

## Перспективы диагностики и лечения дефицита плазмалогенов

С.И. Полякова<sup>1</sup>, Г.В. Засурцев<sup>1</sup>, П.В. Паршина<sup>1</sup>, Б.А. Кобринский<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, Москва;<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Россия, Москва

## Prospects for the diagnosis and treatment of plasmalogen deficiency

S.I. Polyakova<sup>1</sup>, G.V. Zasurtsev<sup>1</sup>, P.V. Parshina<sup>1</sup>, B.A. Kobrinskiy<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow;<sup>2</sup>Federal Research Center of Computer Science and Control, Moscow, Russia

В обзоре представлены данные о биологическом значении плазмалогенов, их синтезе в пероксисомах, последующем каскаде трансформации и актуальности исследования роли плазмалогенов в патогенезе ряда заболеваний. Плазмалогены, представляющие собой уникальный подкласс глицерофосфолипидов, играют роль структурных белков, сигнальных молекул, антиоксидантов. Дефицит плазмалогенов известен при генетически детерминированных пероксисомных заболеваниях — болезнь Рефсума, ризомелическая точечная хондродисплазия, болезнь Целльвегера и др. Ряд возрастных нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, Паркинсона) также характеризуется снижением уровня плазмалогенов за счет нарушения синтеза и/или ускорения их биodeградации. Наряду с эндогенными причинами снижения уровня плазмалогенов, рассматривается механизм недостаточности их синтеза анаэробами кишечной микробиоты. Эти данные укрепляют клиническое значение оси микробиота—кишечник—мозг. В мире разрабатываются лекарственные препараты и существуют биологически активные добавки (БАДы) с высоким содержанием плазмалогенов, адсорбируемых в тонкой кишке и поступающих в ткани и органы-мишени. Подчеркивается перспективность исследования метаболитов кишечных микроорганизмов, прямо или косвенно влияющих на нарушение развития у детей, в частности при расстройствах аутистического спектра.

**Ключевые слова:** дети, плазмалогены, глицерофосфолипиды, дефицит, нейродегенерация, пероксисомные болезни, аутизм, кишечная микробиота, заместительная терапия.

**Для цитирования:** Полякова С.И., Засурцев Г.В., Паршина П.В., Кобринский Б.А. Перспективы диагностики и лечения дефицита плазмалогенов. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(4): 16–24. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–16–24

The review presents data on the biological significance of plasmalogens, their synthesis in peroxisomes, subsequent transformation cascade, and the relevance of their role in the pathogenesis of a number of diseases. Plasmalogens, being a unique subclass of glycerophospholipids, play the role of structural proteins, signaling molecules, antioxidants. Deficiency of plasmalogens is known in genetically determined peroxisomal diseases — Refsum's disease, rhizomelic point chondrodysplasia, Zellweger's disease, etc. A number of age-related neurodegenerative diseases (Alzheimer's, Parkinson's) are also characterized by a decrease in the level of plasmalogens due to impaired synthesis and / or acceleration of their biodegradation. Along with the endogenous reasons for the decrease in the level of plasmalogens the authors consider the mechanism of their insufficient synthesis by anaerobes of the intestinal microbiota. These findings reinforce the clinical relevance of the microbiota-gut-brain axis. Many companies all over the world develop drugs and biologically active additives (dietary supplements) with a high content of plasmalogens, being adsorbed in the small intestine and entering the target tissues and organs. The authors emphasize the prospects of studying metabolites of intestinal microorganisms, directly or indirectly affecting developmental disorders in children, in particular, autism spectrum diseases.

**Key words:** children, plasmalogens, glycerophospholipids, deficiency, neurodegeneration, peroxisomal diseases, autism, intestinal microbiota, replacement therapy.

**For citation:** Polyakova S.I., Zasurtsev G.V., Parshina P.V., Kobrinskiy B.A. Prospects for the diagnosis and treatment of plasmalogen deficiency. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(4): 16–24 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–16–24

Актуальность изучения плазмалогенов — структурных липидов мембран эукариотических клеток — обусловлена, с одной стороны, развитием липидомиики, с другой — расширяющимися представлениями о роли кишечной микробиоты как продуцента ряда

жизненно необходимых молекул, в том числе плазмалогенов нейротрофического действия. Глицерофосфолипиды широко встречаются у анаэробных бактерий, беспозвоночных и позвоночных животных [1–3]. В настоящее время их место в патогенезе ряда

© Коллектив авторов, 2021

**Адрес для корреспонденции:** Полякова Светлана Игоревна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-6528-1873. e-mail: polyakova1963@list.ru

Засурцев Герман Владиславович — асп. кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-4120-0159

Паршина Полина Валерьевна — к.м.н., зав. учебной лабораторией кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Россий-

ского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-7296-0049

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Кобринский Борис Аркадьевич — д.м.н., проф. кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделом систем интеллектуальной поддержки принятия решений Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН, ORCID: 0000-0002-3459-8851.

119333 Москва, ул. Вавилова, д. 44, кор. 2

нейродегенеративных болезней активно изучается. В детское питание добавляются предшественники плазмалогонов для обеспечения «метаболического программирования». Все это объясняется полифункциональностью данных уникальных молекул.

Цель обзора: показать клиническое значение плазмалогонов при заболеваниях, генетически не связанных с биогенезом пероксисом.

#### **Основные функции плазмалогонов [3–8]:**

1. Регулирование текучести, целостности мембран клеток и органелл.
2. Хранение и высвобождение полиненасыщенных жирных кислот, контроль уровня холестерина.
3. Поддержание слитности и непрерывности мембраны.
4. Участие в передаче сигнала за счет образования липосом и везикул.
5. Антиоксидантная активность.

В 1924 г. R. Feulgen и K. Voit [1] предложили термин «плазмалоген» для описания неизвестного соединения, обнаруженного как внутри, так и вне клетки.

Бельгийский ученый, цитолог и биохимик Ch. de Duve в 1966 г. опубликовал исследование, в котором назвал пероксисомами органеллы, участвующие в пероксидазных реакциях [4]. К важнейшим функциям пероксисом относится синтез плазмалогонов.

**Возрастные особенности.** Мозг взрослого человека составляет 2% от массы тела, а у детей – 20%, и до 5 летнего возраста (возраста максимальной пластичности мозга) головному мозгу нужно успеть сформироваться. У взрослых липиды составляют 5% сырой массы серого и 17% белого вещества, у детей доля липидов, в том числе плазмалогонов, меньше [8]. В работе N.E. Braverman и A.B. Moser [3] указано, что мозг человека содержит максимальное количество плазмалогонов – 58% (мозжечок – 63%, отделы коры серого вещества – 56–58%, отделы белого вещества – 83–84%). Даже на основании этих сведений недооцененность изучения плазмалогонов становится очевидной.

В первые 2 года жизни человека происходит активное формирование мозга: рост дендритов и аксонов, формирование новых синапсов, рост глиальных клеток и миелинизация. Период 3–24 мес критичен для кортикальных зон [8]. Кроме того, одновременно с интенсивным развитием мозга формируется кишечная микробиота: плацентарно-амниотическая флора регулирует развитие гематоэнцефалического барьера, модулируя продукцию окклюдина и клаудина-5 еще внутриутробно, микробиом кишечника модулирует развитие синапсов, регулирует процесс миелинизации в префронтальной корковой зоне, модулирует развитие и созревание функции микроглии и резидентных иммунных клеток посредством пептидогликанов бактериальной клетки, обеспечивая устойчивость к патогенам [9].

Плазмалогены не только служат структурными компонентами мембраны и резервуаром для вторичных мессенджеров, но также и могут участвовать в слиянии мембран, переносе ионов и утилизации холестерина [8, 10, 11]. Уровень свободного холестерина примерно в 3–4 раза ниже, чем холестерина, связанного плазмалогенами в мембранах клеток. Возрастные изменения уровня холестерина и дегенеративные изменения клеток обусловлены снижением уровня плазмалогонов и приводят к сердечно-сосудистым заболеваниям, деменции и раку [12–14].

Плазмалогены также действуют как антиоксиданты, защищая клетки от окислительного стресса. Рецептор-опосредованная деградация плазмалогонов под действием плазмалогенселективной фосфолипазы A2 приводит к образованию арахидоновой кислоты, эйкозаноидов и фактора активации тромбоцитов. Низкие уровни этих метаболитов дают трофические эффекты, но при высоких концентрациях они цитотоксичны и могут участвовать в аллергической реакции, воспалении и травмах [14, 15].

Исключительная важность пероксисом установлена при изучении генетических болезней биогенеза пероксисом – более 30 заболеваний. Биогенез пероксисом включает следующие процессы: сборку пероксисомальной мембраны, импорт, деление и пролиферацию матриксного белка. Пероксисома играет ключевую роль в клеточном окислительно-восстановительном гомеостазе и ответе на окислительный стресс, что связано с внутриклеточной локализацией каталазы. Каталаза – самый распространенный фермент пероксисом, ускоряет разложение перекиси водорода [14–18].

Дефицит плазмалогонов отмечается при болезнях синтеза пероксисом (болезнь и синдромы Целльвегера, болезнь Рефсума, точечная ризомелическая хондродистрофия), а также болезни Нимана–Пика типа C, болезни Дауна, синдроме Барта, нейрональном цероидном липофусцинозе. По-видимому, дефицит обусловлен сниженной активностью ферментов, синтезирующих плазмалогены, вторичными нарушениями передачи сигнала и плазмалоген-белковыми взаимодействиями [8, 13, 16–18]. Содержание плазмалогонов снижается и при других патологических состояниях, включая болезнь Альцгеймера, ишемию миокарда и травму спинного мозга [19]. Это может быть связано со стимуляцией плазмалогенселективной фосфолипазы A2. Плазмалогены играют важную роль в развитии костей, глаз и мозга. Однако функции этих соединений не уделяется достаточного внимания, как и влиянию их дефицита на развитие и функционирование органов [8].

**Структурные особенности.** Плазмалогены относятся к группе глицерофосфолипидов и составляют их основной тип (рис. 1), в эту же группу входят сфинголипиды (цереброзиды, ганглиозиды, сфингомиелины). Дефицит ферментов, разрушающих сфинголипиды, приводит к их накоплению в лизосомах

при ганглиозидозах, болезнях Нимана—Пика и Гоше. Глицерофосфолипиды являются амфипатическими молекулами, т.е. имеют полюса, обеспечивающие их жиро- и водо- растворимость, гидрофобную и гидрофильную ориентацию на мембране клеток, способность легко перемещаться вдоль мембраны, быстро восстанавливать ее дефекты, формировать везикулы и липосомы [5–7, 9, 15].

Основные составляющие класса простых эфирных фосфолипидов млекопитающих содержат одну алкильную цепь в sn-1 положении, связанную с глицериновым остовом посредством простой эфирной связи. Хотя были описаны виды с фосфоинозитом или фосфосерином в качестве головной группы, наиболее распространенные виды принадлежат к классу глицерофосфоэтаноламинов и глицерофосфохолиновых фосфолипидов. Согласно широко используемой номенклатуре эти плазмалогены называются плазманилэтаноламинами и плазманилхолинами. Следует уточнить, что термин «плазмалогены» по существу — тривиальное название плазманилэтаноламина и плазманилхолина.

Поверхность мембраны клетки состоит из двойного слоя липидной мембраны, который содержит два ряда липидных молекул (рис. 2), плотно упакованных вместе, с выступающими над поверхностью рецепторами, липидными рафтами (плотиками). Мембрана действует как барьер, контролирующий транспорт веществ из клетки и в клетку. Белки рецепторы клеточной поверхности участвуют в межклеточной коммуникации, активации сигнальных путей, определяющих различные клеточные функции, и многом другом [5, 6]. Плазмалогены сконцентрированы в специализированных мембранах, таких как саркоlemma и миелин, и секретируемых мембранах, таких как синаптические пузырьки, секреторные гранулы и сурфактант. Наименьшее количество плазмалогоенов содержится в печени. Это можно объяснить их синтезом в печени и последующим транспортом в другие ткани [5, 10].

Уровни тканевых плазмалогоенов связаны с возрастом. У здоровых новорожденных их содержание в эритроцитах значительно ниже, чем у детей старшего возраста. Общее количество плазмалогоенов головного мозга увеличивается во время фазы миелинизации и достигает максимальных уровней примерно к 30 годам с последующим снижением в тканях к старости [9, 20].

Плазматическая мембрана эукариотических клеток содержит более 2000 вариантов липидов, разнообразие состава липидного слоя мембран обеспечивает их стабильную функцию и видовую структурную и химическую специфичность, так называемый липидный полиморфизм [6]. Образование везикул (для эндо- и экзоцитоза) необходимо для транспорта различных соединений внутрь клетки и удалению их из нее, в том числе при синаптической передаче. Плазмалогены представляют собой класс липидов, которые содержат

связь винил—эфир, как показано на рис. 2. Напротив, обычные фосфолипиды содержат две ацильные связи. Это определяет более высокую подвижность плазмалогоенов. В клетках некоторых типов, таких как нейроны, более 50% клеточной мембраны могут состоять из плазмалогоенов [6, 7].

**Эндогенный синтез плазмалогоенов.** Эндогенный синтез этих соединений происходит в пероксисомах и эндоплазматической сети (рис. 3). В организме человека плазманилэтаноламина в 10 раз больше, чем плазманилхолина. Название плазмалогены в реальности подразумевает их большое разнообразие [15, 19, 21], которое зависит от длины «хвостов» жирных кислот. Плазмалогены главным образом представлены жирными кислотами C16 и C18 атомов углерода. Выделено 16 групп плазмалогоенов, максимально представлены плазмалогены p16:0/20:4 и p18:0/20:4 [19].

У пациентов с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в плазме были количественно определены 65 видов глицерофосфо- и сфинголипидов. Было установлено, что уровни более 40 соединений, относящихся к липопротеинам высокой плотности, были ниже, чем у здоровых лиц [19].

**Дефицит плазмалогоенов.** Плазмалогены имеют решающее значение для развития и дифференцировки шванновских клеток, в связи с чем их дефекты нарушают радиальную сортировку, миелинизацию и структуру миелина. Результаты T.F. da Silva и соавт. [2014] демонстрируют потребность в плазмалогенах для правильной и своевременной дифференцировки шванновских клеток и для процесса миелинизации [20].

В ранний постнатальный период плазмалогены важны для взаимодействия аксона с глией и процесса миелинизации. Вторичный дефицит плазмалогоенов может быть результатом как снижения его синтеза, так и повышенной дегградации, что доказано при респираторных расстройствах, воспалительных состояниях и болезни Альцгеймера [13, 15]. Пациенты с болезнью Альцгеймера теряют до 60% плазмалогоенов из мембран клеток в мозге. D.V. Goodenowe и соавт. [12] показали, что уровни циркулирующих плазмалогоенов в сыворотке крови, а посмертно — в сером и белом веществах головного мозга пациентов с деменцией при болезни Альцгеймера значительно снижались и степень этого снижения коррелировала с тяжестью деменции [22]. Кроме того, модель линейной регрессии прогнозировала, что уровни плазмалогоенов (плазманилэтаноламина) в сыворотке уменьшаются за несколько лет до появления клинических симптомов [12, 22].

**Нейродегенерация.** Дефекты генов, кодирующих ферменты синтеза плазмалогоенов, обуславливают патологические проявления группы тяжелых нейродегенеративных заболеваний, связанных с нарушенным биогенезом. Поскольку мозг содержит наибольшее количество тканевых плазмалогоенов, неудивительно, что их пониженное содержание может проявляться

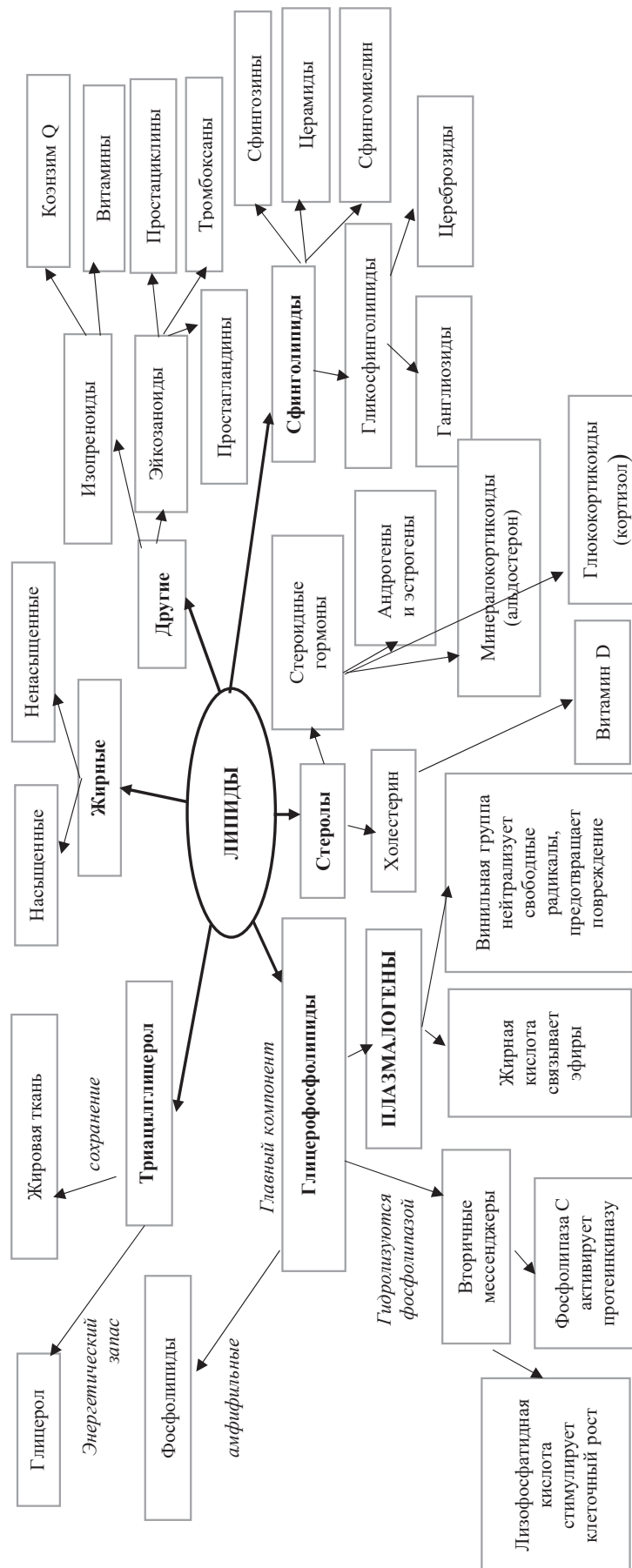


Рис. 1. Место плазмалогенов в метаболической карте липидов [по 17].

Fig. 1. Place of plasmalogens in lipid metabolism [17].

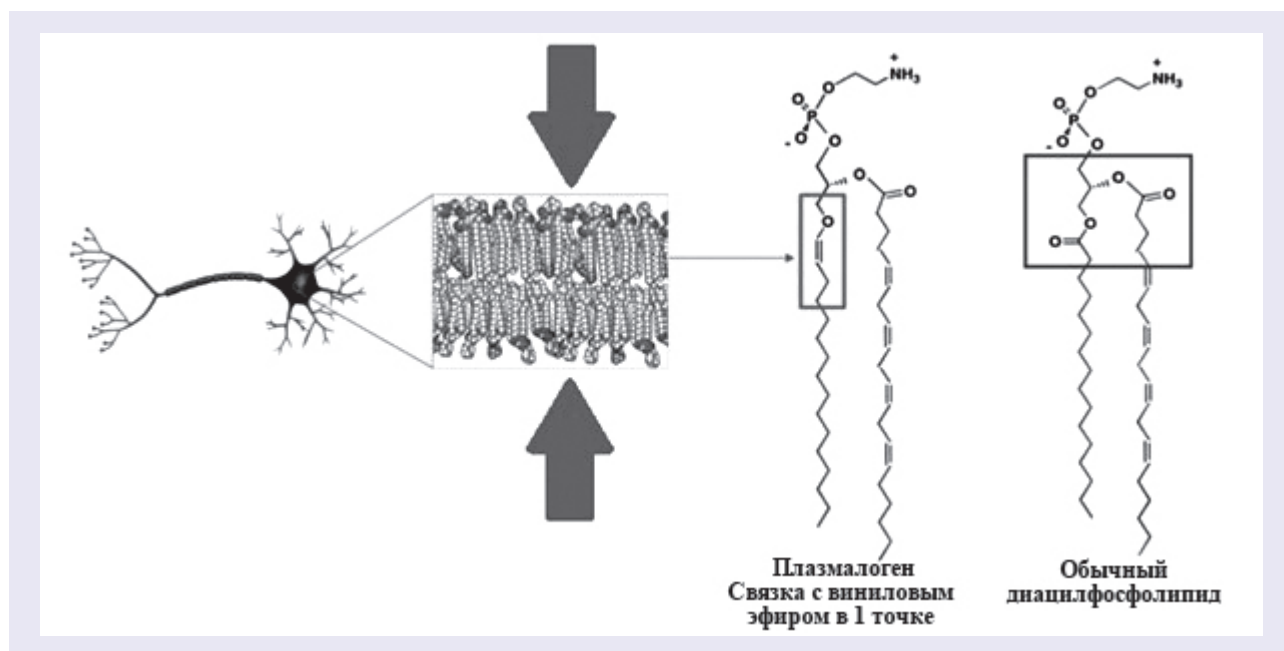


Рис. 2. Схема нейрона, его двуслойная мембрана. Широкими стрелками обозначены полюса, составляющие наружный и внутренний монослои двуслойной мембраны [по 20].

Fig. 2. Scheme of neuron and its bilayer membrane. Wide arrows indicate the poles that make up the outer and inner monolayers of a two-layer membrane [20].

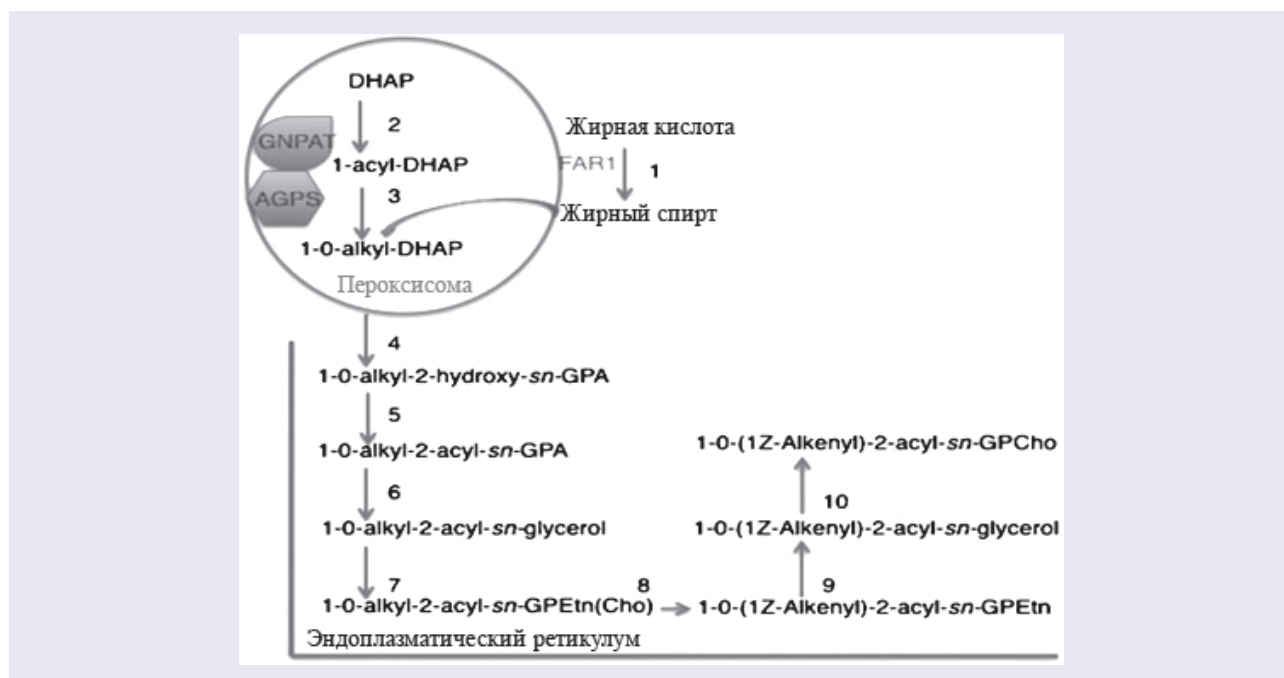


Рис. 3. Каскад образования плазмалогенов [по 3].

1 – FAR1, редуктаза жирных спиртов; 2 – GNPAT, глицеронфосфат ацилтрансфераза; 3 – AGPS, алкилглицеронфосфатсинтаза; 4 – алкилацил DHAP редуктаза; 5 – алкилацил глицерофосфат ацилтрансфераза; 6 – фосфатаза фосфатидной кислоты; 7 – этаноламин (холин) фосфотрансфераза; 8 – плазменилэтанолламин десатураза; 9 – фосфолипаза C; 10 – холинфосфотрансфераза.

Fig. 3. Cascade of plasmalogens formation [3].

1 – FAR1, fatty alcohol reductase; 2 – GNPAT, glycerone phosphate O-acyltransferase; 3 – AGPS, alkylglycerone phosphate synthase; 4 – acyl/alkyl DHAP reductase; 5 – alkyl/acyl glycerophosphate acyltransferase; 6 – phosphatidic acid phosphatase; 7 – ethanolamine (choline) phosphotransferase; 8 – plasmenylethanolamine desaturase; 9 – phospholipase C; 10 – choline phosphotransferase.



при различных нейродегенеративных заболеваниях [23–27]. Так, исследователи обнаружили резкое снижение содержания плазмалогенов в белом веществе на ранних стадиях болезни Альцгеймера и снижение в сером веществе при тяжелой деменции. Потеря плазмалогенов в головном мозге при болезни Альцгеймера также может происходить из-за окислительного повреждения, что приводит к деградации плазмалогенов активными формами кислорода (первичными, вторичными и третичными радикалами) [11, 12].

У детей первичные пероксисомные болезни характеризуются грубыми функциональными расстройствами и пороками развития, нарушением формирования не только центральной и периферической нервной системы, но также глаз, костей, других органов и систем [25]. Снижение содержания плазмалогенов отмечено при других заболеваниях: болезни Паркинсона [26], Нимана–Пика тип С [27], шизофрении [28, 29], синдроме Дауна, аутизме [30]. Однако еще предстоит определить, служит ли потеря плазмалогенов основной причиной или следствием патологии.

### Определение плазмалогенов

R. Gross (2018), курировавший исследования плазмалогенов в Вашингтонском университете, отметил: «Эти молекулы, плазмалоге́ны, оказались под ковром, потому что никто не любит думать о них... С ними тяжело работать». Он назвал исследования этих веществ «похожими на квантовый скачок в будущее» [31].

Методология измерения тканевых плазмалогенов претерпела значительные усовершенствования за последние несколько десятилетий. Полное разнообразие видов плазмалогенов не может быть оценено с помощью химического метода, и он заменяется tandemной масс-спектрометрией с жидкостной хроматографией (ЖХ–МС/МС). Этим методом можно точно идентифицировать низкие уровни липидов в сложных смесях и выявлять характерные фрагментные ионы для класса головной группы и жирных кислот/спиртов, этерифицированных с глицериновой основной цепью. Это облегчает идентификацию известных и новых подвидов плазмалогенов, которые могут выполнять тканеспецифические функции. Количественная оценка выполняется с использованием маркированных внутренних стандартов [32–36].

### Микробное происхождение плазмалогенов

Установлено, что более 40% всех содержащихся в крови низкомолекулярных соединений имеют микробное происхождение. Показана сложная эволюционная история плазмалогенов. Биосинтетические пути плазмалогенов различаются у аэробных и анаэробных организмов [1, 37–41].

Плазмалоге́ны обнаружены во многих анаэробных бактериях, включая *Clostridia*, *Megasphaera*, *Proibionibacterium* и *Veillonella*. Продуцентами плазмалогенов

служат *Desulfovibrio spp.*, *Selenomonas ruminantium*, *Bacteroides ruminicola*, *Veillonella gazogenes*, *Peptostreptococcus elsdenii*, *Propionibacterium freudenreichii*, *Propionibacterium shermanii* и другие бактерии рода *Clostridium* [2, 38]. Хотя повсеместное распространение плазмалогенов в этих анаэробных бактериях подтверждено, количество этих соединений на единицу массы клеток значительно варьирует в зависимости от вида бактерий. Плазмалоге́ны не обнаружены у аэробных бактерий и у факультативных анаэробных бактерий, даже когда они культивировались в строго анаэробных условиях. Плазмалоге́ны не были найдены у всех протестированных молочнокислых бактерий, которые, как известно, относятся к микроаэрофильным, но имелись у *Peptostreptococcus elsdenii* — строго анаэробной молочнокислой бактерии. Следует отметить, что *Propionobacteria freudenreichii* и *Propionobacteria shermanii* содержали плазмалоге́ны, хотя росли в полуанаэробных условиях. Известно, что многие штаммы *Propionibacterium* являются анаэробными или аэротолерантными. Таким образом, можно сделать вывод, что плазмалоге́ны широко встречаются у строго анаэробных бактерий и *Propionibacterium*. Способность некоторых микроорганизмов синтезировать плазмалоге́ны, преимущественно плазменилэтанол-амин, показана в обзоре Т. Řezanka и соавт. [39]

В работе S.M. O'Mahony и соавт. [9] показаны этапы формирования кишечной микробиоты, соответствующие различным периодам развития мозга, начиная с пренатального периода до 20 мес жизни. Наиболее важный вывод состоит в том, что становление кишечной микробиоты в перинатальном периоде влияет на формирование нейropатологических заболеваний в более позднем возрасте; возможно, что это отчасти связано с синтезом плазмалогенов.

### Заместительная терапия плазмалогенами

Заместительная терапия плазмалогенами будет иметь существенное преимущество при расстройствах, которые характеризуются первичной и вторичной недостаточностью плазмалогенов. Небольшие количества предшественников плазмалогенов могут быть получены из морепродуктов, больше всего их содержится в гребешках, некоторых промысловых моллюсках, криле, масле акулы, а также яйцах, коровьем вымени. Полиненасыщенные жирные кислоты — предшественники плазмалогенов, а именно арахидоновая (C 20:4, ω-6) и докозагексаеновая кислоты (C22:6 ω-3) содержатся в маслах морских беспозвоночных животных, таких как печень акулы и масло криля [40]. Диетические алкилглицерины всасываются в неизменном виде, однако эфирная связь может впоследствии окисляться в клетках слизистой оболочки кишечника. Жители регионов, в которых морепродукты составляют основной рацион, имеют иные причины смерти, что, однако, выходит за рамки этой работы.

Большинство эндогенных плазмалогенов млекопитающих (включая людей) содержат только алкильные цепи C16:0, C18:0 и C18:1. Липиды плазмы отражают изменения в диете в течение нескольких дней, в то время как изменения липидов эритроцитов и других тканей происходят в течение нескольких недель [3]. Это указывает на важность именно тканевых плазмалогенов, но судить о возможностях их абсорбции удобнее по плазменным плазмалогенам.

Предшественник плазмалогенов 1–0-алкилглицерин (рис. 3) помогает восстановить уровни плазмалогенов у пациентов с пероксисомными заболеваниями спектра Целльвегера и у моделей животных с точечной ризомелической хондродисплазией [42, 43]. P.L. Wood и соавт. [22] синтезировали предшественник алкил-диацилплазмалогена, 1–0-гексадецил-2-DHAP-липовую кислоту. Большее поглощение предшественников было получено в тканях с дефицитом плазмалогенов. Пероральный прием плазмалогенов дал противовоспалительные и антиамилоидогенные эффекты у взрослых мышей с липополисахарид-индуцированным нейровоспалением [22]. Пероральное введение очищенных эфирных фосфолипидов, извлеченных из морского гребешка, улучшили когнитивные функции пациентов не только с легкими нарушениями познавательных функций, но и с болезнью Альцгеймера. В целом эти исследования показывают, что длительные периоды лечения предшественниками плазмалогенов будут необходимы для преодоления распада этих соединений и достижения стабильных физиологических уровней в мозге [2, 43–45].

В настоящее время многие детские смеси — заменители грудного молока обогащаются омега-3 и омега-6 жирными кислотами — предшественниками плазмалогенов. Учеными Дальневосточного института биологии моря и японскими специалистами разработаны биологические добавки — чистые плазмалогены, которые успешно применяются у пожилых пациентов [2, 12, 13, 44, 45].

### Обсуждение и заключение

Современная метаболомика включает протеомику, геномику и наименее изученную липидомику. Большое разнообразие липидов (как в плазме, так и в мембранах, миелине, других структурах и органеллах клеток) зависит не только от эндогенного синтеза и пищевых компонентов, но и от состава и активности микроорганизмов кишечника, т.е. от бактериального синтеза.

Многие аспекты описанных функций оси микробиота — кишечник — мозг и плазмалогенов перекры-

ваются. Кроме того, представители одного семейства *Bifidobacterium* могут иметь различные пробиотические свойства и способности к синтезу плазмалогенов. Так, *Bifidobacterium animalis* их не синтезируют, в отличие от штамма *B. longum*. Наличие плазмалогенов в штамме *B. longum* может играть важную роль во многих пробиотических эффектах *B. longum* [40].

Как показали результаты исследований, плазмалогены синтезируются преимущественно анаэробами, а у аэробов и факультативных анаэробов плазмалогены не образуются. У представителей семейства *Clostridiaceae* снижено содержание липидов — предшественников плазмалогенов, фосфатидной кислоты и фосфатидилсерина и отмечен очень низкий уровень плазмалогенов. Установлено, что *C. tetani* ATCC 10779 не содержит плазмалогенов в отличие от пяти других штаммов *C. tetani* [1]. Это указывает на необходимость углубленного анализа различных представителей микробиоты. Тем не менее коррекция дефицита плазмалогенов путем воздействия на микробиоту представляется безопасной и перспективной.

Ось микробиота—кишечник—мозг представляет собой двунаправленную коммуникационную систему между желудочно-кишечным трактом и центральной нервной системой. Эти связи могут осуществляться нервными, иммунными, гормональными и метаболическими путями. Ось микробиота—кишечник—мозг может влиять на познание, формирование личности, настроение, сон и пищевое поведение. Кишечная микробиота играет роль в основных нейротрофических процессах, таких как формирование гематоэнцефалического барьера, миелинизация, нейрогенез и созревание микроглии, и это модулирует многие аспекты поведения. Актуальность исследования спектра плазмалогенов и микробиоты у детей с расстройствами аутистического спектра обусловлена прогрессивным увеличением числа больных.

Аутизм — это нарушение психического развития, которое обычно диагностируется к 3 годам. Основные симптомы заболевания включают глубокий дефицит социального взаимодействия и общения, ограниченные интересы, стереотипные реакции и другие повторяющиеся модели поведения. Этот диагноз объединяет различные формы аутизма (генетические, иммунные, метаболические), которые можно рассматривать как варианты многофакторного заболевания, что обуславливает необходимость изучения генетической предрасположенности, факторов окружающей среды, а также микробиоты кишечника.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Goldfine H. The appearance, disappearance, and reappearance of plasmalogens in evolution. *Progress in Lipid Research* 2010; 49(4): 493–498. DOI: 10.1016/j.plipres.2010.07.003
2. Braverman N.E., Moser A.B. Functions of plasmalogen lipids in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822(9): 1442–1452. DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.05.008

3. Электронный ресурс. <https://en.wikipedia.org/wiki/Plasmalogen#History> (Ссылка активна на 17.03.2021.)
4. De Duve C. The peroxisome: a new cytoplasmic organelle. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences. 1969; 173(1030): 71–83. DOI: 10.1098/rspb.1969.0039
5. Nagan N., Zoeller R.A. Plasmalogens: biosynthesis and functions. Prog Lipid Res 2001; 40(3): 199–229. DOI: 10.1016/s0163-7827(01)00003-0
6. Петров А.М., Зефирова А.Л. Холестерин и липидные плотники биологических мембран. Роль в секреции, рецепции и функционировании ионных каналов. Успехи физиологических наук 2013; 44(1): 17–38. [Petrov A.M., Zefirova A.L. Holsterol and lipid rafts in the biological membranes. Role in the release, reception and ion channel function. Uspekhi phisiogicheskikh nauk 2013; 44(1): 17–38 (in Russ.)]
7. Dean J.M., Lodhi I.J. Structural and functional roles of ether lipids. Protein Cell 2018; 9(2): 196–206. DOI 10.1007/s13238-017-0423-5
8. Berger J., Dorninger F., Forss-Petter S., Kunze M. Peroxisomes in brain development and function. Biochem Biophys Acta 2016; 1863(5): 934–955. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.12.005
9. O'Mahony S.M., Clarke G., Dinan T.G., Cryan J.F. Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle. Neuroscience 2017; 342: 37–54. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.068
10. Poitelon Y., Kopec A.M., Belin S. Myelin Fat Facts: An Overview of Lipids and Fatty Acid Metabolism. Cells 2020; 9(4): 812–830. DOI: 10.3390/cells9040812
11. Kimura T., Kimura A.K., Ren M., Monteiro V., Xu Y., Berono B. et al. Plasmalogen loss caused by remodeling deficiency in mitochondria. Life Sci Alliance 2019; 2(4): e201900348. DOI: 10.26508/lsa.201900348
12. Goodenowe D.B., Cook L.L., Liu J., Lu Y., Jayasinghe D.A., Ahiahonu P.W. et al. Peripheral plasmalogen deficiency: a logical causative factor in Alzheimer's disease and dementia. J Lipid Res 2007; 48(11): 2485–2498. DOI: 10.1194/jlr.P700023-JLR200
13. Chew H., Solomon V.A., Fonteh A.N. Involvement of Lipids in Alzheimer's Disease Pathology and Potential Therapies. Front Physiol 2020; 11: 598. DOI: 10.3389/fphys.2020.00598
14. Okumoto K., Tamura S., Honsho M., Fujiki Y. Peroxisome: Metabolic Functions and Biogenesis. Adv Exp Med Biol 2020; 1299: 3–17. DOI: 10.1007/978-3-030-60204-8\_1
15. Farooqui A.A., Horrocks L.A. Plasmalogens: workhorse lipids of membranes in normal and injured neurons and glia. Neuroscientist 2001; 7(3): 232–245. DOI: 10.1177/107385840100700308
16. Waterham H.R., Ferdinandusse S., Wanders R.J. Human disorders of peroxisome metabolism and biogenesis. Biochem Biophys Acta 2016; 1863(5): 922–933. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.11.015
17. Электронный ресурс. Lipid maps [http://cmappspublic3.ihmc.us/rid=1226190639421\\_1860994023\\_477/lipids.cmap?rid=1226190639421\\_1860994023\\_477&partName=htmljpeg](http://cmappspublic3.ihmc.us/rid=1226190639421_1860994023_477/lipids.cmap?rid=1226190639421_1860994023_477&partName=htmljpeg) (Ссылка активна на 09.03.2021.)
18. Wanders R.J., Brites P. Biosynthesis of ether-phospholipids including plasmalogens, peroxisomes and human disease: new insights into an old problem. Clin Lipidol 2010; 5(3): 379–386. DOI: 10.2217/clp.10.16
19. Sutter I., Klingenberg R., Othman A., Rohrer L., Landmesser U., Heg D. et al. Decreased phosphatidylcholine plasmalogens—a putative novel lipid signature in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction. Atherosclerosis 2016; 246: 130–140. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.003
20. Da Silva T.F., Eira J., Lopes A.T., Malheiro A.R., Sousa V., Luoma A. et al. Peripheral nervous system plasmalogens regulate Schwann cell differentiation and myelination. J Clin Invest 2014; 124(6): 2560–2570. DOI: 10.1172/JCI12063
21. Plasmalogens <https://med-life.ca/plasmalogens> (Ссылка активна на 09.03.2021.)
22. Wood P.L., Amin Khan M., Mankidy R., Smith T., Goodenowe D.B. Plasmalogen Deficit: A New and Testable Hypothesis for the Etiology of Alzheimer's Disease. Alzheimer's Disease Pathogenesis-Core Concepts, Shifting Paradigms and Therapeutic Targets. S. De La Monte (ed.). London, 2011; 24. DOI: 10.5772/951
23. Wood P.L., Mankidy R., Ritchie S., Heath D., Wood J.A., Flax J., Goodenowe D.B. Circulating plasmalogen levels and Alzheimer's disease assessment scale-cognitive scores in Alzheimer patients. J. Psychiatry Neurosci. 2010; 35(1): 59–62. DOI: 10.1503/jpn.090059
24. Dorninger F., Forss-Petter S., Wimmer I., Berger J. Plasmalogens, platelet-activating factor and beyond — Ether lipids in signaling and neurodegeneration. Neurobiol Dis 2020; 145: 105061. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105061
25. Klouwer F.C., Huffnagel I.C., Ferdinandusse S., Waterham H.R., Wanders R.J., Engelen M., Poll-The B.T. Clinical and Biochemical Pitfalls in the Diagnosis of Peroxisomal Disorders. Neuropediatrics 2016; 47(4): 205–220. DOI: 10.1055/s-0036-1582140
26. Dragonas C., Bertsch T., Sieber C.C., Brosche T. Plasmalogens as a marker of oxidative stress in Parkinson's disease. Clin Chem Lab Med 2009; 47: 894–897 DOI: 10.1515/CCLM.2009.205
27. He X., Chen F., McGovern M.M., Schuchman E.H. A fluorescence-based, high-throughput sphingomyelin assay for the analysis of Nieman-Pick disease and other disorders of sphingomyelin metabolism. Anal Biochem 2002; 306(1): 115–123/ DOI: 10.1006/abio.2002.5686
28. Wood P.L., Unfried G., Whitehead W., Philipps A., Wood J.A. Dysfunctional plasmalogen dynamics in the plasma and platelets of patients with schizophrenia. Schizophr Res 2015; 161(2–3): 506–510. DOI: 10.1016/j.schres.2014.11.032
29. Kaddurah-Daouk R., McEvoy J., Baillie R., Zhu H., K Yao J., Nimgaonkar V.L. et al. Impaired plasmalogens in patients with schizophrenia. Psychiatry Res 2012; 198(3): 347–352. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.02.019
30. Thomas R.H., Foley K.A., Mephram J.R., Tichenoff L.J., Possmayer F., MacFabe D.F. Altered brain phospholipid and acylcarnitine profiles in propionic acid infused rodents: further development of a potential model of autism spectrum disorders. J Neurochem 2010; 113(2): 515–529. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06614.x
31. Электронный ресурс. [https://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2018-05/asfb-wht052918.php](https://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-05/asfb-wht052918.php) (Ссылка активна на 17.03.2021.)
32. Wiesner P., Leidl K., Boettcher A., Schmitz G., Liebisch G. Lipid profiling of FPLC-separated lipoprotein fractions by electrospray ionization tandem mass spectrometry. J Lipid Res 2009; 50(3): 574–585. DOI: 10.1194/jlr.D800028-JLR200
33. Berdyshev E.V. Mass spectrometry of fatty aldehydes. Biochim Biophys Acta 2011; 1811(11): 680–693. DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.08.018
34. Griffiths W.J. Tandem mass spectrometry in the study of fatty acids, bile acids, and steroids. Mass Spectrom Rev 2003; 22(2): 81–152. DOI: 10.1002/mas.10046
35. Hui S.P., Chiba H., Kurosawa T. Liquid chromatography-mass spectrometric determination of plasmalogen in human plasma. Anal Bioanal Chem 2011; 400(7): 1923–1931. DOI: 10.1007/s00216-011-4921-7
36. Hidaka H., Yamauchi K., Ohta H., Akamatsu T., Honda T., Katsuyama T. Specific, rapid and sensitive measurement of sphingomyelin, phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine in serum and lipid extracts. Clin Biochem



- 2008; 41(14\_15): 1211–1217. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.06.010
37. Goldfine H. Bacterial plasmalogens. Ether lipids: chemistry and biology. F. Snyder (ed.). New York, 1972; 329–350
  38. Kamio Y., Kanegasaki S., Takahashi H. Occurrence of Plasmalogens In Anaerobic Bacteria. J Gen Appl Microbiol 1969; 15: 439–451. DOI: 10.2323/jgam.15.439
  39. Řezanka T., Křesinová Z., Kolouchová I., Sigler K. Lipidomic analysis of bacterial plasmalogens. Folia Microbiol (Praha) 2012; 57(5): 463–472. DOI: 10.1007/s12223-012-0178-6
  40. Mawatari S., Sasuga Y., Morisaki T., Okubo M., Emura T., Fujino T. Identification of plasmalogens in Bifidobacterium longum, but not in Bifidobacterium animalis. Sci Rep 2020; 10(1): 427. DOI: 10.1038/s41598-019-57309-7
  41. Hokazono E., Tamezane H., Hotta T., Kayamori Y., Osawa S. Enzymatic assay of phosphatidylethanolamine in serum using amine oxidase from Arthrobacter sp. Clin Chim Acta 2011; 412(15–16): 1436–1440. DOI: 10.1016/j.cca.2011.04.023
  42. Fallatah W., Smith T., Cui W., Jayasinghe D., Di Pietro E., Ritchie S.A., Braverman N. Oral administration of a synthetic vinyl-ether plasmalogen normalizes open field activity in a mouse model of rhizomelic chondrodysplasia punctate. Dis Model Mech 2020; 13 (1): dmm.042499. DOI: 10.1242/dmm.042499
  43. Ulven S.M., Kirkhus B., Lamglait A., Basu S., Elind E., Haidler T. et al. Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. Lipids 2011; 46(1): 37–46. DOI: 10.1007/s11745-010-3490-4
  44. Fujino T., Yamada T., Asada T., Tsuboi Y., Wakana C., Mawatari S., Kono S. Efficacy and Blood Plasmalogen Changes by Oral Administration of Plasmalogen in Patients with Mild Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. EBioMedicine 2017; 17: 199–205. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.02.012
  45. Paul S., Lancaster G.I., Meikle P.J. Plasmalogens: a potential therapeutic target for neurodegenerative and cardiometabolic disease Prog Lipid Res 2019; 74: 186–195. DOI: 10.1016/j.plipres.2019.04.003

Поступила: 11.08.20

Received on: 2020.08.11

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.