

Література:

1. Грицик А. Р., Телішевська Г. Ю. Верес звичайний – перспективна лікарська рослина. Український медичний альманах. 2012. № 1. – С. 37–38.
2. Одарченко Д. М., Кудряшов А. І., Бабіч А. О. Заморожені напівфабрикати з дикорослих ягід : монографія. Харків : ХДУХТ, 2014. 181 с.
3. Kalın P., Gülçin İ., Gören A. C. Antioxidant Activity and Polyphenol Content of Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*). Records of Natural Products. 2015. № 4. P. 496–502.
4. Модифікація експериментальної методики відтворення інсулінорезистентності у щурів : інформаційний лист. Випуск з проблеми «Фармація». Київ: Укрмедпатентінформ, 2019. 3 с.
5. Ионов И. А., Шаповалов С. О., Руденко Е. В., Долгая М. Н., Ахтырский А. В., Зозуля Ю. А., Комисова Т. Е., Костюк И. А. Критерии и методы контроля метаболизма в организме животных и птиц. Харьков: Институт животноводства НААН, 2011. 376 с.

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-81-5-2.22>

ВПЛИВ ІНГІБІТОРУ JNK SP600125 НА ПОКАЗНИКИ ОБМІНУ СФІНГОЛІПІДІВ У ГЕПАТОЦИТАХ

Красільнікова О. А.

кандидат біологічних наук,

доцент кафедри біологічної хімії

Національний фармацевтичний університет

Стороженко Г. В.

кандидат біологічних наук,

асистент кафедри біологічної хімії

Національний фармацевтичний університет

Шовкова З. В.

кандидат фармацевтичних наук,

доцент кафедри лікарської та аналітичної токсикології

Національний фармацевтичний університет

м. Харків, Україна

N-кінцеві кінази c-Jun (JNK), як члени сімейства активованих мітогеном протеїнкіназ (МАРК), опосередковують реакції еукаріотичних клітин на широкий спектр стресових сигналів. Вони регулюють важ-

ливі фізіологічні процеси, включаючи проліферацію та диференціацію клітин, ембріональний розвиток організмів, та шляхи апоптозу / виживання клітин [1]. Оскільки активація JNK описана як ключовий фактор у патогенезі таких захворювань, як ревматоїдний артрит, дукровий діабет 2 типу, вірусних захворювань та малігнізації клітин, можливість інгібування активності цього ферменту є перспективним напрямком у терапії зазначених вище станів. На цей час, ведеться активний пошук інгібіторів JNK з метою їх подальшого використання у терапії [2]. Проте використання інгібіторів JNK потребує ще додаткових досліджень з метою з'ясування їх впливу на метаболічні процеси.

Відомо, що цераміди беруть участь в утворенні рафтів, а також пригнічує проліферацію й стимулює диференціювання й апоптоз клітин, у той час як продукти його гликозилування (глюкозил- і лактозилцераміди, а також деякі гангліозиди), навпаки, стимулюють ріст і сприяють виживанню клітин [3]. Сфінгозин і цераміди можуть призводити до арешту клітинного циклу, і беруть участь в рецептор-залежному апоптозі, тоді як сфінгозин-1-фосфат сприяє підтримці клітини під час поділу за рахунок пригнічення диференціювання і сприяє виживанню клітин [4]. Проте взаємний вплив JNK-опосередкованого сигнального шляху та метаболізму сфінголіпідів до цього часу не досліджені.

Метою роботи було вивчення вмісту сфінголіпідів у ізольованих гепатоцитах щурів

Гепатоцити виділяли з печінки щурів вагою 190-220 г за методом Сеглена. В середовище інкубації вносили 10 мкмоль ацетамінофену (АРАР) у якості активатора JNK. В окремих випадках за 10 хвилин до внесення АРАР гепатоцити передінкубували з 10 мкмоль SP600125 (інгібітор JNK). Реакцію зупиняли на холоді, ліпіди екстрагували за методом Блайя і Дайера. Розділення ліпідів на фракції проводили з допомогою ТШХ в системі розчинників: I – диетиловий ефір, II – хлороформ:метанол:Н₂O (40:10:1, за об'ємом). Вміст ліпідів визначали за методом Марча і Венстейна. Дані були оброблені статистично.

В присутності АРАР спостерігалось підвищення у 1,53 рази рівню церамідів (Цер) в клітинах. При цьому також спостерігалось зниження вмісту сфінгомеліну (СФМ) в 1,27 рази. Внесення SP600125 до середовища інкубації призводило до підвищення вмісту СФМ в 1,18 рази та зниження вмісту Цер у 1,64 рази. Накопичення Цер при внесенні АРАР не є результатом інгібуванням сфінгомелінінсинтази, оскільки при цьому спостерігалось значне накопичення диацилгліцеролу. Кисла сфінгомеліназа гідролізує СФМ до Цер та фосфорилхоліну. Молекули Цер спонтанно взаємодіють між собою і утворюють мембранні

домени та великі збагачені Цер платформи, які беруть участь в утворенні сигнальних молекул та сигнальній трансдукції [5]. Найвірогідніше, головною мішенню JNK є кисла сфінгомієліназа, яка залучена до функціонування сфінголіпід-залежної сигнальної системи. У м'язових клітинах Цер пригнічують передачу сигналів інсуліну за допомогою двох механізмів: швидкого механізму, спрямованого до Akt та довгострокового механізму, що включають осі PKR / JNK [6].

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що JNK впливає на формування клітинного спектру сфінголіпідів. Накопичення Цер за умов активації JNK може посилювати резистентність клітин до інсуліну. Нормалізація вмісту сфінголіпідів за умов використання інгібітору JNK свідчить про перспективність його застосування з метою корекції IP.

Література:

1. Dhanasekaran D. N., Reddy E. P. JNK-signaling: A multiplexing hub in programmed cell death. *Genes & Cancer*. 2017. N 9-10. P. 682–694.
2. Shvedova M., Anfinogenova Y., Atochina-Vasserman E. N., Schepetkin I. A., Atochin D. N. c-Jun N-Terminal Kinases (JNKs) in Myocardial and Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. *Frontiers in Pharmacology*. 2018. N 9. – P. 715.
3. Tirodkar T., Voelkel-Johnson S. C. Sphingolipids in apoptosis. *Experimental oncology*. 2012. N 3. P. 231–242.
4. Bartke N., Hannun Y. A. Bioactive sphingolipids: metabolism and function. *Journal of Lipid Research*. 2009. N 50. P. S91-96.
5. Li C., Wang A., Wu Y., Gulbins E., Grassmé H., Zhao Z. Acid Sphingomyelinase-Ceramide System in Bacterial Infections. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2019. – N 2. P. 280-301.
6. Bandet C. L., Tan-Chen S., Bourron O., Le Stunff H., Hajduch E. Sphingolipid Metabolism: New Insight into Ceramide-Induced Lipotoxicity in Muscle Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. – N 3. – P. 479.