



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2024. Т. 24, вып. 4. С. 448–460

*Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2024, vol. 24, iss. 4, pp. 448–460

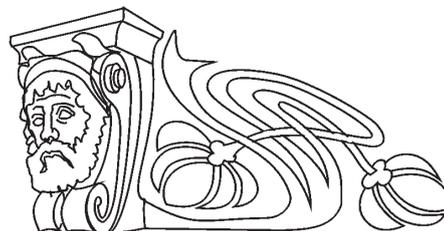
<https://ichbe.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2024-24-4-448-460>, EDN: QJXELD

Научная статья

УДК 57:612.01:577.115

## Исследование влияния различных физиологически активных веществ на изменение липидного состава и фосфолипазной активности поврежденных соматических нервов



В. В. Ревин, М. В. Парчайкина <sup>✉</sup>, Е. В. Чудайкина, Э. С. Ревина, И. Д. Молчанов, М. А. Симакова, А. В. Заварыкина, И. П. Грунюшкин, А. А. Девяткин

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Россия, 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

Ревин Виктор Васильевич, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры биотехнологии, биохимии и биоинженерии, [revinvv2010@yandex.ru](mailto:revinvv2010@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6542-2667>

Парчайкина Марина Владимировна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биотехнологии, биохимии и биоинженерии, [mary.isakina@yandex.ru](mailto:mary.isakina@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6627-6582>

Чудайкина Елена Викторовна, преподаватель, [lena-averkina@rambler.ru](mailto:lena-averkina@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6141-2568>

Ревина Эльвира Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры биотехнологии, биохимии и биоинженерии, [rewina.elvira.s@yandex.ru](mailto:rewina.elvira.s@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2418-7012>

Молчанов Иван Дмитриевич, магистр, [ivanovvanok135@gmail.com](mailto:ivanovvanok135@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0007-0996-5588>

Симакова Милена Андреевна, магистр, [simakovamilenochka@yandex.ru](mailto:simakovamilenochka@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0005-3681-1221>

Заварыкина Анастасия Вячеславовна, магистр, [zavarykina.a@yandex.ru](mailto:zavarykina.a@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0002-3482-9979>

Грунюшкин Игорь Павлович, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры биотехнологии, биохимии и биоинженерии, [igrunpalich2@yandex.ru](mailto:igrunpalich2@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0009-0600-7717>

Девяткин Аркадий Анатольевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры биотехнологии, биохимии и биоинженерии, [arkdev@yandex.ru](mailto:arkdev@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6551-2571>

**Аннотация.** Исследован липидный состав и фосфолипазная активность в поврежденных соматических нервах на фоне действия гиалуроната калия и инсулиноподобного фактора роста-1. Показано, что перерезка нерва сопровождается увеличением активности фосфолипазы  $A_2$ , в результате чего происходит накопление лизофосфолипидов и свободных жирных кислот, а также повышается уровень фосфатидилинозитола и снижается содержание диацилглицерина, что, вероятнее всего, объясняется инактивацией фосфоинозитид-специфичной фосфолипазы С на фоне травмы нервного проводника. Введение гиалуроната калия и инсулиноподобного фактора роста-1 усиливает восстановительные процессы в травмированном нервном проводнике, однако механизмы их действия остаются различными. Согласно литературным данным и результатам собственных исследований, можно сделать предположение, что действие гиалуроната калия и инсулиноподобного фактора роста-1 реализуется в результате запуска сигнальных путей, связанных с регуляцией активности ферментов из семейства фосфолипаз. При этом полученные нами данные по снижению активности фосфолипазы  $A_2$  и отсутствию достоверных изменений уровня фосфатидилинозитола и диацилглицерина указывают на то, что гиалуронат калия, вероятнее всего, оказывает свое действие посредством ФЛ  $A_2$ -опосредованного пути. Кроме этого, было показано, что на фоне действия инсулиноподобного фактора роста-1 наблюдается интенсификация фосфоинозитидного обмена, что объясняется активацией фосфоинозитид-специфичной фосфолипазы С. Согласно данным литературы, запуск фосфолипаза С-опосредованного механизма сопровождается образованием компонентов фосфатидилинозитол-3-киназного сигнального пути, участвующего в стимуляции экспрессии различных факторов транскрипции, необходимых для аксональной регенерации и восстановления функционирования травмированных нервных проводников.

**Ключевые слова:** лизофосфолипиды, свободные жирные кислоты, гиалуронат калия, инсулиноподобный фактор роста-1, регенерация, соматические нервы, фосфолипазная активность

**Благодарности.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (код научной темы FZRS-2024-0005) в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (создание новых молодежных лабораторий), в рамках программы социально-экономического развития Республики Мордовия (грант № 25-24).



**Для цитирования:** Ревин В. В., Парчайкина М. В., Чудаикина Е. В., Ревина Э. С., Молчанов И. Д., Симакова М. А., Заварыкина А. В., Груньюшкин И. П., Десяткин А. А. Исследование влияния различных физиологически активных веществ на изменение липидного состава и фосфолипазной активности поврежденных соматических нервов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2024. Т. 24, вып. 4. С. 448–460. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2024-24-4-448-460>, EDN: QJXELD

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

## Study of the influence of various physiologically active substances on changes in the lipid composition and phospholipase activity of damaged somatic nerves

V. V. Revin, M. V. Parchaykina ✉, E. V. Chudaikina, E. S. Revina, I. D. Molchanov, M. A. Simakova, A. V. Zavarykina, I. P. Grunyushkin, A. A. Devyatkin

National Research Ogarev Mordovia State University, 68 Bol'shevistskaya St., Saransk 430005, Republic of Mordovia, Russia

Viktor V. Revin, [revinvv2010@yandex.ru](mailto:revinvv2010@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6542-2667>

Marina V. Parchaykina, [mary.isakina@yandex.ru](mailto:mary.isakina@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6627-6582>

Elena V. Chudaikina, [lena-averkina@rambler.ru](mailto:lena-averkina@rambler.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6141-2568>

Elvira S. Revina, [rewina.elvira.s@yandex.ru](mailto:rewina.elvira.s@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2418-7012>

Ivan D. Molchanov, [ivanovvanok135@gmail.com](mailto:ivanovvanok135@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0007-0996-5588>

Milena A. Simakova, [simakovamilenochka@yandex.ru](mailto:simakovamilenochka@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0005-3681-1221>

Anastasia V. Zavarykina, [zavaryckina.a@yandex.ru](mailto:zavaryckina.a@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0002-3482-9979>

Igor P. Grunyushkin, [igrunpalich2@yandex.ru](mailto:igrunpalich2@yandex.ru), <https://orcid.org/0009-0009-0600-7717>

Arkadiy A. Devyatkin, [arkdev@yandex.ru](mailto:arkdev@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6551-2571>

**Abstract.** The changes in lipid composition and phospholipase activity in damaged somatic nerves were studied against the background of the action of potassium hyaluronate and insulin-like growth factor-1. It has been shown that nerve cutting is accompanied by an increase in phospholipase A<sub>2</sub> activity, resulting in an accumulation of lysophospholipids and free fatty acids, as well as an increase in phosphatidylinositol levels and a decrease in diacylglycerol content, which is most likely due to inactivation of phosphoinositide-specific phospholipase C against the background of injury to the nerve conductor. The introduction of potassium hyaluronate and insulin-like growth factor-1 enhances the recovery processes in the injured nerve conductor, however, the mechanisms of their action remain different. According to the literature data and the results of our own research, the action of potassium hyaluronate and insulin-like growth factor-1 is realized as a result of the launch of signaling pathways associated with the regulation of the activity of enzymes from the phospholipase family. At the same time, our data on a decrease in the activity of phospholipase A<sub>2</sub> and the absence of significant changes in the level of phosphatidylinositol and diacylglycerol indicate that potassium hyaluronate most likely exerts its effect through the PL A<sub>2</sub>-mediated pathway. In addition, it was shown that against the background of the action of IGF-1, an intensification of phosphoinositide metabolism is observed, which is explained by the activation of phosphoinositide-specific phospholipase C. According to the literature, the launch of the phospholipase C-mediated mechanism is accompanied by the formation of components of the phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway involved in stimulation of the expression of various transcription factors necessary for axonal regeneration and restoration of the functioning of injured nerve conductors.

**Keywords:** lysophospholipids, free fatty acids, potassium hyaluronate, insulin-like growth factor-1, regeneration, somatic nerves, phospholipase activity

**Acknowledgments.** This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, grant no. FZRS-2024-0005, within the framework of the program for social and economic development of the Republic Mordovia (grant no. 25-24).

**For citation:** Revin V. V., Parchaykina M. V., Chudaikina E. V., Revina E. S., Molchanov I. D., Simakova M. A., Zavarykina A. V., Grunyushkin I. P., Devyatkin A. A. Study of the influence of various physiologically active substances on changes in the lipid composition and phospholipase activity of damaged somatic nerves. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2024, vol. 24, iss. 4, pp. 448–460 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2024-24-4-448-460>, EDN: QJXELD

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

## Введение

В настоящее время большое внимание исследователей уделяется проблеме восстановления функций поврежденных нервных проводников. Несмотря на многочисленные исследования нейродегенеративных процессов, происходящих в соматических нервах при по-

вреждении, механизмы их развития остаются недостаточно изученными [1]. Принимая во внимание значимость данной проблемы, в последние десятилетия ведется активный поиск различных путей оптимизации аксональной регенерации, в частности, изучение роли различных физиологически активных веществ в регуляции внутриклеточных сигнальных



путей, необходимых для интенсификации регенерационных процессов в травмированных нервных проводниках [2, 3]. В этом плане весьма перспективными являются компоненты внеклеточного матрикса, в частности, гиалуроновая кислота и различные нейротрофические факторы [4, 5]. Согласно имеющимся сведениям известно, что высокомолекулярная форма гиалуроновой кислоты обеспечивает пролиферацию и выживание нейрональных стволовых клеток [6]. Вполне возможно, что гиалуроновая кислота (ГК), ускоряя регенеративные процессы, способствует восстановлению свойств клеточных мембран, одним из основных компонентов которых являются липиды [7]. Кроме этого, до настоящего времени остаются неизученными механизмы действия различных нейротрофических факторов на регенерацию поврежденных нервных волокон. В литературе появляется всё больше данных, свидетельствующих об участии факторов роста, в частности, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки нервных клеток [8, 9]. Также известно, что липиды играют важнейшую роль в проведении возбуждения по нервному волокну и принимают активное участие в регуляции клеточных процессов [10, 11]. В последние годы появляется все больше сведений о регуляторной роли лизофосфолипидов, которые функционируют как медиаторы, вызывающие множество клеточных ответов [12, 13]. Важная роль отводится одному из наиболее лабильных компонентов липидной фазы, а именно, фосфоинозиотидам, в ходе метаболизма которых образуются вторичные мессенджеры, участвующие в регуляции активности протеинкиназ и транспорте ионов кальция [14]. Исходя из вышесказанного, целью нашей работы было проведение исследования о влиянии гиалуроната калия и инсулиноподобного фактора роста-1 на изменение липидного состава и фосфолипидной активности соматических нервов при повреждении.

### Материалы и методы

Объектом исследования служили седалищные нервы белых беспородных крыс массой 200–250 г, а также липиды, выделенные из них. Для создания модели патологии на уровне середины бедра проводили перерезку седалищного нерва крысы. У животных одной группы обнажали седалищный нерв, накладывали

на него лигатуру и перерезали. У животных второй группы на проксимальный и дистальный концы перерезанных нервов наносили раствор гиалуроната калия (*Hyaluronic acid potassium salt from human umbilical cord, Sigma*) в концентрации 30 мг/кг. Животным третьей опытной группы после перерезки ежедневно внутримышечно вводили инсулиноподобный фактор роста-1 (*Recombinant Human Insulin-like growth factor type1 (E. coli)*) в концентрации 75 нг/кг. Проксимальный и дистальный концы нервов извлекали через 7, 14, 21 и 28 суток и помещали в раствор Рингера. Контролем служили интактные животные. Экстракцию липидов из нервной ткани проводили по методу Блайя – Дайера [15]. Разделение фосфолипидов осуществляли методом одномерной тонкослойной хроматографии на силикагеле в системе растворителей хлороформ/метанол/вода/аммиак (60/34/4/2) [16]. Для разделения диацилглицерина (ДАГ) и свободных жирных кислот (СЖК) использовали систему гептан/диэтиловый эфир/ледяная уксусная кислота (60:40:1 по объему) [17]. Для визуализации отдельных липидных фракций предварительно готовили реактив для окрашивания пластинок: 20 г сульфата меди пентагидрата растворяли в 200 мл дистиллированной воды, добавляли 8 мл серной кислоты (98%) и 8 мл ортофосфорной кислоты (85%). После разделения в системе растворителей, пластинку помещали в краситель на 15 с и высушивали на воздухе, после чего нагревали на плитке при 140° С в течение 30 мин и наблюдали коричневое окрашивание липидных фракций [18]. Отдельные фракции фосфолипидов идентифицировали с использованием значений  $R_f$ , специфических окрашивающих агентов и свидетелей. Количественное определение фосфолипидов осуществляли денситометрическим методом на автоматизированном комплексе SAMAG TLC Scanner 4 (Швейцария). Активность фосфолипазы  $A_2$  (ФЛ  $A_2$ ) определяли по накоплению свободных жирных кислот, качественный и количественный состав которых анализировали на газовом хроматографе фирмы Shimadzu GS 2010 (Япония), для чего предварительно проводили метилирование жирных кислот по методу Моррисона и Смита [19]. Об активности фосфолипазы С судили по накоплению количества продуктов фосфолипазной активности – диацилглицерина, образующегося в результате распада фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата.



## Результаты и их обсуждение

Липиды принимают активное участие в функционировании мембран в связи с многообразием их индивидуального состава, высокой скоростью обмена, наличием в их составе различных жирных кислот, определяющих физическое состояние бислоя и способность к окислению [11]. Известно, что лизофосфолипиды (ЛФЛ), образующиеся при активации фосфолипазы  $A_2$ , участвуют в развитии большинства патологических процессов и оказывают влияние на трансмембранную передачу сигнала, активируя различные сигнальные пути в клетках нервной системы [20]. Исходя из этого, на первом этапе мы исследовали изменение со-

держания лизофосфолипидов в проксимальном и дистальном концах седалищного нерва после его перерезки. В ходе проведенного исследования установлено, что в неповрежденных седалищных нервах крысы содержание ЛФЛ составляет в среднем  $0,03 \text{ мкг Р}_{\text{лфл}}/\text{мкг Р}_{\text{фл}}$ . Спустя 7 суток после травмы отмечается повышение содержания лизофосфатидилхолина (ЛФХ) и лизофосфатидилэтаноламина (ЛФЭА) в проксимальном конце нерва более чем в 2,6 раза по сравнению с контролем. Аналогичная динамика прослеживается на 14-е и 21-е сутки наблюдения, однако с увеличением послеоперационных сроков до 28 суток происходит уменьшение уровня ЛФХ и ЛФЭА в 1,8 и 1,6 раза соответственно (рис. 1, 2).

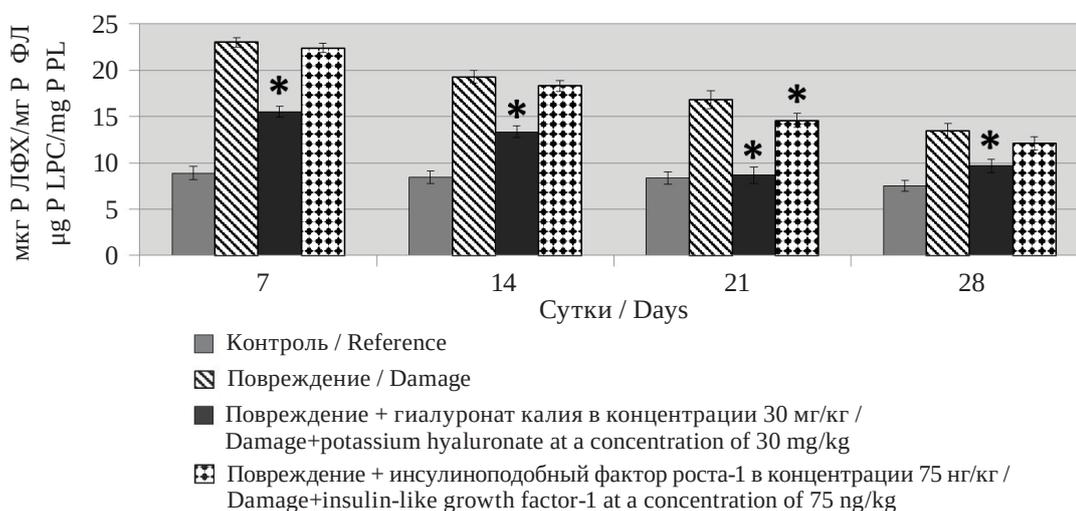


Рис. 1. Динамика изменения содержания ЛФХ в проксимальном конце нерва после его перерезки и действия физиологически активных соединений;  $\text{мкг Р ЛФХ}/\text{мкг Р ФЛ}$  –  $\text{мкг}$  неорганического фосфора лизофосфатидилхолина/ $\text{мг}$  неорганического фосфора фосфолипидов (\* – достоверность отличия по отношению к повреждению,  $p < 0.05$ )

Fig. 1. Dynamics of changes in the content of LPC in the proximal end of the nerve after its cutting and the action of physiologically active compounds;  $\mu\text{g P LPC}/\text{mg P PL}$  –  $\mu\text{g}$  of inorganic phosphorus of lysophosphatidylcholine / $\text{mg}$  of inorganic phosphorus of phospholipids (\* – the reliability of the difference in relation to damage,  $p < 0.05$ )

По-видимому, накопление лизофосфолипидов при повреждении нерва объясняется увеличением активности ФЛ  $A_2$ , которая катализирует гидролиз фосфолипидов в основном в  $sn-2$  положении, характерном для полиненасыщенных ЖК [11]. Для подтверждения наших предположений мы провели серию опытов по определению фосфолипазной активности в поврежденном нервном проводнике. В серии опытов с повреждением максимальная ферментативная активность была зафиксирована на 7-е сутки эксперимента и составила в среднем

$61 \text{ мкг ЖК}/\text{мг белка}/\text{ч}$ . Спустя 28 суток после травмы активность ФЛ  $A_2$  снизилась, но все еще превышала контрольное значение на 110% (рис. 3). Об активации ФЛ  $A_2$  можно судить по изменению содержания СЖК – одного из липидных метаболитов, образующихся в результате гидролиза ФЛ  $A_2$ . Согласно результатам проведенных исследований, через 7 суток после травмы отмечается возрастание доли СЖК за счет увеличения содержания длинноцепочечных жирных кислот в 2,5 раза относительно контроля. Увеличение времени

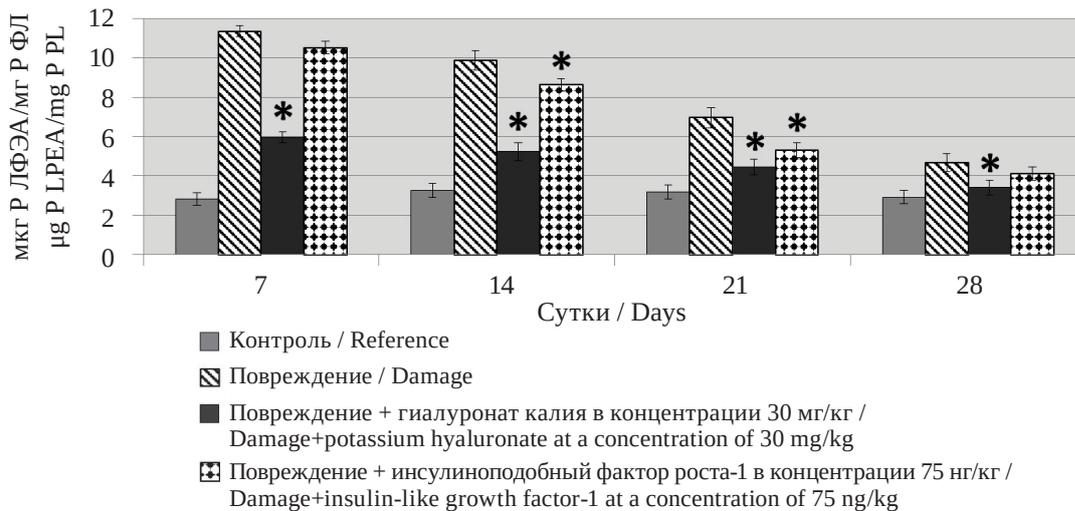


Рис. 2. Динамика изменения содержания ЛФЭА в проксимальном конце нерва после его перерезки и действия физиологически активных соединений (\* – достоверность отличия по отношению к повреждению,  $p < 0.05$ )

Fig. 2. Dynamics of changes in the content of LPEA in the proximal end of the nerve after its cutting and the action of physiologically active compounds (\* – the reliability of the difference in relation to damage,  $p < 0.05$ )

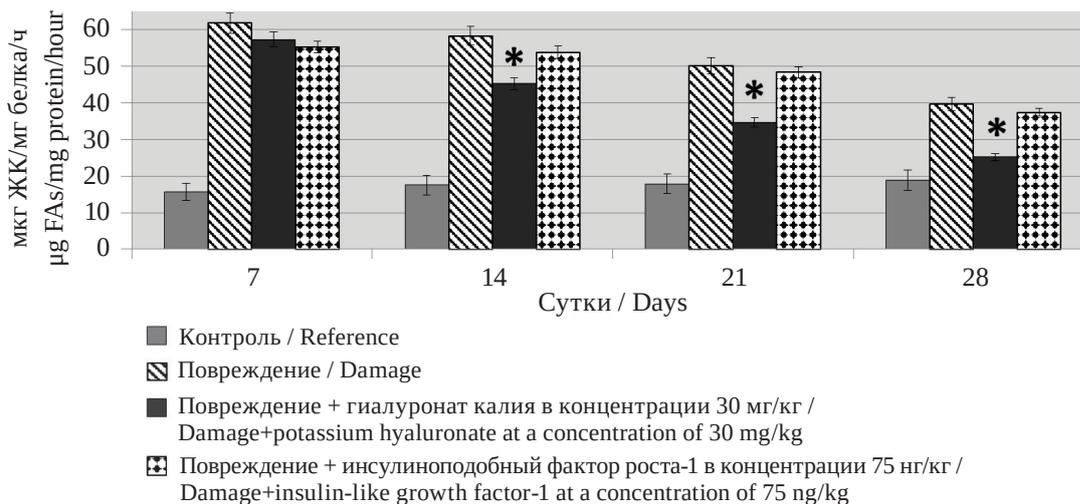


Рис. 3. Изменение активности фосфолипазы  $A_2$  в проксимальном конце седалищного нерва крысы после его перерезки и действия физиологически активных веществ: ЖК – жирные кислоты (\* – достоверность отличия по отношению к повреждению,  $p < 0.05$ )

Fig. 3. Changes in phospholipase  $A_2$  activity at the proximal end of the rat sciatic nerve after its cutting and the action of physiologically active substances: FAs – fatty acids (\* – the reliability of the difference in relation to damage,  $p < 0.05$ )

повреждающего воздействия до 28 суток сопровождается снижением уровня СЖК. Тем не менее, их содержание по-прежнему существенно отличается от контрольного значения, превышая его в среднем в 2 раза (рис. 4).

Таким образом, увеличение содержания СЖК к 7-м суткам эксперимента с последующим его снижением к 28-м суткам коррелирует с аналогичными изменениями количества

ЛФХ и ЛФЭА в нерве после его перерезки. Это свидетельствует о прямой взаимосвязи между изменением содержания лизофосфолипидов и свободных жирных кислот.

Как уже упоминалось нами выше, гиалуроновая кислота является эффективным биологически активным соединением, влияющим на регенерационные процессы [6] и нервную проводимость [21]. В ходе проведенных ис-

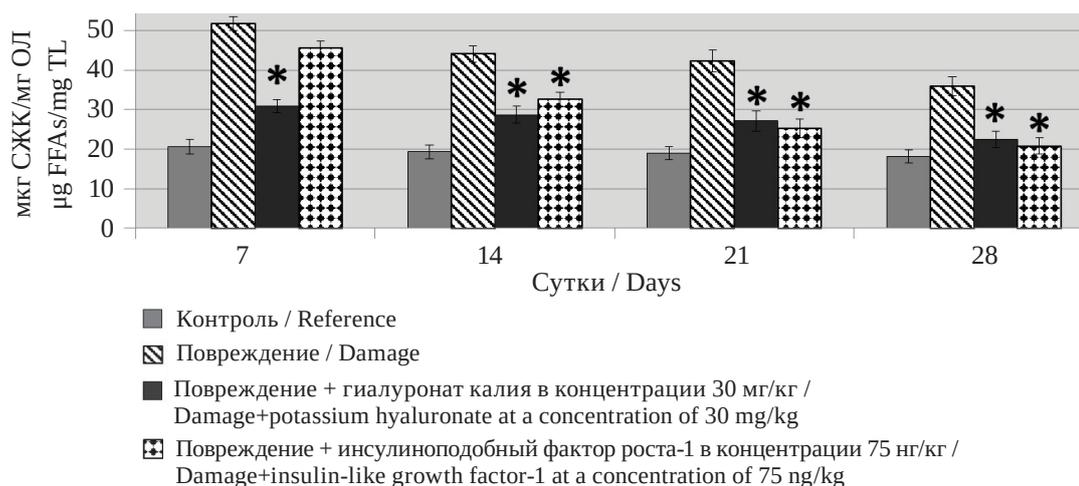


Рис. 4. Влияние физиологически активных веществ на содержание СЖК в проксимальном конце седалищного нерва крысы после его перерезки: мкг СЖК/мг ОЛ – мкг свободных жирных кислот/мг общих липидов (\* – достоверность отличия по отношению к повреждению,  $p < 0.05$ )

Fig. 4. The effect of physiologically active substances on the content of FFAs in the proximal end of the rat sciatic nerve after cutting: µg FFAs/mg TL – µg of free fatty acids/mg of total lipids (\* – the reliability of the difference in relation to damage,  $p < 0.05$ )

следований было показано, что на 7-е, 14-е и 21-е сутки эксперимента содержание ЛФХ в серии опытов с ГК снижается по сравнению с перерезкой в среднем на 32,6; 30,8 и 48,3% соответственно. Следует отметить, что с увеличением послеоперационных сроков до 28 суток содержание лизофосфолипидов в варианте опыта с ГК снижается в среднем в 1,4 раза относительно повреждения и существенно не отличается от контроля (см. рис. 1, 2). В серии опытов с введением ГК фосфолипазная активность также увеличивалась, но в меньшей степени по сравнению с травмированным нервом без воздействия препарата. Минимальный уровень активности фермента наблюдается у животных, которым вводили гиалуронат калия из расчета 30 мг/кг: к 28-м суткам наблюдения фосфолипазная активность снижается в 1,6 раза по сравнению с повреждением (см. рис. 3). Уровень СЖК в серии опытов с использованием препарата также претерпевает существенные изменения. Наиболее выраженный эффект препарата проявляется в его максимальной концентрации на более длительных сроках от начала перерезки. Так, к 28-м суткам наблюдения количество СЖК снижается на 37,6% по сравнению с повреждением и незначительно превышает контрольное значение (см. рис. 4).

В литературе появляется все больше сведений о том, что инсулиноподобный фактор роста-1, относящийся к нейротрофическим факторам, играет важную роль в развитии

нейронов, их восстановлении после повреждения и разрастании нейритов после травмы нервных волокон. Исследования показали, что ИФР-1 секретируется шванновскими клетками аутокринным способом после повреждения периферических нервов и способствует более эффективной пролиферации и миелинизации поврежденных нервных клеток [22]. Тем не менее, механизм его действия остается недостаточно исследованным. Исходя из этого, на следующем этапе эксперимента нами было изучено влияние ИФР-1 на изменение содержания отдельных липидных фракций и фосфолипазной активности в проксимальном и дистальном отрезках седалищного нерва после его перерезки. В серии опытов с внутримышечным введением ИФР-1 в концентрации 75 нг/кг в проксимальном участке нерва достоверных изменений уровня ЛФХ и ЛФЭА относительно повреждения не наблюдается (см. рис. 1, 2). При этом отмечается незначительное снижение активности фосфолипазы  $A_2$  к 7-м и 14-м суткам эксперимента на 10,5 и 7,6% соответственно по сравнению с травмированным нервным проводником (см. рис. 3). При введении ИФР-1 наблюдается снижение уровня СЖК: количество свободных жирных кислот уменьшается на 15,7% и 35,6% по сравнению с повреждением к 14-м и 21-м суткам соответственно, а с увеличением длительности периода после повреждения до 28 суток уровень СЖК снижается в 1,4 раза относительно серии опытов с перерезкой (см. рис. 4).



Исходя из полученных данных можно предположить, что накопление ЛФХ после перерезки нерва связано с повышением активности фосфолипазы  $A_2$ . Об этом свидетельствуют данные об участии ФЛ  $A_2$  в процессе ранней дегенерации миелина при валлеровской дегенерации нервов крысы и мыши [23, 24], а также седалищных нервов лягушки [25]. Детергентным действием по отношению к мембранам обладают не только лизофосфолипиды, но и свободные жирные кислоты, которые являются мощными эффекторами физиологических и биохимических процессов [26]. Поэтому повышение содержания СЖК на начальных сроках после перерезки нерва указывает на развитие дегенерационных процессов в проксимальном конце нервного проводника. Однако с увеличением послеоперационных сроков наблюдается тенденция к снижению ЛФЛ и СЖК. Это согласуется с литературными данными, указывающими на то, что дегенерация заканчивается к 14-м суткам после травмы нерва [10], а репаративная регенерация миелиновых оболочек нервных волокон активно протекает до 30-х суток после пережатия нерва и продолжается до 50-х суток эксперимента [27]. Известно, что гиалуроновая кислота уменьшает гидролиз фосфолипидов, снижая активность секреторной ФЛ  $A_2$  при остром воспалительном процессе [28]. Кроме этого, она играет важную роль в защите фосфолипидов синовиальной жидкости от лизиса, осуществляемого ФЛ  $A_2$  [29]. Учитывая данные литературы и результаты собственных исследований, можно сделать предположение, что проявление мембранопротекторных свойств гиалуроната калия реализуется через регуляцию активности мембраносвязанной фосфолипазы  $A_2$ . В серии опытов с внутримышечным введением ИФР-1 не наблюдается достоверных изменений уровня лизофосфолипидов, однако происходит снижение содержания свободных жирных кислот, что, вероятнее всего, обусловлено активацией ФЛ  $A_2$ , катализирующей гидролиз других липидных фракций, в частности ДАГ, являющегося продуктом распада при действии фосфолипазы С.

Известно, что в дистальной части нервного проводника из-за исчезновения центральной регуляции происходит усиление дегенерационных процессов, в том числе и окислительных в результате отсутствия регуляторных механизмов [10]. Исходя из этого, мы провели сравнительный анализ изменения липидного

состава в проксимальном и дистальном концах нерва при повреждении и введении различных физиологически активных веществ. Исследование показало, что в дистальном конце нерва происходят более выраженные дегенерационные процессы на всем его протяжении. Однако на 7-е сутки наблюдения гиалуронат калия оказывал больший положительный эффект в дистальном конце нерва, по сравнению с его проксимальным отрезком и вызывал снижение количества ЛФЛ в среднем в 2 раза относительно повреждения. К 28-м суткам эксперимента содержание лизофосфолипидов практически не отличалось от контрольных значений. Во фракции СЖК наблюдается аналогичная динамика: через 7 суток количество свободных жирных кислот уменьшается в 2,4 раза, а с увеличением длительности эксперимента до 28 суток уровень СЖК снижается в 3,6 раза в серии опытов с использованием препарата. Сравнивая глубину изменений в исследуемых участках нерва, следует отметить, что в дистальном конце нерва они наиболее ярко выражены, и гиалуронат калия свое стабилизирующее действие на восстановление уровня ЛФХ и СЖК оказывает в большей степени именно в этом варианте опыта. Внутримышечное введение подопытным животным ИФР-1 в концентрации 75 нг/кг сопровождается незначительным снижением уровня СЖК в дистальном отрезке нервного проводника к 21-м суткам наблюдения, в остальных вариантах опыта достоверных изменений не наблюдается.

В настоящее время при изучении функционирования возбудимых образований большое внимание уделяется исследованию различных сигнальных путей с участием физиологически активных соединений для их целенаправленного воздействия на определенные звенья этих метаболических каскадов и регуляции важнейших клеточных процессов [30]. Особое внимание уделяется функционально лабильным фракциям фосфолипидов, в частности, фосфатидилинозитолу, в результате фосфорилирования которого образуются его производные – фосфоинозитиды, являющиеся предшественниками важнейших вторичных мессенджеров, инозитолтрифосфата и диацилглицерина, принимающих участие в высвобождении ионов кальция из внутриклеточных депо и активации протеинкиназ [11]. В ходе проведенного исследования было установлено, что перерезка нерва сопровождается увеличением концентрации фосфати-



дилинозитола (ФИ), максимальное накопление которого отмечается на 7-е сутки эксперимента: в этом варианте опыта превышение над уровнем контроля составляет 83,7%. С увеличением послеоперационных сроков до 28 суток уровень ФИ снижается на 27,9%, но все еще превышает контрольное значение в 1,4 раза ( $p < 0.05$ ). Полученные данные коррелируют с изменением уровня ДАГ, минимальное содержание которого наблюдается к 7-м суткам эксперимента. В этом варианте опыта концентрация ДАГ снижается относительно контроля на 63,7%. При действии гиалуроната калия достоверных изменений содержания ФИ и ДАГ не наблюдается на протяжении всего периода эксперимента как в проксимальном, так и в дистальном отрезке нервного проводника, что может свидетельствовать об отсутствии опосредованного через фосфоинозитид-специфичную фосфолипазу С

действия гиалуроната калия на изменение уровня компонентов фосфоинозитидного цикла. В серии опытов с введением инсулиноподобного фактора роста-1 было показано, что наиболее выраженные изменения содержания ФИ наблюдаются на 14-е и 21-е сутки эксперимента в проксимальном отрезке нерва, что сопровождается снижением его уровня в среднем на 19,0 и 11,5% соответственно по сравнению с повреждением. Кроме этого, на фоне использования препарата отмечается увеличение уровня ДАГ в среднем на 12,4%, 49,3% и 22,9% к 14-м, 21-м и 28-м суткам после перерезки соответственно по сравнению с повреждением (рис. 5, 6). В дистальном отрезке нерва действие ИФР-1 проявляется в менее выраженной степени по сравнению с его проксимальным участком и не вызывает достоверных изменений исследуемых показателей.

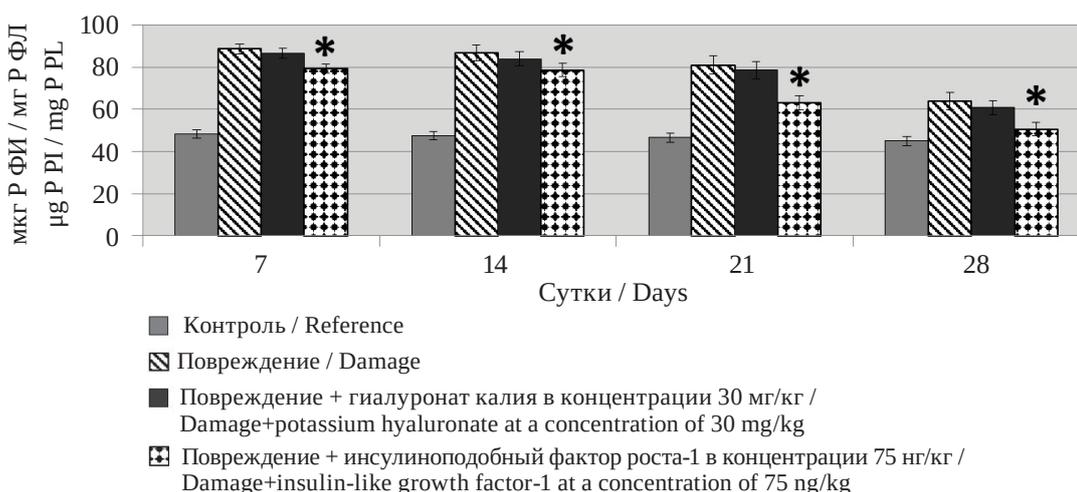


Рис. 5. Динамика изменения содержания ФИ в проксимальном конце седалищного нерва крысы после его повреждения и действия физиологически активных веществ (\* – достоверность отличия по отношению к повреждению,  $p < 0.05$ )

Fig. 5. Dynamics of changes in the content of PI in the proximal end of the rat sciatic nerve after its damage and the action of physiologically active substances (\* – the reliability of the difference in relation to damage,  $p < 0.05$ )

## Заключение

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что введение гиалуроната калия и инсулиноподобного фактора роста-1 усиливает восстановительные процессы в травмированном нервном проводнике, однако механизмы их действия остаются различными. Учитывая литературные данные [10, 23] и результаты собственных исследований, можно сделать предположение о том, что проявление мембра-

нопротекторных свойств гиалуроната калия реализуется через регуляцию активности мембраносвязанной фосфолипазы  $A_2$ . В литературе есть сведения, указывающие на участие ФЛ  $A_2$  в дегенерационных процессах, происходящих в нервном проводнике [24]. Так,  $Ca^{2+}$ -зависимая ФЛ  $A_2$  принимает участие в активации процесса поглощения макрофагами остатков миелина, что является необходимым условием для протекания процессов аксональной регенерации [23]. В результате проведенных экспериментов

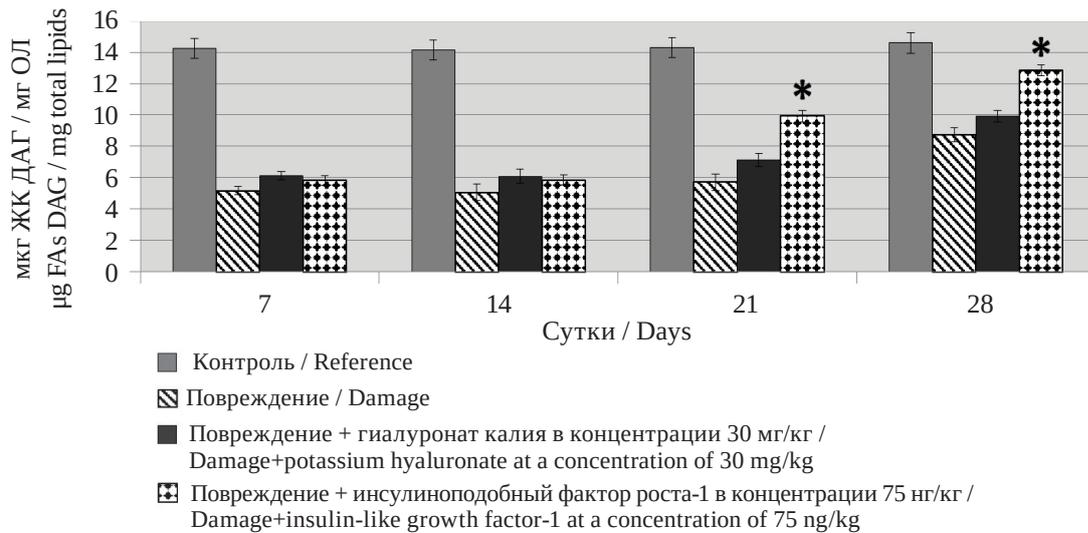


Рис. 6. Динамика изменения концентрации ДАГ в проксимальном конце седалищного нерва крысы после его повреждения и действия физиологически активных веществ: мкг ЖК ДАГ/мг ОЛ – мкг жирных кислот диацилглицерина/мг общих липидов (\* – достоверность отличия по отношению к повреждению,  $p < 0.05$ )

Fig. 6. Dynamics of changes in the concentration of DAG in the proximal end of the rat sciatic nerve after its damage and the action of physiologically active substances:  $\mu\text{g FAs DAG / mg total lipids}$  –  $\mu\text{g fatty acids of diacylglycerol/mg total lipids}$  (\* – the reliability of the difference in relation to damage,  $p < 0.05$ )

было установлено, что повреждение седалищного нерва сопровождается увеличением активности фосфолипазы  $A_2$ . При этом максимальная ферментативная активность была зафиксирована на 7-е сутки наблюдения, что коррелирует с литературными данными, свидетельствующими об окончании аксональной дегенерации к 14-м суткам после повреждения нерва [12]. С увеличением длительности эксперимента до 28 суток активность фермента несколько снижается, но все еще существенно превышает контрольные значения, что объясняется протеканием репаративных процессов в миелиновых оболочках нервных волокон [5]. Сообщается, что гиалуроновая кислота играет важную роль в защите фосфолипидов синовиальной жидкости от лизиса, осуществляемого фосфолипазой  $A_2$ . Описанный на сегодняшний день механизм действия гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости опосредован рецепторами и включает ингибирование медиаторов воспаления и фагоцитарной функции клеток [25]. При этом наиболее выраженный эффект ГК проявляется на ранних стадиях деградации миелина, а увеличение послеоперационных сроков до 28 суток сопровождается существенным снижением ферментативной активности, значение которой приближается к контрольному. Кроме этого, полученные данные коррелируют

с изменением уровня ЛФЛ и СЖК на фоне действия препарата. Однако отсутствие достоверных изменений уровня ФИ и ДАГ, являющихся компонентами фосфоинозитидного цикла, указывает на то, что гиалуронат калия, вероятнее всего, реализует свое действие посредством ФЛ  $A_2$ -опосредованного пути.

Из литературы известно, что действие ИФР-1 на клетки определяется его связыванием с ИФР-рецептором 1-го типа (ИФР-Р1), который экспрессируется во всех типах клеток, кроме гепатоцитов и Т-лимфоцитов и является важным элементом обеспечения нормального развития организма. Недавние исследования продемонстрировали, что эмбрионы мышей, лишенные ИФР-Р1, имеют дефекты развития легких, кожи, костей, а также неврологические нарушения [31]. Было показано, что внутримышечное введение инсулиноподобного фактора роста-1 способствует интенсификации фосфоинозитидного обмена, накоплению ДАГ и снижению уровня СЖК. Полученные нами результаты исследований согласуются с литературными данными, указывающими на способность ИФР-1 запускать несколько сигнальных путей, связанных с образованием метаболитов липидной природы. Один из них опосредуется активацией фосфоинозитид-специфичной фосфолипазы С, в результате чего количе-



ственное содержание фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата (ДФИ) снижается. Распад ДФИ сопровождается образованием диацилглицерина и инозитолтрифосфата, активирующего  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы внутриклеточных депо, через которые  $\text{Ca}^{2+}$  высвобождается в цитоплазму. Диацилглицерин остается в плазматической мембране и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимым образом активирует протеинкиназы семейства PKC, PKD, а также ряд ионных каналов. Известно, что данный сигнальный путь регулирует такие важнейшие физиологические функции, как клеточный рост, пролиферацию и дифференцировку [32]. Таким образом, при действии инсулиноподобного фактора роста-1 происходит интенсификация обмена компонентов фосфоинозитидного цикла, что указывает на фосфолипаза С-опосредованный механизм действия ИФР-1 в поврежденных соматических нервах, приводящий в дальнейшем к образованию компонентов фосфатидилинозитол-3-киназного сигнального пути, участвующего в стимуляции экспрессии различных факторов транскрипции, необходимых для аксональной регенерации и восстановления функционирования травмированных нервных проводников [33].

### Список литературы

- Gordon T. Peripheral nerve regeneration and muscle reinnervation // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, iss. 22. P. 8652. <https://doi.org/10.3390/ijms21228652>
- Nocera G., Jacob C. Mechanisms of Schwann cell plasticity involved in peripheral nerve repair after injury // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020. Vol. 77. P. 3977–3989. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03516-9>
- Mahar M., Cavalli V. Intrinsic mechanisms of neuronal axon regeneration // *Nature Reviews Neuroscience*. 2018. Vol. 19, iss. 6. P. 323–337. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0001-8>
- Xu X., Song L., Li Y., Guo J., Huang S., Du S., Li W., Cao R., Cui S. Neurotrophin-3 promotes peripheral nerve regeneration by maintaining a repair state of Schwann cells after chronic denervation via the TrkC/ERK/c-Jun pathway // *Journal of Translational Medicine*. 2023. Vol. 21, iss. 1. P. 733. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04609-2>
- Xu Y., Liu X., Ahmad M.A., Ao Q., Yu Y., Shao D., Yu T. Engineering cell-derived extracellular matrix for peripheral nerve regeneration // *Materials Today Bio*. 2024. Vol. 27. P. 101125. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2024.101125>
- Altinkaya A., Cebi G., Tanriverdi G., Alkan F., Cetinkale O. Effects of subepineural hyaluronic acid injection on nerve recovery in a rat sciatic nerve defect model // *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*. 2023. Vol. 29, iss. 3. P. 277. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2022.45908>
- Raghu P., Joseph A., Krishnan H., Singh P., Saha S. Phosphoinositides: Regulators of nervous system function in health and disease // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2019. Vol. 12. P. 208. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00208>
- González Porto S. A., Domenech N., Blanco F. J., Centeno Cortés A., Rivadulla Fernández C., Álvarez Jorge Á., Sánchez Ibáñez J., Rendal Vázquez E. Intraneural IFG-1 in cryopreserved nerve isografts increase neural regeneration and functional recovery in the rat sciatic nerve // *Neurosurgery*. 2019. Vol. 85, iss. 3. P. 423–431. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy339>
- Ma K., Xu H., Zhang J., Zhao F., Liang H., Sun H., Li P., Zhang S., Wang R., Chen X. Insulin-like growth factor-1 enhances neuroprotective effects of neural stem cell exosomes after spinal cord injury via an miR-219a-2-3p/Y11 mechanism // *Aging (Albany NY)*. 2019. Vol. 11, iss. 24. P. 12278. <https://doi.org/10.18632/aging.102568>
- Ревин В. В. Роль липидов в процессе проведения возбуждения по соматическим нервам : дис. ... д-ра биол. наук. Минск, 1990. 364 с.
- Ревин В. В., Ревина Э. С., Девяткин А. А., Громова Н. В. Роль липидов в функционировании возбудимых биологических мембран. Саранск : Изд-во Морд. ун-та, 2012. 220 с.
- Торховская Т. Н., Ипатов О. М., Захарова Т. С., Кочетова М. М., Халилов Э. М. Клеточные рецепторы к лизофосфолипидам как промоторы сигнальных эффектов (обзор) // *Биохимия*. 2007. Т. 72, № 2. С. 149–158.
- Бердичевец И. Н., Тяжелова Т. В., Шимшилашвили Х. Р., Рогаев Е. И. Лизофосфатидная кислота – липидный медиатор с множеством биологических функций. Пути биосинтеза и механизм действия // *Биохимия*. 2010. Т. 75, № 9. С. 1213–1223. <https://doi.org/10.1134/s0006297910090026>
- Brockerhoff S. E. Phosphoinositides and photoreceptors // *Molecular Neurobiology*. 2011. Vol. 44. P. 420–425. <https://doi.org/10.1007/s12035-011-8208-y>
- Bligh E. G., Dyer W. J. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*. 1959. Vol. 37, iss. 8. P. 911–917. <https://doi.org/10.1139/o59-099>
- Scharer C. Diplomarbeit Vergleich von HPLC-ELSD und moderener TLC in der heutigen Phospholipid-Qualitätskontrolle. Basel : Fachhochschule beider, 2001. 48 p.
- Биологические мембраны. Методы / под ред. Дж. Б. Финдлея, У. Г. Эванза. М. : Мир, 1990. 424 с.



18. Handloser D., Widmer V., Reich E. Separation of phospholipids by HPTLC – an investigation of important parameters // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 2008. Iss. 31. P. 1857–1870. <https://doi.org/10.1080/10826070802188940>
19. Morrison W. R., Smith L. M. Preparation of fatty acid methyl esters and dimethylacetals from lipids with boron fluoride–methanol // *Journal of Lipid Research*. 1964. Vol. 5, iss. 4. P. 600–608. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)40190-7](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)40190-7)
20. Ефремова А. С. Участие кальций-независимой фосфолипазы A<sub>2</sub> в регуляции Ca<sup>2+</sup>-сигнала, вызванного ингибитором кальмодулина в тимоцитах крысы // *Биологические мембраны*. 2008. Т. 25, № 4. С. 292–300.
21. Mekaj A. Y., Morina A. A., Manxhuka-Kerliu S., Neziri B., Duci S. B., Kukaj V., Miftari I. Electrophysiological and functional evaluation of peroneal nerve regeneration in rabbit following topical hyaluronic acid or tacrolimus application after nerve repair // *Nigerian Postgraduate Medical Journal*. 2015. Vol. 22, iss. 3. P. 179–184. <https://doi.org/10.4103/1117-1936.170738>
22. Yamahara K., Yamamoto N., Kuwata F., Nakagawa T. Neuroprotective role of insulin-like growth factor 1 in auditory and other nervous systems // *Histology and Histopathology*. 2022. Vol. 37, iss. 7. P. 609–619. <https://doi.org/10.14670/HH-18-437>
23. Paul J. A., Gregson N. A. An immunohistochemical study of phospholipase A<sub>2</sub> in peripheral nerve during Wallerian degeneration // *Journal of Neuroimmunology*. 1992. Vol. 39, iss. 1-2. P. 31–47. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(92\)90172-h](https://doi.org/10.1016/0165-5728(92)90172-h)
24. Uemura T., Takamatsu K., Ikeda M., Okada M., Kazuki K., Ikada Y., Nakamura H. Transplantation of induced pluripotent stem cell-derived neurospheres for peripheral nerve repair // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012. Vol. 419, iss. 1. P. 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.01.154>
25. Edström A., Brigman M., Ekström P. A. R. Phospholipase A<sub>2</sub> activity is required for regeneration of sensory axons in cultured adult sciatic nerves // *Journal of Neuroscience Research*. 1996. Vol. 43, iss. 2. P. 183–189. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19960115\)43:2<183::AID-JNR6>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19960115)43:2<183::AID-JNR6>3.0.CO;2-C)
26. Когтева Г. С., Безуглов В. В. Ненасыщенные жирные кислоты как эндогенные биорегуляторы // *Биохимия*. 1998. Т. 63, № 1. С. 6–15.
27. Архипова С. С., Рагинов И. С., Мухитов А. Р., Чельшев Ю. А. Клетки-сателлиты чувствительных нейронов при различных типах травм седалищного нерва крысы // *Морфология*. 2009. Т. 135, № 3. С. 29–34.
28. Iwanicki J. L., Lu K. W., Tausch H. W. Reductions of phospholipase A<sub>2</sub> inhibition of pulmonary surfactant with hyaluronan // *Experimental Lung Research*. 2010. Vol. 36, iss. 3. P. 167–174. <https://doi.org/10.3109/01902140903234186>
29. Nitzan D. W., Nitzan U., Dan P., Yedgar S. The role of hyaluronic acid in protecting surface-active phospholipids from lysis by exogenous phospholipase A<sub>2</sub> // *Rheumatology*. 2001. Vol. 40, iss. 3. P. 336–340. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.3.336>
30. Кузьменко Т. П., Парчайкина М. В., Ревина Э. С., Гладышева М. Ю., Ревин В. В. Влияние нейротрофических факторов на состав белков при повреждении и регенерации соматических нервов // *Биофизика*. 2023. Т. 68, № 2. С. 334–348. <https://doi.org/10.31857/S0006302923020138>
31. Rajala A., Teel K., Bhat M. A., Batushansky A., Griffin T. M., Purcell L., Rajala R. V. Insulin-like growth factor 1 receptor mediates photoreceptor neuroprotection // *Cell Death & Disease*. 2022. Vol. 13, iss. 7. P. 613. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05074-3>
32. de Figueiredo C. S., Raony Í., Medina S.V., de Mello Silva E., Dos Santos A. A., Giestal-de-Araujo E. Insulin-like growth factor-1 stimulates retinal cell proliferation via activation of multiple signaling pathways // *Current Research in Neurobiology*. 2023. Vol. 4. P. 100068. <https://doi.org/10.1016/j.crneur.2022.100068>
33. Kermer P., Klöcker N., Labes M., Bähr M. Insulin-like growth factor-I protects axotomized rat retinal ganglion cells from secondary death via PI3-K-dependent Akt phosphorylation and inhibition of caspase-3 *in vivo* // *Journal of Neuroscience*. 2000. Vol. 20, iss. 2. P. 722–728. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-02-00722.2000>

## References

1. Gordon T. Peripheral nerve regeneration and muscle reinnervation. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, iss. 22, pp. 8652. <https://doi.org/10.3390/ijms21228652>
2. Nocera G., Jacob C. Mechanisms of Schwann cell plasticity involved in peripheral nerve repair after injury. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2020, vol. 77, pp. 3977–3989. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03516-9>
3. Mahar M., Cavalli V. Intrinsic mechanisms of neuronal axon regeneration. *Nature Reviews Neuroscience*, 2018, vol. 19, iss. 6, pp. 323–337. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0001-8>
4. Xu X., Song L., Li Y., Guo J., Huang S., Du S., Li W., Cao R., Cui S. Neurotrophin-3 promotes peripheral nerve regeneration by maintaining a repair state of Schwann cells after chronic denervation via the TrkC/ERK/c-Jun pathway. *Journal of Translational Medicine*, 2023, vol. 21, iss. 1, pp. 733. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04609-2>
5. Xu Y., Liu X., Ahmad M.A., Ao Q., Yu Y., Shao D., Yu T. Engineering cell-derived extracellular matrix for peripheral nerve regeneration. *Materials Today*



- Bio, 2024, vol. 27, pp. 101125. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2024.101125>
6. Altinkaya A., Cebi G., Tanrıverdi G., Alkan F., Cektinkale O. Effects of subepineural hyaluronic acid injection on nerve recovery in a rat sciatic nerve defect model. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 2023, vol. 29, iss. 3, pp. 277. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2022.45908>.
  7. Raghu P., Joseph A., Krishnan H., Singh P., Saha S. Phosphoinositides: Regulators of nervous system function in health and disease. *Frontiers In Molecular Neuroscience*, 2019, vol. 12, pp. 208. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00208>
  8. González Porto S. A., Domenech N., Blanco F. J., Centeno Cortés A., Rivadulla Fernández C., Álvarez Jorge Á., Sánchez Ibáñez J., Rendal Vázquez E. Intra-neural IFG-1 in cryopreserved nerve isografts increase neural regeneration and functional recovery in the rat sciatic nerve. *Neurosurgery*, 2019, vol. 85, iss. 3, pp. 423–431. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy339>
  9. Ma K., Xu H., Zhang J., Zhao F., Liang H., Sun H., Li P., Zhang S., Wang R., Chen X. Insulin-like growth factor-1 enhances neuroprotective effects of neural stem cell exosomes after spinal cord injury via an miR-219a-2-3p/YY1 mechanism. *Aging (Albany NY)*, 2019, vol. 11, iss. 24, pp. 12278. <https://doi.org/10.18632/aging.102568>
  10. Revin V. V. *The Role of Lipids in the Process of Excitation along Somatic Nerves*. Diss. Dr. Sci. (Biol.). Minsk, 1990. 364 p. (in Russian).
  11. Revin V. V., Revina E. S., Devyatkin A. A., Gromova N. V. *Rol' lipidov v funkcionirovanii vzbudimyykh biologicheskikh membran* [The role of lipids in the functioning of excitable biological membranes]. Saransk, Mordovian University Press, 2012. 220 p. (in Russian).
  12. Torkhovskaya T. N., Ipatova O. M., Zakharova T. S., Kochetova M. M., Khalilov E. M. Cellular receptors for lysophospholipids as promoters of signaling effects (review). *Biochemistry*, 2007, vol. 72, no. 2, pp. 149–158 (in Russian).
  13. Berdichevets I. N., Tyazhyova T. V., Shimshilashvili H. R., Rogaev E. I. Lysophosphatidic acid is a lipid mediator with many biological functions. Ways of biosynthesis and mechanism of action. *Biochemistry*, 2010, vol. 75, no. 9, pp. 1213–1223 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/s0006297910090026>
  14. Brockerhoff S. E. Phosphoinositides and photoreceptors. *Molecular Neurobiology*, 2011, vol. 44, pp. 420–425. <https://doi.org/10.1007/s12035-011-8208-y>
  15. Bligh E. G., Dyer W. J. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*, 1959, vol. 37, iss. 8, pp. 911–917. <https://doi.org/10.1139/o59-099>
  16. Scharer C. *Diplomarbeit Vergleich von HPLC-ELSD und moderener TLC in der heutigen Phospholipid-Qualitätskontrolle*. Basel, Fachhochschule beider, 2001. 48 p.
  17. Findlay J. B. C., Evans W. H., eds. *Biologicheskie membrany. Metody* [Biological membranes. A practical approach]. Moscow, Mir, 1990. 424 p. (in Russian).
  18. Handloser D., Widmer V., Reich E. Separation of phospholipids by HPTLC – an investigation of important parameters. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 2008, iss. 3, pp. 1857–1870. <https://doi.org/10.1080/10826070802188940>
  19. Morrison W. R., Smith L. M. Preparation of fatty acid methyl esters and dimethylacetals from lipids with boron fluoride–methanol. *Journal of Lipid Research*, 1964, vol. 5, iss. 4, pp. 600–608. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)40190-7](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)40190-7)
  20. Efremova A. S. Participation of calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> in the regulation of the Ca<sup>2+</sup> signal caused by a calmodulin inhibitor in rat thymocytes. *Biological Membranes*, 2008, vol. 25, no. 4, pp. 292–300 (in Russian).
  21. Mekaj A. Y., Morina A. A., Manxhuka-Kerliu S., Neziri B., Duci S. B., Kukaj V., Miftari I. Electrophysiological and functional evaluation of peroneal nerve regeneration in rabbit following topical hyaluronic acid or tacrolimus application after nerve repair. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 2015, vol. 22, iss. 3, pp. 179–184. <https://doi.org/10.4103/1117-1936.170738>
  22. Yamahara K., Yamamoto N., Kuwata F., Nakagawa T. Neuroprotective role of insulin-like growth factor 1 in auditory and other nervous systems. *Histology and Histopathology*, 2022, vol. 37, iss. 7, pp. 609–619. <https://doi.org/10.14670/HH-18-437>
  23. Paul J. A., Gregson N. A. An immunohistochemical study of phospholipase A<sub>2</sub> in peripheral nerve during Wallerian degeneration. *Journal of Neuroimmunology*, 1992, vol. 39, iss. 1-2, pp. 31–47. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(92\)90172-h](https://doi.org/10.1016/0165-5728(92)90172-h)
  24. Uemura T., Takamatsu K., Ikeda M., Okada M., Kazuki K., Ikada Y., Nakamura H. Transplantation of induced pluripotent stem cell-derived neurospheres for peripheral nerve repair. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012, vol. 419, iss. 1, pp. 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.01.154>
  25. Edström A., Briggman M., Ekström P. A. R. Phospholipase A<sub>2</sub> activity is required for regeneration of sensory axons in cultured adult sciatic nerves. *Journal of Neuroscience Research*, 1996, vol. 43, iss. 2, pp. 183–189. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19960115\)43:2<183::AID-JNR6>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19960115)43:2<183::AID-JNR6>3.0.CO;2-C)
  26. Kogteva G. S., Bezuglov V. V. Unsaturated fatty acids as endogenous bioregulators. *Biochemistry*, 1998, vol. 63, no. 1, pp. 6–15 (in Russian).
  27. Arkhipova S. S., Raginov I. S., Mukhitov A. R., Chelyshev Yu. A. Satellite cells of sensitive neurons in various types of injuries of the rat sciatic nerve. *Morphology*, 2009, vol. 135, no. 3, pp. 29–34 (in Russian).



28. Iwanicki J. L., Lu K. W., Taeusch H. W. Reductions of phospholipase A<sub>2</sub> inhibition of pulmonary surfactant with hyaluronan. *Experimental Lung Research*, 2010, vol. 36, iss. 3, pp. 167–174. <https://doi.org/10.3109/01902140903234186>
29. Nitzan D. W., Nitzan U., Dan P., Yedgar S. The role of hyaluronic acid in protecting surface-active phospholipids from lysis by exogenous phospholipase A<sub>2</sub>. *Rheumatology*, 2001, vol. 40, iss. 3, pp. 336–340. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.3.336>
30. Kuzmenko T. P., Parchaykina M. V., Revina E. S., Gladysheva M. Yu., Revin V. V. Influence of Neurotrophic Factors on Protein Composition during Somatic Nerve Injury and Regeneration. *Biophysics*, 2023, vol. 68, iss. 2, pp. 259–271. <https://doi.org/10.1134/S0006350923020136>
31. Rajala A., Teel K., Bhat M. A., Batushansky A., Griffin T.M., Purcell L., Rajala R. V. Insulin-like growth factor 1 receptor mediates photoreceptor neuroprotection. *Cell Death & Disease*, 2022, vol. 13, iss. 7, pp. 613. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05074-3>
32. de Figueiredo C. S., Raony Í., Medina S. V., de Mello Silva E., Dos Santos A. A., Giestal-de-Araujo E. Insulin-like growth factor-1 stimulates retinal cell proliferation via activation of multiple signaling pathways. *Current Research in Neurobiology*, 2023, vol. 4, pp. 100068. <https://doi.org/10.1016/j.crneur.2022.100068>
33. Kermer P., Klöcker N., Labes M., Bähr M. Insulin-like growth factor-I protects axotomized rat retinal ganglion cells from secondary death via PI3-K-dependent Akt phosphorylation and inhibition of caspase-3 *in vivo*. *Journal of Neuroscience*, 2000, vol. 20, iss. 2, pp. 722–728. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-02-00722.2000>

Поступила в редакцию: 30.08.2024; одобрена после рецензирования 20.09.2024;  
принята к публикации 25.09.2024; опубликована 25.12.2024  
The article was submitted 30.08.2024; approved after reviewing 20.09.2024;  
accepted for publication 25.09.2024; published 25.12.2024