

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

УДК 577.352.333 (048.8)

Обзор

ЛИПИДЫ В СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН (ОБЗОР)

В. И. Кузнецов — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры инфекционных болезней, доцент, доктор медицинских наук; **В. В. Моррисон** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры патологической физиологии, профессор, доктор медицинских наук; **О. Б. Лиско** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук; **Т. Д. Царева** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук; **Д. А. Сретенская** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук; **И. Б. Гаврилова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук; **О. А. Хлебожарова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры эпидемиологии.

LIPIDS IN THE STRUCTURE AND FUNCTIONS OF BIOLOGICAL MEMBRANES (REVIEW)

V. I. Kuznetsov — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, assistant professor, Doctor of Medical Science; **V. V. Morrison** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **O. B. Lisko** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, assistant, Candidate of Medical Science; **T. D. Tsareva** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, assistant, Candidate of Medical Science; **D. A. Sretenskaya** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, assistant, Candidate of Medical Science; **I. B. Gavrilova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Infectious Diseases, assistant, Candidate of Medical Science; **Hlebozharova O. A.** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Epidemiology, assistant.

Дата поступления — 01.02.2014 г.

Дата принятия в печать — 27.05.2014 г.

Кузнецов В. И., Моррисон В. В., Лиско О. Б., Царева Т. Д., Сретенская Д. А., Гаврилова И. Б., Хлебожарова О. А. Липиды в структуре и функционировании биологических мембран (Обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(2): 262–266.

Липиды являются одним из главных компонентов клеточных мембран. В зависимости от вида клеток содержание липидов составляет от 30 до 55%. Характерными представителями липидов клеточных мембран являются фосфолипиды, сфингомиелины, холестерин и др. Состав липидов по обе стороны мембраны различен, что определяет асимметричность в строении билипидного слоя. В основе многих форм патологии лежит изменение свойств клеточных мембран с модификацией их компонентов. Изучение структуры и функционирования клеточных биомембран представляется актуальным для многих исследователей. Состояние липидов мембран, их количество, качественный состав и модификация под влиянием различных факторов, их связь с углеводным и белковым компонентом имеют важнейшее значение для функций как самих мембран и клеток, так и всего организма в целом. В настоящей статье проведен анализ и структуризация роли липидов и их функции в биологических мембранах.

Ключевые слова: липиды, биологические мембраны, перекисное окисление липидов, метаболизм клетки.

Kuznetsov V. I., Morrison V. V., Lisko O. B., Tsareva T. D., Sretenskaya D. A., Gavrilova I. B., Hlebozharova O. A. Lipids in the structure and functions of biological membranes (Review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(2): 262–266.

Lipids are one of the main components of cellular membranes. Lipids make up 30–55% of the cell content depending on the types of cells. Phospholipids, sphingomyelins, cholesterol, etc. are characteristic to cellular membranes. The composition of lipids of the both sides of the membranes differs. This fact determines asymmetry of the structure of bilipid layer. The reason for many pathologies is the changes in the properties of cellular membranes with the modification of their components. The study of structure and functioning of cellular biomembranes is essential for many researchers. The condition of membranes, their quality, their quantitative composition and modification under the influence of different factors as well as their interaction with carbohydrate and protein component are of great importance for the functioning of both membranes, cells and the body in general. Analysis and structuring of lipids and their functions in biological membranes are studied.

Key words: lipids, biological membranes, lipid peroxidation, cellular metabolism.

В биологических мембранах наличествует многообразие классов химических соединений. Однако

практически все мембраны более чем на 95% состоят из белков и липидов, последние представлены почти всеми группами данных соединений, и их содержание, в зависимости от вида клеток, составляет в среднем 30–55%.

Ответственный автор — Лиско Ольга Борисовна
Адрес: 410000, г. Саратов, ул. Чернышевского, 141.
Тел: +79272789607
E-mail: olga-lisko@yandex.ru

В состав мембран клеток животного происхождения входят в основном фосфолипиды, гликолипиды и нейтральные липиды. Липиды внутренних клеточных мембран (эндоплазматического ретикулома, митохондрий и др.) практически полностью представлены фосфолипидами. Плазматические мембраны, кроме фосфолипидов, содержат также, но значительно в меньшем количестве, гликолипиды и нейтральные липиды, включающие холестерин и глицериды [1].

Мембраны разного происхождения значительно различаются по своему фосфолипидному составу. Для многих мембран общим является наличие фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, третьим основным фосфолипидом может быть фосфатидилсерин (для мембран синапсом мозга крыс, саркоплазматического ретикулома мышц кролика и наружных сегментов палочек сетчатки глаза быка), сфингомиелин (для мембран сарколеммы скелетных мышц кролика, эритроцитов человека и некоторых животных), фосфатидил-глицерин (кардиолипин) и фосфатидилинозит (для наружных и внутренних мембран митохондрий) [2].

На поверхности мембран располагаются преимущественно такие липиды, как фосфатидилхолин и сфингомиелин, а на внутренней стороне более всего представлены фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин [3–6]. Синтезируемые в эндоплазматическом ретикуломе клетки липиды наиболее активно переносятся липидпереносщими белками к внутренней (цитозольной) стороне мембраны, при этом интенсивнее всего обмениваются фосфатидилэтаноламины [7, 8].

Строение наиболее часто встречающихся липидов мембран однотипно. Их головка, обладающая полярными свойствами, представлена пептидным остатком, содержащим, как правило, компонент фосфатидной кислоты. Неполярной частью липида является двухцепочечный жирнокислотный хвост [8, 9]. Разные липиды обладают различным жирнокислотным составом. Так, для фосфатидилхолинов типичными являются пальмитиновая ($C_{16:0}$), олеиновая ($C_{18:1}$) и линолевая ($C_{18:2}$) кислоты, а для фосфатидилэтаноламина еще добавляется арахидоновая ($C_{20:4}$). Сфингомиелин обычно содержит жирные кислоты более ненасыщенные, чем содержит их фосфатидилсерин [10, 11]. Вместе с тем показано, что изменение состава диеты, особенно ее жирового компонента, смена условий среды обитания могут быстро и довольно существенно изменить жирнокислотный состав липидов мембран [12, 13].

Имея в своей структуре гидрофильные и гидрофобные участки и являясь в связи с этим амфипатическими, молекулы липидов образуют в мембранах своеобразную пространственную ориентацию. При этом гидрофобные участки молекул направлены во внутреннюю неполярную область бимолекулярного липидного слоя, а полярные участки располагаются с наружной стороны липидного бислоя [2, 3]. В соответствии с жидкостно-мозаичной моделью, которая лежит в основе современных представлений о структуре биологических мембран, бимолекулярный фосфолипидный слой, представляющий собой две гидрофильные поверхности, разъемные внутри гидрофобной зоной, образует жидкокристаллическую матрицу, в которую полностью или частично погружены глобулы мембранных белков. Фосфолипидный бислой, являясь главным структурным компонентом мембран, определяет их общую морфологию и основные свойства, обуславливает различную степень

проницаемости для соединений, растворимых в воде [14, 15].

В основе многих форм патологии лежит изменение свойств клеточных мембран. Нарушение структуры и функции биомембраны может быть как причиной, так и следствием различных патологических процессов и заболеваний. Благодаря наличию в структуре мембран множества разнородных химических составляющих она может служить мишенью действия бактериальных токсинов, многих ядов, лекарственных препаратов.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что состояние липидов мембран, их количество, качественный состав и модификация под влиянием различных факторов имеют важнейшее значение для функций как самих мембран и клеток, так и всего организма в целом [9, 16].

Известно, что уменьшение парциальной доли арахидоновой кислоты в фосфолипидах мембран вызывает отставание роста животных, а снижение ее синтеза в связи с алиментарным дефицитом предшественников (линолевой кислоты) либо по причине генетически обусловленной или приобретенной ферментативной недостаточности превращения линолевой кислоты в арахидоновую приводит к нарушению биохимических свойств мембран, сдерживает процесс их построения [17, 11]. Дефицит линолевой кислоты, снижающий в мембранах долю арахидоновой и увеличивающий долю эйкозотриеновой кислот, определенная метаболическая ситуация в организме (эндогенная триглицерид- и холестеринемия) нарушают активность мембранно-связанных ферментов, в том числе участвующих в активном транспорте ионов, повышают проницаемость мембран [11, 18, 13, 19].

Активность мембранных ферментов связана с фосфолипидами мембран, с их количеством, классом, динамическим свойством образуемого ими липидного матрикса, что обеспечивает ферментами сольбилизацию, необходимую конформацию, облегчающее их взаимодействие с гидрофобным субстратом [20–22]. Количественное уменьшение фосфолипидов мембран увеличивает вязкость последних, изменяет структуру ферментов (в том числе и Са-АТФ-аз) и снижает их каталитическую активность [11, 13].

Взаимодействие мембранных ферментов и фосфолипидов происходит не только в рамках мембранной локализации, они могут быть ассоциированы с плазматическими фосфолипидами и липопротеидами, а также могут использоваться для формирования фосфолипидного слоя липопротеидов с интенсивным биохимическим взаимодействием между отдельными представителями фосфолипидов, при этом выдвигается предположение о замедлении синтеза последних при нарушении белкового обмена [9, 23].

Одной из функций плазматической мембраны является протонный насос, который обеспечивает нормальный метаболизм клетки и регулирует внутриклеточный pH, при участии АТФ-азных систем, создающих электрохимический градиент. Деятельность протонного насоса регулируется мембранными липидами, организующими траскрипционные и постпереводные уровни проницаемости мембран с модификацией липидов окружающей среды и влияющими на состояние H^+ -АТФ-аз [7, 13].

Активация Raf-1 киназы в плазматической мембране напрямую связана с фосфатидилсеринем, количество которого имеет прямую зависимость от ци-

стеинсодержащих белков. Активация транслоказы, специфичной к аминокислотам и участвующей в работе АТФ-зависимого насоса, приводит к перемещению фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина в липидном бислое, при этом с положением фосфатидилсерина связано распознавание клеток, слияние клеток, процессы коагуляции, апоптоза [24, 14].

Изучение состояния фосфолипидов кардиомиоцитов в условиях экспериментального геморрагического шока указывает на специфичность повреждения липидного бислоя мембран в зависимости от стадии шока. При этом особое значение отводится нарушению обмена мембранных фосфотидилэтаноламина и фосфотидилсерина с разрегулированием кальцийтранспортирующих систем клеток, их перегрузкой Ca^{2+} , приводящим к падению уровня мембранного сфингомиелина и усилению апоптоза кардиомиоцитов [23].

Показано, что при полной делипидизации мембран активность Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , АТФ-аз падает до нуля, но восстанавливается после добавления в мембраны фосфолипидов и жирных кислот. Следует отметить активное влияние холестерина на вязкость мембран. Уменьшение его содержания в мембранах повышает их проницаемость для воды и ионов, увеличивает подвижность жирных кислот фосфолипидов и делает их более доступными для фосфолипаз [20, 25, 26]. Повышенное содержание холестерина в мембранах, как при экспериментальных исследованиях, так и обусловленные гиперхолестеринемией, вытесняя воду из приполярной зоны бислоя, увеличивает жесткость мембран. Изменение в эксперименте взаимодействия холестерина с фосфатидилэтаноламином смешанных монослоев в воздушно-водной среде сопровождается различными биофизическими эффектами: изменением симметричности расположения липида, поверхностного напряжения, энергии взаимодействия [27]. Увеличение или снижение содержания холестерина в плазматической мембране приводит к изменению соотношения в содержании щелочной фосфатазы и фосфатидилхолина, что меняет архитектонику мембраны [26].

Наиболее четко вязкотропная регуляция установлена для транспортных АТФ-аз, подвижность всей белковой глобулы у которых может быть существенным моментом их функционирования, связанного с микровязкостью липидного матрикса. Преобразование фосфолипидов в диацилглицериды происходит под действием фосфатаз. В этом процессе определенная роль отводится липопротеидам очень низкой плотности и аполипопротеину В-100. Их взаимодействие сказывается на цитозольных слоях плазматической мембраны, что может снижать или усиливать поражение клеток [28].

Функция ферментов может определяться также тонким слоем окружающего их пограничного (анулярного) липида, который придает ферментам «консервативность» по отношению к изменениям общей липидной фазы и осуществляет локальную липидную регуляцию, связанную не столько с изменением динамики жирнокислотных цепей и общим состоянием липидов мембран, сколько с геометрией молекул слоя пограничного липида. Именно термодинамическое равновесие в системе «пограничный слой липидов — общий липидный бислой» может контролировать работу многоферментных мембранных систем, определяя диспергированно-агрегированное состояние их белков [29, 30].

При альтерации мембраны в ней возникают тонкие изменения в виде модификации мембранных липидов, белков, перестроек сложных гликопротеидных комплексов. Активируются процессы, приводящие к образованию активных форм кислорода, которые инициируют образование свободных радикалов, свободнорадикальное окисление. Запускаются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биомембранах. Таким образом, интенсификация процессов ПОЛ является одним из мощных модифицирующих мембранные липиды факторов, приводящих к выраженным изменениям физико-химических свойств мембран и повреждению клеток [31, 32, 9]. Этот процесс, непосредственным субстратом которого являются ненасыщенные жирные кислоты в цис-конфигурации, тесно связан с обновлением и обменом липидов мембран, их функциями, метаболизмом клеток, с синтезом различных классов высокоактивных биологических соединений [33, 34].

В условиях усиления липопероксидации происходит увеличение содержания сфингомиелина в мембранах с уменьшением глутатиона и нарушением уровня Ca^{2+} в клетке [23]. При этом не исключена связь мембранного сфингомиелина с плазматическим, который имеет свойство конкурентно связываться либо с фосфолипазой A_2 , угнетая ее активность, либо с холестерином, освобождая фермент-фосфолипазу A_2 .

Процессы перекисного окисления липидов сопровождаются нарушением взаимоотношения между миелопероксидазой и полярными головками фосфоглицеридов биомембран, в связи с чем обнаружена способность фосфатидилхолина липосом превращать $HOCl/ClO^-$ в менее токсичный и не инициирующий реакции липопероксидации HO_2Cl/ClO_2^- ; в то же время $HOCl/ClO^-$ при участии миелопероксидазы осуществляет взаимодействие липопротеидов низкой плотности с фосфатидилхолином, активируя атеросклеротический эффект клеток [35, 36].

Изменение соотношения в биомембранах содержания фосфатидилхолина к фосфатидилэтаноламину, при участии S-аденозилметионина, влияет на активность кистозного фиброза [37]. Вместе с тем исходное содержание фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина является активатором фосфатидилсерин-синтазы 1 и 2, благодаря чему происходит увеличение содержания фосфатидилсерина в плазматической мембране [38]. Накопление в наружном слое эритроцитарной мембраны и в тромбоците фосфатидилсерина может приводить к развитию гиперкоагуляционного синдрома, так как происходит изменение в цепочке: протромбин, антиплазмин, антитромбин [39]. Интенсивное окисление фосфатидилсерина в митохондриях и в целых фагоцитирующих клетках при активации клеточных ферментных систем с накоплением лизофосфолипидов приводит к запуску клеточного апоптоза и первичного некроза [40, 41], при этом фосфатидилсерин изменяет асимметрию мембраны за счет перемещения к поверхностному слою [4].

При экспериментальном некрозе поджелудочной железы отмечено увеличение содержания фосфатидилсерина в плазматической мембране, связанное с активацией фермента кадиаза-3. Применение ингибиторов кадиаза-3 приостанавливало некроз клеток [42].

Мощный биологический активатор — лизофосфатидная кислота, предшественниками которой являются фосфатидная кислота и лизофосфатидилхолин

плазматической мембраны, при участии фосфолипиды A_2 влияет на рост клеток, злокачественное перерождение клеток, перемещение холестерина и липопротеидов в атеросклеротических участках [43, 44].

Развитие биологической клетки и ее апоптоз не происходят без участия мембранных сфинголипидов, которые через церамид, сфингозин, сфингозин-1-фосфат, сфинганин параллельно создают условия для активации коагуляционного потенциала крови при иммунном ответе и других физиологических процессах [6, 45].

Важными структурными компонентами биомембран являются кардиолипиды, фосфатидилинозит и его изомеры, в основном входящие в структуру митохондрий. Они участвуют в трансдукции сигнала, осуществляют перемоделирование за счет привлечения клеточных белков к плазматической мембране, создают условия для прохождения Ca^{++} в клетку, активируют липопероксидацию, создают «апоптозный» ответ совместно с прочими фосфолипидами [46, 47].

Изложенные данные убедительно свидетельствуют о том, что состояние липидных компонентов биомембран тесно взаимосвязано с клеточным метаболизмом, ассоциировано с состоянием плазменных липидов, белков, углеводов, опосредуется развитием типовых процессов дезинтеграции клеточных структур при различных патологических состояниях, формируя тяжесть течения и продолжительность болезни.

References (Литература)

- Lehninger A. Basics of biochemistry. M.: Mir, 1985. Vol. 3. 1056 p. Russian (Ленинджер А. Основы биохимии. М.: Мир, 1985. Т. 3. 1056 с.)
- Bergelson LD. Membranes, molecules, cells. Moscow, 1982. 184 p. Russian (Бергельсон Л. Д. Мембраны, молекулы, клетки. М., 1982. 184 с.)
- Alteration of surface properties of dipalmitoyl phosphatidylcholine by benzo [a] pyrene: a model of pulmonary effects of diesel exhaust inhalation. *J Biomed Nanotechnol* 2012 Oct; 8 (5): 818–25.
- Sensing phosphatidylserine in cellular membranes. *Sensors (Basel)* 2011; 11 (2): 1744–55. Epub 2011 Jan 28.
- Grirstein S. Imaging signal transduction during phagocytosis: phospholipids, surface charge and electrostatic interactions. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010 Nov; 299 (5): 876–81. Epub 2010 Aug 25.
- Solid character of membrane ceramides: a surface rheology study of their mixtures with sphingomyelin. *Biophys J* 2011 Dec 7; 101 (11): 2721–30.
- Thin phosphatidylcholine films as background surfaces with further possibilities of functionalization for biomedical applications. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2012 Jun 28; 101: 189–195. [Epub ahead of print].
- Fuertes G, Giménez D, Esteban-Martin S, et al. Role of membrane lipids for the activity of pore forming peptides and proteins. *Adv Exp Med Biol* 2010; 677: 31–55.
- Bochkov VN, Oskolkova OV, Birukov KG, et al. Generation and biological activities of oxidized phospholipids. *Antioxid Redox Signal* 2010 Apr 15; 12 (8): 1009–59.
- Nixon GF. Sphingolipids in inflammation: pathological implications and potential therapeutic targets. *Br J Pharmacol* 2009 Oct; 158 (4): 982–93. Epub 2009 Jun 25.
- Gijón MA, Riekhof WR, Zarini S, et al. Lysophospholipid acyltransferases and arachidonate recycling in human neutrophils. *J Biol Chem* 2008 Oct 31; 283 (44): 30235–45. Epub 2008 Sep 3.
- Strandvik B. Fatty acid metabolism in cystic fibrosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010 Sep; 83 (3): 121–9. Epub 2010 Jul 31.
- Price ER, Guglielmo CG. The effect of muscle phospholipid fatty acid composition on exercise performance: a direct test in the migratory white-throated sparrow (*Zonotrichia albicollis*). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009 Sep; 297 (3): R775–82. Epub 2009 Jul 8.
- Calcium-calmodulin kinase I cooperatively regulates nucleocytoplasmic shuttling of CCT α by accessing a nuclear export signal. *Mol Biol Cell*. 2012 Jul; 23 (14): 2755–69. Epub 2012 May 23.
- Santos HA, Garsia-Morales V, Pereira CM. Electrochemical properties of phospholipid monolayers at liquid-liquid interfaces. *Chemphyschem* 2010 Jan 18; 11 (1): 28–41.
- Lombard J, López-García P, Moreira D. The early evolution of lipid membranes and the three domains of life. *Nat Rev Microbiol* 2012 Jun 11; 10 (7): 507–15. doi: 10.1038/nrmicro2815.
- Igal RA. Stearoyl-CoA desaturase-1: a novel key player in the mechanism of cell proliferation, programmed cell death and transformation to cancer. *Carcinogenesis* 2010 Sep; 31 (9): 1509–15. Epub 2010 Jul 1.
- Lye HS, Rusul G, Liong MT. Removal of cholesterol by lactobacilli via incorporation and conversion to coprostanol. *J Dairy Sci* 2010 Apr; 93 (4): 1383–92.
- Mazari A, Ivamoto S, Yamauchi R. Effects of linoleic acid position in phosphatidylcholines and cholesterol addition on their rates of peroxidation in unilamellar liposomes. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74 (5): 1013–7. Epub 2010 May 7.
- Severin ES. Biological chemistry. M.: Medicine, 2000. 729 p. Russian (Северин Е. С. Биологическая химия. М.: Медицина, 2000. 729 с.)
- Seeds MC, Peachman KK, Bowton DL, et al. Regulation of arachidonate remodeling enzymes impacts eosinophil survival during allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009 Sep; 41 (3): 358–66. Epub 2009 Jan 16.
- Hebling CM, Morgan CR, Stafford DW, et al. Conformational analysis of membrane proteins in phospholipid bilayer nanodiscs by hydrogen exchange mass spectrometry. *Anal Chem*. 2010 Jul 1; 82 (13): 5415–9.
- Changes in phospholipid composition of cardiomyocyte plasma membranes during hemorrhagic shock. *Bull Exp Biol Med* 2011 Jul; 151 (3): 284–7. Russian (Лескова Г. Ф., Крижановский Г. Н. Изменения состава фосфолипидов плазматических мембран кардиомиоцитов при геморрагическом шоке. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2011 июль; 151 (3): 284–7).
- Fabisiak JP, Tyurina YY, Tyurin VA, Kagan VE. Quantification of selective phosphatidylserine oxidation during apoptosis. *Methods Mol Biol* 2005; 291: 449–456.
- Serebrov VY, Balashov PP, Sharypova NG. Lipids peroxidation and spectrum of lipids of plasmatic membranes of lymphocytes during withdrawal syndrome in patients with opium addiction. *Siberian journal of psychiatry and narcology: research and practical edition* 2004; (2): 43–45. Russian (Серебров В. Ю. Балашов П. П., Шарыпова Н. Г. Перекисное окисление и спектр липидов плазматических мембран лимфоцитов при абстинентном синдроме у больных опийной наркоманией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии: научно-практическое издание* 2004; (2): 43–45).
- Bolean M, Simão AM, Favoring BZ, et al. The effect of cholesterol on the reconstitution of alkaline phosphatase into liposomes. *Biophys Chem* 2010 Nov; 152 (1-3): 74–9. Epub 2010 Aug 14.
- Savva M, Acheampong S. The interaction energies of cholesterol and 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine in spread mixed monolayers at the air-water interface. *J Phys Chem B* 2009 Jul 23; 113 (29): 9811–20.
- Bou Khalil M, Sundaram M, Zhang HY, et al. The level and compartmentalization of phosphatidate phosphatase-1 (lipin-1) control the assembly and secretion of hepatic VLDL. *J Lipid Res* 2009 Jan; 50 (1): 47–58. Epub 2008 Sep 3.
- Phospholipases: an overview. *Methods Mol Biol* 2012; 861: 63–85.
- Human group X secreted phospholipase A2 induces dendritic cell maturation through lipoprotein-dependent and -independent mechanisms. *Atherosclerosis* 2012 Jun; 222 (2): 367–74. Epub 2012 Mar 22.
- Kuznetsov VI, Yushchuk ND, Morrison VV. The intensity of free radical oxidation and structural lipids of membrane in patients hemorrhagic fever with renal syndrome. *Epidemiology and Infectious diseases* 2003; (4): 30–33. Russian (Кузнецов В. И., Ющук Н. Д., Моррисон В. В. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления и структурные липиды мембран у больных геморрагической лихорадкой с

- почечным синдромом. Эпидемиология и инфекционные болезни 2003; (4): 30–33).
32. Kuznetsov VI, Yushchuk ND, Morrison VV, Lisko OB. The state of structural lipids and free radical oxidation of erythrocyte membranes in patients with diphtheria oropharynx. *Infectious diseases* 2006; 4 (4): 12–16. Russian (Кузнецов В. И., Ющук Н. Д., Моррисон В. В., Лиско О. Б. Состояние структурных липидов и свободнорадикального окисления эритроцитарных мембран у больных дифтерией ротоглотки. *Инфекционные болезни* 2006; 4 (4): 12–16).
33. Cho EY, Yun CH, Chae HZ, Chae HJ, Ahn T. Anionic phospholipid-induced regulation of reactive oxygen species production by human cytochrome P4502E1. *FEBS Lett* 2008 May 28; 582 (12): 1771–6. Epub 2008 May 8.
34. El-Hafidi M, Meschini MC, Rizza T, et al. Cardiolipin content in mitochondria from cultured skin fibroblasts harboring mutations in the mitochondrial ATP6 gene. *J Bioenerg Biomembr* 2011 Dec; 43 (6): 683–90. Epub 2011 Oct 13.
35. Jerlich A, Pitt AR, Schaur RJ, Spickett CM. Pathways of phospholipid oxidation by HOCl in human LDL detected by LC-MS. *Free Rad Biol Med* 2000; 28 (5): 673–682.
36. Exher M, Alt E, Hermann M, et al. Hydroxyphenylacetaldehyde, the major product of tyrosine oxidation by the activated myeloperoxidase system can act as an antioxidant in LDL. *FEBS — Letters* 2001; 490 (1-2): 28–31.
37. Innis SM, Davidson AG, Chen A., et al. Increased plasma homocysteine and S-adenosylhomocysteine and decreased methionine is associated with altered phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 143 (3): 351–356.
38. Vance JE. Molecular and cell biology of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine metabolism. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2003; 75: 69–111.
39. Bonomini M, Dottori S, Amoroso L., et al. Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia. *J Thromb Haemost* 2004; 2 (8): 1275–1281.
40. Fadeel B. Plasma membrane alterations during apoptosis: role in corpse clearance. *Antioxi Redox Signal* 2004; 6 (2): 269–275.
41. Kagan VN, Boriscenko GG, Tyurina YY., et al. Oxidative lipidomics of apoptosis: redox catalytic interactions of cytochrome C with cardiolipin and phosphatidylserine. *Free Rad Biol Med* 2004; 37 (12): 1963–1985.
42. Chen PC, Wu JL, Her GM, Hong JR. Aquatic birnavirus induces necrotic cell death via the mitochondria-mediated caspase pathway. *Fish Shellfish Immunol* 2010 Feb; 28 (2): 344–53. Epub 2009 Nov 26.
43. The synaptic ribbon is a site of phosphatidic acid generation in ribbon synapses. *J Neurosci* 2011 Nov 2; 31 (44): 15996–6011.
44. Zhao K, Zhou H, Zhao X, et al. Phosphatidic acid mediates the targeting of tBid to induce lysosomal membrane permeabilization and apoptosis. *J Lipid Res* 2012 Oct; 53 (10): 2102–14. Epub 2012 Jul 3.
45. Nijnik A, Clare S, Hale C., et al. The role of sphingosine-1-phosphate transporter Spns² in immune system function. *J Immunol* 2012 Jul 1; 189 (1): 102–11. Epub 2012 Jun 4.
46. Kim J, Rodriguez ME, Oleinick NL, Anderson VE. Photo-oxidation of cardiolipin and cytochrome c with bilayer-embedded Pc 4. *Free Radic Biol Med* 2010 Sep 1; 49 (5): 718–25. Epub 2010 May 25.
47. Ganzalvez F, Schug ZT, Houtkooper RH, et al. Cardiolipin provides an essential activating platform for caspase-8 on mitochondria. *J Cell Biol* 2008 Nov 17; 183 (4): 681–96. Epub 2008 Nov 10.