

**Стороженко Г.В.**

*аспірант,*

*Науковий керівник: **Бабенко Н.О.***

*доктор біологічних наук, професор,*

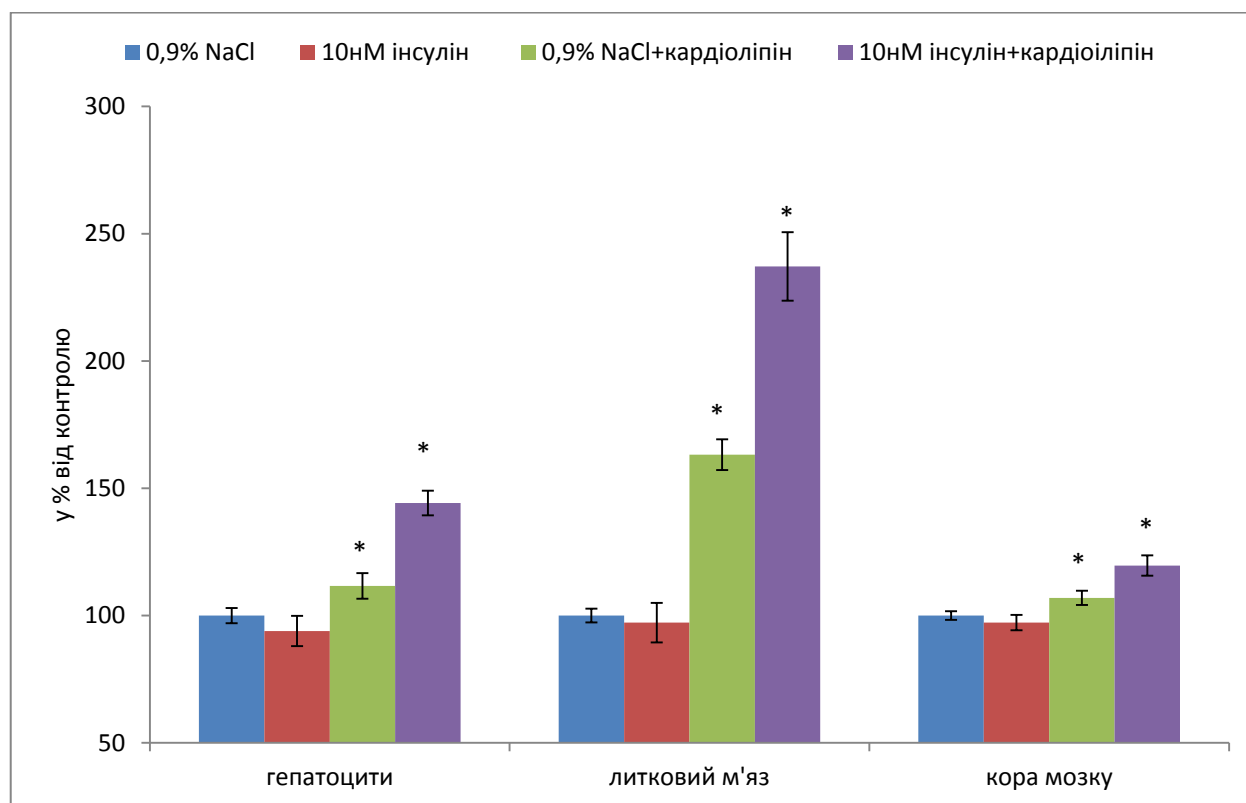
*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна*

## **ЕФЕКТИ ЕКЗОГЕННОГО КАРДІОЛІПІНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КЛІТИН ТА ТКАНИН СТАРИХ ЩУРІВ**

Порушення метаболізму ліпідів, яке спостерігається під час старіння є одним із факторів ризику розвитку таких метаболічних розладів, як інсулінорезистентність і цукровий діабет 2 типу. Вважається, що зміни складу та співвідношення ліпідів супроводжуються порушенням активації центральних компонентів сигнального путі інсуліну. При моделюванні діабетичного стану у мишей, в міокарді спостерігалась втрата поширених молекулярних видів фосфоліпіда – кардіоліпіна та ремоделювання решти молекулярних видів цього ліпиду, що за 6 тижнів приводило до критичного зниження кардіоліпіну та розвитку діабетичної кардіоміопатії [1]. Відомо, що кардіоліпін є фосфоліпідом, важливим для функціонування цілого ряду мітохондріальних процесів, відіграє суттєву роль у запобіганні апоптозу і загибелі клітин та знижується при старінні [2] і деяких патологіях [3]. В той же час введення ліпосом з кардіоліпіном старим тваринам або в середу інкубації їх клітин призводило до відновлення мембранного потенціалу та нормалізації деяких функцій мітохондрій [4].

У даній роботі вивчали дії екзогенного кардіоліпіну на здібності клітин та тканин старих щурів поглинати глюкозу при дії інсуліну. Роботу проведено на молодих статевозрілих (3-місячних) і старих (24-місячних) щурах-самцях лінії Вистар. Гепатоцити, частини тканин мозку або скелетних м'язів (зокрема литкового м'язу) культивували у присутності кардіоліпіна (100 нМ) протягом 1 години. Після чого до середовища культивування додавали 10 нМ інсуліну та вивчали транспорт глюкози з використанням 2-D- [3H]-глюкози (0,5 мкКи/мл) [5]. Зміст міченої глюкози визначали за допомогою сцинтиляційного лічильника.

Встановлено, що введення до середовища інкубації гепатоцитів, м'язової тканини і кори мозку старих щурів екзогенного кардіоліпіна призводило до збільшення поглинання клітинами міченої глюкози, а внесення інсуліну стимулювало цей процес (рис. 1). Ці ефекти спостерігались у всіх досліджених тканинах, однак найсильніше виявлялися в основних тканинах-мішенях інсуліну – скелетних м'язах (рис. 1).



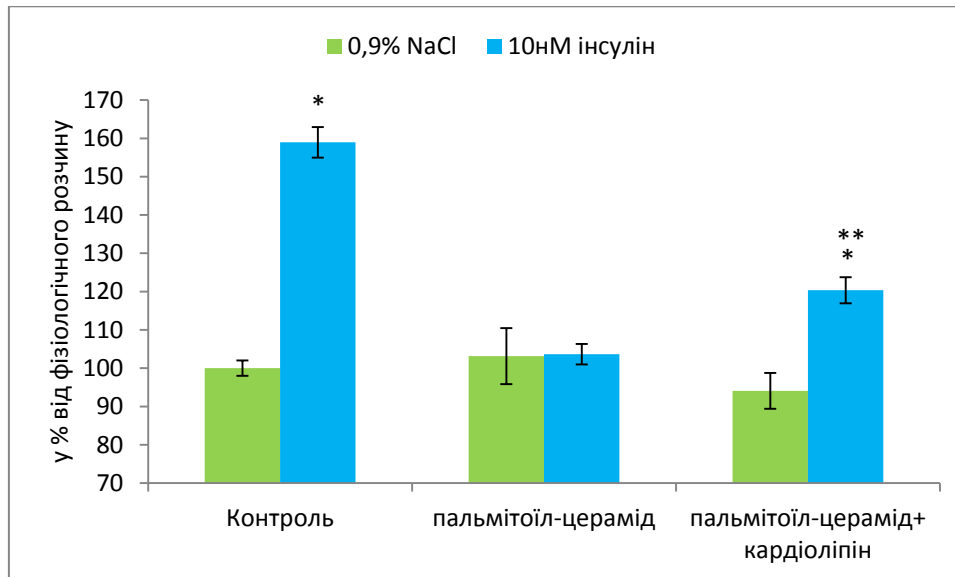
**Рис. 1. Вплив екзогенного кардіоліпіна на індуковане інсуліном поглинання 2-D-[<sup>3</sup>H]- глюкози у гепатоцитах, корі мозку та литковому м'язі старих щурів.**

*Примітка.* \* – статистично значимо у порівнянні з відповідним контролем 24-місячних щурів,  $p < 0,05$ .

Раніше було показано, що розвиток інсулінрезистентності при старінні може бути пов'язаний із накопиченням в клітинах сфінголіпиду цераміду [6], який здатен пригнічувати цілий ряд молекул, що беруть участь в передачі гормональних сигналів в клітинах, таких як Akt/протеїнкіназа В і фосфоліпаза Д [7]. Крім того, встановлено, що церамід може безпосередньо впливати на мітохондрії [8]. Зростання рівня дігідроцерамідів в мітохондріях при діабеті [9] дозволяють припустити, що збільшення концентрації внутрішньоклітинних церамідів викликає порушення сигналіngu інсуліну, саме шляхом впливу на мітохондрії. Можна припустити, що збільшення вмісту важливого фосфоліпіда мітохондрій – кардіоліпіна, в клітинах старих щурів, дозволяє відновити функціонування мітохондрій, та нівелювати ефекти цераміду.

Для підтвердження цього припущення та виявлення механізмів, які сприяють інсулінрезистентності, досліджували вплив екзогенного кардіоліпіна на інсулін-стимульоване поглинання глюкози в умовах моделювання підвищеного рівня цераміду в клітинах молодих тварин. Зростання рівня цераміду в гепатоцитах 3-місячних щурів викликали інкубацією в присутності природнього пальмітоїл-цераміду (60 мкМ), після чого в середу культивування клітин дослідної групи вводили екзогенний кардіоліпін (100 нм) і продовжували інкубацію ще протягом години. Після завершення інкубації досліджували поглинання клітинами міченої глюкози при дії інсуліну.

Встановлено, що інкубація клітин в присутності пальмітоїл-цераміду призводить до порушення поглинання глюкози клітинами, тоді як введення в середу інкубації клітин ліпосом з кардіоліпіном значно підсилює інсулін-стимульоване поглинання глюкози клітинами (рис. 2).



**Рис. 2. Інсулін-стимульоване поглинання 2-D-[<sup>3</sup>H]- глюкози при додаванні екзогенного пальмітоїл-цераміду та кардіоліпіну до середи культивування гепатоцитів 3-місячних щурів.**

*Примітка.* \* – статистично значимо у порівнянні з контролем до інсуліну,  $p < 0,05$ . \*\* – статистично значимо у порівнянні з інсулін-стимульованим поглинанням глюкози під дією екзогенного кераміду,  $p < 0,05$ .

Таким чином, отримані данні дозволяють припустити, що сигнальні функції кераміду можуть бути опосередковані через його ефекти на мітохондрії та метаболізм кардіоліпіна, зміни рівня якого в свою чергу визначають функціональний стан клітин і тканин в процесі онтогенезу. А, підвищення поглинання глюкози в гепатоцитах 3-місячних щурів при дії екзогенного кардіоліпіна на тлі індукції накопичення кераміду, дією природнього пальмітоїл-цераміду підтверджує це припущення.

#### Список використаних джерел:

1. Han MS, Park SY, Shinzawa K, Kim S, Chung KW, Lee J-H, et al. Lysophosphatidylcholine as a death effector in the lipoapoptosis of hepatocytes. *J Lipid Res.* 2008 Jan;49(1):84–97.
2. Стороженко ГВ. Возрастные особенности содержания кардиолипина и фосфатидной кислоты в различных органах крыс линии Вистар. Материали IV Міжнародного симпозиума Біологічні механізми старіння. 21-24 мая 2008; 48.
3. Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, Petrosillo G. Cardiopilin and mitochondrial function in health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Apr 20;20(12):1925–53.
4. Ordóñez-Gutiérrez L, Re F, Bereczki E, Ioja E, Gregori M, Andersen AJ, et al. Repeated intraperitoneal injections of liposomes containing phosphatidic acid and cardiopilin reduce amyloid- $\beta$  levels in APP/PS1 transgenic mice. *Nanomedicine.* 2015 Feb;11(2):421–30.

5. Aga-Mizrachi S, Brutman-Barazani T, Jacob AI, Bak A, Elson A, Sampson SR. Cytosolic protein tyrosine phosphatase-epsilon is a negative regulator of insulin signaling in skeletal muscle. *Endocrinology*. 2008 Feb;149(2):605–14.

6. Babenko NA, Kharchenko VS. Effects of inhibitors of key enzymes of sphingolipid metabolism on insulin-induced glucose uptake and glycogen synthesis in liver cells of old rats. *Biochemistry Mosc*. 2015 Jan;80(1):104–12.

7. Chavez JA, Knotts TA, Wang L-P, Li G, Dobrowsky RT, Florant GL, et al. A role for ceramide, but not diacylglycerol, in the antagonism of insulin signal transduction by saturated fatty acids. *J Biol Chem*. 2003 Mar 21;278(12):10297–303.

8. Patwardhan GA, Beverly LJ, Siskind LJ. Sphingolipids and mitochondrial apoptosis. *J Bioenerg Biomembr*. 2016 Apr;48(2):153–68.

9. Novgorodov S, Riley C, Gudz T. Activation of ceramide-metabolizing pathway in mitochondria from diabetic heart (758.3). *FASEB J*. 2014 Apr 1;28(1 Supplement):758.3.

**Шаткун К.Ю.**

*студентка;*

**Осип М.А.**

*викладач біології,*

*Луцький педагогічний коледж*

## **ЕКОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ НЕКОНТРОЛЬОВАНОГО ВИДОБУТКУ БУРШТИНУ**

Основні запаси бурштину України зосереджені, насамперед, у лісах на території Рівненської, Житомирської та Волинської областей. Екологи б'ють на сполох, адже внаслідок неконтрольованого видобутку «дару сонця» там стрімко знищуються лісові насадження та надра, для відновлення яких знадобляться десятиліття. «Там є такі землі, де вже взагалі не можна проводити жодного видобутку, навіть легального, а не те що нелегального, оскільки популяція і біорізноманіття в таких лісах з'явиться тепер не раніше, ніж за сто років», – зауважує еколог правозахисної організації «Екологія, право, людина» Петро Тестов.

Порівняно з прибалтійським та польським бурштином, поліський камінь значно цінніший. Перше – він має оригінальні включення зеленого і бурого кольорів, по-друге, бурштин Полісся часто-густо містить в собі залишки комах, рослин та рептилій, що вимерли або зникли десятки та сотні мільйонів років тому. Ну і розміри нашого каменю значно більші, що також прибавляє йому цінності.

Добування корисних копалин має негативні наслідки впливу на елементи навколишнього природного середовища. Тобто це – руйнування ґрунтів, зміна екосистеми та багато іншого. А коли мова йде про стихійний незаконний видобуток, то наслідки в десятки разів гірші. Нині йдеться про незаконний видобуток бурштину на території України.