

ОБЗОРЫ

УДК 618.36:577.115.3:577.352.4

ТРАНСПОРТ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.В.Довжикова, М.Т.Луценко

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Докозагексаеновая и арахидоновая кислоты чрезвычайно важны для нормального развития плода во время беременности. Поскольку они не могут быть синтезированы плодом и плацентой, то обеспечение ими происходит путем транспорта через плаценту из материнской крови. В обзоре литературы рассмотрен механизм поступления длинноцепочечных жирных кислот, происходящий по двум путям: пассивная диффузия через мембрану и транспорт с помощью специальных белков. К последним относятся FABPpm/GOT2, FABP, FATP, caveolin-1 и FAT/CD36. Большой раздел статьи посвящен особенностям поставки жирных кислот при беременности. Он включает в себя три этапа: диссоциация с белковым комплексом, транспорт через плазматическую мембрану и связывание их с внутриклеточными белками. Важную роль в избирательности поступления докозагексаеновой и арахидоновой кислот играют: pFABPpm, локализованный на плазматической мембране материнской стороны плаценты, FATP-1 и FATP-4. FABP направляют жирные кислоты в различные точки внутри синцитиотрофобласта или в плазму пуповины. Сделан вывод, что поступление длинноцепочечных жирных кислот к плоду является результатом комбинированных процессов, протекающих у матери и в фетоплацентарном комплексе.

Ключевые слова: жирные кислоты, транспортные белки, плацента.

SUMMARY

MEMBRANE FATTY ACIDS TRANSPORT (REVIEW)

I.V.Dovzhikova, M.T.Lutsenko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and
Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,
Russian Federation

Docosahexaenoic and arachidonic acids are extremely important for the normal fetus growth during pregnancy. As they cannot be synthesized by a fetus and placenta, the fetus gets them from mother's blood through placenta transportation. The literature review deals with the mechanism of long-chained fatty acids transportation mechanism which occurs in two ways: passive diffusion through the membrane and transportation with the special proteins. The latter are presented by FABPpm/GOT2, FABP, FATP, caveolin-1 and FAT/CD36. A big part of the article is devoted to the features of fatty acids transportation at pregnancy. It includes three stages: dissociation with the protein complex, transportation through plasmatic membrane and their binding with intracellular proteins. pFABPpm localized on the plasmatic membrane of the maternal side of placenta, FATP-1 and FATP-4 play an important role in the selective transportation of docosahexaenoic and arachidonic acids. FABP directs fatty acids into different points inside syncytiotrophoblast or into umbilical cord plasma. The conclusion was made about the fact that the transportation of long-chained fatty acids to the fetus is the result of a number of processes which occur in a mother and in a fetoplacental complex.

Key words: fatty acid, transport proteins, placenta.

Длинноцепочечные жирные кислоты (ДЦЖК – LCFA) являются эффективным источником для генерирования АТФ посредством β -окисления в митохондриях и пероксисомах. Возможность организма запасать таким образом энергию в виде триглицеридов – важный элемент адаптации. Кроме того, жирные кислоты являются предшественниками для биосинтеза липидов мембраны. Композиция ацильной цепи этих липидов обуславливает общую структуру и функции мембраны, поэтому они влияют на вещества, поступающие в клетки, и жизненно необходимы для создания новых тканей. Жирные кислоты являются также прекурсорами для липид-сигнализирующих молекул и служат в качестве лигандов для факторов транскрипции, которые управляют метаболической экспрессией гена в

клетке [53].

Среди различных биофакторов системы мать-плацента-плод длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты имеют большое значение для развития и течения беременности [18]. Особое внимание исследователей уделяется изучению докозагексаеновой (ДГК – *DHA*) и арахидоновой (АК – *AA*) кислот, ввиду их особой ценности для развивающегося плода. Они являются метаболитами α -линолевой и линолевой кислот, соответственно [59]. ДГК необходима для роста и развития мозга и сетчатки плода [29, 34]: она составляет около 60% жирных кислот, находящихся в мозговой ткани. Самой высокой концентрации докозагексаеновая кислота достигает в сером веществе мозга, особенно в мембранах синапсов нейронов [7]. Она же является сильным активатором ретиноидных рецепторов X, которые важны для развития эмбриона и для регулирования липидного гомеостаза [47]. АК служит основным субстратом для циклооксигеназы и липооксигеназы, которые синтезируют простагландины и эйкозаноиды. Эти вещества имеют разнообразные биологические функции, участвующие в процессах клеточного роста и развития, а так же воспаления. Простагландин E₂, например, важен для нормального развития многих клеток и органов, особенно, центральной нервной системы, простагландин F₂ является антагонистом прогестерона [13, 27, 33, 37, 44].

Механизм транспорта жирных кислот

Механизм поставки жирных кислот в клетку включает в себя три этапа. Первый шаг – диссоциация жирных кислот с белковым комплексом, второй – транспорт через плазматическую мембрану, и третий – связывание их с внутриклеточными белками и/или этерификация [21, 60].

Долгие годы продолжался значительный спор двух противоположных точек зрения на транспорт жирных кислот через плазматическую мембрану, в настоящее время экспериментально подтверждено существование обоих его путей. Это пассивный транспорт (*passive flip-flop*), который происходит по градиенту концентрации [35, 36], и транспорт с помощью специальных белков [17, 43]. Считают, что в обычных условиях транслокация предпочтительно идет простой диффузией [21], а специальные белки используются, в основном, когда повышается необходимость в жирных кислотах. Подробнее о механизме такого транспорта будет сказано ниже.

Растет число сообщений о том, что липидные рафты (плоты) облегчают транспорт жирных кислот [21] (липидные рафты представляют собой плотноупакованные участки мембраны, плавающие на поверхности «жидкого фосфолипида» и имеющие особые биофизические свойства [8, 51, 57].) К этому выводу пришли на основании следующих фактов. При разрушении липидных рафтов детергентами значительно снижается транспорт жирных кислот [49]. В липидных рафтах обнаружена локализация белка – транслоказы жирных кислот [50, 66].

В транспорт жирных кислот, по мнению ряда авторов [21, 60], вовлечены caveолы. Последние представляют собой небольшие вогнутые участки мембраны, содержащие большое количество липидных рафтов [40]. Гипотеза основывается на ряде фактов. Установлено, что белок caveолин-1, локализованный в caveолах, связывается с жирными кислотами с большой активностью [64]. Обнаружены мутации, при которой caveолин-1 не образуется, в таких случаях отмечается отсутствие транспорта жирных кислот. Эксперименты с использованием флуоресценции и электронной микроскопии позволили прийти к выводу, что caveолы могут косвенно регулировать транспорт жирных кислот в качестве резервуара липидных рафтов [21].

Механизм транспорта с использованием специальных белков

В последние годы приложены огромные усилия для идентификации и клонирования белков, участвующих в транспорте жирных кислот. К ним относят: транслоказу жирных кислот (*fatty acid translocase*) – FAT/CD36, семейство белков, переносящих жирные кислоты (*fatty acid transport protein*) – FATP, семейство белков, связывающих жирные кислоты (*fatty acid binding protein*) – FABP [21, 53, 60].

Транслоказа – специальный мембранный белок, облегчающий перенос веществ через мембрану [15, 32]. Молекулярная масса составляет 88 кДа. Транслоказы в процессе взаимодействия с лигандом и переноса его через мембрану претерпевают конформационные изменения. Кинетически перенос веществ облегченной диффузией напоминает ферментативную реакцию. Скорость транспорта веществ в этом случае зависит не только от градиента концентраций переносимой кислоты, но и от количества белков-переносчиков в мембране. FAT состоит из двух трансмембранных доменов с короткими цитоплазматическими концами и большой гликозилированной петлей, обращенной во внеклеточное пространство. Транслоказа жирных кислот была идентифицирована N.A. Abumrad и соавт. [2] при изучении жирнокислотного транспорта в адипоцитах. Белок связывает длинноцепочечные жирные кислоты с высоким сродством и переносит их через плазматические мембраны (так называемая FAT-катализируемая облегченная диффузия). Аминокислотная последовательность белка гомологична белку CD36 [31], который является также рецептором липопротеинов. FAT преимущественно располагается в липидных рафтах. Экспрессия его мРНК имеет ткань-специфичное распределение и находится под метаболическим контролем [1].

Совершенствование методов молекулярной биологии позволило J.E. Schaffer, H.F. Lodish [54] успешно идентифицировать новый белок, участвующий в транспорте – FATP. Белки-переносчики жирных кислот FATP представляют собой интегральные мембранные белки. Молекулярная масса их составляет 15 кДа. Специальный анализ аминокислотной последовательности FATP предсказал шесть потенциальных трансмембран-

ных доменов [31]. В настоящее время установлено, что FATP имеют консервативный домен (С-конец), обращенный в цитозоль и различные N-концы (на основании чего их разделяют на группы) [23]. На сегодняшний день известно 6 изоформ этого семейства [21, 60], имеющих четкое ткань-специфичное распределение. Наиболее изучены FATP1 и FATP4 изоформы. FATP1 – переносчик ДЦЖК, инсулинозависимый, обнаружен, в основном, в сердце и жировой ткани, отсутствует в печени. Экспрессия его гена регулируется TNF- α , IL-1, эндотоксином [48]. FATP4 принимает участие в транспорте ДГК (в том числе и в плаценте), инсулинонезависим [39], он является единственным белком семейства, обнаруженным в эритроцитах.

В настоящее время идет постоянная дискуссия, возникшая после обнаружения гомологичности аминокислотных последовательностей белков FATP длинноцепочечной КоА-синтазе жирных кислот. Существует три теории, касающиеся ацил-КоА-синтетазной активности белков FATP [21, 35, 60]. Первая – транспорт жирных кислот с помощью FATP позволяет увеличить образование ацил-КоА, вторая – белки FATP сами являются ацил-КоА-синтетазами. Согласно третьей модели при действии FATP повышается вектор ациляции, то есть транспорт жирных кислот через липидный бислой связан с эстерификацией [21]. Однако наиболее распространенной точкой зрения является следующее – для перехода жирных кислот на другие метаболические пути требуется активации их ацил-КоА при участии FATP [60].

В семействе FABP можно отдельно выделить белок, расположенный на плазматической мембране – FABP_{pm}. P.D.Berk et al. [61] впервые идентифицировали его на плазматической мембране гепатоцитов. Молекулярная масса составляет 40 кДа. Он имеет гидрофобный конец, погруженный в мембрану, и длинный хвост, обращенный во внеклеточное пространство. Этот белок имеет сходство по аминокислотной последовательности с аспаргат-аминотрансферазой [31]. Остальные белки FABP – цитозольные.

Как только свободные жирные кислоты попадают на сторону мембраны, обращенную в цитозоль, они связываются и транспортируются белками FABP (или с белком кавеолином-1) [60]. FABP являются членами семейства внутриклеточных липид-связывающих белков (iLBP) [28]. Они имеют широкую специфичность и способны связываться с (C16-C20) жирными кислотами, эйкозаноидами, желчными кислотами, отрицательными ионами и небольшими молекулами [58]. В настоящее время известно 12 изоформ, получивших свое название по месту их выявления, а именно: L-FABP – печеночный (*liver*), кодируется геном FABP-1; I-FABP – кишечный (*intestinal*), кодируется геном FABP-2; H(C)-FABP – сердечный (*heart/cardiac*), кодируется геном FABP-3; A-FABP – адипоцитарный (*adipose*), кодируется геном FABP-4; E-FABP – эпидермальный (*epidermal*), кодируется геном FABP-5; IL-FABP – тонкокишечный (*ileal*), кодируется геном FABP-6; B-FABP – мозговой (*brain*), кодируется геном

FABP-7; M-FABP – периферическая нервная система (*myelin*) – кодируется геном FABP-8, T-FABP – яички (*testis*); 11-FABP – обнаружен у рыб; 12-FABP – менее изучен, выявлен в ретинобластоме и некоторых других клеточных линиях [58].

При участии карнитина происходит перенос жирных кислот из цитозоля в митохондрии.

Транспорт жирных кислот через плаценту

Материнские жирные кислоты переходят к плоду в виде комплексов с альбумином – свободные жирные кислоты или в форме триглицеридов (в составе липопротеидов). Интактные (целые) триглицериды не транспортируются через плаценту [62]. Следовательно, они должны гидролизироваться в свободные жирные кислоты ферментом липазой, расположенной в мембране микроворсинок плаценты. В плаценте обнаружено несколько видов триглицерид-липаз [45, 65]. Эти ферменты исследованы. Выявлено, что на их активность влияют эстрогены, инсулин, кортизол, TNF- α , IL-6 [41, 46].

Неэстерифицированные жирные кислоты попадают в плаценту двумя способами [19, 43]. Первый – диффузия по градиенту концентрации (*passive flip-flop*) [36]. Этот градиент создается высокой концентрацией фетального альбумина, и плод получает третью часть от всех свободных жирных кислот, связанных с альбумином матери [24]. Второй – с помощью специальных белков, к которым относятся: FAT/CD36, FATP и FABP [9, 15, 16, 19, 38, 41].

Транспорт жирных кислот в плаценте имеет свои особенности. Многие исследования [3, 5, 19, 24, 30, 42, 55] показали, что существует разница между содержанием полиненасыщенных жирных кислот в плазме периферической крови матери и плазме пуповины. Так, например, количество АК и ДГК в два раза выше в плазме пуповины (то есть, если у матери содержание АК составляет 5% от общего числа жирных кислот, то у плода – 10%). Концентрация линолевой кислоты, наоборот, в плазме матери выше, чем в плазме плода. Концентрация же эйкозопентаеновой кислоты у плода и матери примерно одинакова. Такое различие наблюдается только в плаценте, в других органах подобная разница отсутствует. Также выявлено отличие концентрации полиненасыщенных жирных кислот в плазме матери и их концентрации в межворсинчатом пространстве плаценты [4]. Наличие избирательности транспорта ДЦЖК над остальными кислотами выявлено в моделях клеточных культур (*BeWo cells*, *human placental choriocarcinoma cell line*) [10, 19, 63], а также при использовании модели двусторонней перфузии через плаценту [25, 26] и с помощью стабильных изотопов [42].

Поскольку способность плода синтезировать ДЦЖК ограничена [14], а плацентарная ткань лишена активности $\Delta 6$ - и $\Delta 5$ - дезатураз [14, 33] и, следовательно, любая ДЦЖК должна быть поставлена от матери, то для объяснения данной ситуации было предложено несколько гипотез, которые на сегодняш-

ний день сводятся к следующему. Преимущественное поступление ДЦЖК к плоду является результатом комбинированных процессов, протекающих у матери и в фетоплацентарном комплексе. Предполагается, что белки FAT/CD36, FATP, pFABPpm по отдельности или в тандеме могут участвовать в избирательном транспорте жирных кислот.

Прежде всего, важную роль играет плацентарный FABPpm (pFABPpm/GOT2) [12]. Несмотря на аналогичный размер и локализацию на мембране по ряду показателей он отличается от FABPpm других органов, например, у него другая аминокислотная последовательность, величина изоэлектрической точки (pI), отсутствует трансаминазная активность [19]. Было установлено, что данный белок локализуется только на материнской стороне плаценты, в микроворсинках синцитиотрофобласта [11]. Это было доказано при проведении ряда экспериментов *in vitro* – pFABPpm преимущественно связывался с ДГК и АК, наименьшая степень связывания была установлена с олеиновой кислотой [19]. На основании этих, а также других опытов, предположено, что именно pFABPpm выступает в качестве регулятора избирательного транспорта материнских жирных кислот [16].

К следующему моменту, способствующему преимущественному поступлению ДЦЖК, относится отмеченное в третьем триместре беременности предпочтительное включение ДГК во фракцию триглицеридов. Считают, что триглицериды могут играть важную роль в плацентарном транспорте ДГК к плоду [35].

Транслоказа жирных кислот и FATP обнаружены на обеих сторонах плацентарного барьера, что, по мнению исследователей, допускает двунаправленный поток всех жирных кислот (эссенциальных, полиненасыщенных и неэссенциальных) через плаценту, тогда как ДЦЖК транспортируются в основном от матери к плоду [15].

Относительно белков FATP на сегодняшний день у некоторых исследователей имеются сомнения: непонятно, функционируют ли они в плаценте как «истинные» транспортеры или способствуют накоплению жирных кислот [41]. Такие вопросы возникли из-за гомологичности этих протеинов ацилКоА-синтетазе и являются продолжением дискуссии, о которой упоминалось выше. В синцитиотрофобласте выявлены изоформы FATP-1,3,4,6 [22, 39, 43, 52]. Наиболее изучены изоформы FATP-1 и FATP-4 [9, 23]. E.Larque et al. [43] установили, что они могут участвовать в избирательном транспорте ДГК и являются наиболее важными для переноса ДГК к плоду. Экспрессия мРНК этих белков в плацентарной ткани коррелирует с концентрацией ДГК у матери и в пуповине [43]. Изоформы FATP1 и FATP-4 могут регулироваться PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*) [52].

Свободные жирные кислоты, попадая в цитозоль, связываются и транспортируются специальными белками семейства FABP. FABP направляют жирные кислоты в различные точки внутри синцитиотрофобласта

[56] и/или ведут их к плоду. В плаценте обнаружены 4 изоформы: L-FABP, H-FABP, A-FABP, E-FABP [6, 41]. Есть сведения о присутствии B-FABP. Экспрессия генов FABP-1, 3, 4, известных также как L-FABP, H(C)-FABP и A-FABP в трофобласте повышается при гипоксии [6].

Из семейства белков FABP в плаценте наиболее изучены изоформы H-FABP и L-FABP, их функция и регуляция отличается от таковых в других органах [20, 43]. H-FABP связывает только ДЦЖК, тогда как L-FABP может связываться с различными веществами, среди которых соли желчных кислот, гемм, пролифераторы пероксисом, селен, лизофосфатидная кислота, эйкозаноиды. На основании последнего было предположено, что L-FABP может принимать участие в синтезе эйкозаноидов в фетоплацентарной системе [19].

Существует гипотеза, основанная на регуляции работы FABP-1, 3, 4 HIF (индуцируемым при гипоксии фактором), что данные белки участвуют в защите плода от гипоксии [16].

FABP способны взаимодействовать с несколькими метаболическими процессами, в которых участвуют жирные кислоты: клеточный рост, клеточная система передачи информации, регуляция генной экспрессии. Таким образом, цитоплазматические FABP могут отвечать за трансплазматическое перемещение свободных жирных кислот к месту их этерификации, β -окисления или к плоду, минуя плацентарные мембраны [41]. Именно связавшись с FABP, жирные кислоты транспортируются в плазму пуповины.

Наличие избирательного транспорта жирных кислот проверено различными методами: на моделях клеточных культур, при перфузии плаценты, продемонстрировано с помощью радиоизотопного анализа.

Таким образом, за истекшее с момента обнаружения специальных транспортных белков время достигнуты существенные успехи. Высказано несколько подтвержденных экспериментами гипотез, объясняющих, за счет чего достигается преимущественное поступление ДЦЖК к плоду. Тем не менее, имеется еще много вопросов. Так, например, остается ещё недостаточно изученной точная роль мембраносвязанных транспортных белков (FAT/CD36, FATP, pFABPpm) в плаценте, непонятно, действуют ли они независимо друг от друга. Много неясного в работе FATP – работают ли они как «истинные» переносчики или осуществляют ацилКоА-синтетазную деятельность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation. Homology with human CD36 / N.A.Abumrad [et al.] // J. Biol. Chem. 1993. Vol.268, №24. P.17665–17668.
2. Abumrad N.A., Park J.H., Park C.R. Permeation of long-chain fatty acid into adipocytes. Kinetics, specificity, and evidence for involvement of a membrane protein // J. Biol. Chem. 1984. Vol.259, №14. P.8945–8953.

3. Biochemical EFA status of mothers and their neonates after normal pregnancy / M.D.Al [et al.] // *Early Hum. Dev.* 1990. Vol.24, №3. P.239–248.
4. High polyunsaturated fatty acid, thromboxane A₂, and alpha-fetoprotein concentrations at the human feto-maternal interface / C.Benassayag [et al.] // *J. Lipid Res.* 1997. Vol.38, №2. P.276–286.
5. Berghaus T.M., Demmelmair H., Koletzko B. Fatty acid composition of lipid classes in maternal and cord plasma at birth // *Eur. J. Pediatr.* 1998. Vol.157, №9. P.763–768.
6. Hypoxia regulates the expression of fatty acid-binding proteins in primary term human trophoblasts/ T.Biron-Shental [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol.197, №5. P.511–516.
7. Alterations in the fatty acid composition of rat brain cells (neurons, astrocytes, and oligodendrocytes) and of subcellular fractions (myelin and synaptosomes) induced by a diet devoid of n3 fatty acids / J.M. Bourre [et al.] // *J. Neurochem.* 1984. Vol.43, №2. P.342–348.
8. Brown D.A., London E. Functions of lipid rafts in biological membranes // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1998. Vol.14. P.111–136.
9. Detection and cellular localization of plasma membrane-associated and cytoplasmic fatty acid-binding proteins in human placenta / F.M.Campbell [et al.] // *Placenta.* 1998. Vol.19, №5-6. P.409–415.
10. Uptake of long chain fatty acids by human placental choriocarcinoma (BeWo) cells: role of plasma membrane fatty acid-binding protein / F.M.Campbell [et al.] // *J. Lipid Res.* 1997. Vol.38, №12. P.2558–2568.
11. Campbell F.M., Dutta-Roy A.K. Plasma membrane fatty acid-binding protein (FABPpm) is exclusively located in the maternal facing membranes of the human placenta // *FEBS Lett.* 1995. Vol.375, №3. P.227–230.
12. Plasma membrane fatty-acid-binding protein in human placenta: identification and characterization / F.M.Campbell [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995. Vol.209, №3. P.1011–1017.
13. Cha Y.I., Solnica-Krezel L., DuBois R.N. Fishing for prostanoids: deciphering the developmental functions of cyclooxygenase-derived prostaglandins // *Dev. Biol.* 2006. Vol.289, №2. P.263–272.
14. Essential fatty-acids interconversion in the human fetal liver / J.Chambaz [et al.] // *Biol. Neonate.* 1985. Vol.47, №3. P.136–140.
15. Role of CD36 in membrane transport and utilization of long-chain fatty acids by different tissues / C.T.Coburn [et al.] // *J. Mol. Neurosci.* 2001. Vol.16, №2-3. P.117–121.
16. Cunningham P., McDermott L. Long chain PUFA transport in human term placenta // *J. Nutr.* 2009. Vol.139, №4. P.636–639.
17. Dutta-Roy A.K. Cellular uptake of long-chain fatty acids: role of membrane-associated fatty-acid-binding: transport proteins // *Cell. Mol. Life Sci.* 2000. Vol.57, №10. P.1360–1372.
18. Dutta-Roy A.K. Fatty acid transport and metabolism in the fetoplacental unit and the role of fatty acid-binding proteins // *J. Nutr. Biochem.* 1997. Vol.8, №10. P.548–557.
19. Dutta-Roy A.K. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol.71, №1 (Suppl.). P.315–322.
20. Transport of long chain polyunsaturated fatty acids across the human placenta: role of fatty acid-binding proteins / A.K.Dutta-Roy [et al.] // In: Y.S.Huang, D.Mills (eds.). *g-Linolenic acid: metabolism and its role in nutrition and medicine.* New York: AOCS Press, 1996. P.42–53.
21. Translocation of long chain fatty acids across the plasma membrane – lipid rafts and fatty acid transport proteins / R.Ehehalt [et al.] // *Mol.Cell.Biochem.* 2006. Vol.284, №1-2. P.135–140.
22. Insulin and fatty acids regulate the expression of the fat droplet-associated protein adipophilin in primary human trophoblasts/ U.Elchalal [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol.193, №5. P.1716–1723.
23. Gimeno R.E. Fatty acid transport proteins // *Curr. Opin. Lipidol.* 2007. Vol.18, №3. P.271–276.
24. Haggarty P. Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol.58, №12. P.1559–1570.
25. Effect of maternal polyunsaturated fatty acid concentration on transport by the human placenta / P.Haggarty [et al.] // *Biol. Neonate.* 1999. Vol.75, №6. P.350–359.
26. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta / P.Haggarty [et al.] // *Placenta.* 1997. Vol.18, №8. P.635–642.
27. Harizi H., Gualde N. The impact of eicosanoids on the crosstalk between innate and adaptive immunity: the key roles of dendritic cells // *Tissue Antigens.* 2005. Vol.65, №6. P.507–514.
28. Haunerland N.H., Spener F. Fatty acid-binding proteins – insights from genetic manipulations // *Prog. Lipid Res.* 2004. Vol.43, №4. P.328–349.
29. Herrera E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development: a review // *Placenta.* 2002. Vol.23, Suppl.A. P. S9–S19.
30. Fatty acid composition of umbilical arteries and veins: possible implication for the fetal EFA-status / G.Hornstra [et al.] // *Lipids.* 1989. Vol.24, №6. P.511–517.
31. Hui T.Y., Bernlohr D.A. Fatty acid transporters in animal cells // *Front. Biosci.* 1997. Vol.15, №2. P.222–231.
32. Ibrahimi A., Abumrad N.A. Role of CD36 in membrane transport of long-chain fatty acids // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2002. Vol.5, №2. P.139–145.
33. Innis S.M. Essential fatty-acids in growth and development // *Prog. Lipid Res.* 1991. Vol.30, №1. P.39–103.
34. Innis S.M. Essential fatty acid transfer and fetal development // *Placenta.* 2005. Vol.26, Suppl.A. P.70–75.
35. Kamp F., Hamilton J.A. How fatty acids of different chain length enter and leave cells by free diffusion // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2006. Vol.75, №3. P.149–159.
36. Kampf J.P., Cupp D., Kleinfeld A.M. Different mechanisms of free fatty acid flip-flop and dissociation revealed by temperature and molecular species dependence of transport across lipid vesicles // *J. Biol. Chem.* 2006.

Vol.281, №30. P.21566–21574.

37. Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers / S.P.Khanapure [et al.] // *Curr. Top. Med. Chem.* 2007. Vol.7, №3. P.311–340.

38. Klemens C.M., Salari K., Mozurkewich E. Assessing Omega-3 Fatty Acid Supplementation During Pregnancy and Lactation to Optimize Maternal Mental Health and Childhood Cognitive Development // *Clin. Lipidology*. 2012. Vol.7, №1. P.93–109.

39. Koletzko B., Larque E., Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) // *J. Perinat. Med.* 2007. Vol.35, Suppl.1. P.5–11.

40. Kurzchalia T.V., Parton R.G. Membrane microdomains and caveolae // *Curr. Opin. Cell Biol.* 1999. Vol.11, №4. P.424–431.

41. Lager S. Cytokine and lipids in pregnancy – effects on developmental programming and placental nutrient transfer: Doctoral thesis. Gothenburg, Sweden, 2010. 68 p.

42. In vivo investigation of the placental transfer of (13)C-labeled fatty acids in humans / E.Larqué [et al.] // *J. Lipid Res.* 2003. Vol.44, №1. P.49–55.

43. Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins / E.Larqué [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol.84, №4. P.853–861.

44. Leu B.H., Schmidt J.T. Arachidonic acid as a retrograde signal controlling growth and dynamics of retinotectal arbors // *Dev. Neurobiol.* 2008. Vol.68, Iss.1. P.18–30.

45. Placental triglyceride accumulation in maternal type 1 diabetes is associated with increased lipase gene expression / M.L.Lindegaard [et al.] // *J. Lipid Res.* 2006. Vol.47, №11. P.2581–2588.

46. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase / A.L.Magnusson-Olsson [et al.] // *J. Lipid Res.* 2006. Vol.47, №11. P.2551–2561.

47. Docosahexaenoic acid, a ligand for the retinoid X receptor in mouse brain / A.Mata de Urquiza [et al.] // *Science*. 2000. Vol.290, №5499. P.2140–2144.

48. Regulation of fatty acid transport protein and fatty acid translocase mRNA levels by endotoxin and cytokines / R.A.Memon [et al.] // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol.274, №2(Pt.1). P.210–217.

49. Long-chain fatty acid uptake into adipocytes depends on lipid raft function / J.Pohl [et al.] // *Biochemistry*. 2004. Vol.43, №4. P.4179–4187.

50. FAT/CD36-mediated long-chain fatty acid uptake in adipocytes requires plasma membrane rafts / J.Pohl [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* 2005. Vol.16, №1. P.24–31.

51. Rietveld A., Simons K. The differential miscibility of lipids as the basis for the formation of functional membrane rafts // *Biochim. Biophys. Acta.* 1998. Vol.1376, №3. P.467–479.

52. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and retinoid X receptor signaling regulate fatty acid uptake by primary human placental trophoblasts / W.T.Schaff [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol.90, №7. P.4267–4275.

53. Schaffer J.E. Fatty acid transport: the roads taken // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol.282, №2.

P.239–246.

54. Schaffer J.E., Lodish H.F. Expression cloning and characterization of a novel adipocyte long chain fatty acid transport protein // *Cell*. 1994. Vol.79, №3. P.427–436.

55. Fatty acid composition of serum lipids of mothers and their babies after normal and hypertensive pregnancies / Y.T.van der Schouw[et al.] // *Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids*. 1991. Vol.44, №4. P.247–252.

56. Human placenta metabolizes fatty acids: implications for fetal fatty acid oxidation disorders and maternal liver diseases / P.Shekhawat [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol.284, №6. P.1098–1105.

57. Simons K., Ehehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol.110, №5. P.597–603.

58. Smathers R.L., Petersen D.R. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions // *Hum. Genomics*. 2011. Vol.5, №3. P.170–191.

59. Sprecher H. The roles of anabolic and catabolic reactions in the synthesis and recycling of polyunsaturated fatty acids // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2002. Vol.67, №2-3. P.79–83.

60. A new concept of cellular uptake and intracellular trafficking of long-chain fatty acids / W.Stremmel [et al.] // *Lipids*. 2001. Vol.36, №9. P.981–989.

61. Isolation and partial characterization of a fatty acid binding protein in rat liver plasma membranes / W.Stremmel [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1985. Vol.82, №1. P.4–8.

62. Thomas C.R., Lowy C. The interrelationships between circulating maternal esterified and non-esterified fatty acids in pregnant guinea pigs and their relative contributions to the fetal circulation // *J. Dev. Physiol.* 1987. Vol.9, №3. P.203–214.

63. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across human placental choriocarcinoma (BeWo) cells / K.A.Tobin [et al.] // *Placenta*. 2009. Vol.30, №1. P.41–47.

64. Trigatti B.L., Anderson R.G., Gerber G.E. Identification of caveolin-1 as a fatty acid binding protein // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999. Vol.255, №1. P.34–39.

65. Further characterization of a novel triacylglycerol hydrolase activity (pH 6.0 optimum) from microvillous membranes from human term placenta / I.J.Waterman [et al.] // *Placenta*. 2000. Vol.21, №8. P.813–823.

66. Endocytosis of oxidized low density lipoprotein through scavenger receptor CD36 utilizes a lipid raft pathway that does not require caveolin-1 / Y.Zeng [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278, №46. P.45931–45936.

REFERENCES

1. Abumrad N.A., el-Maghrabi M.R., Amri E.Z., Lopez E., Grimaldi P.A. Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation. Homology with human CD36. *J. Biol. Chem.* 1993; 268(24):17665–17668.

2. Abumrad N.A., Park J.H., Park C.R. Permeation of long-chain fatty acid into adipocytes. Kinetics, specificity, and evidence for involvement of a membrane protein. *J.*

Biol. Chem. 1984; 259(14):8945–8953.

3. Al M.D., Hornstra G., van der Schouw Y.T., Bulstra-Ramakers M.T., Huisjes H.J. Biochemical EFA status of mothers and their neonates after normal pregnancy. *Early Hum. Dev.* 1990; 24(3):239–248.

4. Benassayag C., Mignot T.M., Haourigui M., Civel C., Hassid J., Carbonne B., Nunez E.A., Ferre F. High polyunsaturated fatty acid, thromboxane A₂, and alpha-fetoprotein concentrations at the human feto-maternal interface. *J. Lipid Res.* 1997; 38(2):276–286.

5. Berghaus T.M., Demmelmaier H., Koletzko B. Fatty acid composition of lipid classes in maternal and cord plasma at birth. *Eur. J. Pediatr.* 1998; 157(9):763–768.

6. Biron-Shental T., Schaiff W.T., Ratajczak C.K., Bildirici I., Nelson D.M., Sadovsky Y. Hypoxia regulates the expression of fatty acid-binding proteins in primary term human trophoblasts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197(5):e511–516.

7. Bourre J.M., Pascal G., Durand G., Masson M., Dumont O., Piciotti M. Alterations in the fatty acid composition of rat brain cells (neurons, astrocytes, and oligodendrocytes) and of subcellular fractions (myelin and synaptosomes) induced by a diet devoid of n-3 fatty acids. *J. Neurochem.* 1984; 43(2):342–348.

8. Brown D.A., London E. Functions of lipid rafts in biological membranes. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1998; 14:111–136.

9. Campbell F.M., Bush P.G., Veerkamp J.H., Dutta-Roy A.K. Detection and cellular localization of plasma membrane-associated and cytoplasmic fatty acid-binding proteins in human placenta. *Placenta* 1998; 19(5-6):409–415.

10. Campbell F.M., Clohessy A.M., Gordon M.J., Page K.R., Dutta-Roy A.K. Uptake of long chain fatty acids by human placental choriocarcinoma (BeWo) cells: role of plasma membrane fatty acid-binding protein. *J. Lipid Res.* 1997; 38(12):2558–2568.

11. Campbell F.M., Dutta-Roy A.K. Plasma membrane fatty acid-binding protein (FABPpm) is exclusively located in the maternal facing membranes of the human placenta. *FEBS Lett.* 1995; 375(3):227–230.

12. Campbell F.M., Taffesse S., Gordon M.J., Dutta-Roy A.K. Plasma membrane fatty-acid-binding protein in human placenta: identification and characterization. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 209(3):1011–1017.

13. Cha Y.I., Solnica-Krezel L., DuBois R.N. Fishing for prostanooids: deciphering the developmental functions of cyclooxygenase-derived prostaglandins. *Dev. Biol.* 2006; 289(2):263–272.

14. Chambaz J., Ravel D., Manier M.C., Pepin D., Muliez N., Bereziat G. Essential fatty-acids interconversion in the human fetal liver. *Biol. Neonate.* 1985; 47(3):136–140.

15. Coburn C.T., Hajri T., Ibrahimi A., Abumrad N.A. Role of CD36 in membrane transport and utilization of long-chain fatty acids by different tissues. *J. Mol. Neurosci.* 2001; 16(2-3):117–121.

16. Cunningham P., McDermott L. Long chain PUFA transport in human term placenta. *J. Nutr.* 2009;

139(4):636–639.

17. Dutta-Roy A.K. Cellular uptake of long-chain fatty acids: role of membrane-associated fatty-acid-binding: transport proteins. *Cell. Mol. Life Sci.* 2000; 57(10):1360–1372.

18. Dutta-Roy A.K. Fatty acid transport and metabolism in the fetoplacental unit and the role of fatty acid-binding proteins. *J. Nutr. Biochem.* 1997; 8(10):548–557.

19. Dutta-Roy A.K. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(1 Suppl.):315S–322S.

20. Dutta-Roy A.K., Campbell F.M., Taffesse S., Gordon M.J. Transport of long chain polyunsaturated fatty acids across the human placenta: role of fatty acid-binding proteins. In: Huang Y.S., Mills D., editors. *g-Linolenic acid: metabolism and its role in nutrition and medicine*. New York: AOCS Press; 1996:42–53.

21. Ehehalt R., Füllekrug J., Pohl J., Ring A., Herrmann T., Stremmel W. Translocation of long chain fatty acids across the plasma membrane – lipid rafts and fatty acid transport proteins. *Mol. Cell. Biochem.* 2006; 284(1-2):135–140.

22. Elchalal U., Schaiff W.T., Smith S.D., Rimón E., Bildirici I., Nelson D.M., Sadovsky Y. Insulin and fatty acids regulate the expression of the fat droplet-associated protein adipophilin in primary human trophoblasts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 193(5):1716–1723.

23. Gimeno R.E. Fatty acid transport proteins. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007; 18(3):271–276.

24. Haggarty P. Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58(12):1559–1570.

25. Haggarty P., Ashton J., Joynson M., Abramovich D.R., Page K. Effect of maternal polyunsaturated fatty acid concentration on transport by the human placenta. *Biol. Neonate* 1999; 75(6):350–359.

26. Haggarty P., Page K., Abramovich D.R., Ashton J., Brown D. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta. *Placenta* 1997; 18(8):635–642.

27. Harizi H., Gualde N. The impact of eicosanoids on the crosstalk between innate and adaptive immunity: the key roles of dendritic cells. *Tissue Antigens.* 2005; 65(6):507–514.

28. Haunerland N. H., Spener F. Fatty acid-binding proteins – insights from genetic manipulations. *Prog. Lipid Res.* 2004; 43(4):328–349.

29. Herrera E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development: a review. *Placenta* 2002; 22(Suppl A): S9–S19.

30. Hornstra G., van Houwelingen V.A.C., Simonis M., Gerrard J.M. Fatty acid composition of umbilical arteries and veins: possible implication for the fetal EFA-status. *Lipids* 1989; 24(6):511–517.

31. Hui T.Y., Bernlohr D.A. Fatty acid transporters in animal cells. *Front. Biosci.* 1997; 2:d222–231.

32. Ibrahimi A., Abumrad N.A. Role of CD36 in membrane transport of long-chain fatty acids. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2002; 5(2):139–145.

33. Innis S.M. Essential fatty-acids in growth and development. *Prog. Lipid Res.* 1991; 30(1):39–103.
34. Innis S.M. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 2005; 26(Suppl.A): S70–S75.
35. Kamp F., Hamilton J.A. How fatty acids of different chain length enter and leave cells by free diffusion. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2006; 75(3):149–159.
36. Kampf J.P., Cupp D., Kleinfeld A.M. Different mechanisms of free fatty acid flip-flop and dissociation revealed by temperature and molecular species dependence of transport across lipid vesicles. *J. Biol. Chem.* 2006; 281(30):21566–21574.
37. Khanapure S.P., Garvey D.S., Janero D.R., Letts L.G. Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr. Top. Med. Chem.* 2007; 7(3):311–340.
38. Klemens C.M., Salari K., Mozurkewich E. Assessing Omega-3 Fatty Acid Supplementation During Pregnancy and Lactation to Optimize Maternal Mental Health and Childhood Cognitive Development. *Clin. Lipidology* 2012; 7(1):93–109.
39. Koletzko B., Larqué E., Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). *J. Perinat. Med.* 2007; 35(Suppl.1):S5–S11.
40. Kurzchalia T.V., Parton R.G. Membrane microdomains and caveolae. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1999; 11(4):424–431.
41. Lager S. Cytokine and lipids in pregnancy – effects on developmental programming and placental nutrient transfer: Doctoral thesis. Gothenburg, Sweden; 2010.
42. Larqué E., Demmelmair H., Berger B., Hasbargen U., Koletzko B. In vivo investigation of the placental transfer of (13)C-labeled fatty acids in humans. *J. Lipid Res.* 2003; 44(1):49–55.
43. Larqué E., Krauss-Etschmann S., Campoy C., Hartl D., Linde J., Klingler M., Demmelmair H., Caño A., Gil A., Bondy B., Koletzko B. Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84(4):853–861.
44. Leu B.H., Schmidt J.T. Arachidonic acid as a retrograde signal controlling growth and dynamics of retinotectal arbors. *Dev. Neurobiol.* 2008; 68(1):18–30.
45. Lindegaard M.L., Damm P., Mathiesen E.R., Nielsen L.B. Placental triglyceride accumulation in maternal type 1 diabetes is associated with increased lipase gene expression. *J. Lipid Res.* 2006; 47(11):2581–2588.
46. Magnusson-Olsson A.L., Hamark B., Ericsson A., Wennergren M., Jansson T., Powell T.L. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase. *J. Lipid Res.* 2006; 47(11):2551–2561.
47. Mata de Urquiza A., Liu S., Sjöberg M., Zetterström R.H., Griffiths W., Sjövall J., Perlmann T. Docosahexaenoic acid, a ligand for the retinoid X receptor in mouse brain. *Science* 2000; 290(5499):2140–2144.
48. Memon R.A., Feingold K.R., Moser A.H., Fuller J., Grunfeld C. Regulation of fatty acid transport protein and fatty acid translocase mRNA levels by endotoxin and cytokines. *Am. J. Physiol.* 1998; 274(2 Pt.1):E210–217.
49. Pohl J., Ring A., Ehehalt R., Schulze-Bergkamen H., Schad A., Verkade P., Stremmel W. Long-chain fatty acid uptake into adipocytes depends on lipid raft function. *Biochemistry* 2004; 43(4):4179–4187.
50. Pohl J., Ring A., Korkmaz U., Ehehalt R., Stremmel W. FAT/CD36-mediated long-chain fatty acid uptake in adipocytes requires plasma membrane rafts. *Mol. Biol. Cell.* 2005; 16(1):24–31.
51. Rietveld A., Simons K. The differential miscibility of lipids as the basis for the formation of functional membrane rafts. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1376(3):467–479.
52. Schaiff W.T., Bildirici I., Cheong M., Chern P.L., Nelson D.M., Sadovsky Y. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and retinoid X receptor signaling regulate fatty acid uptake by primary human placental trophoblasts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(7):4267–4275.
53. Schaffer J.E. Fatty acid transport: the roads taken. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 282(2):E239–246.
54. Schaffer J.E., Lodish H.F. Expression cloning and characterization of a novel adipocyte long chain fatty acid transport protein. *Cell* 1994; 79(3):427–436.
55. van der Schouw Y.T., Al M.D., Hornstra G., Bulstra-Ramakers M.T., Huisjes H.J. Fatty acid composition of serum lipids of mothers and their babies after normal and hypertensive pregnancies. *Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids* 1991; 44(4):247–252.
56. Shekhawat P., Bennett M.J., Sadovsky Y., Nelson D.M., Rakheja D., Strauss A.W. Human placenta metabolizes fatty acids: implications for fetal fatty acid oxidation disorders and maternal liver diseases. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 284(6):E1098–1105.
57. Simons K., Ehehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease. *J. Clin. Invest.* 2002; 110(5):597–603.
58. Smathers R.L., Petersen D.R. The human fatty acid-binding protein family: evolutionary divergences and functions. *Hum. Genomics* 2011; 5(3):170–191.
59. Sprecher H. The roles of anabolic and catabolic reactions in the synthesis and recycling of polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2002; 67(2-3):79–83.
60. Stremmel W., Pohl L., Ring A., Herrmann T. A new concept of cellular uptake and intracellular trafficking of long-chain fatty acids. *Lipids* 2001; 36(9):981–989.
61. Stremmel W., Strohmeyer G., Borchard F., Shaul K., Berk P.D. Isolation and partial characterization of a fatty acid binding protein in rat liver plasma membranes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985; 82(1):4–8.
62. Thomas C.R., Lowy C. The interrelationships between circulating maternal esterified and non-esterified fatty acids in pregnant guinea pigs and their relative contributions to the fetal circulation. *J. Dev. Physiol.* 1987; 9(3):203–214.
63. Tobin K.A., Johnsen G.M., Staff A.C., Dutta-Roy A.K. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across human placental choriocarcinoma (BeWo) cells. *Placenta* 2009; 30(1):41–47.

64. Trigatti B.L., Anderson R.G., Gerber G.E. Identification of caveolin-1 as a fatty acid binding protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 255(1):34–39.

65. Waterman I.J., Emmison N., Sattar N., Dutta-Roy A.K. Further characterization of a novel triacylglycerol hydrolase activity (pH 6.0 optimum) from microvillous membranes from human term placenta. *Placenta* 2000; 21(8):813–823.

66. Zeng Y., Tao N., Chung K.N., Heuser J.E., Lublin D.M. Endocytosis of oxidized low density lipoprotein through scavenger receptor CD36 utilizes a lipid raft pathway that does not require caveolin-1. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(46):45931–45936.

Поступила 12.09.2013

Контактная информация

Инна Викторовна Довжикова,

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов
этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Inna V. Dovzhikova,

PhD, Leading staff scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru