

БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУРАХ ТЕЛА

Р.А. Халилов

к.б.н., доцент, кафедра биохимии и биофизики, Дагестанский государственный университет (г. Махачкала)

С.И. Хизриева

аспирант, Дагестанский государственный университет (г. Махачкала)

А.М. Джафарова

к.б.н., доцент, кафедра биохимии и биофизики, Дагестанский государственный университет (г. Махачкала)

E-mail: albina19764@mail.ru

В.Р. Абдуллаев

к.б.н., доцент, кафедра биохимии и биофизики, Дагестанский государственный университет (г. Махачкала)

Исследованы биоэнергетические характеристики изолированных митохондрий печени крыс в норме и при гипотермии различной глубины. Обнаружено, что умеренная (30 °С) гипотермия способствует существенному повышению скорости дыхания митохондрий. Углубление гипотермического состояния до 20 °С продолжает стимулировать дыхание, однако при относительно умеренной гипотермии повышение скорости дыхания митохондрий становится менее выраженным. Как при умеренной, так и при глубокой гипотермии скорости фосфорилирования митохондрий повышаются, а дыхательные контроли P/O и чувствительность к 2,4 ДНФ снижаются. Многие из указанных изменений респираторных параметров митохондрий более выражены при умеренной гипотермии. Сравнительный анализ биоэнергетических характеристик митохондрий, полученных при исследовании глутамат- и сукцинатзависимого дыхания позволяет предположить, что стимуляция дыхания митохондрий при гипотермии происходит главным образом за счет изменений в функционировании комплекса I дыхательной цепи.

Ключевые слова: гипотермия, крысы, митохондрии, дыхание, биоэнергетические характеристики.

Для цитирования: Халилов Р.А., С.И. Хизриева, Джафарова А.М., Абдуллаев В.Р. Биоэнергетические характеристики митохондрий печени крыс при низких температурах тела. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(5):35–41. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-05-07>

Из всего многообразия сложных климатических влияний на биосистемы температура является наиболее важным экологическим фактором. Несмотря на то, что у гомойотермных животных эволюция пошла в направлении стабилизации температуры тела на одном уровне, в экстремальных для организма условиях (ишемии, гипоксии, отравлении, переохлаждении) температура тела таких животных может существенно снизиться. Снижение температуры тела на 2–3 и более градусов называется гипотермией. В последние годы гипотермические состояния все чаще используются в медицинской практике в целях защиты от ишемических, реперфузионных, травматических повреждений органов и тканей [1].

Следует отметить, что гипотермия сопровождается развитием целого ряда патологических или компенсаторно-приспособительных процессов, большая часть из которых, скорее всего, связана со структурно-функциональными изменениями в митохондриях клетки. Это может быть обусловлено тем, что митохондрии играют ключевую роль в

энергетическом обмене клетки, сигнальной трансдукции, регуляции кальциевого гомеостаза, в развитии окислительного стресса и апоптоза [2].

Чувствительными индикаторами структурно-функциональных изменений в мембранах митохондрий могут служить их биоэнергетические параметры. Ранее в работе Р.О. Мирской [3] была произведена оценка респираторных характеристик митохондрий печени и мозга крыс при гипотермии, однако все исследования были выполнены на гомогенатах тканей, а не на чистых изолированных фракциях митохондрий.

Цель работы – исследование эффектов кратковременной умеренной (30 °С) и глубокой (20 °С) гипотермии на некоторые биоэнергетические параметры изолированных митохондрий печени крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на крысах-самцах Вистар 3,5-месячного возраста, с массой тела 200–220 г., полученных из питомника филиала «Столбовая»

ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Моск. обл., Чеховский р-н) и содержащихся в стандартных условиях вивария Дагестанского государственного университета. В контрольных и экспериментальных группах было использовано по 8 животных. В исследовании были соблюдены все нормы и правила выполнения экспериментальных работ с использованием лабораторных животных (Директива 2010/63/EU Совета Европейского Сообщества по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях).

Гипотермию вызывали наружным охлаждением животных в плексигласовых камерах с рубашкой, через которую циркулировала холодная (5 °С) вода. Температуру тела крыс снижали равномерно в течение 30 мин до 30 °С (кратковременная умеренная гипотермия) и в течение 60 мин до 20 °С (глубокая гипотермия). В качестве контроля служили интактные крысы с нормальной (37 °С) температурой тела.

Выделение митохондрий из печени крыс проводили методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности сахарозы [4]. Состав среды выделения: 0,25 М сахароза, 5 мМ НЕРЕС, 0,5 мМ ЭДТА, 0,1% BSA (рН = 7,4). Измерения потребления кислорода митохондриями печени крыс проводили полярографическим методом на анализаторе «Эксперт 001» (Санкт-Петербург) с помощью электрода Кларка, ячейка которого для поддержания стабильной температуры (26 °С) помещалась в термостатирующую камеру. Среда инкубации содержала 0,32 М сахарозу, 3 мМ НЕРЕС, 0,25 мМ ЭДТА, 1 мМ MgCl₂, 13 мМ KCl (рН = 7,2). При исследовании сукцинат-зависимого дыхания, в инкубационную среду добавляли ингибитор комплекса I электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) – ротенон («Sigma», США) в концентрации 1,5 мкМ. После добавления к среде инкубации суспензии митохондрий (0,5 мг белка/мл) регистрировали исходную скорость дыхания митохондрий V₁. Затем последовательно регистрировали скорость дыхания в разных метаболитических состояниях (по Чансу): V₂ – скорость дыхания после добавления субстрата (3 мМ сукцината калия или 5 мМ глутамата калия), V₃ – после добавления аденозиндифосфата (АДФ, 100 мкМ) и KН₂РO₄ (1 мМ), V₄ – после истощения добавленного АДФ, V₅ – после добавления 2,4-динитрофенола (2,4-ДНФ) (100 мкМ).

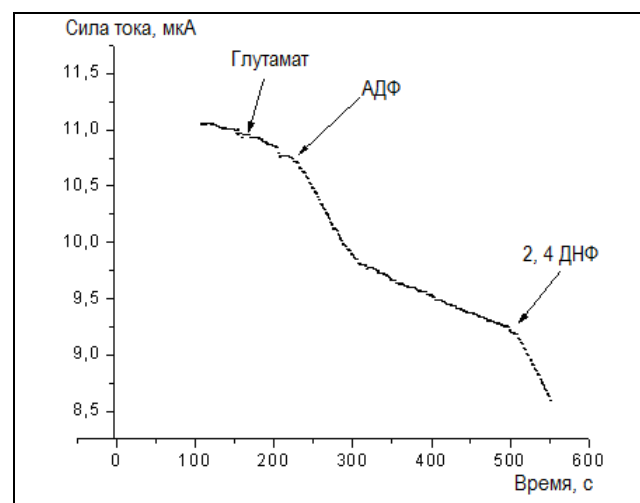
Из значений скорости дыхания митохондрий были вычислены следующие характеристики:

1) коэффициент окислительного фосфорилирования (Р/О), как отношение концентрации добавленного АДФ, выраженной в наномолях, к количеству кислорода, потребленному за период фосфорилирующего дыхания; 2) дыхательный контроль (ДК) по Ларди, как отношение скоростей V₃/V₂; 3) ДК по Чансу, как отношение скоростей V₃/V₄; 4) отношение V₅/V₄, как показатель чувствительности митохондрий к протонофорам, в частности к 2,4-ДНФ; 5) отношение V₂/V₄, как показатель способности мембран митохондрий сохранять собственный энергетический потенциал.

Статистическая обработка экспериментальных данных произведена с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием пакета Statistica. Достоверность различия определяли с помощью критерия Фишера на уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследованы биоэнергетические характеристики митохондрий печени крыс в норме и при гипотермии различной глубины. На рисунке приведена типичная полярографическая кривая, полученная при исследовании дыхания митохондрий печени контрольных крыс на одном из использованных в исследовании субстратов – глутамате. Видно, что скорость дыхания изолированных митохондрий на эндогенных субстратах (метаболическое состояние 1) очень низкая. Добавление сукцината в ячейку стимулирует дыхание (метаболическое состояние 2). Добавление АДФ способствует еще более выраженной степени активации



Полярографическая кривая дыхания митохондрий печени крыс при различных метаболитических состояниях (субстрат – глутамат калия)

дыхания митохондрий (метаболическое состояние 3). Через некоторое время, зависящее от скорости фосфорилирования, добавленный АДФ расходуется, что приводит к замедлению электронного транспорта и уменьшению скорости дыхания (метаболическое состояние 4). Добавление в инкубационную ячейку разбавителя дыхания 2,4 ДНФ способствует повышению скорости дыхания относительно скорости нефосфорилирующего дыхания (метаболическое состояние 5).

Из табл. 1 видно, что снижение температуры тела крыс до 30 °С приводит к повышению скорости дыхания на эндогенных субстратах в 2,9 раза. Дальнейшее снижение температуры тела (до 20 °С) способствует незначительному (на 15,8%) снижению этого показателя относительно умеренной гипотермии. Выраженность эффектов гипотермии на дыхание митохондрий при других метаболических состояниях зависят от вида добавленного субстрата окисления: сукцината (субстрат комплекса II ЭТЦ) или глутамата (субстрат комплекса I ЭТЦ).

Исследование скорости сукцинатзависимого дыхания показало, что гипотермия 30 °С способствовала повышению скорости потребления кислорода в метаболическом состоянии 2 (на 34%). Дальнейшей стимуляции V_2 , при углублении гипотермии не наблюдалось. Добавление АДФ к митохондриям печени крыс, охлажденных до 30 °С, сопровождалось стимуляцией дыхания, при этом V_3 становилось выше таковой контроля на 22,1%. Интенсификация фосфорилирующего дыхания

становилась еще более выраженной при глубокой гипотермии. Умеренная гипотермия повышала скорость дыхания митохондрий в метаболическом состоянии 4 на 32,4%. Это повышение при дальнейшем снижении температуры тела животного становилось более существенным. При этом происходила незначительная активация V_5 (на 14%), которая продолжалась по мере углубления гипотермического состояния.

Исследование скоростей глутаматзависимого дыхания показало, что при умеренной гипотермии V_2 увеличивалась в 2,17 раза, V_3 – на 89,5%, V_4 – в 2,24 раза, V_5 – в 2,1 раза. Дальнейшее снижение температуры тела (до 20 °С) способствовало тому, что при относительно умеренной гипотермии изменения скоростей дыхания становились незначительными. Так V_1 снижалась на 25,8%, V_2 , V_3 и V_5 – не изменялись, а V_4 снижалась на 13,3%.

На основе данных скоростей дыхания митохондрий при различных метаболических состояниях был произведен расчет биоэнергетических характеристик при умеренной и глубокой гипотермии (табл. 2). Исследование сукцинатзависимого дыхания показало, что и умеренная, и глубокая гипотермия в одинаковой степени (примерно на 17%) повышали скорость фосфорилирования. Однако в обоих случаях коэффициент окислительного фосфорилирования P/O снижался. Умеренная гипотермия незначительно уменьшала значения ДК по Ларди (отношение V_3/V_2) и по Чансу (отношение V_3/V_4).

Таблица 1. Скорости дыхания митохондрий печени крыс (нмоль O_2 /мин/мг) в норме и при гипотермии ($M \pm m$, $n=8$)

Состояние животных	V_1	V_2	V_3	V_4	V_5
Субстрат – сукцинат					
Контроль	4,00±0,33	15,10±0,90	51,04±4,80	15,80±1,70	47,21±4,10
Гипотермия 30 °С	11,6±0,27*	20,37±1,10*	62,33±4,37	20,95±1,4	53,9±1,73
Гипотермия 20 °С	9,77±3,80*	21,75±0,68*	69,81±1,70*	23,90±3,80	65,25±2,30*
Субстрат – глутамат					
Контроль	4,14±0,14	7,17±0,36	27,58± 0,99	7,93± 0,40	15,90±0,95
Гипотермия 30 °С	12,60±0,50*	15,6±0,19*	52,27±2,54*	17,84±1,34*	33,60±2,54*
Глубокая 20 °С	9,35±0,56*	15,93±0,9*	52,2±2,71*	15,48±0,42*	33,92±0,42*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по отношению к контролю.

Таблица 2. Биоэнергетические характеристики митохондрий печени крыс при гипотермии ($M \pm m$, $n=8$)

Состояние животных	Скорость фосфорилирования, нмоль/мин/мг	P/O	V_3/V_2	V_3/V_4	V_2/V_4	V_5/V_4
Субстрат – сукцинат						
Контроль	129,60±9,40	1,74±0,063	3,38±0,10	3,23±0,22	0,95±0,04	2,98±0,11
Гипотермия 30 °С	151,40±6,60	1,50±0,075*	3,06±0,11	2,97±0,09	0,97±0,04	2,57*±0,09
Гипотермия 20 °С	154,93±7,70	1,59±0,03*	3,21±0,22	2,92±0,10	0,93±0,11	2,73±0,20
Субстрат – глутамат						
Контроль	85,01± 7,46	2,22± 0,06	3,84±0,23	3,47±0,12	0,90±0,08	2,01±0,12
Гипотермия 30 °С	145,33±3,33*	2,085±0,07	3,35±0,14	2,93±0,15*	0,87±0,07	1,88±0,14
Глубокая 20 °С	130,55±10,73*	2,11±0,11	3,47±0,15	3,37±0,27	1,03±0,02	2,19±0,18

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Снижение температуры тела до 20 °С вызвало незначительное повышение ДК по Ларди относительно умеренной гипотермии, при этом ДК по Чансу оставался на уровне умеренной гипотермии. Ни умеренная, ни глубокая гипотермия не оказывали эффекта на соотношение V_2/V_4 , которое характеризовало способность мембран митохондрий сохранять собственный энергетический потенциал. При этом наблюдалось снижение параметра V_5/V_4 , которое при умеренной гипотермии является более выраженным. Отношение скоростей дыхания V_5/V_4 , является показателем чувствительности митохондрий к протонофору – 2,4-ДНФ, который разобщает дыхание и фосфорилирование.

Исследование глутаматзависимого дыхания митохондрий позволило обнаружить, что умеренная гипотермия сопровождается существенным повышением скорости фосфорилирования (на 70,9%). Дальнейшее снижение температуры тела (до 20 °С) незначительно снижает этот параметр относительно умеренной. При этом наблюдается уменьшение P/O, более выраженное при умеренной гипотермии. Гипотермия 30 °С снижает значение ДК по Ларди (на 12,8%) и Чансу (на 15,6%), в то время как глубокая гипотермия способствует повышению значений ДК до уровней, близких к контролю. Снижение температуры тела крыс до 30 °С мало влияет на отношение V_2/V_4 , однако дальнейшее воздействие низкотемпературного

фактора способствует повышению этого параметра на 14,4% относительно контроля. При этом умеренная гипотермия незначительно снижает параметр V_5/V_4 , а глубокая, напротив, повышает.

Исследование показало, что снижение температуры тела до 30 °С сопровождается существенной стимуляцией дыхания митохондрий почти во всех метаболических состояниях. Дальнейшее снижение температуры тела (до 20 °С) приводит лишь к незначительным изменениям скоростей дыхания и относительно умеренной гипотермии. Поскольку эффекты гипотермии на респираторные характеристики митохондрий более выражены при исследовании глутаматзависимого дыхания, то стимуляция дыхания митохондрий при гипотермии происходит, главным образом, за счет изменений в функционировании комплекса I дыхательной цепи – НАДН-коэнзим Q-оксидоредуктазы.

Скорость дыхания в состоянии 1 определяется скоростью поступления электронов в ЭТЦ. Стимуляция V_1 при гипотермии может происходить либо за счет повышения эндогенной концентрации субстрата, либо, что вероятнее всего, за счет активации ферментативного аппарата митохондрий, что приводит к увеличению скорости утилизации эндогенных субстратов.

В метаболическом состоянии 2 лимитирующей стадией является скорость транспорта протонов через внутреннюю митохондриальную мембрану. Поэтому повышение респираторной актив-

ности митохондрий можно объяснить разобщающим действием гипотермии на окислительное фосфорилирование, которое происходит за счет увеличения пассивной проницаемости для протонов. Обнаруженные снижения показателей ДК по Чансу у митохондрий гипотермированных крыс свидетельствуют о нарушении проницаемости внутренней митохондриальной мембраны митохондрий при низких температурах тела. Это объясняет снижение их чувствительности к протонофору и согласуется с уменьшением значений Р/О.

Поскольку лимитирующая стадия в метаболическом состоянии 3 – акцепция протонов в АТФ-синтетазном комплексе, можно предположить, что увеличение V_3 при гипотермии происходит за счет активации АТФ-синтетазы. Например, активация АТФ-синтетазы могла произойти за счет модификации её аннулярных липидов при гипотермии и снижением их вязкости. Несмотря на повышение скорости фосфорилирующего дыхания, гипотермия приводит к снижению ДК по Ларди – параметра, характеризующего способность митохондрий реагировать на добавление АДФ ускорением своего дыхания, то есть является своего рода единицей измерения сродства дыхательной цепи к АДФ. Можно предположить, что при гипотермии происходит, с одной стороны, активация АТФ-синтазы в митохондриях, с другой – повышение в них протонной утечки. При этом митохондрии гипотермированных крыс сохраняют способность удерживать свой энергетический потенциал на уровне контрольных значений.

В состоянии 5 скорость дыхания определяется только активностью всех переносчиков ЭТЦ. Считается, что лимитирующей стадией электронного переноса является перенос электронов с коэнзима Q (убихинона) на цитохром [3]. Поскольку убихинон является подвижным переносчиком, скорость этой стадии тоже будет зависеть от вязкости мембраны. Следовательно, повышение V_5 при гипотермии может быть обусловлено снижением вязкости липидного бислоя внутренней мембраны митохондрий. Это предположение хорошо согласуется с повышением у гипотермированных крыс скорости фосфорилирующего дыхания V_3 .

Известно, что на начальных этапах развития гипотермия сопровождается стрессорной реакцией, при которой происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [5]. В результате включаются механизмы химической терморегуляции, направленные на увеличение

теплопродукции: усиливается обмен веществ, увеличивается распад гликогена и липидов, повышается содержание глюкозы и жирных кислот в крови [6]. Одним из возможных объяснений стимуляции дыхания при гипотермии может быть усиление липолиза в тканях и увеличение концентрации свободных жирных кислот, которые являются разобщителями окислительного фосфорилирования. Показано, что при умеренной гипотермии в крови повышается концентрация тиреоидных гормонов [5], которые также являются стимуляторами тканевого дыхания, действуя как разобщители окислительного фосфорилирования [7]. Стимуляция дыхания может быть вызвана и белками-разобщителями – UCP-2, UCP-3, которые в небольших концентрациях были обнаружены в различных тканях гомойотермных животных [8].

Таким образом, стимуляцию дыхания можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на поддержание постоянной температуры тела в условиях повышенного теплообмена. Кроме того, слабое разобщение, в соответствии с гипотезой Скулачева, приводит к уменьшению степени восстановленности коэнзима Q (убихинона). Это в свою очередь снижает скорость генерации супероксидного радикала дыхательной цепью [9], что особенно важно, учитывая интенсификацию свободнорадикальных процессов в тканях гомойотермных животных на начальных этапах развития гипотермии [10].

ВЫВОДЫ

1. Умеренная (30 °С) и глубокая (20 °С) гипотермия стимулируют дыхание митохондрий печени, при этом скорости фосфорилирования повышаются, а дыхательные контроли (Р/О и чувствительность к 2,4 ДНФ) снижаются. Исследование глутамат- и сукцинатзависимого дыхания митохондрий позволяет предположить, что стимуляция его при гипотермии происходит главным образом за счет изменений в функционировании комплекса I дыхательной цепи.
2. Многие из обнаруженных изменений респираторных параметров митохондрий более выражены при умеренной гипотермии. Это указывает на то, что основной вклад в изменения биоэнергетических характеристик митохондрий, при снижении температуры тела крыс вносят начальные этапы развития гипотермического состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Тихонов Н.С. Терапевтическая гипотермия: возможности и перспективы // Клиническая медицина. 2014. № 9. С. 9–16.
2. Osellame L.D., Blacker T.S., Duchon M.R. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 26:711–23.
3. Мирская Р.О. Исследование энергетических процессов в митохондриях тканей крыс при гипотермии: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Махачкала: Дагестанский государственный университет, 2000. 27 с.
4. Рыбальченко В.К., Коганов М.М. Структура и функции мембран. Киев: ВШ, 1998. 312 с.
5. Маяхи М.Т.Д., Кличханов Н.К. Влияние даларгина на содержание гормонов гипофизарно-надпочечникового и гипофизарно-тиреоидного эндокринного комплексов в крови крыс при гипотермии // Известия Самарского научного центра РАН. 2012. № 4. С. 273–77.
6. Волжина Н.Г. Углеводный и энергетический обмен головного мозга при адаптации к переохлаждениям: автореф. дис. ... доктора биол. наук: 03.00.04 / Ростов-на-Дону, 1992. С. 36.
7. Cheng S.-Y., Leonard J.L., Davis P.J. Molecular aspects of thyroid hormone actions // Endocr. Rev. 2010; 31(2):139–70.
8. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Халиулин И.Г. И др. Разобщающие белки и их роль в регуляции устойчивости мозга и сердца к действию ишемии и реперфузии // Российский физиологический журнал им. Сеченова. 2011; 97(8): 761–780.
9. Скулачев В.П., Богачев А.В., Каспаринский Ф.О. Мембранная биоэнергетика. М.: МГУ, 2012. С. 368.
10. Blagojević D. Free radical biology in hypothermia / Systems biology of free radicals and antioxidants / Berlin Heidelberg: Springer-Verla. 2014. P. 376–92.

Поступила после доработки 26 января 2019 г.

THE BIOENERGETIC CHARACTERISTICS OF MITOCHONDRIA OF THE RAT LIVER AT LOW BODY TEMPERATURES

© Authors, 2019

R.A. Khalilov

Ph.D. (Biol.), Assistant Professor, Department of Biochemistry and Biophysics, Dagestan State University (Makhachkala)

S.I. Khizrieva

Post-Graduate student, Dagestan State University (Makhachkala)

A.M. Dzhafarova

Ph.D. (Biol.), Assistant Professor, Department of Biochemistry and Biophysics, Dagestan State University (Makhachkala)

E-mail: albina19764@mail.ru

V. R. Abdullaev

Ph.D. (Biol.), Assistant Professor, Department of Biochemistry and Biophysics, Dagestan State University (Makhachkala)

Many of the pathological effects of hypothermia are directly or indirectly associated with changes in the functioning of mitochondria, the sensitive indicators of which are their bioenergetics characteristics. In this paper, the bioenergetic characteristics of isolated rat liver mitochondria in normal and hypothermia of different depths were investigated. Moderate (30 °C) hypothermia was found to significantly increase the respiratory rate of mitochondria. The deepening of the hypothermic state to 20 °C continues to stimulate respiration, however, increase in its rate becomes less pronounced relatively moderate hypothermia. In both moderate and deep hypothermia, the rate of oxidative phosphorylation is increased, and respiratory controls, P/O, and sensitivity to 2.4 DNP of mitochondrion are reduced. Many of these changes in mitochondrial respiratory parameters are more pronounced with moderate hypothermia. A comparative analysis of the bioenergetic characteristics of mitochondria obtained in the study of glutamate- and succinate-dependent respiration suggests that the stimulation of mitochondrial respiration during hypothermia occurs mainly due to changes in the functioning of Complex I of the respiratory chain.

Key words: hypothermia, rats, mitochondria, respiration, bioenergetic characteristics.

For citation: Khalilov R.A., Khizrieva S.I., Dzhafarova A.M., Abdullaev V.R. The bioenergetic characteristics of mitochondria of the rat liver at low body temperatures. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(5):35–41. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-05-07>

REFERENCES

1. Grigor'ev E.V., SHukevich D.L., Plotnikov G.P., Tihonov N.S. Terapevticheskaya gipotermiya: vozmozhnosti i perspektivy // Klinicheskaya medicina. 2014. № 9. S. 9–16.
2. Osellame L.D., Blacker T.S., Duchon M.R. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2012; 26:711–23.
3. Mirskaya R.O. Issledovanie energeticheskikh processov v mitohondriyah tkanej krys pri gipotermii: Avtoref. diss. ... kand. biol. nauk. Mahachkala: Dagestanskij gosudarstvennyj universitet, 2000. 27 s.
4. Rybal'chenko V.K., Koganov M.M. Struktura i funkci membran. Kiev: VSH, 1998. 312 s.
5. Mayahi M.T.D., Klichkhanov N.K. Vliyanie dalargina na sodержanie gormonov gipofizarno-nadpochechnikovogo i gipofizarno-tireoidnogo endokrinnogo

- kompleksov v krvi krysa pri gipotermii // Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN. 2012. № 4. S. 273–77.
6. Volzhina N.G. Uglevodnyj i energeticheskiy obmen golovnogo mozga pri adaptacii k pereohlazhdeniyam: avtoref. dis. ... doktora biol. nauk: 03.00.04 / Rostov-na-Donu, 1992. S. 36.
 7. Cheng S.-Y., Leonard J.L., Davis P.J. Molecular aspects of thyroid hormone actions // Endocr. Rev. 2010; 31(2):139–70.
 8. Maslov L.N., Lishmanov YU.B., Haliulin I.G. I dr. Razobshchayushchie belki i ih rol' v regulyacii ustojchivosti mozga i serdca k dejstviyu ishemii i reper-fuzii // Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. Sechenova. 2011; 97 (8): 761–780.
 9. Skulachev V.P., Bogachev A.V., Kasparinskij F.O. Membrannaya bioenergetika. M.: MGU, 2012. S. 368.
 10. Blagojević D. Free radical biology in hypothermia / Systems biology of free radicals and antioxidants / Berlin Heidelberg: Springer-Verla. 2014. P. 376–92.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
**«Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР)**

Уважаемые коллеги!

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений приглашает принять участие в Международной научной конференции
«МЕТАБОЛОМИКА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ»,
которая состоится 6–7 июня 2019 г.

Тематика конференции

1. Метаболомика.
2. Биологически активные метаболиты растений и их предшественники как основа создания лекарственных средств.
3. Генетические особенности растений и экзогенная мобилизация их адаптивного потенциала.
4. Стандартизация лекарственных средств растительного происхождения.
5. Эстето-, аромо- и фитонцидные способности растений в средообразующих технологиях, улучшающих качество жизни.

Форма участия – очно-заочная

Рабочие языки конференции – русский, английский.

По окончании конференции выдается Сертификат участника.

Желающим принять участие в работе конференции необходимо прислать **анкету-заявку до 25 февраля 2019 г.** по e-mail: **konf-vilarnii@yandex.ru**.

Анкеты, присланные позднее указанной даты, не рассматриваются.

Программа конференции формируется на основе заявленных докладов.

Планируются пленарные, секционные и постерные выступления.

По материалам конференции будет издан сборник трудов конференции в электронном виде, который будет включен в базу данных РИНЦ.

Лучшие статьи будут рекомендованы к публикации в журнале перечня ВАК «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии».

Информация о проведении Международной научной конференции «Метаболомика и качество жизни», представлена на сайте **http://vilarnii.ru/** в разделе «Конференции».

Участие в конференции бесплатное.

По всем вопросам, связанным с участием в конференции, обращаться в оргкомитет конференции по телефону:

8-495-712-10-45; 8-909-984-67-09 – Бабенко Александра Николаевна

8-495-712-10-54; 8-916-638 -38 -57 – Дыдыкина Альбина Александровна

Текст статей, рецензии и анкеты направлять на e-mail: **konf-vilarnii@yandex.ru**.

Адрес ФГБНУ ВИЛАР:

Москва, ул. Грина, д.7, стр. 1.

Проезд: м. Аннино, м. бульвар Дмитрия Донского.

Далее автобусы № 668, 118. Остановка «Ботанический сад».

Будем рады Вас видеть в ВИЛАР!