

Мухомедзянова С.В., Пивоваров Ю.И., Богданова О.В., Дмитриева Л.А., Шулунов А.А.

ЛИПИДЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

В данном обзоре представлены общие принципы строения и функций липидного компонента цитоплазматических мембран. Перечислены существующие теории, которые принято называть моделями биологических мембран. Рассмотрены свойства, присущие липидам и белкам, и влияющие на них факторы. Описываются с химической точки зрения состав и структура характеристических групп фосфолипидов, асимметричное расположение липидов в мембране эритроцитов, его поддержание и физиологическая значимость. В дополнение описывается возможность различных участков цепи вращаться вокруг атомов углерода в углеводородных цепях жирных кислот, как на оси, то есть цепи имеют все шансы пребывать в самых разных конфигурациях. Кроме того, рассмотрены наиболее значимые белки, обеспечивающие ионный гомеостаз эритроцита. Плазматическая мембрана обладает уникальной рецепторно-сигнальной функцией, регулирующей основные клеточные процессы, повреждение которой может привести к гибели клеток. Приведены данные о значении липидного слоя мембран эритроцитов в изучении молекулярных механизмов развития патологических состояний. Влияние на клетки тканей и органов различных повреждающих факторов вызывает запуск универсального ответа. Представлены основные типовые процессы, приводящие к структурно-функциональным изменениям плазматических мембран клеток.

Ключевые слова: эритроцит, мембрана, фосфолипиды, липидный бислой

BIOLOGICAL MEMBRANE LIPIDS IN NORM AND PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

Mukhomedyanova S.V., Pivovarov Yu.I., Bogdanova O.V., Dmitrieva L.A., Shulunov A.A.

Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology
(ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

This article discusses modern ideas about the structure of biological membranes, presents their basic physicochemical properties, and describes composition and structure of phospholipids from the chemical point of view. Plasmatic membrane has unique receptor-signaling functions regulating essential cellular processes, damage to which can lead to cell death. The article introduces such features of membrane lipids and proteins as fluidity or ability to lateral shift, their permeability and phase conditions; describes the effects of cholesterol on phase transitions, fluidity, elasticity, permeability and mechanical strength of the bilayer. The paper discusses transmembrane or lateral asymmetry of lipid membranes, how it is supported, and what functions it has. Different configurations of hydrocarbon chains of fatty acids and their value are considered. Because the development of various pathological processes and conditions accompanied by molecular biological changes of cell membranes, it primarily concerns erythrocyte membrane, as they are composed of many easily-oxidized phospholipids and they come in contact with relatively high concentrations of oxygen, it is important to examine the role of erythrocyte lipid layer. The impact of various damaging factors on the tissues of cells and organs triggers the universal response as consequence of such molecular mechanisms as intensification of lipid peroxidation, activation of endogenous phospholipases and proteases, reduced activity of antioxidant defense system of the cell.

Key words: erythrocyte, membrane, phospholipids, lipid bilayer

В последние годы в связи с активным изучением молекулярных механизмов развития патологических состояний на уровне мембранных образований клеток и их структур возрос интерес к особенностям биологического функционирования фосфолипидов (ФЛ). В биомембранах липидный компонент, организованный в функционально активную матрицу, интегрирует внешние влияния и участвует в запуске программ клеточного управления [24]. Плазматическая мембрана обладает уникальными рецепторными, сигнальными функциями регуляции важнейших клеточных процессов, поражение которых может привести к гибели клетки. От состояния липидной составляющей мембраны зависит активность связанных с ней ферментов, чувствительность клетки к гормональной и нервной регуляции [2, 4, 5]. Фосфолипиды поддерживают работу важнейших клеточных

механизмов, таких как ионный обмен, внутренняя респирация, биологическое окисление, влияют на фиксацию ферментов в митохондриях и окислительное фосфорилирование [22, 32].

Особый интерес к исследованиям мембраны эритроцитов связан прежде всего с тем, что эти клетки участвуют в процессах, связанных с поддержанием гомеостаза на уровне целого организма [11]. Вовлечение эритроцитов в патологический процесс отмечается не только при гематологических заболеваниях, но и при болезнях иного происхождения, при которых происходит изменения структуры и функции этих клеток [13, 39, 41].

Цитоплазматические мембраны всех клеток определяют пространственную идентичность и формируют границу между внутри- и внеклеточным пространством. Основными составляющими

клеточных мембран являются белковые и липидные компоненты [17, 38].

При изучении структурной организации мембран клеток было предложено несколько теорий, которые принято называть моделями биомембран. Известно, что впервые описывалась модель биомембран, полученная экспериментальными исследованиями плазмолеммы, где мембраны получили название теней эритроцитов. В 1920-х гг. И. Гортер и А. Грендел измерили площадь экстрагированных липидов из теней эритроцитов, и оказалось, что она примерно вдвое больше площади, которую образовывали липиды, находящиеся в эритроцитарной мембране, что послужило выводом о бислойной липидной организации биологических мембран. Позднее, в 1935 г. Р. Даниелли и Н. Давсон описали «бутербродную» модель, согласно которой средняя часть представлена биомолекулярным слоем липидов, а на обеих его поверхностях расположены белки [36]. Эта модель успешно существовала в течение 40 лет, однако в 1972 г. С. Синджер и Г. Николсон [36, 50] предложили жидкостно-мозаичную модель, где мембрана представляет собой текучий фосфолипидный бислой, в котором свободно диффундируют белки, напоминая тем самым мозаику. В последующем данная теория многократно подвергалась различным изменениям, в том числе стало известно, что не все мембранные белки свободно перемещаются в жидком липидном слое [49]. При всем этом жидкостно-мозаичная модель остаётся фундаментальным принципом строения биологических мембран [3, 6, 43].

Фосфолипиды, входящие в состав средней части биомембран, воздействуют на состояние и функциональные возможности эритроцита в целом [12, 14, 22].

Липиды и белки мембраны могут латерально перемещаться, то есть обладают таким свойством, как текучесть (жидкостность) [27]. Скорость, с которой перемещаются молекулы, связана с микровязкостью мембраны, зависящей от содержания насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в составе липидов. Если в составе липидов преобладают ненасыщенные жирные кислоты, то микровязкость будет меньше, и наоборот, больше, если содержание насыщенных жирных кислот высокое [19]. Алифатические остатки ненасыщенных жирных кислот имеют так называемые «изломы», препятствующие слишком плотной упаковке молекул в мембране, которые делают её тем самым более рыхлой, при этом мембрана становится более «текучей». Также на текучесть мембраны оказывают влияние размеры углеводородных «хвостов» липидов, при увеличении длины которых мембрана становится более «текучей» [44, 47].

Выделяют три класса липидов мембран эритроцитов: нейтральные липиды, гликолипиды и фосфолипиды. Нейтральные липиды составляют до 30 % массы всех липидов и представлены глицеридами, холестерином и его эфирами. Гликолипиды составляют около 10 % мембранных липидов и представлены гликофинголипидами (нейтральными и кислыми). Фосфолипиды – это наиболее широко представленный класс липидов в эритроцитарной мембране (около 60 %) [22, 27]. Они являются производными

либо сфингозалина, либо глицерина. Соответственно их делят на сфинголипиды и глицерофосфолипиды. Сфинголипиды в свою очередь имеют три подкласса: сфингомиелины, цереброзиды и ганглиозиды. Глицерофосфолипиды включают фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин; фосфатидилинозитол, фосфатидную кислоту и 35 видов жирных кислот [25, 29].

Для сфингомиелина характерно наличие в полярной «головке» фосфохолина или фосфоэтиламина. По своим свойствам он схож с фосфоглицеридами и имеет примерно такой же электрический заряд [6].

Что касается цереброзидов, характерным для них является отсутствие фосфора и электрического заряда, вследствие того, что их головки образованы электронейтральными молекулами, преимущественно остатками сахаров. По этой причине их ещё называют гликофинголипидами, относящимися к группе гликолипидов [6].

Ганглиозиды считаются наиболее сложными сфинголипидами, потому как имеют очень крупные полярные «головки», образованные несколькими остатками сахаров. Для них также свойственно наличие в крайнем положении одного или нескольких остатков N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислоты, которая при pH = 7,0 несёт отрицательный заряд.

Ганглиозиды – важнейшие составляющие поверхности клеточных мембран специфических рецепторных участков [3].

Липидные слои образованы амфифильными молекулами фосфолипидов и сфингомиелина в водной фазе. В связи с тем, что эти молекулы имеют две части, которые различны по своей растворимости в воде, их принято называть амфифильными. Полярная «головка» является гидрофильной вследствие высокого сродства к воде, а «хвост», образованный неполярными углеводородными цепями жирных кислот, – гидрофобный, так как обладает низким сродством к воде [7].

Мембранам присуща такая особенность, как поперечная (трансмембранная) асимметрия. Это означает, что у каждой мембраны, имеющей внутреннюю и внешнюю поверхности, существует различие по липидному и белковому спектрам. Из-за того, что липиды с более объёмными полярными «головками» стремятся попасть в наружный слой вследствие большей площади поверхности, возникает липидная асимметрия [31].

С химической точки зрения фосфолипиды состоят из четырёх частей – глицерина, двух жирных кислот с длинной углеводородной цепью, фосфорной кислоты и особой для каждого фосфолипида группы, которую называют характеристической.

Фосфолипиды различаются как составом жирных кислот, так и структурой характеристической группы. В фосфатидилэтаноламине такой группой является остаток этаноламина. В других фосфолипидах такой группой может быть остаток холина, серина и другие полярные молекулы [3, 6, 23, 27].

В состав липидного слоя мембран входят также холестерин и сфингомиелины [28]. Последние по химическому строению и физическим свойствам

близки к фосфолипидам [17]. Самыми распространёнными фосфоглицеридами являются фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол. Полярная «головка» фосфатидилсерина содержит остаток аминокислоты серина, а фосфатидилинозитола – остаток циклического спирта [22]. При значениях pH, близких к 7,0, спиртовые группы голов могут нести один или несколько электрических зарядов. Фосфатидилсерин активирует мембранные АТФазы, следовательно, участвует в поддержании градиента концентрации ионов по обе стороны мембраны эритроцитов и в регуляции энергообеспечения клетки. Второй важный класс мембранных липидов – сфинголипиды, которые тоже имеют полярную «головку» и два неполярных хвоста, только у них отсутствует глицерол [8]. Сфинголипиды построены из одного остатка жирной кислоты, одного остатка длинноцепочечного аминспирта – сфингозина (или его производного) – и одного остатка спирта полярной головы [29].

Распределение липидов в эритроцитарной мембране асимметрично: на её внешней стороне концентрируются сфингомиелин (26 % от всех липидов) и фосфатидилхолин (28 %), на внутренней – фосфатидилсерин (13 %) и фосфатидилэтаноламин (27 %).

Асимметричное расположение липидов в мембране поддерживается за счёт ряда ферментов [35]. К этим ферментам относится Mg-АТФ-зависимая аминокислототрансфераза (флиппаза или АТФ-аза II), которая отвечает за локализацию фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина во внутреннем монослое путём быстрого переноса этих фосфолипидов из наружного слоя против электрохимического градиента [19]. Активность флиппазы ингибируется высокой концентрацией ионов Ca^{2+} , ацетилфосфатом и другими псевдосубстратами АТФ-азы II-типа. Менее специфична Mg-АТФ-зависимая фосфолипид-трансфераза (флопаза), функция которой заключается в переносе фосфолипидов из внутреннего монослоя во внешний. Такое движение липидов протекает намного медленнее, чем осуществляемое флиппазой. Нарушение асимметрии фосфолипидов может произойти за счёт активации скрамблазы, не активной в физиологических условиях. Эта активация возможна при условии высокой концентрации ионов Ca^{2+} и таким образом приводит к перемещению фосфолипидов в обоих направлениях [29].

Процесс «флип-флопа» сфинголипидов и фосфоглицеридов в мембране протекает с затруднением в связи с невозможностью полярных головок проходить через гидрофобный слой. Поэтому липиды, находящиеся на внутренней стороне мембраны, имеют относительно высокую скорость трансмембранной миграции, по сравнению с липидами наружной стороны мембраны, мигрирующими медленнее или вообще не совершающими «флип-флоп»-перескоки [46].

По причине того, что молекулы фосфолипидов перемещаются с одной стороны мембраны на другую, происходит изменение свойств и функциональной активности эритроцитов. Известно, что если фосфатидилсерин появляется в наружном слое мембраны, это приводит к усилению способности эритроцитов

активировать функцию макрофагов [41, 42]. Наличие холестерина в мембране уменьшает подвижность жирных кислот, снижает латеральное смещение липидов и белков, изменяя тем самым функцию последних [40, 44, 45].

Физиологическая значимость асимметрии фосфолипидов в мембране эритроцитов многообразна. Во-первых, текучесть внутреннего монослоя несколько больше, чем внешнего, за счёт того, что хвосты жирных кислот, входящих в состав фосфатидилхолина и сфингомиелина, более насыщены. Это делает слой менее текучим, по сравнению с теми, которые находятся в составе фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина внутренней поверхности. Во-вторых, отрицательно заряженный фосфатидилсерин, взаимодействующий с регуляторными и структурными белками, при нарушении асимметрии приводит к экспонированию фосфатидилсерина на наружной поверхности, что является апоптотическим фактором [33, 36], а также к изменению соотношения зарядов на внутренней и внешней сторонах бислоя эритроцита. Асимметрия фосфолипидов вносит свой вклад в поддержание механических свойств мембраны.

Атомы углерода в углеводородных цепях жирных кислот объединены одинарными связями, вокруг которых, как на оси, различные участки цепи имеют возможность вращаться. Это вращение приводит к тому, что цепи имеют все шансы пребывать в самых разных конфигурациях. В итоге такого вращения жирнокислотные цепи приобретают как бы гибкость, но на самом деле они не изгибаются, а только могут поворачиваться вокруг связей между атомами, что, собственно, и приводит к изгибу молекулы в целом [38].

За счёт изгиба цепей молекула фосфолипида отчасти теряет свою цилиндрическую форму и делается более сферичной. Всецело вытянутая конфигурация соответствует абсолютно одному и тому же месторасположению всех углеродных атомов относительно друг друга. Эта конфигурация полностью именуется транс-конфигурацией [48].

Альтернатива транс-конфигурации – это так называемая гош-конфигурация. В мембранах жирнокислотные цепи стиснуты соседними молекулами, и свободная форма клубка для фосфолипидной молекулы не реализуется. Вследствие этого при двойной гош-конфигурации углеводородная цепь остаётся вытянутой вдоль оси [3].

Из белков, обеспечивающих ионный гомеостаз эритроцита, наиболее значимым является белок, образующий анионный канал [34, 48]. Сквозь этот канал в обе стороны (по градиенту концентрации) перемещаются анионы (Cl^- , HCO_3^- , OH^-) и глюкоза. За счёт анионных каналов возникает эффект Гиббса – Доннана: отрицательно заряженный гемоглобин вытесняет анионы из клетки, вследствие чего их концентрация в эритроцитах значительно ниже, чем в плазме, а pH содержимого эритроцита (7,22) меньше pH плазмы (7,40). Помимо этого, анионные каналы связывают плазменный пул бикарбонатных ионов HCO_3^- с внутриэритроцитарной карбоангидразой, создавая тем самым единую систему переноса CO_2 от тканей лёгким, где ведущей транспортной системой

являются ионы HCO_3^- [34]. Катионы (Na^+ , K^+) не протекают сквозь мембраны эритроцита по градиенту концентрации, так как мембрана эритроцита не имеет катионные каналы, т. е. не содержит специальных систем, предназначенных для пассивного транспорта катионов [27]. В то же время мембрана эритроцита имеет систему белков, выполняющих функцию катионных насосов, т. е. переносящих катионы против градиента концентрации [16, 37].

Изменения в мембране эритроцитов при различных патологических состояниях следует рассматривать с позиции биологической целесообразности эволюционно закреплённой универсальности реагирования клеточных мембран [21]. Существование типовой реакции подразумевает наименьший уровень варьирования биологического ответа на воздействие патогенных факторов [4, 10, 13, 20, 26, 30]. Считают, что непосредственное влияние на клетки тканей и органов различных повреждающих факторов вызывает запуск универсального ответа вследствие действия подобных молекулярных механизмов, к коим относятся, прежде всего, интенсификация ПОЛ, активация эндогенных фосфолипаз и протеаз, уменьшение активности системы антиоксидантной защиты клетки [1, 33].

Интенсификация ПОЛ клеточных мембран вызывает уплотнение либо распад липидного слоя, увеличение его вязкости, сокращение площади белок-липидных взаимодействий, изменение активности ферментных систем, мембранной проницаемости и поверхностного заряда, нарушение состояния рецепторных комплексов. За счёт ПОЛ липидно-белковые компоненты становятся доступными для фосфолипаз и протеаз [9, 15]. Патогенный фактор (например, недостаток O_2) способствует нарушению энергетического обмена и усиливает свободнорадикальные процессы в клетке. Это в свою очередь приводит к повреждению мембран и усугубляет дефицит энергии. Вследствие этого с одной стороны происходит уменьшение уровня макроэргов, накопление в клетках ионов Ca^{2+} , а с другой стороны, понижение уровня АТФ способствует выключению ионных насосов и поступлению ионов кальция из межклеточной среды, а также активации мембраносвязанных фосфолипаз, гидролизу части фосфолипидов, усилению проницаемости мембран [33, 34]. Однако независимо от причины усиления ПОЛ изменение скорости окисления имеет тесную взаимосвязь с уменьшением количества биоантиоксидантов и изменениями в составе фосфолипидов мембран [9, 15, 26, 30]. Это происходит за счёт как более активной дегградации окисленных липидов, так и ускорения реакций переноса липидов переносящими их белками. При всем этом роль фосфолипидов в процессах окисления имеет многофункциональный характер, поскольку они сами являются субстратами окисления, но в то же время могут тормозить окислительные процессы, выступая в качестве антиоксидантов и их синергистов [1, 16, 33].

Резюмируя вышеизложенное, можно полагать, что формирование различных патологических состояний сопрягается с молекулярными изменениями плазматических мембран клеток. Являясь конкретной мишенью патогенных факторов, мембраны

вовлекаются в патологический процесс, который активизирует универсальные механизмы повреждения клетки (недостаток энергопродукции, усиление процессов свободнорадикального окисления, активация фосфолипаз, протеаз, нарушение ионного гомеостаза и др.). В этом случае более уязвимыми считаются мембраны эритроцитов, поскольку в их составе большое количество легко окисляемых фосфолипидов. В то же время они контактируют с относительно большими концентрациями кислорода [4, 33].

Сложность выявления причинно-следственных связей между разными параметрами, характеризующими состояние мембран и метаболизм клеток, а также оценки удельного веса отдельных молекулярных механизмов в реализации мембранодеструктивных процессов обоснована тесной их связью. Впрочем, получение обобщающих положений о базовых механизмах и совокупных закономерностях реагирования всевозможных клеточных систем при патологии различного генеза не только обещает триумф для осознания общебиологических законов становления патологических процессов, но и разрешает по-новому оценивать методологию их корректировки [18]. Разработка патогенетически обоснованной стратегии восстановления полноценного функционирования клеток при патологии обосновывает получение новых знаний о главных универсальных механизмах повреждения клеточных мембран.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Аристархова С.А., Бурлакова Е.Б., Гвахария В.О. Регуляторная роль взаимосвязи изменений в концентрации антиоксидантов в составе липидов клеточных мембран // Доклады Академии наук СССР. – 1976. – Т. 228, № 1. – С. 215–218.
Aristarkhova SA, Burlakova EB, Gvakhariya VO. (1976). Regulatory role of changes in concentrations of antioxidants composing cellular membranes lipids [Regulatory role of changes in concentrations of antioxidants in the composition of lipids of cell membranes]. *Doklady Akademii nauk SSSR*, 228 (1), 215-218.
2. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б., Курильская Т.Е., Пивоваров Ю.И. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 3 (73). – С. 334–354
Borovskaya MK, Kuznetsova EH, Gorokhova VG, Koryakina LB, Kuril'skaya TE, Pivovarov YI. (2010). Structural-functional characteristics of the erythrocyte membrane and its changes at pathology of different genesis [Strukturno-funktsional'naya kharakteristika membrany eritrotsita i ee izmeneniya pri patologiyakh raznogo genesa]. *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchnogo centra*, (3), 334-354.
3. Владимиров Ю.А. Биомембраны. Строение, свойства, функции // Биологические мембраны. – 2002. – Т. 19, № 5. – С. 355.
Vladimirov YA. (2002). Biomembrane. Structure, properties, and functions [Biomembrany. Stroenie, svoystva, funktsii]. *Biologicheskie membrany*, 19 (5), 355.

4. Владимиров Ю.А. Роль нарушений свойств липидного слоя мембран в развитии патологических процессов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1989. – № 4. – С. 7–19.

Vladimirov YA. (1989). Disorders of lipid membrane layer properties: role in the development of pathological processes [Rol' narusheniy svoystv lipidnogo sloya membran v razvitii patologicheskikh protsessov] *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, (4), 7-19.

5. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции. – М.: Мир, 1997. – 624 с.

Gennis R. (1997). Biomembranes: molecular structure and function [*Biomembrany: molekulyarnaya struktura i funktsii*]. Moskva, 624 p.

6. Журавлева Т.Д., Долгов В.В., Суплотов С.Н., Киянюк Н.С. Особенности липидного состава мембран эритроцитов у здоровых людей разного возраста // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 5. – С. 50–52.

Zhuravleva TD, Dolgov VV, Suplotov SN, Kiyanyuk NS. (2003). Peculiarities of lipid composition of erythrocyte membranes in healthy people of various age [Osobennosti lipidnogo sostava membrane eritrotsitov u zdorovykh lyudey raznogo vozrasta]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, (5), 50–52.

7. Зленко Д.В., Красильников П.М. Молекулярное моделирование липидных бислоевых мембран // Компьютерные исследования и моделирование. – 2009. – Т. 1, № 4. – С. 423–436.

Zlenko DV, Krasilnikov PM. (2009). Molecular modeling of lipid bilayer membranes [Molekulyarnoe modelirovaniye lipidnykh bisloynnykh membran]. *Kompyuternyye issledovaniya i modelirovaniye*, 1 (4), 423-436.

8. Карпунин Д.В., Акимов С.А., Фролов В.А. Формирование пор в плоских липидных мембранах, содержащих лизолипиды и холестерин // Биологические мембраны. – 2005. – Т. 22, № 5. – С. 429–432.

Karpunin DV, Akimov SA, Frolov VA. (2005). Formation of pores in planar lipid membranes containing lisolipids and cholesterol [Formirovaniye por v ploskikh lipidnykh membranakh, sodержashchikh lizolipidy i kholesterin]. *Biologicheskie membrany*, 22 (5), 429-432.

9. Кожевников Ю.Н. О перекисном окислении липидов в норме и при патологии // Вопросы медицинской химии. – 1985. – № 5. – С. 2–7.

Kozhevnikov YN. (1985). Lipid peroxidation in norm and pathology [O perekisnom okislenii lipidov v norme i pri patologii]. *Voprosy meditsinskoj khimii*, (5), 2-7.

10. Крыжановский Г.Н., Гольдберг Е.Д. Дизрегуляторная патология системы крови. – М.: МИА, 2009. – С. 432.

Kryzhanovskiy GN, Goldberg ED. (2009). Dysregulatory blood system [*Dizregulyatsionnaya patologiya sistemy krovi*]. Moskva, 432 p.

11. Морозова В.Т., Луговская С.А., Почтарь М.Е. Эритроциты: структура, функции, клинико-диагностическое значение // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 10. – С. 21–35.

Morozova TV, Lugovskaya SA, Pochtar ME. (2007). Red blood cells: structure, function, clinical and diagnostic value [Eritrotsity: struktura, funktsii, kliniko-di-

agnosticheskoe znachenie]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, (10), 21-35.

12. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. – Томск, 2004. – 202 с.

Novitsky VV, Ryazantseva NV, Stepovaya EA. (2004) Physiology and pathophysiology of erythrocyte [*Fiziologiya i patofiziologiya eritrotsita*]. Tomsk, 202 p.

13. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – № 2. – С. 62–69.

Novitsky VV, Ryazantseva NV, Stepovaya EA. (2006). Molecular disorders of erythrocyte membrane in the pathology of different genesis are the typical reaction of the body: outlines of the issue [Molekulyarnyye narusheniya membrany eritrotsitov pri patologii raznogo geneza yavlyayutsya tipovoy reaksiei organizma: kontury problemy]. *Byulleten' Sibirskoy meditsiny*, (2), 62-69.

14. Ноздрачев А.Д. Начало физиологии. – СПб.: Лань, 2001. – 1088 с.

Nozdrachev AD. (2001). The beginning of physiology [*Nachalo fiziologii*]. Sankt-Peterburg, 1088 p.

15. Овсепян Л.П., Зангинян А.В., Казарян Г.С. Исследование липидного спектра мембран эритроцитов и процесса перекисного окисления фосфолипидов при эхинококкозе печени // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 4. – С. 21–23.

Ovsepyan LP, Zanginyan AV, Kazaryan GS. (2012). Study of lipid spectrum of erythrocyte membranes and process for phospholipid peroxidation in hydatid disease of liver [Issledovaniye lipidnogo spektra membran eritrotsitov i protsessa perekisnogo okisleniya fosfolipidov pri ekhinokokkoze pecheni]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*, (4), 21-23.

16. Пивоваров Ю.И., Кузнецова Э.Э., Корякина Л.Б., Горохова В.Г., Курильская Т.Е. Реакция мембраны эритроцитов у больных стенокардией напряжения и гипертонической болезнью при кратковременной ишемии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. – № 2 (54). – С. 39–45.

Pivovarov YI, Kuznetsova EE, Koryakina LB, Gorokhova VG, Kuril'skaya TE. (2013). The reaction of erythrocyte membrane in patients with exertional angina and hypertension in conditions of brief ischemia [Reaktsiya membrany eritrotsitov u bol'nykh stenokardiey napryazheniya i gipertonicheskoy boleznyu pri kratkovremennoy ishemii]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*, (2), 39-45.

17. Пивоваров Ю.И., Кузнецова Э.Э., Корякина Л.Б., Горохова В.Г., Курильская Т.Е. Роль эндогенных факторов в характере ответной реакции мембраны эритроцитов в условиях ишемической нагрузки у больных сердечно-сосудистой патологией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 1. – С. 30–35.

Pivovarov YI, Kuznetsova EE, Koryakina LB, Gorokhova VG, Kuril'skaya TE. (2015). The role of endogenous factors in the nature of the response of red blood cell membranes in ischemic conditions in patients with cardiovascular disease [Rol' endogennykh faktorov v kharaktere otvetnoy reaktsii membrany eritrotsitov v usloviyakh

ishemicheskoy nagruzki u bol'nykh serdechno-sosud-istoy patologiyey]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 159 (1), 30-35.

18. Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С., Бабушкина И.В., Корякина Л.Б., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г. Характер нарушений состояния мембраны эритроцитов в зависимости от различных эндогенных факторов у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2014. – № 1. – С. 23–30.

Pivovarov YI, Kurilskaya TE, Sergeeva AS, Babushkina IV, Koryakina LB, Kuznetsova EE, Gorokhova VG. (2014). The nature of disordered state of red blood cell membranes depending on a variety of endogenous factors in patients with coronary heart disease and essential hypertension [Kharakter narusheniy sostoyaniya membrany eritrotsitov v zavisimosti ot razlichnykh endogennykh faktorov u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa i gipertonicheskoy boleznyu]. *Tromboz, gemostaz i reologiya*, (1), 23-30.

19. Рабинович А.Л., Корнилов В.В., Балабаев Н.К. Свойства бислоев ненасыщенных фосфолипидов: влияние холестерина // *Биологические мембраны*. – 2007. – Т. 24, № 6. – С. 490–505.

Rabinovich AL, Kornilov VV, Balabaev NK. (2007). Properties of unsaturated phospholipid bilayers: the influence of cholesterol [Svoystva bisloev nenasyshchenykh fosfolipidov: vliyanie kholesterina]. *Biologicheskie membrany*, 24 (6), 490-505.

20. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии // *Успехи физиологических наук*. – 2004. – Т. 35, № 1. – С. 53–65.

Ryazantseva NV, Novitskiy VV (2004). Typical disorders of the molecular organization of the erythrocyte membrane in somatic and psychic pathology [Tipovye narusheniya molekulyarnoy organizatsii membrany eritrotsita pri somaticheskoy i psikhicheskoy patologii]. *Uspexi fiziologicheskikh nauk*. 35 (1), 53-65.

21. Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Ткаченко С.Б. Эритроцит при патологии: размышления у электронного микроскопа // *Архив патологии*. – 2004. – № 3. – С. 53–61.

Ryazantseva NV, Stepovaya EA, Tkachenko SB. (2004). Erythrocyte pathology: reflections at the electron microscope [Eritrotsit pri patologii: razmyshleniya u elektron-nogo mikroskopa]. *Arkhiv patologii*, (3), 53-61.

22. Степанов Е.А., Краснополянский Ю.М., Швец В.И. Физиологически активные липиды. – М.: Наука, 1991. – 136 с.

Stepanov EA, Krasnopolskiy YM, Shvets VI. (1991). Physiologically active lipids [*Fiziologicheski aktivnye lipidy*]. Moskva, 136 p.

23. Сюсин И.В., Девяткин А.А., Ревин В.В. Влияние липидов и их метаболитов на регуляцию выброса ядра из эритроцитов голубя // *Журнал мембранной и клеточной биологии*. – 2013. – Т. 30, № 1. – С. 1–52.

Syusin IV, Devyatkin AA, Revin VV. (2013). The impact of lipids and their metabolites on the regulation of the emission of the pigeon erythrocytes nucleus [Vliyanie lipidov i ikh metabolitov na regulyatsiyu vybrosa yadra iz eritrotsitov golubyu]. *Zhurnal membrannoy i kletchnoy biologii*, 30 (1), 1-52.

24. Трофимов В.А., Киселева Р.Е., Власов А.П. Влияние изучения He-Ne лазера на липиды тромбоцитов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1999. – Т. 127, № 1. – С. 43–45.

Trofimov VA, Kiseleva RE, Vlasov AP. (1999). Study of the He-Ne laser influence of on platelet lipids [Vliyanie izucheniya He-Ne lazera na lipidy trombositov]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 127 (1), 43-45.

25. Трошкина Н.А., Циркин В.И., Дворянский С.А. Эритроцит: строение и функции его мембраны // *Вятский медицинский вестник*. – 2007. – № 2-3. – С. 32–40.

Troshkina NA, Tsirkin VI, Dvoryanskiy SA. (2007). Erythrocyte: structure and functions of its membrane [Eritrotsit: stroenie i funktsii ego membrany]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, (2-3), 32-40

26. Урнышева В.В. Взаимосвязь параметров системы регуляции перекисного окисления липидов и морфологических показателей печени мышей // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. – 2008. – Т. 44, № 4. – С. 398–402.

Urnysheva VV. (2008). Correlation of the parameters of lipid peroxidation system regulation and morphophysiological indicators of the liver in mice [Vzaimosvyaz' parametrov sistemy regulyatsii perekisnogo okisleniya lipidov i morfofiziologicheskikh pokazateley pecheni myshey]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii*, 44 (4), 398-402.

27. Черницкий Е.А., Воробей А.В. Структура и функции эритроцитарных мембран. – Минск: Наука и техника, 1981. – 216 с.

Chernitskiy EA, Vorobey AV. (1981). Structure and function of erythrocyte membranes [*Struktura i funktsii eritrotsitarnykh membran*]. Minsk, 216 p.

28. Шевченко О.Г. Роль холестерина в структурной организации мембран эритроцитов // *Вестник Института биологии*. – 2010. – № 6. – С. 10–14.

Shevchenko OG. (2010). Role of cholesterol in the structural organization of the erythrocyte [Rol' kholesterina v strukturnoy organizatsii membrane eritrotsitov]. *Vestnik Instituta biologii*, (6), 10-14.

29. Шевченко О.Г. Фосфолипидная компонента мембран эритроцитов в норме и патологии // *Вестник Института биологии*. – 2007. – № 2. – С. 2–8.

Shevchenko OG. (2007). Fosfolipidnaya component of erythrocyte in norm and pathology [Fosfolipidnaya komponenta membrane eritrotsitov v norme i patologii]. *Vestnik Instituta biologii*, (2), 2-8.

30. Шишкина Л.Н., Меньшов В.А., Шубина О.Г., Идрисова Е.В., Служанова Н.В., Самойленко И.И. Роль параметров системы регуляции перекисного окисления липидов в токсигенизации среды условно-патогенной микрофлорой // *Успехи современной биологии*. – 2007. – Т. 127, № 1. – С. 50–57.

Shishkina LN, Menshov VA, Shubina OG, Idrisova EV, Sluyanova NV, Samoilenko II. (2007). Parameters of lipid peroxidation regulation system: role in toxigenicity of environment with opportunistic pathogenic microflora [Rol' parametrov sistemy regulyatsii perekisnogo okisleniya lipidov v toksigenizatsii sredy uslovno-patogennoy mikroflory]. *Uspexi sovremennoy biologii*, 127 (1), 50-57.

31. Arashiki NSM, Koshino I, Kamata K, Hale J, Mohandas N, Manno S, Takakuwa Y. (2017). Maintenance

and regulation of asymmetric phospholipid distribution in human erythrocyte membranes: implications for erythrocyte functions. *Curr Opin in Hematol*, 24 (5), 409-410.

32. Baxter AA, Poon IK, Hulett MD. (2017) The lure of the lipids: how defensins exploit membrane phospholipids to induce cytolysis in target cells. *Cell Death Dis*, 8 (3), 2712.

33. Bhuyan AM, Cao H, Lang F. (2017) Triggering of eryptosis, the suicidal erythrocyte death by mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor temsirolimus. *Cell Physiol Biochem*, 42 (4) 1575-1591.

34. Biswas D, Banerjee M, Sen G. (2008). Mechanism of erythrocyte death in human population exposed to arsenic through drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol*, 230 (1), 57-66.

33. Bobone S, Hilsch M, Storm J, Dunsing V, Herrmann A, Chiantia S. (2017). Phosphatidylserine lateral organization influences the interaction of influenza matrix protein 1 with lipid membranes. *J Virol*, 91 (12). pii: e00267-17. doi: 10.1128/JVI.00267-17.

34. Bouyer G, Egée S, Thomas SL. (2006). Three types of spontaneously active anionic channels in malaria-infected human red blood cells. *Blood Cells Mol Dis*, 36 (2), 248-254.

35. Daleke DL. (2003). Regulation of transbilayer plasma membrane phospholipid asymmetry. *J Lipid Res*, 44, 233-242.

36. Danielli JF. (1935). Contribution to the theory of permeability of membranes for electrolytes. *J Gen Physiol*, 5, 495-508.

37. Degreif D, de Rond T, Bertl A, Keasling JD, Budin I. (2017). Lipid engineering reveals regulatory roles for membrane fluidity in yeast flocculation and oxygen-limited growth. *Metab Eng*, 41, 46-56.

38. Demchenko AP. (2012) Modern views on the structure and dynamics of biological membranes. *Biopolymers and Cell*, 28 (1), 24-38.

39. Diesen DL, Douglas TH, Jonathan SS. (2008). Hypoxic vasodilation by red blood cells. Evidence for an S-nitrosothiol-based signal. *Circ Res*, 103, 545-553.

40. Filippov A, Oradd G, Lindblom G. (2003) .The effect of cholesterol on the lateral diffusion of phospholipids in oriented bilayers. *Biophys J*, 84, 3079-3086.

41. Jiang N, Tan NS, Ho B, Ding JL. (2007). Respiratory proteingenerated reactive oxygen species as an antimicrobial strategy. *Nat Immunol*, 8 (10), 1114-1122.

42. Kagan VE, Fabisiak JP, Shvedova AA. (2000). Oxidative signaling pathway for externalization of plasma membrane phosphatidylserine during apoptosis. *FEBS Letters*, 477, 1-7.

43. Kobayashi T. (1998). Lipid, lipid domains and lipid-protein interactions in endocytic membrane traffic. *Semin Cell Dev Biol*, 9 (5), 517-526.

44. Lindblom G, Oradd G, Filippov A. (2006). Lipid lateral diffusion in bilayers with phosphatidylcholine, sphingomyelin and cholesterol. An NMR study of dynamics and lateral phaseseparation. *Chem Phys Lipids*, 141, 179-184.

45. Ohvo-Rekila H, Ramstedt P, Leppimäki B. (2002). Cholesterol interaction with phospholipids in membranes. *Prog Lipid Res*, 41, 66-97.

46. Rodriguez-Cuenca S, Pellegrinelli V, Campbell M, Oresic M, Vidal-Puig A. (2017). Sphingolipids and glycerophospholipids – The “ying and yang” of lipotoxicity in metabolic diseases. *Prog Lipid Res*, 66, 14-29.

47. Sezgin E, Levental I, Mayor S, Eggeling C. (2017). The mystery of membrane organization: composition, regulation and roles of lipid rafts. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 18 (6), 361-374.

48. Somerharju P, Virtanen JA, Cheng KH. (2009). The superlattice model of lateral organization of membranes and its implications on membrane lipid homeostasis. *Biochim Biophys Acta*, 1788, 12-23.

49. Singer SJ. (1972). The fluid mosaic model of the structure of cell membrane. *Science*, 175, 720-731.

50. Svetina S. (2004). The cooperative role of membrane skeleton and bilayer in the mechanical behavior of red blood cells. *Bioelectrochemistry*, 62, 107-113.

Сведения об авторах
Information about the authors

Мухомедзянова Светлана Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии функциональных систем, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: svelana.boldoeva@yandex.ru)

Mukhomedyanova Svetlana Vasilyevna – Junior Research Officer at the laboratory of Pathophysiology of Functional Systems, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; e-mail: svelana.boldoeva@yandex.ru)

Пивоваров Юрий Иванович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патофизиологии функциональных систем, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Pivovarov Yuri Ivanovich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Functional Systems, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Богданова Олеся Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории функциональных систем, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (e-mail: leechka1986@mail.ru)

Bogdanova Olesya Vladimirovna – Junior Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology of Functional Systems, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Дмитриева Людмила Аркадьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии функциональных систем, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (тел. (3952) 29-03-50; e-mail: scrrs@gmail.com)

Dmitrieva Lyudmila Arkadyevna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology of Functional Systems, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (tel. (3952) 29-03-50; e-mail: scrrs@gmail.com)

Шулунов Алексей Александрович – студент биохимического факультета, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Shulunov Aleksey Aleksandrovich – Student at the Biochemical Faculty, Irkutsk State Medical University