

## ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ JNK НА ВМІСТ СФІНГОЛІПІДІВ У ПЕРВИННІЙ КУЛЬТУРІ ГЕПАТОЦИТІВ

Красільнікова О.А.<sup>1</sup>, Стороженко Г.В.<sup>1</sup>, Гарькавенко В.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup> Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, м. Харків,  
Україна

c-Jun N-термінальні протеїнкінази (JNK) - представники сімейства MAP кіназ, активуються у відповідь на дію стресорних чинників поза- та внутрішноклітинного походження і відіграють важливу роль у патогенезі станів, які супроводжуються зниженням чутливості клітин до дії інсуліну, зокрема, ожиріння, метаболічного синдрому, інсулінорезистентності (ІР), діабету, тощо. Тому використання інгібіторів JNK є перспективним для розробки шляхів медикаментозної корекції цих патологічних станів. Відомо, що розвиток ІР супроводжується глибокими змінами вмісту сфінголіпідів у клітинах та плазмі крові, проте вплив JNK на їх метаболізм вивчений мало. Метою цієї роботи було вивчення впливу JNK на вміст сфінголіпідів у первинній культурі гепатоцитів 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: І – диетиловий ефір, ІІ – хлороформ:метанол:Н<sub>2</sub>О (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 сфінгом'єліну (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 сфінгом'єлінсинтази, оскільки при цьому спостерігалось значне накопичення диацилгліцеролу. Найвірогідніше, головною мішенню JNK є кисла сфінгом'єліназа, яка залучена до функціонування сфінголіпід-залежної сигнальної системи.

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 ІР.