

ВПЛИВ ІНГІБИТОРУ JNK SP600125 НА ВМІСТ НЕЙТРАЛЬНИХ ЛІПІДІВ У ПЕЧІНЦІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Красільнікова О. А., Кравченко Г. Б.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра біологічної хімії

krasilnikovaoksana16@gmail.com

Вступ: Створення та розробка нових протидіабетичних препаратів є надзвичайно важливою проблемою сьогодення. Відомо, що активація протеїнкінази JNK є одним з ключових моментів у патогенезі інсулінорезистентності (ІР) та цукрового діабету 2 типу. Тому JNK може розглядатися як терапевтична мішень, а її інгібітори як сполуки з потенційною антидіабетичною активністю.

Мета: Метою досліджень було вивчення впливу інгібітору JNK SP600125 на показники ліпідного обміну у печінці тварин з експериментальною резистентністю до інсуліну.

Матеріали та методи: Дослідження проводили на самцях щурів масою 190 ± 10 г, які утримувалися у стандартних умовах віварію НФаУ. ІР індукували утриманням щурів на раціоні з високим вмістом фруктози протягом 6 тижнів. Розчин SP600125 у ДМСО вводили внутрішньочеревинно протягом 10 останніх діб експерименту в дозі 15 мг/кг.

По закінченні тварин декапітували, печінку гомогенізували, ліпіди екстрагували сумішшю хлороформ:метанол (1:2, за об'ємом). В печінці визначали рівень вільних жирних кислот (ВЖК), диацилгліцеринів (ДГ), триацилгліцеринів (ТГ) методом ТШХ. Рівень JNK та p-JNK визначали за допомогою стандартних наборів реактивів.

Результати та обговорення: Розвиток ІР супроводжувався змінами вмісту основних нейтральних ліпідів у печінці тварин: ТГ у 1,67 разів, ВЖК у 1,27 разів. Характерним для розвитку ІР було значне підвищення ДГ у 3,7 рази. Накопичення ДГ, що спостерігалось, як свідчать дані літератури та попередні дослідження призводить до активації JNK, яке відобразилося у підвищенні рівня p-JNK на 47%. Відомо, що активація протеїнкінази JNK індукує її транслокацію до мітохондрій та інгібування процесу β -окислення ВЖК у мітохондрії. Це призводить до підвищення рівня субстратів для синтезу нейтральних ліпідів.

Тривале введення SP600125 знижувало вміст ДГ на 69 %, проте повністю не нейтралізувало підвищення рівня цих ліпідів, проте рівень ТГ та ВЖК повертався до висхідних значень. Інгібування JNK посилює використання ВЖК у β -окисленні попереджаючи накопичення ТГ у печінці.

Висновки: Таким чином, SP600125 продемонстрував виражену ліпотропну дію нормалізуючи вміст нейтральних ліпідів у печінці щурів з експериментальною ІР. Отримані результати свідчать про необхідність подальших експериментів з метою створення нового препарату для блокування JNK сигналіngu з метою терапії ІР.