

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-182-4-39>

## **ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРІВ JNK У КОРЕКЦІЇ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ**

**Красільнікова О. А.**

*кандидат біологічних наук,  
доцент кафедри біологічної хімії  
Національний фармацевтичний університет*

**Кравченко Г. Б.**

*кандидат біологічних наук,  
доцент кафедри біологічної хімії  
Національний фармацевтичний університет*

**Стороженко Г. В.**

*кандидат біологічних наук,  
асистент кафедри біологічної хімії  
Національний фармацевтичний університет  
м. Харків, Україна*

c-Jun N-термінальні кінази (JNK) це група протеїнкіназ, які належать до сімейства MAP-кіназ та відіграють величезну роль у формування відповіді клітин на дію стресорних чинників. На цей час виділяють 3 ізоформи JNK ((JNK1, JNK2 та JNK3), при цьому перші дві форми мають широке розповсюдження у тканинах, тоді як JNK3 відіграє важливу роль переважно у клітинах нервової системи [1, с. 282]. На цей час встановлено, що JNK залучені до регуляції величезної кількості, зокрема, проліферація, диференціювання клітин, процеси запалення та індукції апоптозу. Активація JNK може відбуватися специфічним шляхом внаслідок взаємодії прозапальних цитокінів (TNF $\alpha$ , MCP1, тощо) зі специфічними рецепторами, а також неспецифічним шляхом внаслідок гіперпродукції АФК, стресу ендоплазматичного ретикулу, довготривалої гіперліпемії та гіперглікемії [2, с. 1442]. Активація JNK відіграє ключову роль у патогенезі інсулінорезистентності та, як наслідок, цукрового діабету II типу (ЦДII). Фосфорильовання JNK супроводжується транслокацією ферменту у цитозоль, мітохондрію та ядро, що супроводжується інгібуванням Akt/PKB сигнального шляху, порушенням транспорту глюкози. Також JNK суттєво впливає на внутрішньоклітинні метаболічні процеси. Так, встановлено, що розвитку інсулінорезистентності передують зниження

інтенсивності процесів окиснення жирних кислот у мітохондріях, що призводить до накопичення нейтральних ліпідів, зокрема диацилгліцеролів та керамідів, які чинять токсичний вплив на клітини [3, с. 154205]. Нашими дослідженнями встановлено, що використання інгібітору JNK SP600125 в умовах *in vitro* вірогідно знижує вміст вільних жирних кислот, диацилгліцеринів та триацилгліцеринів в культурі ізольованих гепатоцитів. Беручи до уваги той факт, що печінка займає ключову позицію в утворення сироваткових триацилгліцеринів, отримані дані дозволяють зробити висновок про можливість використання JNK як можливої терапевтичної мішені для корекції ускладнення ЦДПІ стеатозу печінки. Печінка також займає центральне місце у метаболізмі холестеролу (ХС). В гепатоцитах відбувається біосинтез ХС, а надлишок ХС з тканин за допомогою ЛПВЩ потрапляє до клітин печінки та відбувається його окиснення з утворенням жовчних кислот, утворення жовчі за допомогою якої здійснюється виведення ХС з організму. Підвищення рівню ХС у крові активує IRE1/JNK-сигнальний шлях у кардіоміоцитах, що призводить до їх загибелі шляхом автофагії [4, с. 16495]. Однак, в останній час встановлено, що в тварин, дефіцитних за геном JNK1/2 спостерігається порушення утворення жовчних кислот, відтоку жовчі і, як наслідок, гіперхолестеролемія. Наведені дані свідчать, що пошук та розробка нових інгібіторів JNK є надзвичайно перспективним.

На цей час проводяться дослідження біологічної активності ряду сполук. Так, AS601245 інгібітор, який конкурує за центр взаємодії з АТФ, проявляє протизапальну активність, знижує рівень TNF $\alpha$  в плазмі крові, про є більш специфічним до клітин нервової тканини: блокує зниження вмісту CA1 нейронів у гіпокампі та підвищує кількість астроглоцитів. Також у молодих щурів захищає нейрони при гіпоксії [5, с. 1263]. AS602801 – селективний інгібітор JNK, який блокує проліферацію Т-лімфоцитів. AEG 3482 знижує відсоток неонатальних нейронів симпатичної нервової системи, що гинуть від апоптозу та захищає клітини від токсичної дії амілоїду в [6]. Проте ефекти цього інгібітору не є специфічними, вони опосередковані Hsp90. SP600125 є найбільш вивченим інгібітором, результати дії цієї сполуки отримані як на моделі *in vivo* та *in vitro*. Ми встановили, що за цих умов у ізольованих гепатоцитах спостерігається підвищення вмісту диацилгліцеролів та керамідів, на 35,8 та 22,4%, відповідно. При цьому в клітинах спостерігалось достовірне підвищення вмісту триацилгліцеролів. Предінкубація клітин з інгібітором JNK SP600125 повністю відміняла накопичення диацилгліцеролів та призводила до зменшення вмісту керамідів. При цьому вміст триацилгліцеролів та жирних кислот також знижувався. Відомо, що

активація JNK гальмує процеси  $\beta$ -окиснення жирних кислот у мітохондрях [7, с. 1070]. Це призводить до підвищення рівню жирних кислот у цитоплазмі клітин та необхідності їх утилізації. На наш погляд, це відбувається шляхом посилення синтезу нейтральних ліпідів та N-ацильних похідних спирту сфінгозину. Інгібування JNK може стати сигналом для відновлення процесів  $\beta$ -окиснення жирних кислот у мітохондрях і призводити до зниження вмісту ліпідів, що досліджувалися.

Таким чином, дані літератури та отримані нами дані свідчать про те, що JNK є перспективною мішенню для розробки стратегії адекватної фармакокорекції таких патологічних станів, як інсулінорезистентність, ЦДП, стеатоз печінки, патології міокарду. Оскільки JNK регулюють зміни вмісту нейтральних та сфінголіпідів, а також беручі до уваги той факт, що диацилгліцеролів і ЦМ є сигнальними месенджерами, отримані дані свідчать про взаємодію JNK-, диацилгліцерол- та церамідопосередкованих сигнальних шляхів.

### Література:

1. Ding Z., Gu Y., Huang D. et al. Cholesterol biosynthesis inhibitor RO 48-8071 inhibits pancreatic ductal adenocarcinoma cell viability by deactivating the JNK and ERK/MAPK signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2021. № 24, С. 828. doi: 10.3892/mmr.2021.12468.
2. Shan L., Yun L., GuiBo S., XiaoBo S. Ginsenoside Compound K Attenuates Ox-LDL-Mediated Macrophage Inflammation and Foam Cell Formation via Autophagy Induction and Modulating NF- $\kappa$ B, p38, and JNK MAPK Signaling. *Frontiers in Pharmacology*. 2020, № 11, С. 1442. doi: 10.3389/fphar.2020.567238.
3. Sozen E., Yazgan B., Tok O. E., et al. Cholesterol induced autophagy via IRE1/JNK pathway promotes autophagic cell death in heart tissue. *Metabolism*. 2020. № 106, С. 154205. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154205.
4. Manieri E., Folgueira C., Rodríguez M. E. et al. JNK-mediated disruption of bile acid homeostasis promotes intrahepatic cholangiocarcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020. № 117(28), С. 16492-16499. doi: 10.1073/pnas.2002672117.
5. Kannaiyan R, Mahadevan D. A comprehensive review of protein kinase inhibitors for cancer therapy. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2018. № 18(12), С. 1249-1270. doi:10.1080/14737140.2018.1527688.
6. Wang Y., Jia Q., Zhang Y. et al. Taoren Honghua Drug Attenuates Atherosclerosis and Plays an Anti-Inflammatory Role in ApoE Knock-Out

Mice and RAW264.7 Cells. *Frontiers in pharmacology*. 2020. № 11, С. 1070. doi.org/10.3389/fphar.2020.01070.

7. Yarza R., Vela S., Solas M., Ramirez M. J. c-Jun N-terminal Kinase (JNK) Signaling as a Therapeutic Target for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*. doi: 2016 321 10.3389/fphar.2015.00321.

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-182-4-40>

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЯИЧНИКАХ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН**

**Литвиненко М. В.**

*кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры нормальной и патологической клинической анатомии  
Одесский национальный медицинский университет*

**Олейник Н. Н.**

*кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры нормальной и патологической клинической анатомии  
Одесский национальный медицинский университет*

**Кошельник Е. Л.**

*кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры нормальной и патологической клинической анатомии  
Одесский национальный медицинский университет  
м. Одесса, Украина*

Проблема охраны репродуктивного здоровья имеет особую, не только медицинскую, но и социальную значимость [1,2]. Женская половая система (ЖПС) является самым распространенным местом заражения при передачи ВИЧ женщинам, при этом вирусное ремоделирования затрудняет клиническую и морфологическую диагностику [3,4]. Несмотря на свое анатомическое расположение, яичник является местом воздействия патогенов в женском репродуктивном тракте человека [5]. Имеются данные о развитии при этом дисфункции яичников. Так, нарушение функции яичников, сопровождается хронической ановуляцией в репродуктивном возрасте и периоде менопаузального перехода, что следует рассматривать как фактор риска развития заболеваний органов и других