

УДК 612.67: 615.03: 635.8: 613.2

DOI 10.24412/2312-2935-2022-5-296-322

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АЛКОКСИГЛИЦЕРИДАХ И ПЛАЗМАЛОГЕНАХ В АСПЕКТЕ ПОВЫШЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ВОЗРАСТНОЙ ЗАБЫВЧИВОСТИ

С.К. Мусиенко¹, Е.И. Рыжкова^{2,3}, Н.А. Османова⁴, М.В. Силютин⁵, Е.Э. Вейс³

¹ГБУЗ Калининградской области «Городская больница №2», г. Калининград

²Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва

³АНО НИМЦ «Геронтология», г. Москва

⁴ГБУЗ ГКБ имени С. С. Юдина ДЗМ, г. Москва

⁵ФГБОУ ВО «Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж

Актуальность: Интеллектуальные и мнестические возможности головного мозга снижаются с возрастом, что является весьма физиологичным и свойственно для такого понятия как «естественное старение головного мозга». По факту значимые признаки проявления «старения головного мозга» можно обнаружить после 50 лет, что отмечается в виде снижения концентрации внимания, памяти, рассеянности и называется доброкачественной возрастной забывчивостью. При доброкачественной возрастной забывчивости пациент критично относится к имеющийся у него проблеме, стремится больше отдыхать, что практически полностью ее устраняет. Для более полноценного восстановления нужно применять нутрицевтики, которые содержат в своем составе вещества, обладающие ноотропными свойствами. В данном вопросе перспективным считаются препараты, которые содержат алкоксиглицериды и/или плазмалогены, и способные обеспечивать многогранную протекцию: как нейропротекцию, так и снижать иммунное хроническое воспаление, отрицательно влияющее на нейроны, и восстанавливать когнитивно- мнестические нейронные связи.

Цель: изучить современные представления об алкоксиглицериды и плазмалогенах в аспекте профилактики развития доброкачественной возрастной забывчивости.

Материалы и методы: нами изучены данные литературы по поисковым словам алкоксиглицериды, плазмалогены, возрастная доброкачественная забывчивость, когнитивные нарушения в базах Pubmed, e-Library, Cochrane Library, MEDLINE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) и EMBASE/Excerpta Medica, Центральная Научная Медицинская Библиотека.

Результаты: известно, что алкоксиглицериды являются предшественниками в биосинтезе плазмалогенов, они позволяют пропустить стадию образования простой эфирной связи в пероксисомах. Ранее было показано, что дополнительное применение алкоксиглицеридов приводит к увеличению уровня плазмалогенов в эритроцитах, почках, печени и сердце. Именно плазмалогены являются антиоксидантами и участвуют в связывании активных форм кислорода. В медицинской литературе критически обсуждается потенциальная роль плазмалогенов в этиологии и патофизиологии этих заболеваний с акцентом на сигнальные процессы. Наконец, мы рассматриваем растущий интерес к плазмалогенам в качестве мишени для лечения как доброкачественной возрастной забывчивости, так и неврологических заболеваний, оценивая имеющиеся данные и выделяя перспективы на

будущее. Не до конца раскрыты все цепочки патогенеза действия плазмалогенов на ткани и клетки, однако собранные данные показывают множество перспективных и важных свойств, которые могут внести огромный вклад в здоровье, профилактику и лечение заболеваний, которые послужат толчком для дальнейших исследований и включения данных препаратов в нутрицевтические поддержки основной терапии.

Выводы: наибольшую доказательную базу имеют недавно предложенные методики включения алкилглицеринов в качестве нутрицевтической поддержки, которые, по-видимому, легче интегрируются в мембраны миелинизирующих клеток, что приводит к замечательным фенотипическим улучшениям в миелинизации у пациентов с дефицитом плазмалогенов, который развивается при нейродегенерации и доброкачественной возрастной забывчивости. Особенно это представляется перспективным для составления программ профилактики при когнитивных нарушениях и практически значимо для нутрициологов.

Ключевые слова: алкоксиглицериды, плазмалогины, нутрицевтическая поддержка, нутрициология, когнитивный дефицит, доброкачественная возрастная забывчивость.

MODERN IDEAS ABOUT ALKOXYGLYCERIDES AND PLASMALOGENS IN THE ASPECT OF INCREASING RESILIENCE IN THE COGNITIVE ASTHENIA PREVENTION

S.K. Musienko¹, E.I. Ryzhkova^{2,3}, N.A. Osmanova⁴, M. V. Silyutina⁵, Ye.E. Veys³

¹*State budgetary healthcare institution of the Kaliningrad region «City Hospital No. 2», Kaliningrad*

²*Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA, Moscow*

³*Research Medical Centre «GERONTOLOGY», Moscow*

⁴*State Medical Institution named after S. S. Yudin DZM, Moscow*

⁵*N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh*

Actuality: The intellectual and mnestic capabilities of the brain decrease with age, which is very physiological and characteristic of such a concept as "natural aging of the brain." In fact, significant signs of the manifestation of "aging of the brain" can be detected after 50 years, which is noted in the form of a decrease in concentration, memory, absent-mindedness and is called benign age-related forgetfulness. With benign age-related forgetfulness, the patient is critical of the problem he has, tends to rest more, which almost completely eliminates it. For a more complete recovery, it is necessary to use nutraceuticals, which contain substances with nootropic properties in their composition. In this matter, drugs containing alkoxyglycerides and/or plasmalogens are considered promising, and capable of providing multifaceted protection: both neuroprotection and reducing immune chronic inflammation that negatively affects neurons, and restoring cognitive-mnestic neural connections.

Purpose: To study modern ideas about alkoxyglycerides and plasmalogens in the aspect of prevention of the development of benign age-related forgetfulness.

Materials and methods: We studied the literature data on the search words alkoxyglycerides, plasmalogens, age-related benign forgetfulness, cognitive impairment in the databases Pubmed, e-Library, Cochrane Library, MEDLINE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) and EMBASE/Excerpta Medica, Central Scientific Medical Library.

Results: It is known that alkoxyglycerides are precursors in the biosynthesis of plasmalogens, they allow skipping the stage of formation of a simple ether bond in peroxisomes. Previously, it was shown that the additional use of alkoxyglycerides leads to an increase in the level of plasmalogens in erythrocytes, kidneys, liver and heart. It is plasmalogens that are antioxidants and are involved in the binding of reactive oxygen species. The potential role of plasmalogens in the etiology and pathophysiology of these diseases is critically discussed in the medical literature with an emphasis on signaling processes. Finally, we consider the growing interest in plasmalogens as a target for the treatment of both benign age-related forgetfulness and neurological diseases, evaluating the available data and highlighting prospects for the future. All the chains of pathogenesis of plasmalogen action on tissues and cells have not been fully disclosed, however, the collected data show many promising and important properties that can make a huge contribution to the prevention and treatment of diseases, which will serve as an impetus for further research and the inclusion of these drugs in nutraceutical support of the main therapy.

Conclusions: The recently proposed methods of including alkylglycerines as nutraceutical support have the greatest support base, which, apparently, are more easily integrated into the membranes of myelinating cells, which leads to remarkable phenotypic improvements in myelination in patients with plasmalogens deficiency developed during neurodegeneration and benign age-related forgetfulness. This is especially promising for the preparation of prevention programs for cognitive disorders and is practically significant for nutritionists.

Keywords: alkoxyglycerides, plasmalogens, nutraceutical support, nutritionology, cognitive impairment, cognitive asthenia.

Введение. Интеллектуальные и мнестические возможности головного мозга снижаются с возрастом, что является весьма физиологичным и свойственно для такого понятия как «естественное старение головного мозга». По факту значимые признаки проявления «старения головного мозга» можно обнаружить после 50 лет, что отмечается в виде снижения концентрации внимания, памяти, рассеянности и называется доброкачественной возрастной забывчивостью. Она характеризуется тем, что пациенты не могут вспомнить недавно полученную информацию или новые имена. При данном типе нарастание нарушений не происходит в течение многих лет, такие нарушения памяти не влияют на профессиональную (за исключением тех случаев, когда люди работают в сферах, требующих определенных когнитивных характеристик) и повседневную деятельность человека. Однако важным фактом так называемой «доброкачественности» является отсутствие снижения качества жизни. При доброкачественной возрастной забывчивости пациент критично относится к имеющийся у него проблеме, стремится больше отдыхать, что практически полностью ее устраняет. Для более полноценного восстановления нужно применять нутрицевтики, которые содержат в своем составе вещества, обладающие ноотропными свойствами [1].

В более старшем возрасте, после 60 – 65 лет, формируются дальнейшие изменения когнитивных функций. При этом в норме основная часть умственных навыков остается сохранными, может иметь место некоторое снижение скорости выполнения физических и умственных операций, снижение объема восприятия, склонность к запоминанию наиболее важных моментов, тех, которые могут пригодиться в жизни. По мере увеличения возраста происходит снижение интенсивности эмоций за счет возрастного снижения силы и подвижности нервных процессов, отмечается преобладание сниженного фона настроения в связи с возрастным снижением подвижности нервных процессов. Нередко приходится констатировать, что у пожилого человека имеет место фиксация фона настроения, который был в молодости, а также отмечается зависимость эмоционального фона от наличия заболеваний. Совокупность этих факторов способствует формированию особого состояния, которое в клинической психологии получило название возрастно-ситуационной депрессии, то есть расстройства настроения без наличия нервно-психического заболевания. Возрастно-ситуационная депрессия характеризуется тем, что у пациента происходит равномерное и стойкое, сильное понижение настроения, впервые возникшее в пожилом возрасте. Оно переживается как чувство пустоты, ненужности, неинтересности всего происходящего и негативности будущего, имеет место негативное восприятие более молодых людей, при этом пожилому человеку его состояние кажется обычным, а к основному травмирующему фактору относится собственный возраст, принятие своего старения. Это также влияет на развитие либо усугубление доброкачественной возрастной забывчивости. К методам коррекции возрастно-ситуационной депрессии и доброкачественной возрастной забывчивости относятся не только психотерапевтические, но также могут применяться нутрицевтики. Другими словами, с возрастом головной мозг нуждается в дополнительном ноотропном питании [1,2].

Надо отметить, что накопилось достаточное количество научных данных, свидетельствующих об эффективности средств комплементарной медицины, в том числе биологически активных добавок, в сохранении и поддержании когнитивных функций в среднем и старшем возрасте [1]. В данном вопросе перспективным считаются препараты, которые содержат алкоксиглицериды и/или плазмалогены, и способные обеспечивать многогранную протекцию: как нейропротекцию, так и снижать иммунное хроническое воспаление, отрицательно влияющее на нейроны, и восстанавливать когнитивно-мнестические нейронные связи. Данный факт побудил нас ознакомиться с данными

литературы о современных представлениях об алкоксиглициридах и плазмалогенах в аспекте профилактики развития доброкачественной возрастной забывчивости.

Цель. Изучить современные представления об алкоксиглициридах и плазмалогенах в аспекте профилактики развития доброкачественной возрастной забывчивости.

Материал и методы. Нами изучены данные литературы по поисковым словам алкоксиглицириды, плазмалогены, возрастная доброкачественная забывчивость, когнитивные нарушения в базах Pubmed, e-Library, Cochrane Library, MEDLINE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) и EMBASE/Excerpta Medica, Центральная Научная Медицинская Библиотека.

Результаты и обсуждение.

Современные представления об алкоксиглициридах. В литературе имеется большая доказательная база, что вещества, выделенные из печени акулы, используются уже более 40 лет как лечебное и профилактическое средство [3]. Еще в 1922 году Цудзимото и Тояма [3,4] выделили алкоксиглицириды из печени акулы, а ученый Роберт Робинсон, нобелевский лауреат, впервые синтезировал их в 1930 году [4]. В природных источниках они всегда содержатся в этерифицированном виде с жирными кислотами. Следовательно, было обнаружено, что активные ингредиенты в жировой прослойке печени акулы представляют собой группу эфирно-связанных глицеринов, известных как алкоксиглицириды (Рисунок 1) [5].

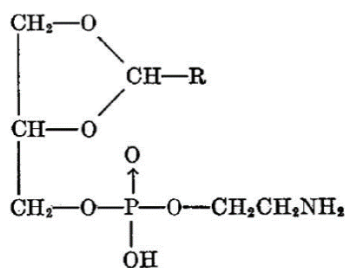


Рисунок 1. Химическая структура алкоксиглициридов.

Интересным представляется факт, что первоначальное клиническое применение алкоксиглициридов было для лечения лейкозов, а позже для профилактики лучевой болезни при рентгенотерапии онкообразований [6].

Исследования, проведенные за последние 30 лет, показали, что алкоксиглицириды многофункциональны. Недавние исследования показывают, что активация протеинкиназы C, важной стадии клеточной пролиферации, может быть ингибирована алкоксиглициридами. Это действие предполагает конкурентное ингибирование 1,2-диацилглицерина алкоксиглициридами. Дальнейшие исследования иммуностимулирующего действия

алкоксиглицидов предполагают преимущественное действие на макрофаги. Процесс активации макрофагов был продемонстрирован как с синтетическими, так и с природными алкоксиглицидами. Хотя точный механизм не был найден, были предложены как аутокринная, так и паракринная системы действия на макрофаги. Алкоксиглициды могут контролировать иммунный ответ, возможно, путем модификации выработки фактора активации тромбоцитов и диацилглицерина (DAG). Доказано, что алкоксиглициды значительно активируют цитотоксические макрофаги, приводя к усилению фагоцитоза, опосредованного FC-рецептором, и усиливают гуморальный иммунный ответ и замедленную реакцию гипочувствительности [7,8].

Ученые Duncan A.R. и др. [9] изучали роль алкоксиглицидов, виды которых варьировались в зависимости от длины алкильной цепи, состав которой был следующим: 14:0 = 0.9%, 16:0 = 9.2%, 16: 1n-7 = 12,8%, 18:1n-9 = 68,5%, 18:1n-7 = 4,9%, на передачу сигналов кальция в Т-клетках, иммортализованной линии Т-лимфоцитов, обладающих способностью продуцировать интерлейкин-2, который является медиатором воспалительной реакции. Алкоксиглициды индуцировали дозозависимое увеличение уровня цитозольного кальция в Т-клетках в зависимости от времени (плато достигалось через 20 мин), что приводило к снижению содержания интерлейкинов -2 и, следовательно, снижало степень воспалительной реакции. Также в ряде исследований [10,11,12] было показано, что алкоксиглициды стимулируют кроветворение, эритропоэз, тромбоцитоз и гранулоцитоз у животных. Более того, алкоксиглициды обладают противоопухолевой активностью, которая может быть основана на различных механизмах, т.е. индукции апоптоза неопластических клеток, подавлении передачи сигнала, ингибировании ангиогенеза и стимулировании трансмембранного транспорта цитотоксических агентов [12].

Клинические данные свидетельствуют о том, что применение алкоксиглицидов у 13 добровольцев в течение 4 недель (исследование Fontaine D. и соавт. [13]) приводило к повышенной реакции нейтрофилов на бактериальную нагрузку, повышенному уровню C4-компонента комплемента в сыворотке крови, повышению общего антиоксидантного статуса сыворотки крови и преобладанию продукции цитокина 1 типа IFN-гамма, снижению TNF- α и IL-2. Прием алкоксиглицидов у данных пациентов также заметно повлиял на липидный обмен и баланс холестерина. Авторы наблюдали снижение уровня общего холестерина с $6,92 \pm 2,290$ мг/дл до $5,46 \pm 2,198$ мг/дл и отметили повышение фракции ЛПВП. У всех пациентов метаболизм липидов нормализовался самопроизвольно после окончания эксперимента.

Полученная информация позволяет предположить, что алкоксиглициды могут быть использованы как в качестве дополнительной терапии для усиления иммунитета при инфекционных заболеваниях, так и для профилактики развития хронического иммунного инфламейджинга (воспалительного ответа).

Авторы Goodenowe D., Senanayake V., Hino K. и соавт. [14, 15] доказали, что дополнительная поддерживающая терапия алкоксиглицидами нормализует уровень комплемента, активность естественных киллеров (NK) клеток и выработку активных кислородных промежуточных продуктов лейкоцитами периферической крови людей, страдающих активной формой ревматоидного артрита.

В некоторых экспериментальных исследованиях было показано, что алкоксиглициды могут значительно уменьшить побочные действия, вызванные токсичностью химиотерапии, лучевой терапии, повышая общую выживаемость у облученных больных раком шейки матки [16,17]. Более того, алкоксиглициды, вводимые крысам с ишемической болезнью сердца и гипертонией, улучшают клинические симптомы, антропометрические данные, липидемический профиль и иммунологический статус [18]. Исследователи Jenkins С.М. и соавт. [19] подчеркнули протекторное действие алкоксиглицидов при бактериальных и грибковых инфекциях, рекомендуя его пациентам, страдающим атопическим дерматитом.

Эти исследования показывают, что алкоксиглициды полезны при бактериальных, вирусных и грибковых инфекциях, а также пациентам с атеросклерозом или аутоиммунными заболеваниями, что свидетельствует об их высокой противовоспалительной способности.

Несколько экспериментальных исследований показали способность алкоксиглицидов проникать через гематоэнцефалический барьер, облегчая доступ терапевтических препаратов к центральной нервной системе [20, 21, 22]. Однако стоит особо отметить, что алкоксиглициды, попадая в организм человека, связываются с ферментом 5-альфа редуктазой, образуя плазмалогены, и интегрируются в мембраны клеток. Известно, что алкоксиглициды являются предшественниками в биосинтезе плазмалогенов [21, 23]. Ранее было показано, что дополнительное применение алкоксиглицидов приводит к увеличению уровня плазмалогенов в эритроцитах, почках, печени и сердце [24]. Именно плазмалогены являются антиоксидантами и участвуют в связывании активных форм кислорода [20,21,25], что перспективно для нутрициологии с точки зрения составления программ профилактики развития возраст-ассоциированных заболеваний.

Современные представления об плазмалогенах. В последние годы немало появилось данных о том, что липидные сигнальные системы и соединения, связанные с ними, являются жизненно важными компонентами функционирования клеток и организмов в целом. 1-(1'-алкенил)-2-ацилглицерофосфолипиды и плазмалогены - это два типа фосфолипидов, которые могут встречаться в биологических тканях. Плазмалогены характеризуются Z-двойной связью в 1-алкенильной части рядом с эфирной связью и содержат ацильную цепь полиненасыщенных жирных кислот [26]. Точный процент плазмалогенов варьируется от органа к органу, а также от вида к виду [27].

Липиды играют разнообразную роль в физиологии и патофизиологии, в первую очередь обеспечивая правильную структуру и функцию биологических мембран, но также выступая в качестве важных сигнальных посредников в гомеостазе активных форм кислорода. Интерес представляет особая подгруппа липидов, эфирные (фосфо) липиды, которые отличаются наличием эфирной связи в положении SN-1 глицериновой основы. Существует большое разнообразие видов эфирных липидов (рисунок 2), из которых плазмалогены являются наиболее распространенным и, вероятно, наиболее изученным подтипом. Из-за их высокой доли в общей массе фосфолипидов (около 20% у людей) некоторые авторы даже используют термины «плазмалогены» и «эфирные липиды» взаимозаменяемо, хотя это явно чрезмерное упрощение, так как видов эфирных липидов достаточно много (рисунок 2) [28,29].

Плазмалогены в изобилии присутствуют во всем организме, у людей самый высокий уровень обнаружен в головном мозге и сердце, наименьший - в печени [29]. Первоначально они были идентифицированы как соединения, которые защищают от окислительного стресса, особенно взаимодействуя и оказывая протекторную функцию полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК), находящихся поблизости [30]. Бесспорно, что ПНЖК являются жизненно важными соединениями с широким спектром важнейших функций и что они часто встречаются в положении SN-2 плазмалогенов. Однако актуальность этих антиоксидантных свойств в клинических исследованиях начала обсуждаться совсем недавно. Со временем были обнаружены уникальные свойства плазмалогенов в отношении формы, организации и структуры биомембран [31]. В целом, эфирным липидам приписывается множество биологических задач, включая весьма разносторонние роли в различных сигнальных путях [30,31].

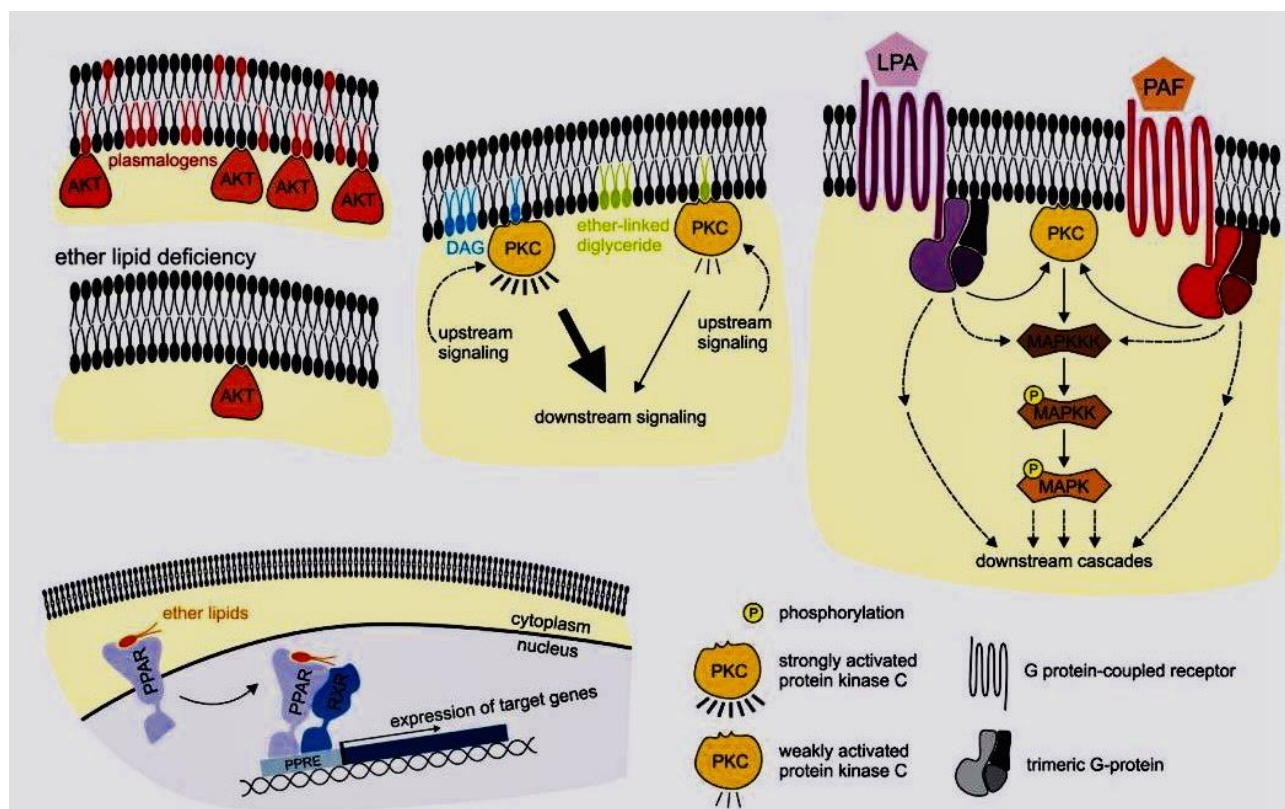


Рисунок 2. Разновидности эфирных фосфолипидов и их действие как сигнальных молекул.

Подобно другим классам липидов, метаболизм эфирных липидов является сложным (рисунок 3).

У людей синтез плазмалогенов происходит в пероксисоме - небольшой органелле, которая находится в постоянном взаимодействии с различными другими органеллами через сигнальные пути и контактные площадки, на которых протекают различные анаболические, а также катаболические процессы. Внутри пероксисом находится комплекс, состоящий из последовательно действующих ферментов дигидроксиацетонфосфатацилтрансферазы (DHAPAT; контролирующий ген - глицеронфосфатацилтрансфераза, GNPAT) и алкилдигидроксиацетонфосфатсинтаза (ADHAPS; контролирующий ген: алкилглицеронфосфатсинтаза, AGPS), который и генерирует эфирную связь. Фактически, ADHAPS перерабатывает промежуточный продукт 1-ацил-дигидроксиацетонфосфат (ацил-DHAP), полученный в результате реакции синтеза DHAPAT, и жирный спирт для получения соединения 1-алкил-DHAP (плазмалоген). Жирный спирт для этой реакции синтезируется пероксисомальной хвостовой белковой жирной ацил-КоА-редуктазой (FAR) [32].

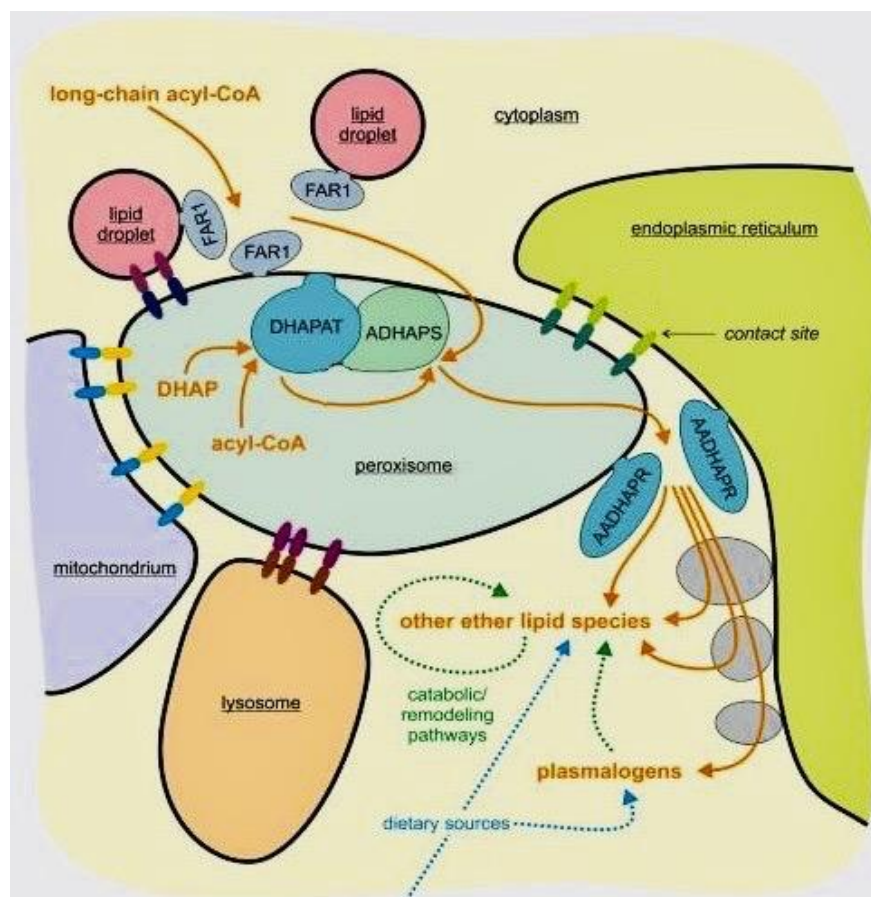


Рисунок 3. Метаболизм плазмалогенов с точки зрения нутрицевтической поддержки.

Важнейшие этапы биосинтеза эфирных липидов происходят в пероксисомах, которые находятся в тесном взаимодействии с другими органеллами через различные недавно идентифицированные контактные пути [33]. Соответственно, доступность субстрата и активность FAR являются важными регуляторами всего пути. Благодаря локализации ферментов, осуществляющих начальные этапы, биосинтез эфирных липидов критически зависит от биогенеза и пролиферации пероксисом, процессов, которые сами по себе регулируются множеством факторов (разрушающее влияние окислительного стресса, возрастные изменения клеток, органов и систем, вирусные и бактериальные нагрузки на организм, и другие). Полиморфизмы и мутации в биосинтетических ферментах могут оказывать значительное влияние на уровень липидов в эфире. Помимо эндогенного биосинтеза, эфирные липиды могут также быть получены из пищевых источников. Основываясь на современных знаниях биосинтеза плазмалогенов, важно подчеркнуть высокую значимость применения данных препаратов или препаратов, способных усилить синтез плазмалогенов, в виде нутрицевтической поддержки ежедневно [34,35].

Плазмалогены имеют решающее значение для здоровья человека и играют важную роль в развитии нейронов, иммунном ответе и выступают в качестве эндогенных антиоксидантов. Однако механистические основы этих и других биологических функций плазмалогенов четко не определены. Липидомные исследования показали снижение уровня плазмалогенов при ряде болезненных состояний, включая нейродегенеративные и кардиометаболические заболевания, что подчеркивает потенциал модуляции плазмалогенов в качестве терапевтической стратегии [36].

В сердце более 25% фосфолипидов могут быть плазмалогенами, они присутствуют также в печени, сетчатке, головном мозге и почках. Плазмалогены были открыты в 1924 году Фельгеном, чьи исследования привели к выделению в 1939 году кристаллического фосфолипида, содержащего альдегид высших жиров, фосфор глицерина и этаноламин. Предложенная ими ацетальная структура с тех пор послужила прототипом этого класса липидов [36].

Как уже упоминалось ранее, плазмалогены являются антиоксидантами. Механизм антиоксидантного действия плазмалогена зависит от того факта, что простая винилэфирная связь имеет относительно низкую энергию диссоциации и преимущественно окисляется различными свободными радикалами и активными формами кислорода. Таким образом, высокий уровень плазмалогенов способствует защите клеток от перекисного окисления липидов.

Фосфолипиды сарколеммы миокарда состоят преимущественно из молекулярных форм плазмалогенов, и все больше данных указывает на то, что плазмалогенфосфолипиды могут играть определенную роль в патофизиологии некоторых заболеваний сердца. Таким образом, считается, что плазмалогены участвуют в сарколеммальной дисфункции, связанной с ишемией и реперфузией миокарда. Было высказано предположение, что распределение плазмалогенов в сердце может влиять на стабильность бислоя, что может способствовать разрушению сарколеммы во время ишемии и реперфузии. Известно, что мембранные фосфолипиды играют ключевую роль в ишемическом реперфузионном повреждении миокарда. Сердце человека содержит два типа фосфолипидов, диациловые и эфирные глицеролипиды, также известные как плазмалогены. Потеря плазмалогенов является одной из теорий патогенеза ишемической болезни сердца [38].

Слизистая оболочка желудка богата пероксисомами и плазмалогенами, эфирная связь синтезируется в пероксисомах. Однако окислительный стресс приводит к снижению уровня

плазмалогенов во всех тканях организма, поэтому, возможно, было бы разумно рассматривать этот процесс как первичную стадию развития язв желудка именно при остром стрессе [39].

Плазмалогены - это один из видов фосфолипидов, находящихся в большом количестве в головном мозге и других органах. Считалось, что эти липиды участвуют в формировании мембранного бислоя и антиоксидантной функции. Однако обширные исследования показали, что плазмалогены проявляют различную полезную биологическую активность, включая профилактику нейровоспаления, улучшение когнитивных функций и ингибирование гибели нейрональных клеток. Биологическая активность плазмалогенов была связана с изменениями в клеточной передаче сигналов и экспрессии генов. Мембраносвязанные рецепторы, сопряжённые с G-белком, (англ. G-protein-coupled receptors, GPCRs), были идентифицированы как возможные рецепторы плазмалогенов [40].

Однако из всех имеющихся данных ясно, что изменения в доступности или количестве плазмалогенов оказывают фундаментальное воздействие на биомембраны, тем самым потенциально модулируя многочисленные клеточные процессы. Например, из-за их важности для биофизических свойств мембран, влияющих на кривизну мембраны или стабилизацию небислойных структур, долгое время предполагалось и только в современных источниках подтвердилось, что плазмалогены играют важную роль в биологических процессах, включающих слияние мембран. Недавно было показано, что недостаток эфирных липидов действительно оказывает значительное влияние на нейротрансмиссию, которая включает слияние синаптических пузырьков в терминале аксона с пресинаптической мембраной, что приводит к высвобождению нейротрансмиттеров, опосредующих межнейронную коммуникацию. Другим доказательством того, что дефицит межклеточной коммуникации является результатом недостатка эфирных липидов, является неправильное нацеливание и / или пониженная регуляция поверхностных белков, необходимых для межклеточного контакта и образования межклеточных соединений, что приводит к развитию или усугублению когнитивных нарушений как доброкачественного характера, так и злокачественного [41].

Рецепторы для внеклеточных сигнальных молекул обычно связаны с плазматической мембраной, что делает их восприимчивыми к функциональным нарушениям, включая изменения в составе плазмалогена. Уже в 1990-х годах Хан и Гросс указали, что гидролиз плазмалогенов фосфолипазами обязательно вызывает изменения свойств мембран, которые

неизбежно влияют на связанные с мембраной сигнальные пути. Действительно, ряд недавних исследований продемонстрировал дисфункцию основных сигнальных каскадов как следствие недостатка плазмалогенов, что является серьезным дефектом миелинизации, которая, в свою очередь, приводит к когнитивным расстройствам. Дополнительные экспериментальные исследования показывают, что применение нутрицевтической поддержки в виде дополнительного источника поступления плазмалогена может модулировать несколько важных сигнальных путей, включая те, которые связаны с нейротрофическим фактором головного мозга (абринейрин, BDNF), одновременно снижая инфламейджинг (хроническое иммунное воспаление) в микроглии и защищая нейроны от апоптоза [33, 37, 41].

В литературе данные доказывают, что старение, стресс и воспалительные стимулы снижают содержание плазмалогенов в клетках, а добавление плазмалогенов ингибирует воспалительные процессы, что может свидетельствовать о том, что снижение плазмалогенов может быть одним из факторов риска заболеваний, связанных с воспалением и снижением когнитивной функции. Пероральный прием плазмалогенов, а также алкоксиглицеридов, которые увеличивают синтез плазмалогенов, показал многообещающую пользу для здоровья пациентов с болезнью Альцгеймера, предполагая, что алкоксиглицериды могут иметь терапевтический потенциал и при других нейродегенеративных заболеваниях [28,36,40].

В зарубежных публикациях был предложен ряд подходов для повышения уровня плазмалогена в различных клинических условиях. Они включают в себя применение препаратов с природными метаболическими предшественниками, известными как алкоксиглицериды. Модуляция плазмалогена использовалась как в доклинических, так и в клинических исследованиях для предотвращения возникновения и/или ослабления прогрессирования нейродегенеративных заболеваний, атеросклероза, резистентности к инсулину и гепатостеатоза. Эти исследования дают новое представление о механистической роли плазмалогенов в развитии заболеваний и их терапевтическом потенциале [41].

Таким образом, эфирные липиды на основе глицерина, включая эфирные фосфолипиды, образуют специализированную ветвь липидов, для биосинтеза которых у человека требуются пероксисомы. Они являются основными компонентами биологических мембран, и одна особая подгруппа, плазмалогены, широко рассматривается как клеточный антиоксидант. Их огромный потенциал влияния на пути передачи сигнала менее известен. Имеющиеся экспериментальные данные демонстрируют связи плазмалогенов с несколькими

распространенными биологически активными молекулами, такими как протеинкиназа C, рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, или протеинкиназы, активируемые митогеном. Кроме того, уровни липидов в эфире неоднократно были связаны с некоторыми из наиболее распространенных неврологических заболеваний, в частности, с возрастной доброкачественной забывчивостью, с болезнью Альцгеймера, а в последнее время также с нарушениями развития нервной системы, такими как аутизм. В медицинской литературе критически обсуждается потенциальная роль плазмалогенов в этиологии и патофизиологии этих заболеваний с акцентом на сигнальные процессы. Наконец, мы рассматриваем растущий интерес к плазмалогенам в качестве мишени для лечения как доброкачественной возрастной забывчивости, так и неврологических заболеваний, оценивая имеющиеся данные и выделяя перспективы на будущее. Не до конца раскрыты все цепочки патогенеза действия плазмалогенов на ткани и клетки, однако собранные данные показывают множество перспективных и важных свойств, которые могут внести огромный вклад в здоровье, профилактику и лечение заболеваний, которые послужат толчком для дальнейших исследований и включения данных препаратов в нутрицевтические поддержки основной терапии [28, 30].

Современные представления о профилактике развития доброкачественной возрастной забывчивости и другой нейродегенеративной патологии. С возрастом меняется деятельность нейротрансмиттерных систем головного мозга, в первую очередь, холинергической, серотонинергической, допаминергической, норадренергической и глутаматергической. Снижение активности этих систем влияет также на другие параметры организма. Например, при старении снижается экспрессия рецепторов головного мозга к серотонину, что приводит к возрастным нарушениям сна, снижению сексуальной активности, нарушениям настроения. Возрастное снижение продукции карнозина в ольфакторном тракте приводит к снижению памяти и снижению обоняния, что также характерно для людей старших возрастных групп [1, 34].

Окислительный стресс считается важным компонентом различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, неврологические и психические расстройства, такие как депрессия. К развитию когнитивного дефицита также приводит митохондриальная дисфункция, возникающая вследствие стрессовых и психо-эмоциональных перегрузок, в условиях мегаполиса, и усугубляющаяся с возрастом. Митохондриальная дисфункция приводит к увеличению продукции свободных радикалов, что активирует нуклеарный фактор каппа В, который

опосредует увеличение активности хронического иммунного воспаления в области глии, что приводит к поражению ДНК глиальных клеток. Митохондриальная дисфункция ассоциирована также с увеличением активности моноаминоксидазы, что активирует оксидативный стресс, способствует накоплению липофусцина, который представляет собой нерастворимый комплекс из остатков липидов, белков, углеводов – остатков лизосомального метаболизма, причем липофусцин является своего рода маркером старения головного мозга. Кроме того, что по мере увеличения возраста снижается активность биохимических систем, которые удаляют избыточное количество свободных радикалов, к ним относятся ферментные системы супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, это особенно ярко выражено при болезни Альцгеймера. Описанные изменения митохондриальной функции являются предпосылкой к разработке путей профилактики нейродегенеративной патологии посредством применения митохондриальных протективных препаратов и нутрицевтиков [1,2,27].

Опасность представляет собой момент, когда доброкачественная забывчивость переходит в когнитивные расстройства, которые в дальнейшем могут прогрессировать и перерасти в деменцию [1].

Кроме того, было показано, что повышение уровня β -амилоида ($A\beta$), связанное с болезнью Альцгеймера, способствует окислительному стрессу в головном мозге, приводящему к потере функции пероксисом. Это, в свою очередь, снижает активность алкилглицеронфосфатсинтазы (AGPS – фермент, ограничивающий скорость синтеза эфирных липидов) и, в конечном счете, снижает уровень плазмалогенов [1, 29].

Плазмалогены в избытке присутствуют в нервной системе, где они способствуют организации мембран нейронов и миелиновой оболочки. Следовательно, неудивительно, что нарушение синтеза плазмалогенов различными способами влияет на развитие неврологических заболеваний. Аномальный синтез плазмалогенов был описан при нескольких патологических состояниях, связанных с нейродегенерацией, то есть доброкачественной возрастной забывчивостью, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и другими. Была выдвинута гипотеза о генерализованной дисфункции пероксисом на основе биохимических и гистологических данных, полученных в посмертной ткани головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера [37]. Было также показано, что, помимо снижения уровня плазмалогена, другие метаболические изменения, например, накопление очень длинноцепочечных жирных кислот, которые разлагаются в пероксисомах, указывают на нарушение функции пероксисом у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Примечательно, что биохимические изменения, а также объемная плотность пероксисом в соматах нейронов показали более сильную связь с нейрофибрилярными клубками, чем с невритными бляшками [40].

В нескольких недавних сообщениях предполагается, что плазмалогены обладают способностью усиливать передачу сигналов BDNF и ограничивать нейровоспаление. Это обеспечивает еще один потенциальный механизм, с помощью которого дефицит плазмалогенов может усиливать прогрессирование заболевания, поскольку как потеря нейропротекторного BDNF, так и нейровоспаление патогенетически тесно связаны с нейродегенеративными заболеваниями и доброкачественной возрастной забывчивостью [1, 39].

В нескольких масштабных работах [37, 39, 40] было обнаружено, что содержание плазмалогенов является самым низким в ткани головного мозга с наиболее выраженной невропатологией. В зависимости от области поражения головного мозга и конкретных видов плазмалогенов, отмеченный дефицит в основном составляет от 15% до 40%, что доказывается уровнем плазмалогенов в анализах крови у данных пациентов.

Фактически, было предложено несколько концепций для объяснения селективной дегградации плазмалогенов при нейродегенерации. Плазмалогены преимущественно разлагаются в условиях окислительного стресса и при изменении критической температуры для разрушения мембран, которая наблюдается при вирусной и бактериальной нагрузке. Эти данные рассматриваются как ключевой компонент этиологии нейродегенерации. Другая гипотеза предполагает, что плазмалогенселективная фосфолипаза A2 стимулирует накопление амилоида, что приводит к усиленному ферментативному расщеплению плазмалогенов. Многие исследователи просто приписывают потерю плазмалогена разрушению мембран в ходе нейродегенерации, ссылаясь на измененные уровни данных биологически важных молекул в крови. Кроме того, недавнее исследование интерпретировало повышенные уровни липидов холинового эфира в сыворотке крови у пациентов с нейродегенерацией и патологически высокие уровни бета- амилоида в ликворе как признак ранней нейродегенерации, что добавляет дополнительные аспекты к выводам, связанным с плазмалогенами при нейродегенеративных заболеваниях [39].

Такие результаты были использованы в некоторых источниках для аргументации в пользу того, что плазмалогены могут выступать в качестве диагностических или прогностических биомаркеров, либо по отдельности, либо в составе группы, состоящей из нескольких видов липидов. Одно из первых исследований по этому вопросу выявило связь

снижения плазмалогенов в сыворотке крови у пациентов с мультиинфарктной деменцией с высокой степенью когнитивных нарушений. До сих пор патогенетическая взаимосвязь между плазмалогенами и нарушениями развития нервной системы представляется довольно сложной, однако все больше появляется клинических работ, которые способны доказать, что применения плазмалогенов в виде нутрицевтической поддержки положительно влияет на когнитивную функцию и снижает степень развития доброкачественной возрастной забывчивости [1, 41].

На сегодняшний день мало разработано стратегий для успешного устранения дефицита плазмалогенов в головном мозге, вероятно, из-за неспособности больших молекул преодолеть гематоэнцефалический барьер. С появлением гипотез о потенциальной роли дефицита плазмалогена в нейродегенеративных заболеваниях и прогрессировании доброкачественной возрастной забывчивости терапевтические варианты, нацеленные на восполнение дефицита плазминогенов, приобрели значительный интерес. Однако при обсуждении стратегий лечения, включающих пероральный прием плазмалогенов для повышения их уровня в мозге, необходимо рассмотреть три основных вопроса: беспрепятственный способ доставки в головной мозг, дозировка, и основной механизм действия [22, 42].

В нескольких недавних публикациях утверждается, что при повышении содержания плазмалогенов происходит улучшение параметров считывания, связанных с нервной системой, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями и доброкачественной возрастной забывчивостью [42]. В данных работах упоминается о применении нутрицевтиков, содержащих алкоксиглицериды, которые способны снижать воспалительную реакцию и приводить к увеличению уровня плазмалогенов. Одним из таких препаратов является NanoMind (свидетельство о государственной регистрации RU 77.99.11.003.R.001446.05.22 от 04.05.2022 г., изготовитель ООО «Рубин», г. Санкт - Петербург).

Таким образом, клинические данные подтверждают положительное действие плазмалогенов на когнитивную функцию. На сегодняшний день это согласуется с более ранними систематическими исследованиями повышения уровня плазмалогенов в тканях при применении нутрицевтиков, содержащих алкилглицерины, которые легко превращаются в плазмалогены на периферии, что является актуальным и перспективным для включения в профилактические программы нейропротекции препаратов, содержащих алкилглицерины, и рекомендуется для углубленного осмысления вышеприведенных фактов нутрициологами.

Заключение. До сих пор при обсуждении участия плазмалогенов в различных сигнальных путях упоминаются широко изученные функции защиты от окислительного стресса и организации мембранной биологии. Однако, в рамках данной статьи, мы продемонстрировали, что плазмалогены обладают огромным потенциалом для модуляции сигнальной активности различными способами. Очевидно, что трудно оценить последствия дефицита плазмалогенов при нейродегенеративных расстройствах или нарушениях развития нервной системы. Однако в настоящее время достоверным фактом является дефицит плазмалогенов в головном мозге и крови пациентов с когнитивными нарушениями.

Что касается предлагаемого использования плазмалогенов в качестве терапевтического подхода при нейродегенеративных заболеваниях и доброкачественной возрастной забывчивости, то наибольшую доказательную базу имеют недавно предложенные методики включения алкилглицеринов в качестве нутрицевтической поддержки, которые легче интегрируются в мембраны миелинизирующих клеток, что приводит к замечательным фенотипическим улучшениям в миелинизации у пациентов с дефицитом плазмалогенов, который развивается при нейродегенерации и доброкачественной возрастной забывчивости. Особенно это представляется перспективным для составления программ профилактики при когнитивных нарушениях и практически значимо для нутрициологов.

Список литературы

1. Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. Неуязвимые. Книга о здоровье. М.: Дискурс. 2021, 336 с.
2. Барашева Д.Е. Преждевременное старение: ненормативный кризис идентичности. Новый взгляд. Международный научный вестник. 2016; 12: 109-118.
3. Ali F, Hossain MS, Sejimo S, Akashi K. Plasmalogens inhibit endocytosis of toll-like receptor 4 to attenuate the inflammatory signal in microglial cells. Mol Neurobiol. 2019;56(5):3404–3419.
4. Chaithra VH, Jacob SP, Lakshmikanth CL, Sumanth MS, Abhilasha KV, Chen CH, Thyagarajan A, Sahu RP, Travers JB, McIntyre TM, Kemparaju K, Marathe GK. Modulation of inflammatory platelet-activating factor (PAF) receptor by the acyl analogue of PAF. J Lipid Res. 2018;59(11):2063–2074.
5. Fabian Dorninger F., et al. Plasmalogens, platelet-activating factor and beyond – Ether lipids in signaling and neurodegeneration// Neurobiol Dis. 2021; 1: 145-156.

6. Dorninger F, Gundacker A, Zeitler G, Pollak DD, Berger J. Ether lipid deficiency in mice produces a complex behavioral phenotype mimicking aspects of human psychiatric disorders. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):3929.
7. Che H, Zhang L, Ding L, Xie W, Jiang X, Xue C, Zhang T, Wang Y. EPA-enriched ethanolamine plasmalogen and EPA-enriched phosphatidylethanolamine enhance BDNF/TrkB/CREB signaling and inhibit neuronal apoptosis in vitro and in vivo. *Food Funct.* 2020;11(2):1729–1739.
8. Duker AL, Niiler T, Kinderman D, Schouten M, Poll-The BT, Braverman N, Bober MB. Rhizomelic chondrodysplasia punctata morbidity and mortality, an update. *Am J Med Genet A.* 2020;182(3):579–583.
9. Duncan AR, Gonzalez DP, Del Viso F, Robson A, Khokha MK, Griffin JN. Alkylglycerol monooxygenase, a heterotaxy candidate gene, regulates left-right patterning via Wnt signaling. *Dev Biol.* 2019;456(1):1–7.
10. Ebenezer DL, Fu P, Ramchandran R, Ha AW, Putherickal V, Sudhadevi T, Harijith A, Schumacher F, Kleuser B, Natarajan V. S1P and plasmalogen derived fatty aldehydes in cellular signaling and functions. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2020;1865(7):158681.
11. Dean JM, Lodhi IJ. Structural and functional roles of ether lipids. *Protein Cell.* 2018;9(2):196–206.
12. Exner T, Romero-Brey I, Yifrach E, Rivera-Monroy J, Schrul B, Zouboulis CC, Stremmel W, Honsho M, Bartenschlager R, Zalckvar E, Poppelreuther M, Fullekrug J. An alternative membrane topology permits lipid droplet localization of peroxisomal fatty acyl-CoA reductase 1. *J Cell Sci.* 2019;132(6):jcs223016.
13. Fontaine D, Figiel S, Felix R, Kouba S, Fromont G, Maheo K, Potier-Cartereau M, Chantome A, Vandier C. Roles of endogenous ether lipids and associated PUFAs in the regulation of ion channels and their relevance for disease. *J Lipid Res.* 2020;61(6):840–858.
14. Goodenowe DB, Senanayake V. Relation of serum plasmalogens and APOE genotype to cognition and dementia in older persons in a cross-sectional study. *Brain Sci.* 2019;9(4):92.
15. Hino K, Kaneko S, Harasawa T, Kimura T, Takei S, Shinohara M, Yamazaki F, Morita SY, Sato S, Kubo Y, Kono T, Setou M, Yoshioka M, Fujino J, Sugihara H, Kojima H, Yamada N, Udagawa J. Change in brain plasmalogen composition by exposure to prenatal undernutrition leads to behavioral impairment of rats. *J Neurosci.* 2019;39(39):7689–7702.

16. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;132:41–48.
17. Honsho M, Dorninger F, Abe Y, Setoyama D, Ohgi R, Uchiumi T, Kang D, Berger J, Fujiki Y. Impaired plasmalogen synthesis dysregulates liver X receptor-dependent transcription in cerebellum. *J Biochem*. 2019;166(4):353–361.
18. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem*. 2019;88:487–514.
19. Jenkins CM, Yang K, Liu G, Moon SH, Diltthey BG, Gross RW. Cytochrome c is an oxidative stress-activated plasmalogenase that cleaves plasmenylcholine and plasmenylethanolamine at the sn-1 vinyl ether linkage. *J Biol Chem*. 2018;293(22):8693–8709.
20. Jimenez-Rojas N, Riezman H. On the road to unraveling the molecular functions of ether lipids. *FEBS Lett*. 2019;593(17):2378–2389.
21. Kimura T, Kimura AK, Ren M, Berno B, Xu Y, Schlame M, Epand RM. Substantial decrease in plasmalogen in the heart associated with tafazzin deficiency. *Biochemistry*. 2018;57(14):2162–2175.
22. Kono N, Arai H. Platelet-activating factor acetylhydrolases: an overview and update. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(6):922–931.
23. Fallatah W, Smith T, Cui W, Jayasinghe D, Di Pietro E, Ritchie SA, Braverman N. Oral administration of a synthetic vinyl-ether plasmalogen normalizes open field activity in a mouse model of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Dis Model Mech*. 2020;13(1): 424-499.
24. Lebrero P, Astudillo AM, Rubio JM, Fernandez-Caballero L, Kokotos G, Balboa MA, Balsinde J. Cellular plasmalogen content does not influence arachidonic acid levels or distribution in macrophages: a role for cytosolic phospholipase A2gamma in phospholipid remodeling. *Cells*. 2019;8(8):799.
25. Kunze M. The type-2 peroxisomal targeting signal. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2020;1867(2) 118609.
26. Okur V, Watschinger K, Niyazov D, McCarrier J, Basel D, Hermann M, Werner ER, Chung WK. Biallelic variants in AGMO with diminished enzyme activity are associated with a neurodevelopmental disorder. *Hum Genet*. 2019;138(11–12):1259–1266.
27. Malheiro AR, Correia B, Ferreira da Silva T, Bessa-Neto D, Van Veldhoven PP, Brites P. Leukodystrophy caused by plasmalogen deficiency rescued by glyceryl 1-myristyl ether treatment. *Brain Pathol*. 2019;29(5):622–639.

28. Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):88–106.
29. Paul S, Lancaster GI, Meikle PJ. Plasmalogens: a potential therapeutic target for neurodegenerative and cardiometabolic disease. *Prog Lipid Res.* 2019;74:186–195.
30. Schrader M, Kamoshita M, Islinger M. Organelle interplay-peroxisome interactions in health and disease. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(1):71–89.
31. Gallego-Garcia A, Monera-Girona AJ, Pajares-Martinez E, Bastida-Martinez E, Perez-Castano R, Iniasta AA, Fontes M, Padmanabhan S, Elias-Arnanz M. A bacterial light response reveals an orphan desaturase for human plasmalogen synthesis. *Science.* 2019;366(6461):128–132.
32. Skotland T, Hessvik NP, Sandvig K, Llorente A. Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology. *J Lipid Res.* 2019;60(1):9–18.
33. Diaz M, Fabelo N, Ferrer I, Marin R. "Lipid raft aging" in the human frontal cortex during nonpathological aging: gender influences and potential implications in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2018;67:42–52.
34. Takahashi T, Honsho M, Abe Y, Fujiki Y. Plasmalogen mediates integration of adherens junction. *J Biochem.* 2019;166(5):423–432.
35. Tsukahara T. 1-O-alkyl glycerophosphate-induced CD36 expression drives oxidative stress in microglial cells. *Cell Signal.* 2020;65 109459.
36. Uruno A, Matsumaru D, Ryoke R, Saito R, Kadoguchi S, Saigusa D, Saito T, Saido TC, Kawashima R, Yamamoto M. Nrf2 suppresses oxidative stress and inflammation in App knock-in Alzheimer's disease model mice. *Mol Cell Biol.* 2020;40(6):e00467–00419.
37. Werner ER, Keller MA, Sailer S, Lackner K, Koch J, Hermann M, Coassin S, Golderer G, Werner-Felmayer G, Zoeller RA, Hulo N, Berger J, Watschinger K. The TMEM189 gene encodes plasmalogen desaturase which introduces the characteristic vinyl ether double bond into plasmalogens. *Proc Natl Acad Sci; U S A.* 2020. pp. 7792–7798.
38. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20(3):148–160.
39. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS, McCarten JR, Barclay TR, Brasure M, Kane RL. Over-the-counter supplement interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2018;168(1):52–62.

40. Youssef M, Ibrahim A, Akashi K, Hossain MS. PUFA-plasmalogens attenuate the LPS-induced nitric oxide production by inhibiting the NF- κ B, p38 MAPK and JNK pathways in microglial cells. *Neuroscience*. 2019;397:18–30.
41. Yu H, et al. Breast milk alkylglycerols sustain beige adipocytes through adipose tissue macrophages. *J Clin Invest*. 2019;129(6):2485–2499.
42. Bowen KJ, Kris-Etherton PM, Shearer GC, West SG, Reddivari L, Jones PJH. Oleic acid-derived oleoylethanolamide: a nutritional science perspective. *Prog Lipid Res*. 2017;67:1–15.

References

1. Il'nickii A.N., Prashchayeu K.I. Neujazvimye. Kniga o zdorov'e [Invulnerable. The book about health]. M.: Diskurs [Discourse]. 2021, 336 p. (In Russian).
2. Barasheva D. E. Prezhdevremennoe starenie: nenormativnyj krizis identichnosti. Novyj vzgljad [Premature aging: a non-normative identity crisis. New look]. *Mezhdunarodnyj nauchnyj vestnik* [International scientific Bulletin]. 2016; 12: 109-118. (In Russian).
3. Ali F, Hossain MS, Sejimo S, Akashi K. Plasmalogens inhibit endocytosis of toll-like receptor 4 to attenuate the inflammatory signal in microglial cells. *Mol Neurobiol*. 2019;56(5):3404–3419.
4. Chaithra VH, Jacob SP, Lakshmikanth CL, Sumanth MS, Abhilasha KV, Chen CH, Thyagarajan A, Sahu RP, Travers JB, McIntyre TM, Kemparaju K, Marathe GK. Modulation of inflammatory platelet-activating factor (PAF) receptor by the acyl analogue of PAF. *J Lipid Res*. 2018;59(11):2063–2074.
5. Fabian Dorninger F., et al. Plasmalogens, platelet-activating factor and beyond – Ether lipids in signaling and neurodegeneration// *Neurobiol Dis*. 2021; 1: 145-156.
6. Dorninger F, Gundacker A, Zeitler G, Pollak DD, Berger J. Ether lipid deficiency in mice produces a complex behavioral phenotype mimicking aspects of human psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3929.
7. Che H, Zhang L, Ding L, Xie W, Jiang X, Xue C, Zhang T, Wang Y. EPA-enriched ethanolamine plasmalogen and EPA-enriched phosphatidylethanolamine enhance BDNF/TrkB/CREB signaling and inhibit neuronal apoptosis in vitro and in vivo. *Food Funct*. 2020;11(2):1729–1739.

8. Duker AL, Niiler T, Kinderman D, Schouten M, Poll-The BT, Braverman N, Bober MB. Rhizomelic chondrodysplasia punctata morbidity and mortality, an update. *Am J Med Genet A*. 2020;182(3):579–583.
9. Duncan AR, Gonzalez DP, Del Viso F, Robson A, Khokha MK, Griffin JN. Alkylglycerol monooxygenase, a heterotaxy candidate gene, regulates left-right patterning via Wnt signaling. *Dev Biol*. 2019;456(1):1–7.
10. Ebenezer DL, Fu P, Ramchandran R, Ha AW, Putherickal V, Sudhadevi T, Harijith A, Schumacher F, Kleuser B, Natarajan V. S1P and plasmalogen derived fatty aldehydes in cellular signaling and functions. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020;1865(7):158681.
11. Dean JM, Lodhi IJ. Structural and functional roles of ether lipids. *Protein Cell*. 2018;9(2):196–206.
12. Exner T, Romero-Brey I, Yifrach E, Rivera-Monroy J, Schrul B, Zouboulis CC, Stremmel W, Honsho M, Bartenschlager R, Zalckvar E, Poppelreuther M, Fullekrug J. An alternative membrane topology permits lipid droplet localization of peroxisomal fatty acyl-CoA reductase 1. *J Cell Sci*. 2019;132(6):jcs223016.
13. Fontaine D, Figiel S, Felix R, Kouba S, Fromont G, Maheo K, Potier-Cartereau M, Chantome A, Vandier C. Roles of endogenous ether lipids and associated PUFAs in the regulation of ion channels and their relevance for disease. *J Lipid Res*. 2020;61(6):840–858.
14. Goodenowe DB, Senanayake V. Relation of serum plasmalogens and APOE genotype to cognition and dementia in older persons in a cross-sectional study. *Brain Sci*. 2019;9(4):92.
15. Hino K, Kaneko S, Harasawa T, Kimura T, Takei S, Shinohara M, Yamazaki F, Morita SY, Sato S, Kubo Y, Kono T, Setou M, Yoshioka M, Fujino J, Sugihara H, Kojima H, Yamada N, Udagawa J. Change in brain plasmalogen composition by exposure to prenatal undernutrition leads to behavioral impairment of rats. *J Neurosci*. 2019;39(39):7689–7702.
16. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018;132:41–48.
17. Honsho M, Dorninger F, Abe Y, Setoyama D, Ohgi R, Uchiumi T, Kang D, Berger J, Fujiki Y. Impaired plasmalogen synthesis dysregulates liver X receptor-dependent transcription in cerebellum. *J Biochem*. 2019;166(4):353–361.
18. Pegtel DM, Gould SJ. Exosomes. *Annu Rev Biochem*. 2019;88:487–514.

19. Jenkins CM, Yang K, Liu G, Moon SH, Dilthey BG, Gross RW. Cytochrome c is an oxidative stress-activated plasmalogenase that cleaves plasmenylcholine and plasmenylethanolamine at the sn-1 vinyl ether linkage. *J Biol Chem.* 2018;293(22):8693–8709.
20. Jimenez-Rojo N, Riezman H. On the road to unraveling the molecular functions of ether lipids. *FEBS Lett.* 2019;593(17):2378–2389.
21. Kimura T, Kimura AK, Ren M, Berno B, Xu Y, Schlame M, Epand RM. Substantial decrease in plasmalogen in the heart associated with tafazzin deficiency. *Biochemistry.* 2018;57(14):2162–2175.
22. Kono N, Arai H. Platelet-activating factor acetylhydrolases: an overview and update. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019;1864(6):922–931.
23. Fallatah W, Smith T, Cui W, Jayasinghe D, Di Pietro E, Ritchie SA, Braverman N. Oral administration of a synthetic vinyl-ether plasmalogen normalizes open field activity in a mouse model of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Dis Model Mech.* 2020;13(1): 424-499.
24. Lebrero P, Astudillo AM, Rubio JM, Fernandez-Caballero L, Kokotos G, Balboa MA, Balsinde J. Cellular plasmalogen content does not influence arachidonic acid levels or distribution in macrophages: a role for cytosolic phospholipase A2gamma in phospholipid remodeling. *Cells.* 2019;8(8):799.
25. Kunze M. The type-2 peroxisomal targeting signal. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2020;1867(2) 118609.
26. Okur V, Watschinger K, Niyazov D, McCarrier J, Basel D, Hermann M, Werner ER, Chung WK. Biallelic variants in AGMO with diminished enzyme activity are associated with a neurodevelopmental disorder. *Hum Genet.* 2019;138(11–12):1259–1266.
27. Malheiro AR, Correia B, Ferreira da Silva T, Bessa-Neto D, Van Veldhoven PP, Brites P. Leukodystrophy caused by plasmalogen deficiency rescued by glyceryl 1-myristyl ether treatment. *Brain Pathol.* 2019;29(5):622–639.
28. Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):88–106.
29. Paul S, Lancaster GI, Meikle PJ. Plasmalogens: a potential therapeutic target for neurodegenerative and cardiometabolic disease. *Prog Lipid Res.* 2019;74:186–195.
30. Schrader M, Kamoshita M, Islinger M. Organelle interplay-peroxisome interactions in health and disease. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(1):71–89.

31. Gallego-Garcia A, Monera-Girona AJ, Pajares-Martinez E, Bastida-Martinez E, Perez-Castano R, Iniesta AA, Fontes M, Padmanabhan S, Elias-Arnanz M. A bacterial light response reveals an orphan desaturase for human plasmalogen synthesis. *Science*. 2019;366(6461):128–132.
32. Skotland T, Hessvik NP, Sandvig K, Llorente A. Exosomal lipid composition and the role of ether lipids and phosphoinositides in exosome biology. *J Lipid Res*. 2019;60(1):9–18.
33. Diaz M, Fabelo N, Ferrer I, Marin R. “Lipid raft aging” in the human frontal cortex during nonpathological aging: gender influences and potential implications in Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging*. 2018;67:42–52.
34. Takahashi T, Honsho M, Abe Y, Fujiki Y. Plasmalogen mediates integration of adherens junction. *J Biochem*. 2019;166(5):423–432.
35. Tsukahara T. 1-O-alkyl glycerophosphate-induced CD36 expression drives oxidative stress in microglial cells. *Cell Signal*. 2020;65 109459.
36. Uruno A, Matsumaru D, Ryoike R, Saito R, Kadoguchi S, Saigusa D, Saito T, Saido TC, Kawashima R, Yamamoto M. Nrf2 suppresses oxidative stress and inflammation in App knock-in Alzheimer’s disease model mice. *Mol Cell Biol*. 2020;40(6):e00467–00419.
37. Werner ER, Keller MA, Sailer S, Lackner K, Koch J, Hermann M, Coassin S, Golderer G, Werner-Felmayer G, Zoeller RA, Hulo N, Berger J, Watschinger K. The TMEM189 gene encodes plasmalogen desaturase which introduces the characteristic vinyl ether double bond into plasmalogens. *Proc Natl Acad Sci; U S A*. 2020. pp. 7792–7798.
38. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(3):148–160.
39. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS, McCarten JR, Barclay TR, Brasure M, Kane RL. Over-the-counter supplement interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018;168(1):52–62.
40. Youssef M, Ibrahim A, Akashi K, Hossain MS. PUFA-plasmalogens attenuate the LPS-induced nitric oxide production by inhibiting the NF- κ B, p38 MAPK and JNK pathways in microglial cells. *Neuroscience*. 2019;397:18–30.
41. Yu H, et al. Breast milk alkylglycerols sustain beige adipocytes through adipose tissue macrophages. *J Clin Invest*. 2019;129(6):2485–2499.
42. Bowen KJ, Kris-Etherton PM, Shearer GC, West SG, Reddivari L, Jones PJH. Oleic acid-derived oleoylethanolamide: a nutritional science perspective. *Prog Lipid Res*. 2017;67:1–15.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Мусиенко Сергей Константинович – врач - гериатр, заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения Калининградской области «Городская больница №2», 236034, Россия, г. Калининград, ул. Дзержинского, 147, e-mail: musiyenkosc@gmail.com, ORCID 0000-0002-3553-362X

Рыжкова Елена Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии гериатрии и антивозрастной медицины, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; научный сотрудник, Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» (АНО НИМЦ «Геронтология»), 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321; e-mail: dr.elenakorshun@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1772-4526, SPIN-код: 8367-1056

Османова Написат Абдулкаримовна - врач акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ ГКБ имени С. С. Юдина ДЗМ, 115446, Россия, Москва, ул. Коломенский проезд, 4; e-mail: Napisat.a@mail.ru, ORCID 0000-0002-9890-183X

Силютин Марина Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры физической и реабилитационной медицины, гериатрии ИДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; e-mail: marinad57@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7670-2947; SPIN-код 6708-9593.

Вейс Екатерина Эрнестовна - научный сотрудник отдела социальной геронтологии, Автономная некоммерческая организация «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» (АНО НИМЦ «Геронтология»), 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321; e-mail: eveys72@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8159-7678

Information about authors

Musienko Sergey Konstantinovich – geriatrician, deputy chief physician for the medical part of the state budgetary healthcare institution of the Kaliningrad region «City Hospital No. 2», 236034, Russia, Kaliningrad, st. Dzerzhinsky, 147, e-mail: musiyenkosc@gmail.com, ORCID 0000-0002-3553-362X

Ryzhkova Elena Igorevna- Candidate of medical Sciences, assistant professor of the Department of therapy, geriatrics and anti-aging medicine, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, 125371, Moscow, Volokolamsk sh., 91; researcher in Independent noncommercial organization «Research Medical Centre «GERONTOLOGY», 125371, Moscow, Volokolamskoe highway, 116, b.1, of. 321; e-mail: dr.elenakorshun@gmail.com,

Osmanova Napisat Abdulkarimovna - obstetrician-gynecologist, ultrasound diagnostics doctor of the State Medical Institution named after S. S. Yudin DZM, 115446, Russia, Moscow, Kolomenskiy Proezd, 4; e-mail: Napisat.a@mail.ru, ORCID 0000-0002-9890-183X

Silyutina Marina Vladislavovna - candidate of medical Sciences, docent of the department of physical and rehabilitation medicine, geriatrics IAPF, Federal state budgetary educational institution of higher education " N. N. Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation; 394036, Voronezh, Studentskaya str., 10; e-mail: marinad57@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7670-2947; SPIN-код 6708-9593.

Veys Yekaterina Ernestovna – researcher in Social Gerontology Department, Independent noncommercial organization «Research Medical Centre «GERONTOLOGY», 125371, Moscow, Volokolamskoe highway, 116, b.1, of. 321; e-mail: eveys72@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8159-7678

Статья получена: 01.09. 2022 г.
Принята к публикации: 29.12.2022 г.