барьера для них у границы раздела мембрана/вода. Латеральный транспорт протонов вдоль поверхности мембраны может существенно повысить эффективность их переноса между мембранными белками, такими, как белки фотосинтезирующих бактерий, внутренней мембраны хлоропластов, электрон-транспортной цепи митохондрий и т.д. Ключевой вопрос, позволяющий проверить такие механизмы, состоит в оценке высоты такого потенциального барьера. Кинетику обмена протонов между мембраной и водой можно изучать, измеряя скачок потенциала на границе мембраны, который должен измениться при связывании на ней протонов. Для этого используют фотоактивируемые соединения, в молекулах которых при возбуждении светом происходит выброс протонов. В настоящей работе было использовано одно такое соединение — 2-метокси-5-нитрофенилсульфат натрия (MNPS). Его молекула способна адсорбироваться на бислойной липидной мембране (БЛМ) в виде аниона и при возбуждении УФ светом высвобождать сульфат и протон, превращаясь в электронейтральный продукт. При освещении БЛМ, с одной стороны которой были адсорбированы анионы MNPS, наблюдались изменения электростатического потенциала на границе мембраны с водой. При включении освещения потенциал изменялся в положительную сторону, при его выключении — медленно (примерно 2 минуты) восстанавливался к исходной величине.

Было показано, что в потенциал вносят вклад изменения количества связанных на поверхности БЛМ анионов MNPS и протонов (Sokolov et al., 2023). Перенос протонов между мембраной и водой состоит из двух стадий. Медленную стадию регистрировали с помощью измерения разности граничных потенциалов БЛМ методом компенсации внутримембранныго поля. Измерения вызванных постоянным освещением изменений емкости мембраны, электростатического потенциала на ее границе и pH воды около мембраны показали, что кинетика переноса протонов определяется скоростью изменения их концентрации в прилегающем к мембране неперемешиваемом слое воды (Sokolov et al., 2023). Измерения быстрой стадии изменения потенциала проводили на БЛМ двух составов — чистого фосфатидилхолина и смеси

фосфатидилхолин/фосфатидилсерин на 70/30 мольных долей с помощью электрометрического усилителя при освещении мембранны коротким (около секунды) импульсом света. Импульс вызывал быстрое возрастание потенциала, при выключении света происходил его медленный спад. Для количественной характеристики быстрой кинетики был выбран параметр скорости изменения потенциала в момент начала освещения ( $R$ ). Он оказался пропорционален интенсивности освещения, причем и начальная скорость медленного изменения потенциала, измеренная методом КВП при низкой интенсивности освещения, и скорость быстрого изменения потенциала, измеренная электрометром при высокой интенсивности, пропорциональны этой интенсивности, и точки, полученные обоими методами, лежат на одной прямой. Это означает, что начальная скорость изменения потенциала во всех условиях, при которых мы проводили данные эксперименты (разных pH, концентрациях буфера в воде, липидных составов) не зависит от метода измерения граничных потенциалов.

Скорость  $R$  для обоих липидных составов зависела от pH раствора. Она оказалась больше для тех pH, при которых наблюдался больший наклон кривой равновесного потенциала от pH. Данный наклон для мембран из ФХ появляется при pH больше 5 и увеличивается вплоть до 9. Для мембран из ФС он наблюдается при pH ниже 6,5 и к 5 достигает максимума. Изучение зависимости граничного потенциала мембран из ФС от концентрации KCl в растворе показало, что поверхностный потенциал таких мембран при pH около 7 составляет примерно — 60 мВ; мембранны этого состава остаются заряженными во всей области pH от 4 до 8. Область pH, где наблюдается большой наклон граничного потенциала, примерно соответствует рK карбоксильной группы ФС, поэтому мы предполагаем, что протоны связываются на этой группе, и этим объясняется более сильный эффект освещения на ФС мембранах.

Увеличение концентрации буфера на 2 порядка приводило к уменьшению параметра  $R$  в десятки раз, причем этот эффект для БЛМ из ФС оказывался значительно сильнее. Является логичным предположить, что буфер влияет только на протонный эффект и не влияет на анионный. Тогда такое сильное снижение скорости говорит о гораздо большей амплитуде протонного эффекта. Это представляется неожиданным, т. к. при фотораспаде MNPS высвобождается равное количество протонов и анионов. Возможной причиной этого может являться то, что адсорбировавшиеся на мембрану протоны высвобождаются в основном при фотолизе MNPS в воде, где MNPS количественно больше. Отрицательный потенциал ФС мембранны отталкивает анионы MNPS, но притягивает протоны, ослабляя первую, но усиливая вторую составляющую параметра  $R$ . В итоге, положительный знак изменения потенциала при освещении, большие величины эффекта буфера, отсутствие насыщения при росте его концентрации, а также более сильный эффект буфера для заряженных мембран делают вероятным то, что основной вклад в количество связанных в результате освещения на мембране протонов дает фотолиз MNPS в водном растворе.

**ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO*  
ПАЛЬМИТОИЛ- И СТЕАРОИЛДИЭТАНОЛАМИДОВ  
И ИХ СОЛЮБИЛИЗАТОВ С ЛАУРИЛСАРКОЗИНАТОМ НАТРИЯ**

**Терпинская Т. И.<sup>1</sup>, Михальчук А. Л.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Институт физиологии Национальной академии наук Беларусь, г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларусь, г. Минск, Беларусь

***IN VITRO* ANTITUMOR ACTIVITY  
OF PALMITOYL- AND STEAROYLDIETHANOLAMIDES  
AND THEIR SOLUBILIZATES WITH SODIUM LAURYL SARCOSINATE**

**Terpinskaya T.I.<sup>1</sup>, Mikhal'chuk A. L.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

\*e-mail: terpinskayat@mail.ru

Этаноламиды жирных кислот представляют собой большую группу соединений, многие из которых производятся в организмах животных и человека и выполняют функции эндогенных липидных медиаторов гомеостаза. Это обосновывает интерес к изучению соединений данной группы в качестве потенциальных лекарственных средств. Наиболее изученными в этом ряду являются представителиmonoэтаноламидов, оказывающие противовоспалительное, анальгетическое, противоопухолевое действие и ряд других эффектов. В то же время биологическое действие диэтаноламидов жирных кислот мало исследовано. Нами ранее было показано, что диэтаноламиды длинноцепочечных жирных кислот оказывают ингибирующий эффект на рост опухолевых клеток *in vitro*. Вместе с тем, эти соединения практически нерастворимы в воде, что обуславливает необходимость поиска путей повышения их солюбилизации и, как следствие, усиления биологического эффекта. Мы предположили, что в качестве солюбилизатора может быть использован лаурилсаркосинат натрия (ЛСНа) — поверхностноактивное амфи菲尔ное вещество.

Целью данной работы было изучение противоопухолевого эффекта препаратов, включающих диэтаноламиды пальмитиновой и стеариновой кислот и ЛСНа, в опытах *in vitro*.

**Материалы и методы.**

Клетки: HeLa, глиома C6 и первичная культура клеток головного мозга крысы, выделенная из новорожденных крыс линии Вистар.

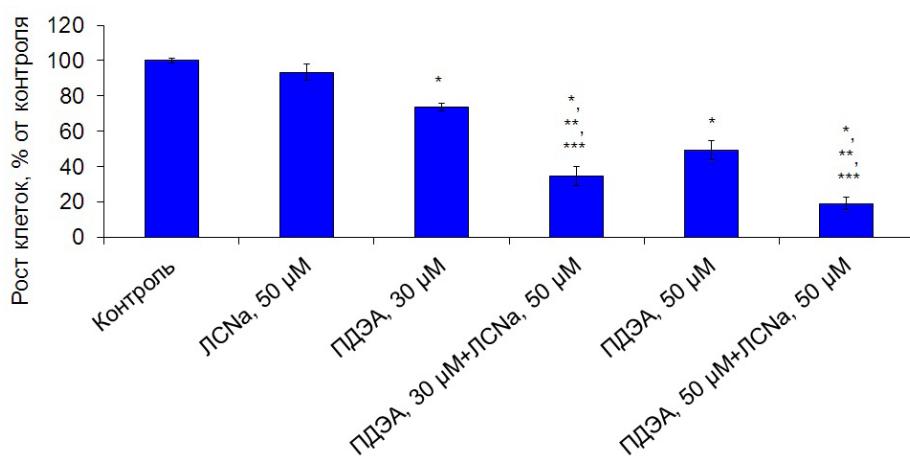
Исследуемые соединения: пальмитоилдиэтаноламид (ПДЭА), стеароилдиэтаноламид (СДЭА), ЛСНа. Указанные диэтаноламиды получали мягким термолитическим аминолизом соответствующих метиловых эфиров, которые, в свою очередь, получали кислотно катализируемой этерификацией соответствующих жирных кислот. Контроль протекания реакций осуществлялся методом тонкослойной хроматографии, а чистота продуктов — методами газожидкостной хроматографии (эфиры) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (амиды).

Проведение экспериментов: клетки высевали в лунки 96-луночных планшетов в среде ДМЕМ с добавлением 10 % ЭТС и антибиотиков. Через 24 ч вносили исследуемые препараты — ПДЭА, СДЭА, ЛСНа или комплексный препарат, представляющий собой смесь ПДЭА или СДЭА с ЛСНа. До внесения в лунки с клетками препараты прогревали 10 мин при 80 °C, тщательно перемешивали и охлаждали до комнатной температуры. Через 48 ч оценивали рост клеток с помощью МТТ-теста.

## **Результаты.**

ЛСНа в концентрации 250  $\mu$ М и 125  $\mu$ М подавлял рост клеток Hela в 1,9 и 1,7 раза, клеток глиомы C6 — в 7,4 и 1,6 раза. При концентрациях ЛСНа 8–63  $\mu$ М наблюдалось подавление роста в 1,1–1,2 раза или слабая тенденция к подавлению роста, не достигшая статистической значимости, при концентрации 4  $\mu$ М ЛСНа эффекта торможения роста на наблюдали. В наших экспериментах мы использовали ЛСНа в концентрации 50  $\mu$ М, в которой этой соединение не оказывало заметного влияния на клеточный рост.

ПДЭА в концентрации 30 и 50  $\mu$ М подавлял рост клеток глиомы C6 в 1,4 и 2 раза, соответственно. ЛСНа не оказывал заметного влияния на рост опухолевых клеток, но при этом усиливал противоопухолевое действие ПДЭА в 2,1–2,6 раза (рис.). Сходные результаты получены на клетках Hela. ПДЭА в концентрации 30 и 50  $\mu$ М подавлял рост клеток в 1,1 и 1,5 раза соответственно, ЛСНа усилил противоопухолевое действие ПДЭА в 1,2–2,5 раза.



Влияние ЛСНа, ПДЭА и комплексного препарата, включающего ЛСНа и ПДЭА, на рост клеток глиомы C6;

\* $p < 0,05$  при сравнении с контролем, \*\* $p < 0,05$  при сравнении комплексного препарата с ЛСНа, \*\*\* $p < 0,05$  при сравнении комплексного препарата с ПДЭА

СДЭА в концентрации 30  $\mu$ М и 50  $\mu$ М подавлял рост клеток глиомы C6 в 1,1 раза и вызывал слабую тенденцию к подавлению роста клеток Hela. В присутствии ЛСНа ингибирующее действие СДЭА в опытах на клетках глиомы C6 усиливалось в 1,1 и 7,3 раза, в опытах на клетках Hela — в 1,2 и 3,4 раза, соответственно.

При действии 50  $\mu$ М ПДЭА или СДЭА на первичную культуру клеток головного мозга крысы, состоящую главным образом из нормальных клеток глии, подавления роста не выявлено. ЛСНа и его сочетание с ПДЭА вызвали подавление роста клеток в 1,1 раза, а СДЭА в комплексе с ЛСНа ингибировал клеточный рост в 1,4 раза. Это свидетельствует, что эффекты ПДЭА, СДЭА и ЛСНа в отношении нормальных клеток выражены значительно слабее по сравнению с эффектами в отношении опухолевых клеток аналогичного происхождения.

## **Заключение.**

В опытах *in vitro* показана противоопухолевая активность диэтаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислот и усиление их эффекта при введении в препараты солюбилизатора лаурилсарказината натрия.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект М24-038).

**ИЗМЕНЕНИЯ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ЛИПОКСИГЕНАЗНОГО КАСКАДА  
ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ РАСТЕНИЙ ТАБАКА  
И КАРТОФЕЛЯ *PECTOBACTERIUM ATROSEPTICUM***

**Топоркова Я.Ю.\*, Смирнова Е.О., Огородникова А.В.,  
Парфирова О.И., Петрова О.Е., Ланцова Н.В., Горшков В.Ю.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
«Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН»,  
г. Казань, Россия

**ALTERATIONS IN THE FUNCTIONING OF THE LIPOXYGENASE CASCADE  
DURING INFECTIOН OF TOBACCO AND POTATO PLANTS  
WITH *PECTOBACTERIUM ATROSEPTICUM***

**Toporkova Y.Y.\*, Smirnova E.O., Ogorodnikova A.V.,  
Parfirova O.I., Petrova O.E., Lantsova N.V., Gorshkov V.Y.**

Kazan institute of biochemistry and biophysics, Kazan scientific center,  
Russian academy of sciences,  
Kazan, Russia

\*e-mail: toporkova.kibb1@yandex.ru

Липоксигеназный каскад растений является источником разнообразных биорегуляторов, играющих значительную роль в системах клеточной сигнализации, адаптации к неблагоприятным факторам и иммунном ответе. Липоксигеназный каскад можно условно разделить на две части: образование гидроперекисей при участии липоксигеназ и их вторичные превращения. До сих пор липоксигеназы условно делили на 9-, 13- и 9/13-специфичные. За вторичные превращения гидроперекисей отвечают ферменты, включая как минимум с четырьмя типами каталитической активности — алленоксидсингтазной (AOC), гидропероксидлиазной (ГПЛ), дивинилэфирсингтазной (ДЭС) и эпоксиалкогольсингтазной (ЭАС), которые относятся к семейству CYP74 неклассических цитохромов P450. До сих пор ферменты CYP74 также подразделяли на 9-, 13- и 9/13-специфичные. Для цветковых растений характерны следующие оксилипины — продукты липоксигеназного каскада: гидрокси-, ди-гидрокси-, тригидрокси-, оксо-, эпокси- или кето-производные жирных кислот, дивинильевые эфиры, альдегиды, спирты, альдокислоты, циклопентеноны и жасмонаты. Физиологические свойства оксилипинов растений изучены крайне односторонне, с неоправданно большим вниманием к жасмонатам, травматину и летучим соединениям и недостатком внимания к другим оксилипинам.

Типичные (симптоматичные) инфекции растений, вызываемые *Pectobacterium atrosepticum*, связаны с индукцией ответов растений, опосредованных жасмонатами. В настоящей работе мы сравнили функционирование липоксигеназного каскада при типичных и латентных (бессимптомных) инфекциях, чтобы лучше понять физиологические основы мирного и антагонистического существования растений и пектобактерий. Настоящая работа посвящена характеристике изменения активности липоксигеназ и уровня соответствующих оксилипинов в растениях табака и картофеля при типичной и латентной инфекциях. Выбор объектов обусловлен тем, что для *P. atrosepticum* табак и картофель являются неспецифичным и специфичным хозяином соответственно. Анализ экспрессии генов,

активности соответствующих липоксигеназ и относительного количества различных оксилипинов позволил идентифицировать различия, связанные с липоксигеназным каскадом в целом, при типичных и латентных инфекциях, вызванных *P. atrosepticum*, и типом растения-хозяина. Наши результаты вносят вклад в гипотезу о том, что различные типы взаимодействия растения с конкретным патогеном характеризуются разными профилями оксилипинов растения-хозяина.

*Биоинформационный анализ и филогенетический анализ проводились при финансовой поддержке государственного задания Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук». Исследования липоксигеназ проводились при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-14-00418).*

# **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕМОГЛОБИНА С ЛИПИДАМИ МЕМБРАН В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ**

**Топунов А.Ф.<sup>1\*</sup>, Космачевская О.В.<sup>1</sup>, Насыбуллина Э.И.<sup>1</sup>, Хвесько К.В.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Институт биохимии им. А. Н. Баха, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва, Россия  
<sup>2</sup> Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва, Россия

## **HEMOGLOBIN INTERACTION WITH MEDMBRANE LIPIDS AT NORM AND PATHOLOGY**

**Topunov A. F.<sup>1\*</sup>, Kosmachevskaya O. V.<sup>1</sup>, Nasybullina E. I.<sup>1</sup>, Khvesko K. V.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Bach Institute of Biochemistry, Federal Research Center of Biotechnology, Russian Academy of Sciences,  
Moscow, Russia

<sup>2</sup> Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russia

\*e-mail: aftopunov@yandex.ru

Гемоглобин (Hb) — один из самых широко распространенных белков. Он обнаружен у представителей всех царств живой природы и является молекулярным «свидетелем» как перемен в условиях жизни живых организмов, так и глобальных изменений в биосфере. Для Hb, содержащегося в клетках и тканях, внешними условиями, влияющими на его свойства, будет состояние самого организма, в том числе патологические состояния, вызванные как заболеваниями, так и действием химикатов, лекарств и других ксенобиотиков. В этом отношении Hb является практически «эталонным» белком. Отметим и еще один факт. Когда мы говорим о гемоглобине, более правильным будет являться употребление этого термина во множественном числе: гемоглобины, поскольку даже в одном организме, как единовременно, так и в процессе индивидуального развития, синтезируется и функционирует несколько гемоглобинов, кодируемых собственными генами. Так, у человека на данный момент известно 12 генов, кодирующих различные гемоглобины.

Традиционно гемоглобин рассматривают в первую очередь как носителя функции, основной для эритроцитарного Hb, — связывание и перенос кислорода. Однако Hb способен связывать и многие другие вещества, причем как по гемовой, так и по белковой части. Одними из таких веществ являются природные компоненты клеточных мембран — жирные кислоты (ЖК): арахиновая, стеариновая, пальмитиновая, миристиновая, лауриновая. Взаимодействие Hb с жирными кислотами приводит к быстрому превращению оксигенированного (oxyHb) и окисленного Hb (metHb) в гемихром — низкоспиновую окисленную форму, в которой шестое координационное положение гемового железа занято азотом гистидина. Образование гемихрома — очень важный процесс, влияющий на Hb в организме, хотя ему при обсуждении функционирования этого белка уделяется незаслуженно мало внимания. Мы попытаемся хотя бы частично исправить этот недочет, тем более, что образование гемихрома влияет как на взаимодействие Hb с мембранами, так и на состояние эритроцита. Образование гемихрома сопровождает многие заболевания, влияющие как на Hb и эритроциты, так и на сердечно-сосудистую систему в целом. Гемихромы могут быть обратимыми и необратимыми. Обратимый гемихром по своим структурным характеристикам напоминает гексакоординированные гемоглобины — цитоглобин и нейроглобин, обнаруженные у позвоночных, и несимбиотические гемоглобины, обнаруженные у растений. Для этих гемоглобинов гексакоординированное

состояние является обычным. В состояние частичного гемихрома находятся гемоглобины некоторых антарктических рыб. На стадии обратимого гемихрома Hb лишь слегка изменяет пространственную структуру и может быть возвращен в прежнее состояние. Белок в этой конформации имеет большое сходство с так называемой расплавленной глобулой, через которую происходит фолдинг и сборка Hb. Трансформация Hb в гемихром предшествует его денатурации и образованию тела Гейнца, которые приводят к разрушению мембранны и лизису эритроцитов. Отметим, что есть и другой путь гемоглобинзависимого разрушения эритроцитов, который обусловлен усилением перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембранны за счет образования суперокисленных форм Hb — перферила- и оксоферрилаHb.

Был предложен следующий механизм гемолиза эритроцитов. Взаимодействие ЖК с охуHb приводит к конформационным перестройкам белка, результатом которых является образование гемихрома и вытеснение кислорода в виде супероксидного радикала  $O_2^{\cdot-}$ . В ходе дальнейших превращений образуется радикал гидроксила OH<sup>·</sup>, выступающий в роли инициатора ПОЛ. Гемихромы постоянно образуются в эритроцитах и в нормальных условиях в результате автоокисления, индуцированного нитрит-анионом, окисления гидропероксидами, контакта с лизофосфолипидами мембранны. В системах *in vitro* они образуются под действием низких и высоких значений pH, умеренных концентраций денатурирующих агентов, нагревания и охлаждения.

Гемоглобин в состоянии гемихрома не способен обратимо связывать кислород, поэтому эту форму долгое время относили к нефункциональным продуктам денатурации Hb. В настоящее время обсуждается возможная физиологическая роль гемихромов. Описан механизм участия гемихромов в формировании «сигнала смерти» в старых и поврежденных эритроцитах. Еще одна возможная функция гемихромов связана с восстановлением metHb цитохромом b<sub>5</sub>-редуктазой. Вполне правдоподобной представляется точка зрения, что переход в состояние гемихрома снижает реакционную активность гемового железа и тем самым защищает белок от окислительной модификации в условиях окислительного стресса. Нами было проведено сравнительное исследование участия обратимых и необратимых гемихромов в окислительных процессах в системах, моделирующих перекисное окисление биомолекул. Обратимые гемихромы в этих системах проявляли антирадикальные и антиоксидантные свойства. Действие необратимого гемихрома было неоднозначным и зависело от условий модельной системы. На основе полученных данных был сделан вывод о том, что переход Hb в состояние гемихрома защищает биомолекулы, в том числе липиды, от окисления за счет вывода Hb из пероксидазного цикла. Поэтому в данном случае образование обратимого гемихрома можно рассматривать как модификацию, стабилизирующую Hb, снижающую его восприимчивость к окислению, и, соответственно, выводящую его из цепочки дальнейшей окислительных превращений, приводящих к окислению соединений, взаимодействующих с Hb, в том числе с липидами мембранны.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (*Russian Science Foundation*), грант № 24-24-00210.

# **КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ МЕЛФАЛАНА АССОЦИИРОВАННОГО С ЛИПОСОМАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНУТРИГЛАЗНОГО ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ПРОЦЕССА**

**Хорошилова-Маслова И. П.<sup>1</sup>, Лепарская Н. Л.<sup>2\*</sup>, Водовозова Е. Л.<sup>3</sup>,  
Алексеева А. С.<sup>3</sup>, Воротеляк Е. А.<sup>4</sup>, Алпеева Е. В.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко»  
Министерства обороны РФ, г. Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГБУН Государственный научный центр Институт биоорганической химии  
им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ «Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова» РАН, г. Москва, Россия

## **CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES OF THE SAFETY OF MELPHALAN ASSOCIATED WITH LIPOSOMES IN THE TREATMENT OF INTRAOCULAR PROLIFERATIVE PROCESS**

**Khoroshilova-Maslova I. P.<sup>1</sup>, Leparskaya N. L.<sup>2\*</sup>, Vodovozova E. L.<sup>3</sup>,  
Alekseeva A. S.<sup>3</sup>, Vorotelyak E.A.<sup>4</sup>, Alpeeva E. V.<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Helmholtz NMRC Eye Diseases, Ministry of Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution «Main Military Clinical Hospital named after academician  
N. N. Burdenko» of the Ministry of defense of the Russian Federation», Moscow, Russia

<sup>3</sup> Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

\*e-mail: nll19@mail.ru

Проведенные экспериментальные и клинические исследования по применению антипролиферативных препаратов в качестве местной и системной терапии при развитии ПВР (пролиферативной витреоретинопатии) показали наличие токсических свойств препаратов и недостаточную ингибицию пролиферативных процессов, что вызвало необходимость поиска новых лекарственных средств. В 2014 г. было начато экспериментальное исследование на модели ПВР воздействия антипролиферативного препарата Мелфалан, включенного в липосомальные частицы (Хорошилова-Маслова И. П. и Лепарская, 2018; Хорошилова-Маслова и др., 2020; Патент РФ на изобретение № 2684927/ 16.04.2019).

Нами впервые проведено изучение биосовместимости липосом Stealth при интравитральном введении. Stealth липосомы называют стерически стабилизованными липосомами за счет включения в фосфолипидный бислой конъюгата с полиэтиленгликолем (ПЭГ). ПЭГ создает избыточное осмотическое давление в мембранный области везикул, а также препятствует процессу опсонизации липосом. Особенность данной липосомальной системы заключается в том, что в липидный бислой (мембрану липосом) встроено липофильное пролекарство мелфалана — его диглицеридный сложноэфирный конъюгат, 1,2-диолеоилглицерид мелфалана (Vodovozova et al., 2008; Tretiakova et al., 2020). Наши экспериментальные исследования показали, что липосомы типа Stealth, модифицированные размером примерно 400 нм (далее — липосомы MlphL), обладают большим преимуществом по сравнению с другими исследованными липосомальными частицами (более мелкими).

Цель работы: изучение эффективности и безопасности воздействия липосом MlphL на пролиферативные процессы в эксперименте и клинике.

**Материалы и методы.** В первой серии эксперимента у 10 кроликов породы Шиншилла после моделирования ПВР, индуцированной интравитреальным введением гетерологичных фибробластов (Хорошилова-Маслова и др., 2017), изучалось действие липосом MlphL в дозе (по мелфалану) 0,0025 мг. Препарат вводили однократно интравитреально инсулиновой иглой 32G через плоскую часть цилиарного тела. Лечение проводили на правом глазу, левый глаз оставался без лечения в качестве контроля. Продолжительность эксперимента 6 месяцев. После окончания наблюдения животные выводились из эксперимента. Глаза энуклеировали и после фиксации в 10 % буферированном формалине подвергали гистологической обработке. Во второй серии эксперимента проводилась оценка влияния 0,001 мг Мелфалана и липосом MlphL в дозе 0,001 мг на жизнеспособность клеток ретинального пигментного эпителия человека ARPE-19 в культуре, использовали MTT-тест.

Проведены ограниченные клинические исследования 17 пациентов (17 глаз) с травматической тракционной отслойкой сетчатки после открытой травмы глаза, которым во время первичной витреоретинальной хирургии интравитреально вводились липосомы MlphL в дозе 0,001 мг. Срок наблюдения составил от 3 мес. до 2 лет.

**Результаты.** В первой серии эксперимента во всех опытных глазах отмечалась общая редукция эпиретинальный мембранны с единичными остаточными очагами. Особенностью морфологии являлось отсутствие клеточных элементов в этих очагах. Сохранялся лишь каркас из полупрозрачных фибрилл с признаками фрагментации. Атрофические изменения в прилежащей сетчатке были минимальными и наблюдались лишь в 2-х глазах в виде ограниченных очагов III типа вокруг диска зрительного нерва. В 8-х глазах сетчатка сохраняла свою нормальную структуру. Все глаза сохраняли свою нормальную форму и размер. Во второй серии эксперимента было установлено, что выживаемость клеток ARPE-19 при инкубации как в течение 23 ч, так и 48 ч выше с липосомами, нагруженными Мелфаланом, чем с монопрепаратором, причем она была выше даже при сравнении с контролем (102 %, 104 %, 97 %, 95 % соответственно, в сравнении с контролем).

В 17 представленных клинических случаях воздействие липосом MlphL в дозе 0,001 мг предотвратило избыточный рост соединительной ткани в области повреждения склеры, хориоиди и сетчатки, в 15 случаях не наблюдалось развития ПВР. В 47 % (8 пациентов) силиконовое масло удалено, достигнут хороший функциональный результат. У 9 пациентов удаление силиконового масла не планируется, хотя достигнут удовлетворительный функциональный результат, сетчатка прилежит. В 1-м случае, где мобилизация сетчатки не была достигнута во время операции, развилась субатрофия глазного яблока.

**Выводы.** 1. Анализируя изменения сетчатки после воздействия Мелфалана ассоциированного с Stealth-липосомами в концентрации 0,0025 мг, можно отметить, что его воздействие сопровождалось полным сохранением нормальной структуры сетчатки. В основе механизма этого эффекта была способность липосом медленно высвобождать Мелфалан в полость стекловидного тела, что обеспечивает более слабое его воздействие на окружающие ткани, в том числе и на ретинальный пигментный эпителий. 2. В эксперименте *in vitro* было установлено, что при более длительных сроках инкубации (36–48 ч) жизнеспособность клеток ARPE-19 выше под воздействием липосом, нагруженных Мелфаланом, чем при влиянии монопрепаратора. Эффект Мелфалана, вводимого посредством липосом, не зависел от его концентрации. В половине экспериментов жизнеспособность клеток под воздействием липосом с Мелфаланом была даже выше, чем в контроле (Патент РФ на изобретение № 2772520/ 23.05.2022). 3. Результаты клинического исследования показали, что использование липосомальной формы препарата Мелфалан в дозировке 0,001 мг во время витреоретинальной хирургии снизило активность пролиферативного синдрома при травме заднего отрезка глаза и количество повторных хирургических вмешательств.

# СЕЗОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО СОСТАВА ЛАМИНАРИЕВОЙ ВОДОРОСЛИ *UNDARIA PINNATIFIDA* ИЗ ЗАЛИВА ПЕТРА ВЕЛИКОГО (ЯПОНСКОЕ МОРЕ)

Чадова К. А.\*<sup>,</sup> Веланский П. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
«Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского»  
Дальневосточного отделения РАН, г. Владивосток, Россия

## SEASONAL CHANGES IN THE LIPID COMPOSITION OF THE BROWN ALGAE *UNDARIA PINNATIFIDA* FROM PETER THE GREAT BAY (SEA OF JAPAN)

Chadova K.A.\*<sup>,</sup>, Velansky P.V.

A. V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch,  
Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

\*e-mail: chadova\_9595@mail.ru

Популяция однолетней бурой водоросли *Undaria pinnatifida* (Laminariales) в заливе Петра Великого Японского моря представлена особями, находящимися на разных стадиях жизненного цикла: осенью, зимой и в начале весны — ювенильными особями, в конце мая-начале июня — ювенильными и взрослыми, а в июне — взрослыми спороносящими растениями. Содержание мембранных и запасных липидов водорослей существенно меняется, что обусловлено как стадией онтогенеза, так и различными условиями среды, в том числе температурным и световым режимами, концентрациями кислорода, питательных веществ и др. Реорганизация липидного состава является одним из первостепенных инструментов приспособления организма к внешним факторам. Целью данного исследования являлось определение изменений состава классов липидов образцов *U. pinnatifida*, собранных в разные сезоны и установление механизмов адаптации.

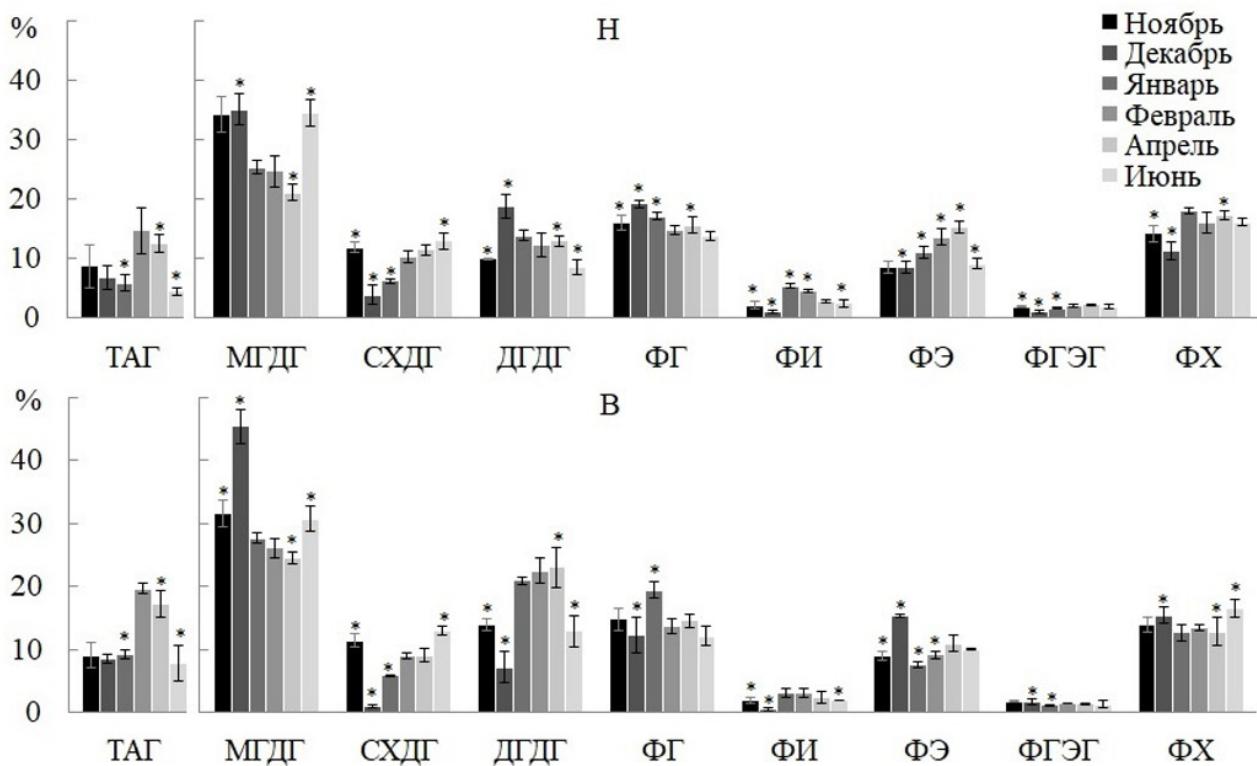
Поскольку содержание липидов различается в разных частях талломов водорослей, для анализа использовались нижние (Н) и верхние (В) участки ткани образцов *U. pinnatifida*, собранных в ноябре, декабре, январе, феврале, апреле и июне (табл.). Липиды экстрагировали смесью хлороформ: метанол (1:1), анализ липидных классов выполняли при помощи ВЭЖХ–МС/МС в режиме гидрофильной (HILIC) хроматографии.

Таблица. Дата и место сбора образцов *Undaria pinnatifida*

Месяц сбора	Место сбора	Температура воды
Ноябрь	б. Соболь	5 °C
Декабрь	б. Лазурная	0,5 °C
Январь	б. Лазурная	0–1 °C
Февраль	б. Лазурная	0–1 °C
Апрель	м. Красный	0 °C
Июнь	м. Красный	18 °C

Проведенное нами исследование показало значительные колебания содержания отдельных классов липидов (рис.). Так, содержание основного класса запасных липидов *U. pinnatifida* — триацилглицеридов (ТАГ) — от ноября к январю оставалось постоянным,

затем в обоих частях таллома резко возрастало в феврале, и снижалось до минимальных значений к июню. В феврале, вследствие удлинения фотопериода, происходит усиление фотосинтеза, но недостаток кислорода, вызванный наличием ледового покрова, не позволяет полностью использовать продукты фотосинтеза для роста, что и приводит к накоплению ТАГ. После схода льда в марте, интенсивность метаболизма возрастает и уровень ТАГ начинает снижаться.



Содержание ТАГ (% от суммы всех липидов) и основных классов мембранных липидов (МЛ) (% от суммы всех МЛ) в нижних (Н) и верхних (В) частях листовой пластины *U. pinnatifida*, собранных в разные месяцы. Звездочкой отмечены достоверные отличия от последующей точки данных. Звездочка над последней точкой данных указывает на наличие достоверного различия между июнем и февралем (HSD-test,  $p = 0,05$ )

Наиболее заметные изменения наблюдались в составе липидов, входящих в состав фотосинтетических мембран. Было отмечено увеличение содержания моногалактозилдиацилглицерина (МГДГ) в декабре и июне (рис.). Содержание дигалактозилдиацилглицерина (ДГДГ) в нижней части листовой пластины в декабре было максимальным (18,7 % от суммы полярных липидов (ПЛ)), а в ноябре и июне — минимальным (9,9 и 8,5 %, соответственно). В верхней части, напротив, доля ДГДГ в декабре была минимальной (7,2 %), а максимальной — в апреле (23,0 %). Уровень сульфохиновозилдиацилглицерина (СХДГ) снижался от ноября к декабрю и затем плавно увеличивался к лету. Поскольку СХДГ является наиболее насыщенным, а липиды с насыщенными ацильными цепями упаковываются с более высокой плотностью и склонны к образованию гелевых фаз, увеличение его содержания в более теплое время года может компенсировать высокую долю сильно ненасыщенных галактолипидов и ФГ, уровень которых, напротив, увеличивался в холодное время года, снижая плотность упаковки гидрофобной части мембран и обеспечивая необходимый уровень структурной гибкости. Кроме того, при низком уровне освещенности зимой более высокий уровень МГДГ и ФГ необходим для поддержания работы фотосинтетического аппарата, так как эти липиды, как было показано, играют важную роль в сборке фотосистем и укладке тилакоидов. Повышение доли МГДГ в июне

может быть связано с функцией этого липида в виолаксантиновом цикле, защищающим фотосинтетический аппарат от избытка энергии при повышенной инсоляции.

В нижней части листовой пластины водорослей уровень нехлоропластного липида фосфатидилэтаноламина (ФЭ) увеличивался с ноября по апрель (с 8,5 до 15,3 %), что, скорее всего, было связано с активным ростом водорослей в этот период.

Результаты данного исследования предоставили новую информацию о сезонных изменениях отдельных классов мембранных и запасных липидов, связанных с физиологическим состоянием морских водорослей. Изменения соотношения классов липидов позволяют водорослям поддерживать фазовое состояние мембран в различных условиях окружающей среды, что обеспечивает их нормальное функционирование, и, таким образом, являются адаптивными механизмами, направленными на повышение устойчивости водорослей к внешним факторам.

**ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА РОСТ,  
СОДЕРЖАНИЕ ПИГМЕНТОВ И ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ  
МИКРОВОДОРОСЛИ *SCENEDESMUS RUBESCENS* (DANG.)**

**Чижова А. А.\*, Буденкова Е. А., Шушарин В. С., Каширских Е. В., Дышлюк Л. С.**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», г. Калининград, Россия

**THE EFFECT OF NUTRIENT DEFICIENCY ON THE GROWTH,  
PIGMENT CONTENT AND FATTY ACID COMPOSITION  
OF THE MICROALGAE SPECIES *SCENEDESMUS RUBESCENS* (DANG.)**

**Chizhova A.A.\*, Budenkova E.A., Shusharin V.S., Kashirskikh E.V., Dyshlyuk L.S.**

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

\*e-mail: alena\_chizhova\_2019@mail.ru

Рост экономики и активная индустриализация увеличивают спрос на ископаемое топливо, что стимулирует поиск возобновляемых источников энергии, таких как биодизель. Микроводоросли *Scenedesmus* представляются перспективным сырьем для производства высококачественного биодизеля благодаря значительному содержанию липидов (20–60 %) и оптимальному жирнокислотному составу (преобладание кислот  $C_{16}$ – $C_{18}$ ). Кроме того, они являются источником ценных каротиноидов, таких как лютеин,  $\beta$ -каротин и астаксантин. Поскольку доступность питательных веществ является ключевым фактором, определяющим продуктивность биомассы и синтез метаболитов, в данном исследовании изучалось воздействие дефицита макроэлементов на рост и биохимический профиль микроводоросли *Scenedesmus rubescens*.

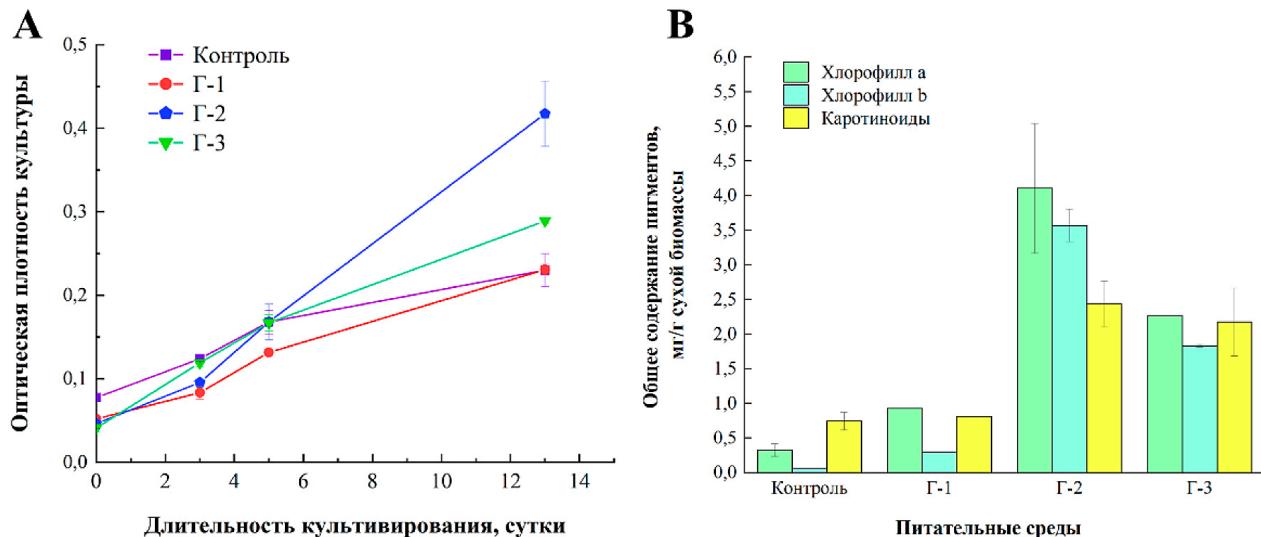
В настоящей работе использовался штамм *Scenedesmus rubescens* D-292 из коллекции IPPAS ИФР РАН. Культивирование водоросли проводилось на среде Громова, которая выступала в качестве контроля, и её модификациях в течение 14 суток (табл.). Условия культивирования были следующими: температура  $25 \pm 2$  °C, интенсивность освещения 160 мкмоль/ (м<sup>2</sup>·с), фотопериод 16:8 ч света/темноты, перемешивание 3 раза в сутки.

Состав питательных сред, используемых для культивирования *S. rubescens*

Среды	KNO <sub>3</sub> , г/л	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·3H <sub>2</sub> O, г/л	MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O, г/л	NaHCO <sub>3</sub> , г/л
Контроль	1,0	0,26	0,2	0,2
Г-1	10,0	–	–	–
Г-2	0,1	–	2,0	–
Г-3	0,1	–	–	2,0

Рост культуры оценивался путем измерения ее оптической плотности при 750 нм. По завершению культивирования биомасса отделялась от культуральной среды центрифугированием (3900 об/мин, 10 мин) и подвергалась сублимационной сушке. Содержание хлорофиллов (a, b) и каротиноидов определялось спектрофотометрически после экстракции 90 % ацетоном. Общее содержание липидов оправлялось в соответствии с методом Фолча. Состав и содержание метиловых эфиров жирных кислот анализировались посредством газовой хроматографии с масс-селективным детектированием (ГХ-МС).

Результаты исследования показали, что штамм *S. rubescens* D-292 проявлял наиболее активный рост при культивировании на модифицированной среде Г-2. Среда обеспечивала не только интенсивный рост культуры, но и способствовала накоплению фотосинтетических пигментов. Так, концентрация хлорофилла а достигала  $4,11 \pm 0,94$  мг/г сухой массы, хлорофилла b —  $3,60 \pm 0,24$  мг/г, а каротиноидов —  $2,44 \pm 0,33$  мг/г, что превышало показатели других вариантов сред (ANOVA,  $p < 0,05$ ).



Динамика роста (А) и содержание пигментов (В) в штамме *S. rubescens* D-292

Общее содержание липидов в биомассе *S. rubescens* D-292 варьировалось от 0,75 до 1,20 мг/г сухой биомассы. При выращивании штамма на средах Г-2 и Г-3 наблюдалось увеличение выхода липидов, который достигал  $1,12 \pm 0,08$  и  $1,20 \pm 0,09$  мг/г, соответственно.

Кроме того, было начато исследование жирнокислотного профиля штамма *S. rubescens* D-292. В данной работе представлены предварительные результаты анализа состава и содержания метиловых эфиров жирных кислот штамма с использованием метода ГХ–МС. Согласно результатам анализа, жирнокислотный профиль *S. rubescens* D-292 характеризовался преобладанием полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК, 48–65 %), среди которых доминировали линолевая ( $18:2\Delta^{9,12}$ , до 13 %) и линоленовая ( $C18:3\Delta^{9,12,15}$ , до 56 %) кислоты. Содержание мононенасыщенных кислот (МНЖК) составило 18–33 %, с максимальной долей олеиновой кислоты ( $C18:1\Delta^9$ , до 88 %). Насыщенные жирные кислоты (НЖК, 17–19 %) были представлены преимущественно пальмитиновой кислотой ( $C16:0$ , до 90 %).

В настоящей работе исследовано влияние дефицита питательных веществ на рост и биохимический состав штамма *S. rubescens* D-292. Установлено, что штамм характеризуется пониженным содержанием НЖК и МНЖК, что нежелательно при производстве биодизеля. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию условий культивирования для увеличения доли НЖК и МНЖК в липидном профиле штамма. В то же время при недостатке питательных веществ штамм *S. rubescens* D-292 показал высокое содержание пигментов, а также ПНЖК и линоленовой кислоты, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного источника биоактивных соединений.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2024-672 от 18.09.2024).

# ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННОГО ПОВЕДЕНИЯ ЛИПИДА II И ЕГО АНАЛОГОВ

Шендриков В. П.\*<sup>,</sup> Кувакин А. С., Шкирдова А. О., Болдырев И. А.

ФГБНУ Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, г. Москва, Россия

## STUDY OF THE CONFORMATIONAL BEHAVIOR OF LIPID II AND ITS ANALOGS

Shendrikov V.P.\*<sup>,</sup> Kuvakin A.S., Shkirdova A.O., Boldyrev I.A.

Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences (IPCE RAS),  
Moscow, Russia

\*e-mail: valery.shendrikoff@gmail.com

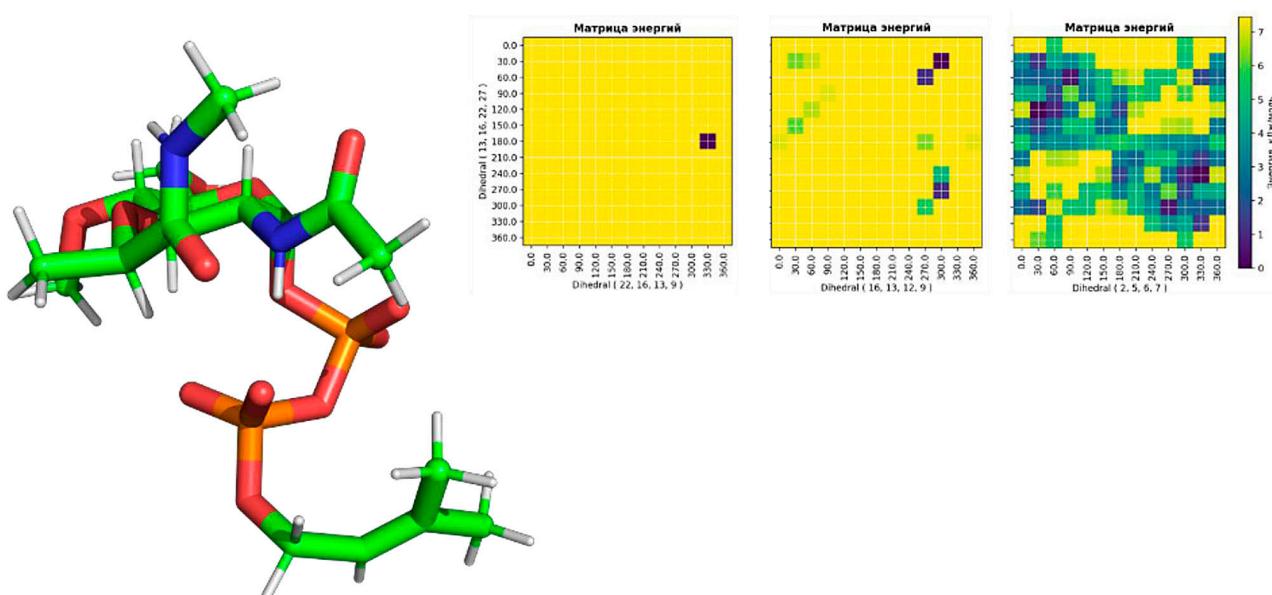
Распространение антибиотикорезистентных бактериальных штаммов актуализирует поиск терапевтических агентов, направленных на консервативные мишени клеточного метаболизма. Одной из перспективных является пирофосфатная группа липида II и его предшественников, однако молекулярные механизмы её селективного распознавания остаются недостаточно изученными. В отличие от антимикробных пептидов (АМП), демонстрирующих исключительную специфичность к РР-фрагменту, низкомолекулярные лиганды характеризуются ограниченной дискриминацией между фосфатными, хлоридными и пирофосфатными анионами. Повышение их аффинности к органопирофосфатам, как правило, обусловлено дополнительными взаимодействиями с сопряжёнными структурными элементами (например, нуклеотидным остатком в АДФ или четвертичным азотом в УДФ-холине). Критическим пробелом в данной области является отсутствие систематических исследований, раскрывающих влияние заместителей в головке липида II на пространственную организацию РР-группы и её распознавание. В настоящей работе предложен стратегический подход для решения этой проблемы: методом рационального дизайна синтезированы упрощённые ациклические аналоги липида II, модифицированные в области полярной «головки». Комбинацией методов ИК-спектроскопии и молекулярного моделирования проведён сравнительный анализ конформационной динамики РР-фрагмента в синтетических аналогах и нативном липиде II. Полученные данные позволили идентифицировать стерические и электростатические факторы, модулирующие пространственную доступность пирофосфата, что создаёт основу для разработки селективных лигандов, мимикрующих принципы узнавания, характерные для АМП.

Целевые молекулы получали сочетанием двух монофосфатов: «головного», с остатком холина/этаноламина/изоамила, и активированного «хвостового», с остатком додецилового/миристилового/цетилового спирта, под действием хлорида цинка. Вещества были выделены в чистом виде перекристаллизацией из метанола и охарактеризованы с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии. Цинковые соли слаборастворимы, однако способны солюбилизоваться добавкой ди-изоамилфосфата, либо органической соли DTPA. В отличие от липида II, полученные соединения неустойчивы в слабокислой среде, в том числе на поверхности силикагеля.

Методами квантовой химии изучили конформационное поведение полученных липидов и сравнили с липидом II и некоторыми его модификациями в присутствии различных противоионов. Пирофосфат липида II конформационно значительно более жёсткий в сравнении с ациклическими аналогами, что обусловлено синергетическим эффектом сахарного кольца и амидных заместителей, а предпочтительная конформация сильно различается между а- и циклическими соединениями. В липиде II ацетамидная группа выступает своего рода «зашёлкой»,

фиксирующей и закрывающей пирофосфат от растворителя и гидроксильных групп сахара. Следующий за ней по циклу остаток молочной кислоты с пептидом также способствует экранированию, дополнительно притягивая начало алкильной цепи, стабилизируя свёрнутую конформацию. При связывании АМП как бы «отщёлкивает» их, позволяя РР группе и началу цепи раскрыться. Удаление этих остатков или замена на аминогруппу ощутимо снижает жёсткость РР-группы. В то же время, для ациклических соединений наблюдается обратная картина.

Анализ комплексов АМП-липид II показал, что в зависимости от окружения в центре связывания АМП конформационная жёсткость РР может очень сильно варьироваться. Для компенсирующих отрицательный заряд АМП (тейксобактин, кловибактин) центр связывания подвижный, тогда как у АМП без компенсации (низин) центр связывания жёсткий, а геометрия РР оптимальна для связывания с двузаряженным металлом. Вероятно, что в случае низина и родственных соединений металл участвует в распознавании РР, однако данная гипотеза нуждается в дальнейшей проверке. Также было выполнено сравнение между связыванием фосфатов и пирофосфатов в разных белках, фосфаты в основном распознаются за счёт металлов и гидроксильных групп, пирофосфаты связываются амидными группами и катионными АК.



Слева: трёхмерная структура низкоэнергетического конформера фрагмента липида II;  
справа: сравнение энергетических поверхностей липида II, EthAmPPDMA, EthAmAcPPDMA

# **ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА NLS НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОСТАВКИ ПДНК ДВУХ-, ТРЕХ- И ЧЕТЫРЕХКОМПОНЕНТНЫМИ КАТИОННЫМИ ЛИПОСОМАМИ**

**Шмендель Е. В.<sup>1\*</sup>, Марков О. В.<sup>2</sup>, Зенкова М. А.<sup>2</sup>, Маслов М. А.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова,

МИРЭА — Российский технологический университет, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Россия

## **EFFECT OF NLS PEPTIDE ON THE EFFICIENCY OF pDNA DELIVERY BY TWO-, THREE- AND FOUR-COMPONENT CATIONIC LIPOSOMES**

**Shmendel E. V.<sup>1\*</sup>, Markov O. V.<sup>2</sup>, Zenkova M. A.<sup>2</sup>, Maslov M. A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University,  
Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, RAS,  
Novosibirsk, Russia

\*e-mail: elena\_shmendel@mail.ru

Плазмидные ДНК (пДНК) — терапевтические молекулы нового поколения, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, гематологических раковых заболеваний с помощью иммунотерапии, а также в качестве ДНК-вакцин. Сами по себе пДНК подвергаются деградации в кровотоке, поэтому для решения проблемы доставки пДНК в эукариотические клетки, необходимо разработать невирусные системы доставки пДНК, способные преодолеть внеклеточные и внутриклеточные биологические барьеры на своем пути.

Целью данной работы является создание мультифункциональных катионных липосом, способных эффективно доставлять пДНК. Мультифункциональные катионные липосомы состояли из поликатионного амфифила 2Х3, необходимого для связывания и компактизации пДНК, цвиттер-ионного липида-хелпера DOPE, обеспечивающего выход из эндосом, фолат-содержащего липоконъюгата F12 (от 2 о 4%) для нацеливания на фолатные рецепторы опухолевых клеток и / или PEG-содержащего липоконъюгата P800 (от 2 о 4%) для защиты от опсонинов сыворотки крови. Также нами было изучено влияние нековалентного взаимодействия пептида NLS (CKRPAATKKAGQAKKK) с пДНК на эффективность доставки пДНК мультифункциональными катионными липосомами.

В условиях адресной доставки (при соотношении N/P=2/1) предварительное формирование комплексов пДНК с NLS приводило к улучшению эффективности трансфекции мультифункциональных (фолат- (2 %) и ПЭГ (2 %)-содержащих) катионных липосом. При более высоких соотношениях N/P наиболее эффективная доставка комплексов пДНК с NLS наблюдалась в случае ПЭГ-содержащих липосом с 4 % ПЭГ-содержащего липоконъюгата.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 23-73-10168.*

# СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ГЕМИНИ-АМФИФИЛА НА ОСНОВЕ СПЕРМИНА С ГИДРОКСИЭТИЛЬНЫМИ ГРУППАМИ

Яковлев О. А.\*<sup>1</sup>, Кербицкая М. Д.<sup>1</sup>, Шмендель Е. В.<sup>1</sup>, Пучков П. А.<sup>1</sup>, Маслов М. А.<sup>1</sup>

Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова,  
МИРЭА — Российский технологический университет, г. Москва, Россия

## SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF A NEW GEMINI-AMPHIPHILE BASED ON SPERMINE WITH HYDROXYETHYL GROUPS

Yakovlev O.A.\*<sup>1</sup>, Kerbitskaya M.D., Shmendel E.V., Puchkov P.A., Maslov M.A.

Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies,  
MIREA — Russian Technological University, Moscow, Russia

\*e-mail: oleg216yan@yandex.ru

Пандемия COVID-19 дала новый импульс к разработке вакцин. Так на фармацевтическом рынке появились мРНК-вакцины, которые показали высокую эффективность и были одобрены ВОЗ. Основой этих вакцин являются липидные наночастицы. Так в вакцинах компаний Moderna и Pfizer/BioNTech использовались ионизируемые липиды SM-102 и ALC-0315 соответственно, которые показали хорошую эффективность доставки мРНК. Однако после использования данных мРНК-вакцин у некоторых пациентов возникали различные побочные эффекты. Для их уменьшения необходимо разрабатывать новые липиды. Такими липидами могут стать гемини-амфифили на основе природного полииамина спермина. Гемини-амфифили представляют собой симметричные молекулы, которые обладают более низкой критической концентрацией мицеллообразования по сравнению со своими «моно» аналогами, что позволяет формировать наночастицы на их основе с меньшим количеством вещества. В данной работе нами был получен гемини-амфи菲尔 на основе спермина, модифицированного гидроксиэтильными группами и были проведены биологические исследования *in vitro*.

Синтез осуществляли в несколько стадий. Вначале получали гептадекан-9-ол по реакции Гриньяра и его гидроксильную группу активировали действием карбонилдиimidазола. На следующей стадии проводили конденсацию спермина и активированного производного гептадекан-9-ола в основных условиях. Затем по вторичным аминогруппам вводили гидроксиэтильные группы действием оксирана, что приводило к получению целевого соединения.

Полученное соединение использовали для формирования катионных липосом с тремя липидами-хелперами: 1,2-диолеоил-*sn*-глицерофосфэтаноламин (DOPE), 1,2-диолеоил-*sn*-глицерофосфохолин (DSPC) и холестерин. Проведенное физико-химическое изучение (определение размера и дзета-потенциала, электрофорез в агарозном геле) показало, что все липосомы способны эффективно связывать мРНК в составе комплексов.

Для изучения способности катионных липосом доставлять мРНК в клетки млекопитающих *in vitro* использовали мРНК, кодирующую люциферазу светлячка Fluc. Трансфекцию проводили на двух клеточных линиях HEK293T и DC 2.4. и первичной культуре BMDC. Было показано, что полученные катионные липосомы превосходили по эффективности липосомальную композицию на основе ALC-0315.

Оценку цитотоксичности проводили на тех же клеточных линиях и первичной культуре. Было показано, что все катионные липосомы нетоксичны в рабочей области концентраций. Таким образом, был получен новый гемини-амфи菲尔, липосомы на его основе являются перспективными композициями для доставки мРНК.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 23-73-10168.

# **PHARMACEUTICAL APPLICATIONS OF ARONIA (*ARONIA MELANOCARPA*) LIPIDS: AN REVIEW IN TERMS OF BIOAVAILABILITY AND SUSTAINABILITY**

**Oktan E.<sup>1\*</sup>, Özkan Öz.<sup>2</sup>, Atar N.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Karadeniz Technical University, Faculty of Forestry, Department of Forestry Engineering, Trabzon, Türkiye;

<sup>2</sup>Artvin Coruh University Faculty of Forestry Department of Forestry Engineering, Artvin, Türkiye

\*e-mail: oktan@ktu.edu.tr

Medicinal and aromatic plants have been receiving increasing attention due to their positive effects on human health, along with an expanding range of applications. Recent studies have shown that these plants possess significant potential not only in traditional therapeutic practices but also in the pharmaceutical and functional food industries. In this context, *Aronia melanocarpa*, a high value-added species that can be utilized within forest ecosystems, stands out not only for its rich phytochemical composition but also for its lipid fractions. This study investigates recent research on the composition, biological effects, and potential applications of lipid fractions derived from *Aronia melanocarpa*. Aronia lipids have been found to contain bioactive compounds such as omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids, phytosterols, and tocopherols. These compounds exhibit antioxidant, anti-inflammatory, cardioprotective, and metabolic regulatory properties. Such characteristics make Aronia a promising natural source for use as an active ingredient in pharmaceutical, functional food, and dermocosmetic products. In conclusion, plant-derived lipid fractions emerge as valuable biological resources for both the development of functional foods that support human health and the formulation of therapeutic pharmaceutical products. Therefore, a more comprehensive investigation of the biochemical properties of *Aronia melanocarpa* is of great importance. In particular, further studies are needed to enhance the bioavailability of lipid compounds derived from the plant and to incorporate these compounds into effective formulations targeting human health. Additionally, the integration of natural resources such as Aronia into sustainable production models will contribute not only to the preservation of ecosystems but also to the promotion of public health.

**Keywords:** *Aronia melanocarpa*, lipid fractions, medicinal and aromatic plants, human health, sustainability.

## АВТОРСКИЙ ИНДЕКС

- Агеева И. В. **46**  
Акимов М. Г. **19**  
Акимов С. А. **60**  
Алексеева А. С. **195**  
Алпеева Е. В. **195**  
Амигуд Е. Я. **21**  
Антипова О. А. **76**  
Антонова Е. П. **24, 130, 163**  
Артеменков Д. В. **52**  
  
Байрамуков В. Ю. **137**  
Баскакова Ю. А. **26, 34**  
Батищев О. В. **51, 60, 180**  
Батова Ю. В. **28, 163**  
Башкиров П. В. **30, 129, 146, 186**  
Безуглов В. В. **19, 31**  
Белкин В. В. **24**  
Бережная Е. В. **64**  
Бизикашвили Е. Т. **33**  
Биндюков С. В. **34**  
Бовин Н. В. **170**  
Богданова Е. М. **101**  
Богомаз Т. Т. **36**  
Болдырев И. А. **38, 99, 202**  
Болдырева Л. В. **39**  
Бородина А. В. **154, 182**  
Борщевский В. И. **125**  
Бочаров Э. В. **51**  
Бочарова Н. В. **36, 41, 138**  
Брагина Н. А. **126**  
Буденкова Е. А. **200**  
Букатин А. С. **137**  
  
Валеева Ф. Г. **43, 56**  
Василенко Е. О. **30, 186**  
Васильева И. В. **44**  
Васильева Л. А. **56, 85, 106**  
Васильева Э. А. **85**  
Веланский П. В. **197**  
Веляев Ю. О. **154**  
Ветчинникова Л. В. **44**  
Виноградова И. А. **130**  
Власова Т. А. **46**  
Водовозова Е. Л. **48, 194**  
Волконская А. Е. **49**  
Воловик М. В. **51**  
Волошина А. Д. **56, 107**  
Волынский П. Е. **99**  
Воронин В. П. **28, 52, 163**  
  
Воронков А. С. **54, 120**  
Воротеляк Е. А. **195**  
Вржеш П. В. **104**  
  
Гаврильчик А. Р. **76**  
Гайнанова Г. А. **56, 85, 106, 146**  
Галкина О. В. **58**  
Геворгян Т. А. **70**  
Гершунская В. В. **26, 34**  
Гифер П. К. **51, 60**  
Головина И. В. **182**  
Горина С. С. **61**  
Горшков В. Ю. **191**  
Горшкова Ю. Е. **62, 134**  
Гостюхина О. Л. **182**  
Грабельных О. И. **64, 111**  
Грамматикова Н. Е. **144**  
Граскова И. А. **165**  
Грецкая Н. М. **19, 66**  
Гречкин А. Н. **61, 178**  
Григорчук В. П. **70, 140**  
Гуляев И. А. **126**  
Гурина В. В. **93**  
Гусакова С. Д. **81**  
  
Дениева З. Г. **51, 110, 129**  
Дороњкина А. С. **76**  
Дорофеев Н. В. **64**  
Дрожжин Н. А. **134**  
Дударева Л. В. **111, 172**  
Душанов Э. Б. **134**  
Дышлюк Л. С. **200**  
  
Евтушенко А. А. **39**  
Егораева А. А. **184**  
Егорова А. М. **68**  
Ермоленко Е. В. **33, 70, 176**  
Ершова А. Н. **72**  
Ефимова И. А. **180**  
Ефимова С. С. **74, 83, 144**  
Ештукова-Щеглова Е. А. **75, 161**  
Ещенко Н. Д. **58**  
  
Жаворонок И. П. **76**  
Жданова К. А. **126**  
Жигачева И. В. **78**  
  
Забанова Н. С. **64, 111**  
Завольская М. Д. **80**

- Закирова Р.П. **81**  
Зарипов И.И. **83**  
Захарова Л.Я. **43, 56, 85, 106, 107, 146**  
Зенкова М.А. **204**  
Зиганшин Р.Х. **97**  
Злодеева П.Д. **83**  
Зорина И.И. **58**  
Зубричева В.А. **170**  
Зыкова Д.Д. **86, 180, 187**
- Иботов Ш.Х. **81**  
Иванова В.П. **88**  
Иванова Т.В. **54, 120**  
Икконен Е.Н. **28**  
Ильина Т.М. **61, 178**  
Илюха В.А. **24**  
Исламова Р.Т. **90**  
Исмагилова Э.Ф. **134**
- Кальченко Е.И. **91**  
Капустина И.С. **93**  
Карриева Р.Б. **147**  
Касьянов С.П. **159**  
Каширских Е.В. **200**  
Кербицкая М.Д. **95, 162, 205**  
Кириченко К.А. **64, 111**  
Кирцидели И.Ю. **21**  
Киселева Д.Г. **97**  
Киселева Е.В. **39**  
Кислова С.О. **99**  
Клименко М.А. **126**  
Коваленко И.С. **138**  
Кожевникова Е.Н. **39**  
Кожемякин Г.Л. **186**  
Конарев П.В. **129**  
Кондратьева Е.В. **41**  
Кондрашов О.В. **60**  
Константинова А.Н. **86, 180**  
Корсукова А.В. **64, 111**  
Космачевская О.В. **193**  
Котлова Е.Р. **21, 101, 115, 174**  
Краснобаев В.Д. **51**  
Кривошей А.В. **104**  
Крикунова Н.И. **78**  
Крупнова М.Ю. **108**  
Крылова Е.А. **90**  
Кувакин А.С. **202**  
Кузнецов В.В. **120**  
Кузнецов Д.М. **43, 56, 85, 106, 107**  
Кузнецова Д.А. **107**  
Кузнецова М.В. **108**  
Кузьмин П.И. **30**
- Кумахова Т.Х. **54**  
Курицын А.Е. **108**  
Кушназарова Р.А. **85**
- Лазутина В.Е. **110**  
Ланцова Н.В. **61, 178, 191**  
Лепарская Н.Л. **195**  
Лозовой А.П. **91**  
Лугинина А.П. **125**  
Любина А.П. **107**  
Любушкина И.В. **64, 111**
- Макаренко М.А. **113**  
Малинкин А.Д. **113**  
Малыхина А.И. **144**  
Манжиева Б.С. **115, 174**  
Манжуло И.В. **33**  
Маркин А.М. **97**  
Марков О.В. **162, 204**  
Маркова Ю.А. **142**  
Масленников С.И. **70**  
Маслов М.А. **75, 95, 118, 123, 161, 162, 203, 205**  
Медведева С.С. **39**  
Микряков Д.В. **167**  
Милагина С.В. **118**  
Миловская И.Г. **120**  
Минкевич М.М. **129**  
Михальчук А.Л. **76, 121, 189**  
Михеев А.А. **123**  
Мишин А.В. **125**  
Моллаева М.Р. **126**  
Молотковский Р.Ю. **129, 146, 186**  
Морозов А.В. **24, 130**  
Морозова И.В. **132**  
Морозова К.Н. **39**  
Морозова М.В. **39**  
Мурзина С.А. **28, 52, 108, 163**  
Мяснянко И.Н. **99**
- Насыбулина Э.И. **193**  
Науменко М.В. **134**  
Наумов Е.И. **137**  
Немова Н.Н. **108**  
Никольская Е.Д. **126**  
Нишанбаев С.З. **81**  
Новгородцева Т.П. **138**  
Носов Д.Л. **146**  
Нохзоров В.В. **140**  
Нурмахмадова П.А. **81**  
Нурминская Ю.В. **142**
- Огородникова А.В. **191**

- Озолина Н. В. 93  
Орлов А. М. 52  
Остроумова О. С. 74, 83, 144
- Павлов Р. В. 129, 146, 186  
Палязова Я. З. 147  
Парнова Р. Г. 150, 152  
Парфирова О. И. 191  
Пашковский П. П. 120  
Перк А. А. 44  
Петерс Г. С. 129  
Петров К. А. 56  
Петрова О. Е. 191  
Петрушин И. С. 142  
Пименов К. А. 154  
Пинигин К. В. 157  
Пиотровский М. С. 120  
Побежимова Т. П. 64, 111  
Пожванов Г. А. 101  
Поздеева Л. Е. 187  
Полещук Т. С. 159  
Полякова Е. А. 64  
Полякова М. С. 111  
Полянская И. В. 111  
Пономарев А. Г. 44  
Пономаренко А. И. 33  
Попков А. А. 91  
Попова Е. А. 39  
Последович Е. Д. 76  
Прилуцкая Д. Л. 126  
Прокопьева Е. И. 161  
Пузанский Р. К. 101  
Пучков П. А. 95, 118, 162, 205
- Рапопорт Е. М. 170  
Репкина Н. С. 28, 163  
Рихванов Е. Г. 111  
Родин М. А. 108  
Родина О. А. 101  
Романова И. М. 142, 165  
Романова Э. А. 43, 56, 106, 146  
Рудак А. А. 76  
Рудковская У. А. 64  
Руднева И. И. 167  
Рыжов И. М. 170
- Савельева И. О. 126  
Савостина Л. И. 134  
Семёнова Н. В. 172  
Сеник С. В. 21, 101, 115, 174  
Сенчихин И. Н. 129  
Сенько Д. А. 80
- Серебряков Е. Б. 21  
Сидлецкая К. А. 36, 41  
Сикорская Т. В. 40, 176  
Силкина Н. И. 167  
Синяшин О. Г. 56, 85  
Смирнова Е. О. 178, 191  
Сокол М. Б. 126  
Соколов В. С. 86, 180, 187  
Соколова М. С. 170  
Солдатов А. А. 182  
Софронова В. Е. 140  
Спиридонова Е. В. 93, 172  
Степанов А. В. 64  
Султанов Р. М. 159, 184  
Сульдина Л. А. 39  
Сумарокова М. В. 30, 146, 186  
Суслов Д. В. 101  
Сущик Н. Н. 49  
Счастная Н. И. 76
- Татаринова Т. Д. 44  
Ташкин В. Ю. 187  
Тевяшова А. Н. 144  
Терпинская Т. И. 189  
Титов А. Ф. 44  
Тихонов А. Н. 120  
Топоркова Я. Ю. 61, 178, 191  
Топунов А. Ф. 193  
Трофимова М. С. 120  
Трубицин Б. В. 120  
Тузиков А. Б. 170  
Тюрина И. В. 72
- Уродкова Е. К. 129
- Федоров О. В. 186  
Филатов Н. А. 137  
Фролова Д. А. 101, 115, 174
- Хадур Н. 19  
Хайтович Ф. Е. 80  
Хакурова А. А. 101, 115  
Хвесько К. В. 193  
Хижкин Е. А. 24  
Хованцева У. С. 97  
Ходосова К. К. 36  
Хорошилова-Маслова И. П. 195
- Цаплина О. А. 83
- Чадова К. А. 197  
Чередниченко В. Р. 97

- Чернобровкина Н. П. *132*  
Чижова А. А. **200**  
Чиркина М. В. *126*
- Шеленга Т. В. *90*  
Шендриков В. П. **202**  
Шерстяных Г. Д. *19*  
Шкирдова А. О. *99, 202*  
Шлома В. В. *39*  
Шмендель Е. В. *75, 95, 123, 162, 204, 205*  
Шульгина Е. В. *26*  
Шушарин В. С. *200*
- Щекотихин А. Е. *144*  
Юлдашева Н. К. *81*
- Яббаров Н. Г. *126*  
Яковлев О. А. *95, 162, 205*
- Atar N. *206*  
Oktan E. **206**  
Özkan Öz. *206*



© Фото Ксения Георгиевская

## ЛИПИДЫ 2025, ПЕТРОЗАВОДСК