

## ФОСФОЛИПИДЫ И ХОЛЕСТЕРИН ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ГИБЕРНАЦИИ ЯКУТСКОГО СУСЛИКА

© 2018 г. И.К. Коломийцева, Н.И. Перепелкина, Н.М. Захарова

Институт биофизики клетки РАН, 142290, Пуцино Московской области, Институтская ул., 3

E-mail: ikolomizeva2@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.03.18 г.

После доработки 26.03.18 г.

Исследованы сезонные изменения количества фосфолипидов, диглицеридов, холестерина и общего белка в плазме крови при гибернации якутского суслика *Spermophilus undulatus*. В зимний период у спящих и активных сусликов количество общих фосфолипидов (на 1 мг белка плазмы крови) увеличивалось на 70–80%, фосфатидилхолина – на 50%, фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина – в шесть–семь раз, лизофосфатидилхолина – на 70%, сфингомиелина – в полтора–два раза, количество фосфатидилсерина не изменялось по сравнению с летним периодом. Фосфолипидный состав плазмы гибернирующих сусликов также изменен по сравнению с летними животными: моль % фосфатидилхолина уменьшился на 20%, в три–четыре раза возросли доли фосфатидилэтаноламина и фосфатидилинозитола, моль % фосфатидилсерина уменьшился на 50%, моль % сфингомиелина и лизофосфатидилхолина не изменились по сравнению с летними животными. В плазме крови гибернирующих сусликов по сравнению с летними в два раза увеличено количество холестерина, на 60% уменьшено количество диглицеридов и на 20% увеличено количество белка (в мг белка на 1 мл плазмы). Синхронный рост количества холестерина и общих фосфолипидов и глубокие специфичные изменения количества индивидуальных фосфолипидов в плазме крови гибернирующих сусликов свидетельствуют об участии липидов липопротеидов плазмы в молекулярных механизмах адаптации млекопитающих к естественному гипобиозу и их возможной роли в системных реакциях на повреждающие воздействия.

*Ключевые слова:* гибернация, суслик, плазма крови, фосфолипиды, холестерин.

Исследования молекулярно-клеточных механизмов адаптации млекопитающих к условиям низких температур окружающей среды и бескормицы – зимней спячки – важны для биохимии функциональных систем и адаптационной медицины [1,2]. С точки зрения термодинамики жизнь представляет открытую устойчивую термодинамическую систему, обменивающуюся веществом и энергией с окружающей средой [3]. Существование при резком снижении обмена веществом и энергией с окружающей средой обеспечивается за счет фенотипической адаптации метаболизма [4]. У якутского суслика *Spermophilus undulatus* в гибернационный период, состоящий из чередования длительного сна (баут спячки) и короткого пребывания в нормотермии (интербаут, активное состояние), во время сна интенсивность потребления кислорода снижается почти в 100 раз, а температура

тела падает до  $-2^{\circ}\text{C}$ , возвращаясь к  $37^{\circ}\text{C}$  при пробуждении [5]. Показано, что фенотипическая адаптация млекопитающих к экстремальным условиям среды обитания проявляется в специфических изменениях липидного обмена [6–8]. Выявлены глубокие изменения липидов в органеллах клеток печени при гибернации якутского суслика *S. undulatus* [9]. Печень млекопитающих служит центром энергетического обмена, а также образования и трансформации белков и липидов плазмы крови [10,11]. В сезон зимней спячки у зимоспящих млекопитающих в плазме крови обнаруживается повышенная концентрация холестерина [12–14]. Существование в течение зимнего периода в условиях повышенного почти в два раза количества холестерина плазмы крови не сопровождается появлением атеросклеротических изменений в сосудистой системе гибернантов [15]. У человека увеличенное количество холестерина в крови служит индикатором риска развития атеросклероза. Рассматривается роль фосфолипидов и их метаболитов в развитии атеросклероза [16]. В этом плане представляют интерес исследования

Сокращения: ФХ – фосфатидилхолин, ЛФХ – лизофосфатидилхолин, ФЭА – фосфатидилэтаноламин, ФИ – фосфатидилинозитол, СМ – сфингомиелин, ФС – фосфатидилсерин.

функциональной роли и механизмов изменений количества холестерина и фосфолипидов плазмы крови у гибернантов. Холестерин переносится в комплексе с глобулярными белками – липопротеидами плазмы. Важнейшим компонентом липопротеидов являются фосфолипиды, организующие структуру транспортных частиц – хиломикрон и др. Фракции липопротеидов, выполняющие различные функции (доставка и акцептирование липидов, иммунные функции и др.), характеризуются различием белков, а также соотношением количества холестерина и фосфолипидов [11]. Исследования фосфолипидов и их метаболитов важны для понимания роли липидов липопротеидов плазмы в адаптации млекопитающих к естественному гипобиозу. Нами была поставлена задача изучения влияния сезона года и цикла оцепенение/активность (гипотермия/нормотермия) на количество индивидуальных фосфолипидов, диглицеридов, как продуктов метаболизма глицеро- и сфинголипидов, холестерина и общего белка плазмы крови у истинного гибернанта – якутского суслика *S. undulatus*. Установлено, что гибернация сопровождается увеличением количества белка, холестерина, общих фосфолипидов, фосфатидилхолина (ФХ), лизофосфатидилхолина (ЛФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидилинозитола (ФИ) и сфингомиелина (СМ), а также уменьшением количества диглицеридов плазмы крови. Из анализа результатов следует, что специфические изменения и рост количества фосфолипидов, холестерина и белка плазмы, а также падение количества интермедиатов метаболизма фосфолипидов – диглицеридов – обусловлены ролью липидов липопротеидов плазмы в адаптации к естественному гипобиозу и предположительно могут рассматриваться как участники системного ответа млекопитающих на повреждающие воздействия.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на якутских сусликах *Spermophilus undulatus* обоих полов массой  $640 \pm 43$  г в периоды гибернации (декабрь–март) с 2011 по 2014 гг. Животные были отловлены в конце августа в местах их природного обитания (долина реки Лена, Якутия) и доставлены в г. Пушино Московской области. В период активности (сентябрь) сусликов содержали в индивидуальных клетках в специальном помещении, с соблюдением естественного фотопериода, при достаточном количестве пищи и воды. Затем клетки с животными перемещали в темное помещение, где они нахо-

дились при температуре от 0 до  $+2^{\circ}\text{C}$  до окончания гибернационного периода. Опыты проводили, как описано ранее [17], с соблюдением правил Европейской конвенции по обращению с лабораторными животными. Все процедуры с животными проводили в соответствии с требованиями институтской комиссии по этике и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (European Communities Council Directive (86/609/EEC)). Использовали три группы животных: 1-я группа – летние суслики, которых брали в опыт в июне–июле; 2-я группа – спящие суслики, которых декапитировали в январе–феврале, в середине цикла спячки (баута) при температуре тела от  $1,0$  до  $7,0^{\circ}\text{C}$  (средняя температура тела  $4,2^{\circ}\text{C}$ ); 3-я группа – активные зимние суслики, которых провоцировали к пробуждению в январе–феврале перемещением в лабораторию с температурой воздуха  $19 \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Активных зимних животных забивали через 12–13 ч после пробуждения при температуре тела  $37^{\circ}\text{C}$ , для обезглавливания использовали гильотину. Кровь собирали в пробирки, на 1 мл крови добавляли 20 мкл 10% раствора динатриевой соли ЭДТА. Форменные элементы крови осаждали центрифугированием при 75 г в течение 20 мин. Из плазмы брали аликвоты для определения белка и липидов. Липиды экстрагировали двадцатикратным объемом смеси хлороформ/метанол (2 : 1 по объему) и промывали, как описано в работе [18]. Аликвоты использовали для определения общих фосфолипидов и для разделения индивидуальных фосфолипидов и нейтральных липидов. Фосфолипиды разделяли методом тонкослойной хроматографии на силикагеле Н ( $60 \times 0,2$  мм, Merck, Германия), в системе метилацетат : n-пропанол : хлороформ : метанол : 0,25% KCl (25 : 25 : 25 : 10 : 9 по объему) [19]. Количество фосфолипидов определяли по неорганическому фосфору после сжигания [20]. Количество фосфолипидов рассчитывали по калибровочной кривой с ортофосфатом, переводя значения в микрограммы умножением на 25 (из расчета 800 для усредненного молекулярного веса фосфолипидов). Величины относили к 1 мг белка плазмы или выражали в % к общему фосфору фосфолипидов. Нейтральные липиды разделяли на силикагеле L (5/40) в системе гексан : этиловый эфир : уксусная кислота (73 : 25 : 2 по объему) [21]. Количество холестерина определяли по реакции Либермана–Бурхарда [22], количество диглицеридов – по Марчу и др. [23]. Количество белка определяли по Лоури и выражали в мг на 1 мл плазмы [24]. Достоверность

**Таблица 1.** Липидный состав плазмы крови якутского суслика *S. undulatus* в зависимости от сезона и функционального состояния

Сезон Состояние	Зимние, февраль		Летние
	спящие	активные	
Общие фосфолипиды	123,8 ± 7,8* (183%)	119,8 ± 6,0* (177%)	67,5 ± 6,4
Фосфатидилхолин	73,4 ± 9,8* (146%)	73,7 ± 2,6* (147%)	50,0 ± 4,9
Фосфатидилсерин	0,93 ± 0,07	1,0 ± 0,1	0,97 ± 0,23
Фосфатидилинозитол	17,7 ± 1,9* (590%)	16,4 ± 0,5* (547%)	3,0 ± 0,16
Фосфатидилэтаноламин	27,2 ± 3,7* (680%)	26,8 ± 2,6* (670%)	4,0 ± 0,66
Сфингомиелин	4,0 ± 0,32* (148%)	5,1 ± 0,9* (189%)	2,7 ± 0,2
Лизофосфатидилхолин	5,8 ± 0,3* (166%)	5,8 ± 0,2* (166%)	3,5 ± 0,3
Холестерин	20,2 ± 2,4* (170%)	19,4 ± 1,2* (163%)	11,9 ± 0,8
Хол/фосфолипиды, М/М	0,15 ± 0,025	0,16 ± 0,012	0,18 ± 0,016
Белок, мкг/мл плазмы	74,7 ± 1,2* (120%)	77,7 ± 1,7* (125%)	62,4 ± 2,6
Диглицериды	1,4 ± 0,4* (45%)	1,1 ± 0,13* (35%)	3,1 ± 0,9

Примечание. Число опытов  $n = 5$ , \* – различие достоверно по отношению к летним животным,  $P < 0,05$ . Количество липидов выражено в мкг/мг белка, в скобках – величина в % по сравнению с летними животными.

различий во всех опытах оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA, Tukey Test). Приведены средние данные ± стандартная ошибка.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Гибернация суслика *S. undulatus* сопровождается ростом в плазме крови количества общих фосфолипидов на 1 мг белка плазмы на 80%, ФХ, ЛФХ и СМ – почти в полтора раза; количество ФИ и ФЭА увеличивается в шесть–семь раз, фосфатидилсерин (ФС) остается неизменным по сравнению с летними животными (табл. 1). Фосфолипидный состав плазмы крови гибернирующих сусликов (в моль %) изменен по сравнению с летними: моль % ФХ падает на 20%, почти в четыре раза (на 370%) растет моль % ФЭА, в три раза – величина моль % ФИ, на 40% падает моль % ФС. Не меняются моль % ЛФХ и моль % СМ (табл. 2). В плазме крови у гибернирующих сусликов количество холестерина повышено в два раза, концентрации белка (на 1 мл плазмы) увеличена на 20%, количество диглицеридов уменьшено на 60% по сравнению с летними (табл. 1). Все изменения имеют сезонный характер, не отличаясь в зимний период у спящих и активных животных.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Общее количество фосфолипидов на 1 мл плазмы в крови суслика *S. undulatus* характерно для величин, показанных для млекопитающих.

Липидный состав плазмы крови млекопитающих видоспецифичен [10,11]. Фосфолипидный состав плазмы крови сусликов характеризуется подавляющим преобладанием количества ФХ (75 моль % от суммы фосфолипидов), на долю ФЭА, ЛФХ, ФИ и СМ приходится не более чем по 5 моль % и чуть более 1 моль % – на долю ФС (табл. 2). В плазме крови человека количество общих фосфолипидов совпадает с величиной, найденной у сусликов, и также преобладает ФХ, но сфингомиелины составляют почти 25 моль % от общих фосфолипидов [10]. Полагают, что в среднем доля СМ в фосфолипидах крови млекопитающих составляет примерно 20% [25].

Единичное исследование влияния зимней спячки на фосфолипиды сыворотки крови было выполнено на черных медведях. У этих зимоспящих животных количество общих фосфолипидов и фосфолипидный состав сыворотки близки к таковым у сусликов, характеризуясь (в летний период) высоким содержанием ФХ, низким содержанием ФЭА и более высокой долей СМ [26]. Гибернация черных медведей и сусликов вызывает рост в крови количества общих фосфолипидов – на 35% у медведей и почти на 80% у сусликов (табл. 1). В сыворотке крови спящих медведей и в плазме крови гибернирующих сусликов количество ФХ растет на 35 и 50% соответственно. Однако количество ФЭА в сыворотке медведей при спячке уменьшается на 40%, тогда как в плазме гибернирующих сусликов ФЭА растет почти в 3,6 раза (табл. 1) [26]. Изменения количества фосфоли-

**Таблица 2.** Фосфолипидный состав плазмы крови якутского суслика *S. undulatus* в зависимости от сезона и функционального состояния

Фосфолипид	Летние суслики	Зимние суслики	
		Спящие	Активные
Лизофосфатидилхолин	5,20 ± 0,15	5,9 ± 1,1	4,9 ± 0,2
Сфингомиелин	4,00 ± 0,12	3,3 ± 0,4	4,2 ± 0,7
Фосфатидилхолин	74,2 ± 1,3	60,0 ± 2,6*	59,6 ± 1,9*
Фосфатидилсерин	1,4 ± 0,2	0,75 ± 0,06*	0,80 ± 0,07*
Фосфатидилинозитол	4,50 ± 0,28	14,20 ± 0,77*	13,8 ± 0,5*
Фосфатидилэтаноламин	5,90 ± 0,75	21,6 ± 1,8*	22,2 ± 2,0*
Холестерин/фосфолипиды, М/М	0,180 ± 0,016	0,150 ± 0,025	0,160 ± 0,012

Примечание. Число опытов  $n = 5$ . Количество фосфолипидов выражено в моль % фосфолипида от суммы фосфолипидов.

пидов сыворотки спящих медведей и плазмы спящих сусликов свидетельствует об участии фосфолипидов плазмы крови в адаптивных процессах при гибернации. Таким образом, выявляется функциональная чувствительность фосфолипидов плазмы, как это отмечается в литературе [18,27].

Условия гибернации черных медведей и сусликов весьма различны: у черных медведей во время зимнего сна температура тела снижается незначительно (на 5–6°C) [28], тогда как температура тела спящих сусликов может достигать отрицательных значений [5]. Таким образом, общим эффектом гибернации на липиды плазмы крови сусликов и черных медведей служит рост общих фосфолипидов, ФХ и ФИ. ФХ – массовый фосфолипид, играющий важнейшую роль в структуре и функциях липопротеинов плазмы, их трансформации и взаимодействии с сосудистой стенкой [11]. Количество ФЭА плазмы гибернирующих сусликов резко увеличивается (табл. 1 и 2), так что его величина превышает величины остальных минорных фосфолипидов, и он становится вторым мажорным фосфолипидом (после ФХ). Следует отметить, что в тканях сусликов – печени и мозге – вторым мажорным фосфолипидом также выступает ФЭА [9,29]. У спящих медведей количество ФЭА, напротив, уменьшено почти вдвое по сравнению с летними животными [26]. В плазме крови сусликов очень значителен рост количества ФИ – почти в шесть раз (табл. 1). В работе [26] количество ФИ определяли вместе с ФС; фракция ФС+ФИ при спячке возрастала на 60%. Увеличение количества ФИ одновременно с ростом ФХ было обнаружено в плазме крови пациентов в случаях алкогольной интоксикации [30]. Можно предположить, что сходные изменения количества ФХ и ФИ при гибернации суслика и черного медведя, как и

рост ФХ и ФИ у человека при алкогольной интоксикации, обусловлено участием ФХ- и ФИ-содержащих липопротеинов в неспецифическом ответе на повреждающее воздействие.

Количество СМ в сыворотке крови медведей существенно больше, чем в плазме крови сусликов, составляя почти 15% от общих фосфолипидов, так что СМ является вторым мажорным фосфолипидом в крови медведей. Состояние спячки не влияет на количество СМ сыворотки крови медведей [26]. У сусликов количество СМ в плазме крови в сезон гибернации увеличено в 1,5–1,8 раза (табл. 1). Таким образом, очевидна видоспецифичность изменений фосфолипидного состава плазмы при адаптации к гипобиозу у сусликов и медведей, затрагивающая метаболизм ФЭА и СМ.

Видовые различия влияния гибернации на фосфолипидный состав плазмы могут определяться видовыми особенностями метаболизма белков. Протеомный анализ плазмы крови грызунов [31] и медведей [32] показал противоположное влияние гибернации на синтез ряда белков плазмы у этих видов зимоспящих. При гибернации грызунов наблюдали подавление образования белков, связанных с иммунитетом, тогда как у медведей спячка сопровождалась активацией синтеза белков иммунитета [31,32]. Таким образом, различия в изменениях фосфолипидного состава при гибернации сусликов и черных медведей могут быть обусловлены как особенностями условий гипобиоза, так и видовой спецификой ответных реакций организма на гипобиоз.

Оценивая изменения фосфолипидного состава при гибернации, следует отметить, что вся трансформация от хиломикрон до липопротеинов низкой и высокой плотности протекает с участием фосфолипидов [10,11]. СМ и про-

изводные СМ – церамиды – играют важную роль в трансформации липопротеинов плазмы ферментами сосудистой стенки. СМ является ингибитором эндотелиальной липазы [33]. Эндотелиальная липаза отщепляет насыщенную кислоту от ФХ, и образующийся ЛФХ с ненасыщенной жирной кислотой увеличивает степень ненасыщенности и активирует метаболизм липидов. Количество СМ и ЛФХ в плазме крови гибернарующих сусликов возрастает примерно в равной степени (табл. 1). СМ также влияет на структуру и функциональную активность липопротеинов высокой плотности, ингибирует лецитин-холестерин-ацилтрансферазу, тем самым снижая использование ФХ для синтеза эфиров холестерина [34] и увеличение количества СМ при гибернации сусликов, может способствовать поддержанию количества ФХ. Показано, что сфинголипиды глубоко вовлечены в регуляцию тонуса и роста сосудов, а также в развитие атеросклероза [35]. СМ служит источником образования сфингозин-1-фосфата [16]. Сфингозин-1-фосфат при гибернации осуществляет уменьшение числа циркулирующих лимфоцитов [36]. У мышей, гомозиготных по дефициту аполипопротеина Е плазмы крови, с возрастом развивается атеросклероз. ФХ, СМ и диглицериды плазмы изменены на всех стадиях развития атеросклероза в плазме крови мышей, гомозиготных по дефициту аполипопротеина Е, по сравнению с гетерозиготными и апо-Е-животными. Таким образом, в плазме гибернарующих сусликов наблюдали изменения ФХ, СМ, диглицеридов и холестерина (табл. 1), как это происходит и при развитии атеросклероза в плазме мышей, дефицитных по аполипопротеину-Е [37].

Сопоставляя изменения количества фосфолипидов и холестерина плазмы при гибернации сусликов и черных медведей, можно видеть, что увеличение количества холестерина соответствует увеличению фосфолипидов, приводя к неизменности отношения холестерин/фосфолипиды (табл. 1) [15,26]. Изменения фосфолипидного состава при гибернации затрагивают те фосфолипиды, которые изменены у аполипопротеин-Е-дефицитных мышей и при алкогольной интоксикации у человека [30,37]. Можно предположить, что рост количества ФХ, ФЭА, СМ и падение содержания диацилглицеридов входит в систему адаптации фосфолипидов плазмы к существованию животного в условиях гибернации как повреждающего воздействия. В связи с ролью печени в метаболизме липопротеинов плазмы следует отметить, что рост количества ФЭА плазмы сусликов *S.undulatus* соответствует изменениям метаболизма

ФС и ФЭА в ткани печени, где при гибернации наблюдали сезонный рост количества ФС почти в два раза и ФЭА – в полтора раза [9]. ФЭА для нужд всей клетки образуется в митохондриях за счет декарбоксилирования ФС, поступающего из микросом [38]. В митохондриях печени гибернантов происходил почти двукратный рост ФЭА, тогда как количество ФС не изменялось, и можно полагать, что резкий рост количества ФЭА в плазме крови гибернарующих сусликов связан с адаптивными изменениями метаболизма фосфолипидов митохондрий печени [9]. Количество диглицеридов плазмы у гибернарующих сусликов падает на 60–70% (табл. 1), в соответствии с падением количества диглицеридов печени гибернарующих сусликов [39]. Падение количества диглицеридов печени гибернарующих сусликов можно связать с усиленным использованием диглицеридов для синтеза фосфолипидов при входе в гибернацию.

Холестерин, участвуя в образовании монослоя мембраны на поверхности липопротеидной частицы, входит в состав всех видов липопротеинов [11]. При гибернации черного медведя количество холестерина в сыворотке возросло на 30%, т.е. примерно на ту же величину, что и количество фосфолипидов [15,26]. Эти данные полностью соответствуют соотношениям количества холестерина и фосфолипидов в плазме крови гибернарующих сусликов (табл. 1). Анализируя результаты исследования влияния спячки на количество фосфолипидов в сыворотке крови черных медведей, авторы работы [26] высказали предположение, что рост количества фосфолипидов у гибернарующих медведей может быть связан с замедлением катаболизма белков иммунитета и, как следствие, замедлением выведения фосфолипидов.

При гибернации трехлинейчатого суслика сезонное увеличение количества холестерина и его эфиров было найдено во всех фракциях липопротеинов плазмы крови. При гибернации замедляется процесс окислительных превращений холестерина плазмы, и это также может способствовать росту его количества [14]. Изменения количества фосфолипидов и холестерина плазмы при гибернации синхронны, что отражается в постоянстве отношения холестерин/фосфолипиды (табл. 1). Количество белка плазмы в крови гибернарующих сусликов растет на 20% (табл. 1). Ни в печени, ни в коре головного мозга гибернарующих сусликов не наблюдали повышения количества белка в расчете на 1 грамм ткани [9,29]. Рост количества белка на 1 мл плазмы может быть сигналом обезвоживания крови в сезон спячки, но более

вероятно увеличение содержания белков (табл. 1). Переносящие фосфолипиды и холестерин глобулины составляют чуть менее половины белков плазмы крови, остальная часть представлена альбуминами [10].

Протеомный анализ глобулярных белков плазмы гибернантов показал глубокие изменения экспрессии ряда генов: наряду с подавлением наблюдали и специфическую активацию генов некоторых белков [31]. При гибернации наблюдали рост экспрессии алипопротеина А – организатора липопротеинов высокой плотности – и увеличение количества белков плазмы, связанных с иммунитетом [14,32]. Известно, что гибернация млекопитающих сопровождается ростом устойчивости к инфекциям [40] и ионизирующей радиации [41]. Можно предполагать, что изменения фосфолипидного состава плазмы крови гибернантов отражают специфику изменений количества липопротеинов высокой плотности. В качестве основного структурного белка липопротеинов высокой плотности выступает аполипопротеин А-1 [11]. Показано увеличение экспрессии мРНК и белка аполипопротеина А-1 в печени и кишечнике у американского сурка при гибернации одновременно с ростом количества холестерина в сыворотке крови [12]. Можно полагать, что рост количества ФХ, ФЭА, ФИ, СМ и холестерина плазмы при гибернации, а также при алкогольной интоксикации у человека, и не приводящие к развитию атеросклероза [15,42], обусловлены изменениями синтеза и трансформации липопротеинов и представляют собой адаптивный ответ на неблагоприятные условия среды обитания.

В фундаментальном плане для понимания общих механизмов адаптации млекопитающих к действию повреждающих факторов перспективно изучение влияния гибернации млекопитающих на метаболизм липидов и белков индивидуальных фракций липопротеинов плазмы крови.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. К. Анохин, *Избранные труды: Кибернетика функциональных систем* (Медицина, М., 1998).
2. Ф. З. Меерсон и М. Г. Пшенникова, *Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам* (Медицина, М., 1988).
3. Б. С. Доброборский, *Термодинамика биологических систем* (СПб, 2006).
4. Н. V. Carey, M. T. Andrews, and S. L. Martin, *Physiol. Rev.* **83**, 1153 (2003).
5. А. И. Ануфриев и И. С. Васильев, *Особенности терморегуляции у длиннохвостого суслика в разные периоды жизни и адаптации животных к холоду* (Наука, Новосибирск, 1990).
6. M. L. Augée, D. J. Pehowich, J. K. Raison, and L. C. H. Wang, *Biochim. Biophys. Acta* **776**, 27 (1984).
7. R. C. Aloia and I. K. Raison, *Biochim. Biophys. Acta* **988**, 23 (1989).
8. J. R. Hazel, *Annu. Rev. Physiol.* **57**, 19 (1995).
9. И. К. Коломийцева, Н. И. Перепелкина и Е. Е. Фесенко, *Докл. РАН* **448** (3), 844 (2013).
10. А. Н. Климов и Н. Г. Никульчева, *Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения* (СПб., Питер Ком, 1999).
11. K. B. Feingold and C. Grunfeld, *Introduction to Lipids and Lipoproteins*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896>.
12. G. M. Wenberg and J. C. Holland, *Comp. Biochem. Physiol. A. Comp. Physiol.* **44**, 577 (1973).
13. J. M. Russom, G. R. Guba, D. Sanchez, et al., *Comp. Biochem. Physiol.* **102B**, 573 (1992).
14. J. P. Otis, D. Sahoo, V. A. Drover, et al., *PLoS One* **6**, e29111 (2011).
15. K. Arinell, B. Sahdo, A.L. Evans, et al., *Clin. Trans. Sci.* **5**, 269 (2012).
16. L. J. A. Spijkers, R. F. P. van den Akker, B. J. A. Janssen, et al., *PLoS One* **6** (7), e21817 (2011). DOI: 10.1371/journal. Pone. 0021817.
17. Н. М. Захарова, *Фундаментальные исследования* **6** (7), 1401 (2014).
18. J. Folch, M. Lees, and G. H. Sloane-Stanley, *J. Biol. Chem.* **226**, 497 (1957).
19. F. Vitiello and J. B. Zanetta, *J. Chromatography* **166**, 637 (1978).
20. I. Gerlach, B. Deuticke, *Biochem. Zeitschrift.* **337**, 477 (1963).
21. *Методы биохимических исследований*, под ред. М. И. Прохоровой (Изд-во ЛГУ, Л., 1982).
22. J. B. Marsh and D. B. Weinstein, *J. Lipid Res.* **7**, 574 (1966).
23. W. H. Sperry and M. Webb, *J. Biol. Chem.* **187**, 97 (1950).
24. O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, and R. J. Randall, *J. Biol. Chem.* **193**, 265 (1951).
25. A. Nilsson and R. D. Duan, *J. Lipid Res.* **47**, 154 (2006).
26. V. Chauhan, A. Sheikh, A. Chauhan, et al., *Biochimie* **84**, 1031 (2002).
27. П. Г. Лохов, Д. Л. Маслов, Е. Е. Балашова и др., *Биомед. химия* **61**, 7 (2015).
28. B. J. Tjøien Øivind, B. M. Barnes, *J. Comp. Physiol. B* **185**, 447 (2015). DOI: 10.1007/00360-015-0891-y.
29. И. К. Коломийцева, Н. И. Перепелкина, И. В. Патрушев и В. И. Попов, *Биохимия* **68**, 954 (2003).
30. M. Reichel, S. Hönig, G. Liebisch, et al., *Biochim. Biophys. Acta* **1851**, 1501 (2015).
31. A. M. Hecht, B. C. Braun, E. Krause, et al., *Sci. Rep.* **5**, 16604 (2015).

32. B. A. Chow, S. W. Donahue, M. R. Vaughan, et al., PLoS One **8**, e 66119 (2013).
33. P. Yang, N. A. Belikova, J. Billheimer, et al., Lipids **49**, 987 (2014).
34. P. V. Subbaiah and M. J. Liu, J. Biol. Chem. **268**, 20156 (1993).
35. M. Kurano, K. Tsukamoto, and M. Hara, J. Biol. Chem. **290**, 2477 (2015).
36. H. R. Bouma, F. G. Kroese, and J. W. Kok, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **108** (5), 2052 (2011). DOI: 10.1073/pnas.1008823108.
37. V. T. Dang, A. Huang, and L. H. Zhong, Sci. Rep. **6**, 35037 (2016).
38. G. van Meer, D.R. Voelker and G.W. Feigenson, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. **9**, 112 (2008).
39. И. К. Коломийцева, А. А. Лахина, Л. Н. Маркевич и Е. Е. Фесенко, Докл. РАН **470**, 599 (2016).
40. Е. В. Майстрах, *Гипотермия и анабиоз* (Наука, М.–Л., 1964).
41. M. Cerria, W. Tinganelli, M. Negrini, et al., Life Sci. Space Res. **11**, 1 (2016).
42. H. J. Pownall and A. M. Gotto, Jr., Endocrinol. Metab. **27**, 44 (2016).

## Phospholipids and Cholesterol of Blood Plasma during Hibernation of the Yakutian Ground Squirrel

I.K. Kolomiitseva, N.I. Perepelkina, and N.M. Zakharova

*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,  
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

Seasonal changes in the amount of phospholipids, diglycerides, cholesterol, and total protein in the blood plasma were investigated during hibernation of the Yakutian ground squirrel *Spermophilus undulatus*. In the winter period in dormant and active ground squirrels the total amount of phospholipids (per 1 mg of protein in the blood plasma), phosphatidylcholine, phosphatidylinositol and phosphatidylethanolamine, lysophosphatidylcholine, sphingomyelin was increased by 70–80%, 50%, 6–7 times, 70%, 1.5–2 times; respectively; the amount of phosphatidylserine changed compared to the summer period. Plasma phospholipid compositions in hibernating and summer active animals are different: mol % of phosphatidylcholine in hibernating ground squirrel decreased by 20%, the amount of phosphatidylinositol and phosphatidylethanolamine increased 3–4 times, mol % of phosphatidylserine decreased by 50%, mol % of sphingomyelin and lysophosphatidylcholine did not change in comparison with the summer active animals. In the blood plasma of hibernating ground squirrel the cholesterol level increased by 2 times, the amount of diglycerides was reduced by 60% and the amount of protein (in 1 mg of protein per 1 ml of plasma) was increased by 20%. A simultaneous increase in the levels of cholesterol and total phospholipid as well as deep-specific changes in the number of individual phospholipids in the blood plasma of hibernating ground squirrel indicate the involvement of plasma lipoprotein lipids in the molecular mechanisms of adaptation to natural hypobiosis in mammals and a possible role of these mechanisms in systemic reactions to damaging effects.

*Keywords: hibernation, ground squirrel, blood plasma, phospholipids, cholesterol*