

ВПЛИВ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ НА АКТИВНІСТЬ ЕНЗИМІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ, ВМІСТ ПРОДУКТІВ ПОЛ І НІТРИТ-АНІОНА В ПЛАЗМІ КРОВІ ТА ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ З ІНДУКОВАНОЮ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

О. В. ОНОПЧЕНКО*, Г. В. КОСЯКОВА, Т. М. ГОРІДЬКО,
А. Г. БЕРДИШЕВ, О. Ф. МЕГЕДЬ, Н. М. ГУЛА

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
e-mail: onop.89.av@mail.ru

У роботі досліджено вплив N-стеароїлетаноламіну (NSE) на вміст продуктів пероксидного окислення ліпідів, активність ензимів антиоксидантного захисту та вміст нітрит-аніона в плазмі крові та печінці щурів з індукованою інсулінорезистентністю. Інсулінорезистентний стан (IP-стан) індукували довготривалим жировим навантаженням (відсоток жиру в загальному раціоні щурів складав 58%) протягом 6 місяців у комбінації з одноразовою ін'єкцією стрептозоцину (15 мг/кг маси тіла). Наявність IP-стану в тварин визначали за результатами глюкозотолерантного тесту та вмісту інсуліну в плазмі крові. Показано, що за IP-стану в печінці щурів зростає рівень продуктів ПОЛ, знижується активність супероксиддисмутази та каталази, тоді як активність глутатіонпероксидази істотно зростає. Також у цієї групи щурів виявлено вірогідне зниження вмісту нітрит-аніона в плазмі крові та печінці відносно значень у тварин контрольної групи. Введення протягом двох тижнів перорально водної суспензії NSE в дозі 50 мг/кг маси тіла щурам з індукованим IP-станом сприяє зростанню активності супероксиддисмутази, каталази та ще більшому зростанню активності глутатіонпероксидази. При цьому відбувається зниження інтенсивності процесів ПОЛ. За дії NSE виявлено нормалізацію вмісту стабільного метаболіту оксиду азоту – нітрит-аніона як у плазмі крові, так і в печінці щурів з IP-станом. Таким чином, застосування NSE відновлює про-/антиоксидантний баланс та сприяє нормалізації вмісту нітрит-аніона в плазмі крові та печінці щурів з IP-станом.

Ключові слова: N-стеароїлетаноламін, інсулінорезистентний стан, ензими антиоксидантного захисту, оксид азоту.

Дослідженнями останніх років показано, що ендоканабіноїди та їхні рецептори залучені до регуляції багатьох фізіологічних процесів, а саме: кардіоваскулярного гомеостазу, нейротрансмісії, імунної відповіді, пам'яті, апетиту тощо [1]. На сьогодні доведена їхня роль у регуляції як вуглеводного, так і ліпідного обміну [2]. До ендоканабіноїдної системи відносять й N-ацилетаноламіни – клас біологічно активних сполук з канабіміметичними властивостями, що впливають на широкий спектр біологічних процесів в організмі. Раніше нами було встановлено цитопротекторну, мембраностабілізуючу, антиоксидантну та протизапальну дію N-стероїлетаноламіну [3, 4]. Показана здатність насичених NAE модулювати активність ензимів антиоксидантної системи, продукцію NO, а також пригнічувати процеси утворення продуктів пероксидного окислення ліпідів за різних патологічних станів [5, 6].

У наш час відбувається стрімке зростання кількості людей з надлишковою вагою, що надає ожирінню статус пандемічного захворювання. Відомо, що ожиріння пов'язано з порушенням ліпідного і вуглеводного обміну, розвитком оксидативного та нітрозативного стресу і запальних процесів, що спричиняє виникнення резистентності до інсуліну [7].

Метою роботи було вивчити вплив N-стеароїлетаноламіну на вміст продуктів пероксидного окислення ліпідів, активність ензимів антиоксидантного захисту та вміст стабільного метаболіту оксиду азоту – нітрит-аніона в плазмі крові та печінці щурів з індукованим інсулінорезистентним станом.

Матеріали і методи

Дослідження проводили на безпородних щурах-самцях з масою тіла 200–220 г. Експерименти проводили у відповідності до правил комісії з питань біоетики Інституту біохімії НАНУ.

Протягом першого тижня тварини отримували стандартний гранульований корм та воду *ad libitum*.

Інсулінорезистентний стан (ІР-стан) у щурів індукували довготривалим навантаженням жирною дієтою (відсоток жиру в загальному раціоні складав 58%) протягом 6 місяців у комбінації з одноразовою ін'єкцією на 22-му тижні експерименту розчину стрептозоцину (Sigma, США) із розрахунку 15 мг/кг маси тіла, як описано в роботах [8, 9]. Відсоток жиру в раціоні тварин збільшували додаванням до стандартного раціону суміші свинячого та яловичого жиру, жирнокислотний аналіз яких показав, що в середньому співвідношення насичених : ненасичених жирних кислот складало 55% : 45% відповідно. Контрольна група щурів утримувалась на стандартному раціоні віварію (відсоток жиру в загальному раціоні складав 4%), де співвідношення насичених до ненасичених жирних кислот – 38% : 62% відповідно.

Щомісяця фіксували масу тіла всіх тварин та визначали вміст глюкози в крові, використовуючи портативний глюкометр Optium Omega (виробництво Abbott diabetes care Ltd., Alameda, США). Через 24 тижні було проведено тест на толерантність до глюкози: тваринам всіх груп перорально вводили 1 мл 50%-го розчину глюкози та вимірювали її рівень у плазмі крові через 45, 90 та 150 хв [10].

Щурів із порушеною толерантністю до глюкози (в яких рівень глюкози через 150 хв після навантаження залишався на високому рівні (> 5 ммоль/л) було відібрано та розділено на дві групи – тварини з ІР-станом (група «ІР-стан», $n = 9$), та щури, яким протягом двох тижнів вводили *per os* водну суспензію NSE в дозі 50 мг/кг маси тіла тварин (група «ІР-стан + NSE», $n = 10$).

Контрольних тварин (без інсулінорезистентності) було поділено на групи: інтактного контролю «Інтактні» ($n = 7$) та контролю на NSE «Інтактні + NSE» ($n = 7$). Тварини групи «Інтактні + NSE» протягом двох тижнів до завершення експерименту перорально отримували водну суспензію NSE в дозі 50 мг/кг маси тіла.

Щурів декапітували під нембуталовим наркозом на 28-му тижні експерименту. Для досліджень відбирали кров та печінку тварин. Кров збирали в пробірки з 10%-им водним розчином цитрату натрію в співвідношенні кров : цитрат (4 : 1). Плазму відділяли центрифугуванням при 450 g протягом 20 хв, печінку одразу заморожували в рідкому азоті.

Для визначення вмісту інсуліну в плазмі крові використовували набір реактивів для

твердофазного імуноензимного аналізу (ELISA) фірми DRG, Німеччина. Вимірювання проводили на планшетному аналізаторі STAT FAX 2100.

Вміст глікозильованого гемоглобіну в гемолізаті крові щурів визначали за співвідношенням концентрації фруктози та вмісту вільного гемоглобіну [11]. Для аналізу використовували стандартні набори (Реагент, Дніпропетровськ). Визначення кількості загального гемоглобіну проводили ціанідним методом із використанням стандартного набору (Філісіт–Діагностика, Дніпропетровськ).

Оцінку рівня резистентності до інсуліну проводили за допомогою обчислення так званого індексу НОМА (The Homeostasis Model Assessment) – співвідношення добутку концентрацій глюкози та інсуліну до добутку їхніх показників у нормі [12].

Визначення інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів проводили за накопиченням кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти) [13, 14].

Активність каталази [1.11.1.6] в гомогенатах печінки і плазмі крові щурів визначали за швидкістю розкладання пероксиду водню за методом Королюк [15], сумарну активність супероксиддисмутази (СОД) [1.15.1.1] – за ступенем зниження відновлення нітросинього тетразолію в присутності NADH та феназинметасульфату [16], активність глутатіонпероксидази (ГП) [1.11.1.9] – за накопиченням у середовищі інкубації окисленого глутатіону [17].

Вміст нітрит-аніона (NO_2^-) в гомогенатах печінки і плазмі крові щурів визначали спектрофотометрично реакцією Гріса [18].

Експериментальні дані було оброблено загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

Як видно з даних, представлених на рис. 1, додавання жиру до раціону щурів спричиняло зростання маси тіла, що пов'язане з розвитком ожиріння. Водночас, відбувалося поступове зростання вмісту глюкози в крові тварин.

Максимально високий вміст глюкози в крові тварин, що утримувались на жировій дієті, було зафіксовано на третій місяць експерименту, після чого спостерігали зниження її рівня (рис. 2), що, за даними літератури, обумовлено розвитком компенсаторної гіперінсулінемії.

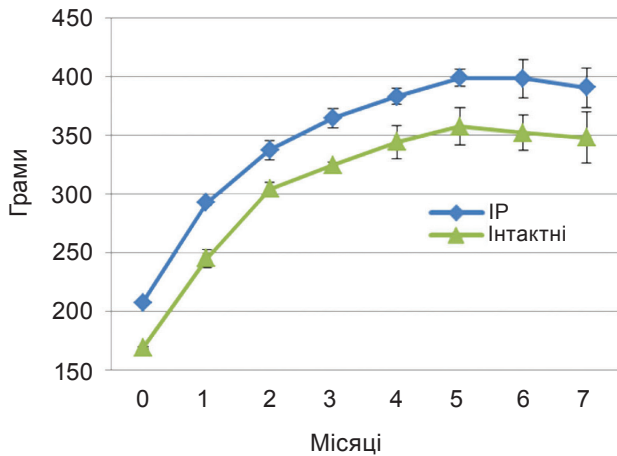


Рис. 1. Маса тіла інтактних щурів та щурів із жировим навантаженням (ІР – інсулінорезистентні щури)

Відомо, що тривала гіперглікемія спричиняє неензиматичне глікозилювання протеїнів, зокрема гемоглобіну. Тому саме вміст глікозилюваного гемоглобіну дає змогу оцінити ступінь порушення вуглеводного обміну за патології [19]. З даних, представлених на рис. 3, видно, що в тварин, які споживали надмірну кількість жиру, зростає вміст глікозилюваного гемоглобіну. Введення NSE не спричиняє істотних змін цього показника в крові тварин.

Результати тесту толерантності до глюкози (рис. 4) показали, що в тварин, які отримували жирову дієту, після перорального введення їм розчину глюкози, рівень останньої в крові залишався на високому рівні довше, ніж

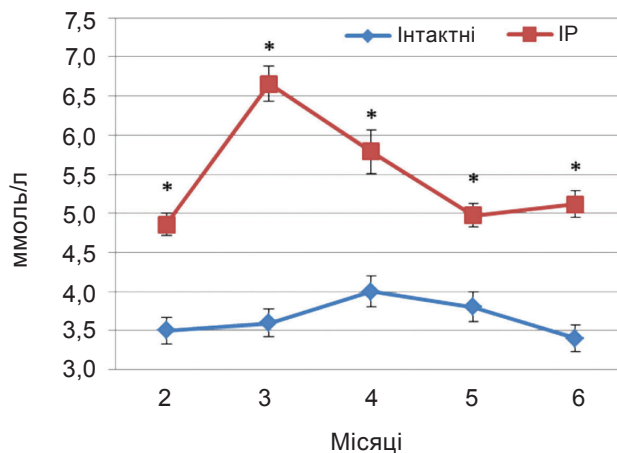


Рис. 2 Вміст глюкози в крові щурів. * $P < 0,001$ відносно значень в інтактних щурів (ІР – інсулінорезистентні щури)

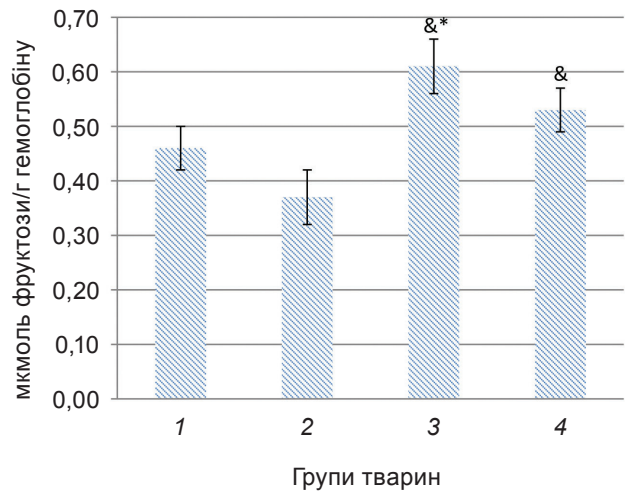


Рис. 3. Вміст глікозилюваного гемоглобіну в цільній крові щурів: 1 – «інтактні»; 2 – «інтактні + NSE»; 3 – інсулінорезистентні («ІР»); 4 – «ІР + NSE». * Зміни вірогідні відносно значень в інтактних щурів, $P < 0,05$; & зміни вірогідні відносно значень у тварин групи «Інтактні + NSE», $P < 0,05$

у крові інтактних тварин. Одержані результати вказують на порушення толерантності до глюкози в цієї групи щурів. Введення NSE тваринам з порушеною толерантністю до глюкози сприяє її відновленню.

Дослідження вмісту інсуліну показало вірогідне зростання його рівня в крові тварин із жировою дієтою майже в 3 рази порівняно із тваринами, яких утримували на стандарт-

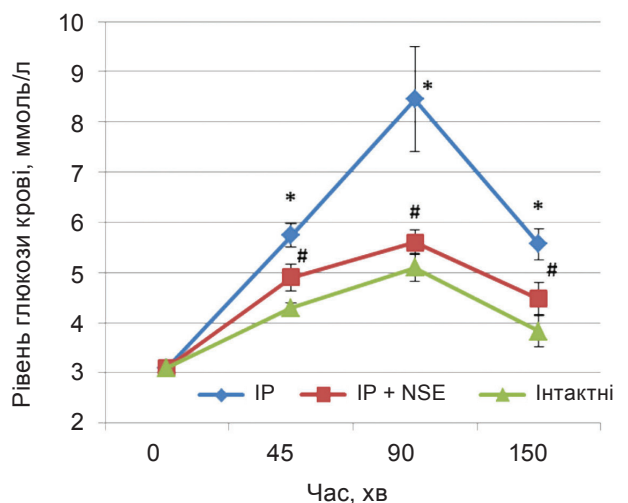


Рис. 4. Толерантність до глюкози в щурів різних груп. * $P < 0,01$ відносно значень в інтактних щурів; # $P < 0,05$ відносно значень у тварин групи «ІР»

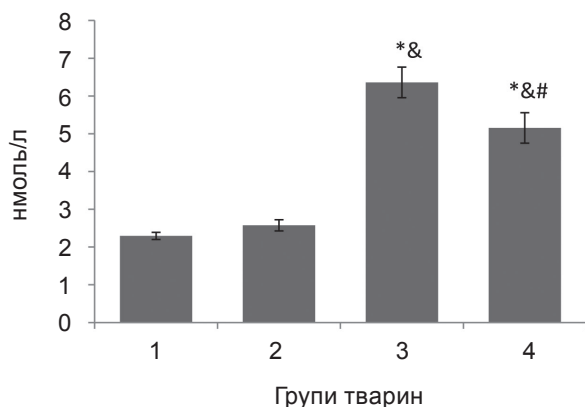


Рис. 5. Вміст інсуліну в плазмі крові щурів: 1 – «інтактні»; 2 – «інтактні + NSE»; 3 – інсулінорезистентні («IP»); 4 – «IP + NSE». * $P < 0,001$ відносно значень в інтактних щурів; # $P < 0,05$ відносно значень у тварин групи «IP»; & $P < 0,001$ відносно значень у групі «Інтактні + NSE»

ному раціоні (рис. 5), що свідчить про розвиток компенсаторної гіперінсулінемії в умовах жирового навантаження. Введення NSE сприяє вірогідному зменшенню рівня інсуліну в плазмі крові щурів з розвинутим IP-станом.

Відомо, що однією з причин зниження гіперінсулінемії є поліпшення чутливості до інсуліну інсулінозалежних тканин. З метою оцінки ступеня резистентності до інсуліну застосовують обчислення так званого індексу НОМА. В наших дослідженнях виявлено його вірогідне збільшення в групі «IP» порівняно зі значеннями в інтактних тварин. У групі щурів, яким вводили NSE, значення індексу НОМА були значно нижчими (рис. 6), що вказує на зниження рівня резистентності до інсуліну в тварин за дії NSE.

Численними експериментальними дослідженнями підтверджено, що гіпертрофія вісцеральної жирової тканини спричиняє надмірне надходження насичених вільних жирних кислот у печінку, що призводить до активації оксидативного стресу [20]. Відомо, що розвиток оксидативного стресу порушує загальний про-/антиоксидантний баланс, спричиняє гіперпродукцію активних форм кисню та зниження активності ензимів антиоксидантного захисту. Оксидативний стрес зумовлює активацію процесів пероксидного окислення ліпідів та вуглеводів, наслідком чого є накопичення кінцевих продуктів глікозилювання [21]. Одним із можливих механізмів утворення вільних радикалів та індукції пероксидації ліпідів за діабету є підвищення неензима-

тичного автооксидативного глікозилювання [22]. Так, у деяких роботах простежується прямий взаємозв'язок між вмістом продуктів ПОЛ та рівнем глікозилюваного гемоглобіну в крові людей із цукровим діабетом 2-го типу [23, 24]. Продукти ПОЛ можуть спричиняти зміни у структурі біологічних мембран, впливати на фізико-хімічні властивості ліпідних рафтів [25], тим самим порушуючи рецепцію інсулінового сигналу [26].

Дослідження вмісту ТБК-активних продуктів у плазмі щурів з індукованим IP-станом не виявило істотних змін цього показника, тоді як у печінці відбувається вірогідне зростання рівня ТБК-активних продуктів порівняно з контрольною групою тварин (табл. 1, 2). Водночас у плазмі крові та, особливо, в печінці спостерігається значне зниження активності ензиму супероксиддисмутази (СОД) (табл. 1, 2). Відомо, що існує зворотна кореляція між вмістом продуктів ПОЛ та активністю СОД у щурів з дітарним ожирінням, що пов'язане, по-перше, зі стимуляцією мітохондріального окислення та збільшенням витоку електронів з дихального ланцюга, по-друге, з генерацією вільних радикалів кисню активованими фагоцитами в умовах хронічного запалення [27]. З іншого боку, зростання рівня продуктів ПОЛ у щурів з IP-станом можна пояснити пригніченням активності СОД. В літературі описано, що в умовах гіперглікемії можливе зниження вмісту іона Cu^{2+} , одного із кофакторів СОД, що спричиняє зниження активності ензи-

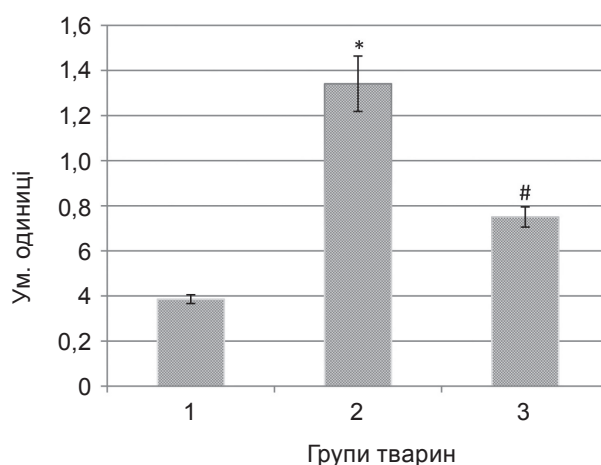


Рис. 6. Значення індексу НОМА в щурів: 1 – «інтактні»; 2 – інсулінорезистентні («IP»); 3 – «IP + NSE». * Зміни вірогідні відносно значень в інтактних щурів, $P < 0,001$; # зміни вірогідні відносно значень у групі «IP», $P < 0,05$

Таблиця 1. Вміст ТБК-активних продуктів та активність ензимів антиоксидантного захисту в печінці щурів ($M \pm m$; $n = 6 - 10$)

Параметр	Групи тварин			
	«Інтактні»	«Інтактні + NSE»	«ІР»	«ІР + NSE»
Вміст ТБК-активних продуктів, нмоль МДА/г тканини	565,59 ± 163,9	401,42 ± 70,01	1195,3 ± 90,17	826,17 ± 95,4
Активність супероксиддисмутази, од./хв-мг протеїну	837,17 ± 94,28	956,57 ± 75,95	601,8 ± 42,64*	804,97 ± 47,07#
Активність каталази за кількістю розкладеного H_2O_2 , нмоль/хв-мг протеїну	484,05 ± 24,8	446,5 ± 22,8	338,63 ± 48,1*	485,22 ± 25,1*#
Активність глутатіонпероксидази, окислений глутатіон, нмоль/хв-мг протеїну	153,83 ± 6,26	177,87 ± 10,44*	182,78 ± 5,73*	211,19 ± 10,2*#

* Зміни вірогідні відносно значень у групі «Інтактні», $P < 0,05$; # зміни вірогідні відносно значень у групі «ІР» – інсулінорезистентних тварин, $P < 0,05$

Таблиця 2. Вміст ТБК-активних продуктів та активність ензимів антиоксидантного захисту в плазмі щурів ($M \pm m$; $n = 6 - 10$)

Параметр	Групи тварин			
	«Інтактні»	«Інтактні + NSE»	«ІР»	«ІР + NSE»
Вміст ТБК-активних продуктів, нмоль МДА/г тканини	8,16 ± 0,15	8,44 ± 0,17	8,19 ± 0,27	8,26 ± 0,12
Активність супероксиддисмутази, од./хв-мг протеїну	427,08 ± 38,9	341,69 ± 54,8*	381,5 ± 27,87*	455,1 ± 34,03*#
Активність каталази за кількістю розкладеного H_2O_2 , нмоль/хв-мг протеїну	5,45 ± 0,32	4,38 ± 0,35	3,87 ± 0,42*	5,17 ± 0,41#
Активність глутатіонпероксидази, окислений глутатіон, нмоль/хв-мг протеїну	106,62 ± 10,5	84,25 ± 6,9*	89,9 ± 3,36	93,39 ± 5,5

* $P < 0,05$ відносно групи «Інтактні»; # $P < 0,05$ відносно групи «ІР» – інсулінорезистентних тварин

му [28]. Також надлишкове накопичення у клітинах супероксид-аніона чи пероксиду водню супроводжується репресією ділянки геному, відповідального за активність антиоксидантних ензимів, тоді як помірне зростання рівня АФК спричиняє, як правило, активацію ензимної ланки антиоксидантного захисту [29, 30].

Результати наших досліджень показали вірогідне зниження активності каталази в плазмі крові та печінці щурів з ІР-станом відносно групи інтактного контролю (табл. 1, 2). Одержані результати можна пояснити зниженням активності СОД, яка каталізує реакцію перетворення супероксид-аніона до пероксиду водню, єдиного субстрату каталази [31]. Відомо,

що за низьких концентрацій H_2O_2 ефективніше працює глутатіонпероксидаза (ГП), яка також знешкоджує й різноманітні органічні пероксиди [32]. Так, у наших дослідженнях за ІР-стану в печінці щурів виявлено компенсаторне зростання активності глутатіонпероксидази. З даних літератури відомо, що активність ГП може корелювати з рівнем резистентності до інсуліну, спричиненого тривалою жирною дієтою, зокрема в мітохондріях печінки щурів з ожирінням виявлено надекспресію цього ензиму [33].

Введення щурам з ІР-станом NSE зумовлює зменшення вмісту продуктів ПОЛ у печінці. Раніше на моделі гіпоксичної гіпоксії в щурів з використанням методу хемілюмінесценції було виявлено гальмівний вплив NSE на швидкість вільнорадикального окислення ліпідів. Крім того, було встановлено, що NSE запобігав утворенню проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ [6]. Цей ефект NSE може бути пов'язаний з активацією ензиму першого етапу детоксикації активних форм кисню – СОД, який, у свою чергу, збільшує утворення субстрату (пероксиду водню) для каталази, сприяючи, таким чином, підвищенню її активності (табл. 1, 2). Одночасно з цим відбувається зростання активності ГП. Здатність NSE до модуляції активності ензимів антиоксидантного захисту показана нами раніше на моделях різних патологічних

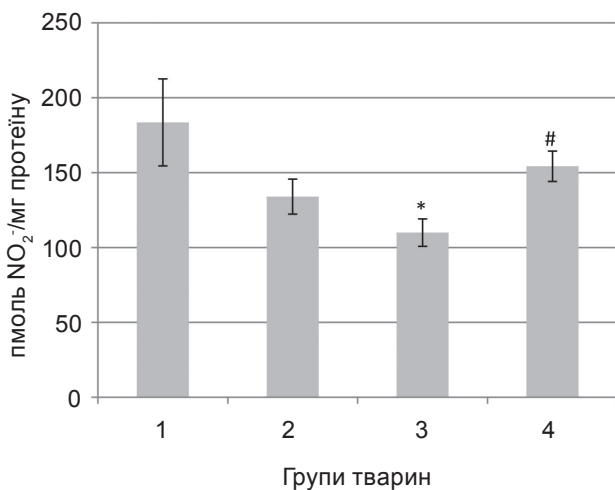


Рис. 7. Вміст нітрит-аніона в плазмі щурів: 1 – «інтактні»; 2 – «інтактні + NSE»; 3 – інсулінорезистентні («ІР»); 4 – «ІР + NSE». * Зміни вірогідні відносно значень інтактних щурів, $P < 0,05$; # зміни вірогідні відносно значень у тварин групи «ІР» – інсулінорезистентних щурів, $P < 0,05$

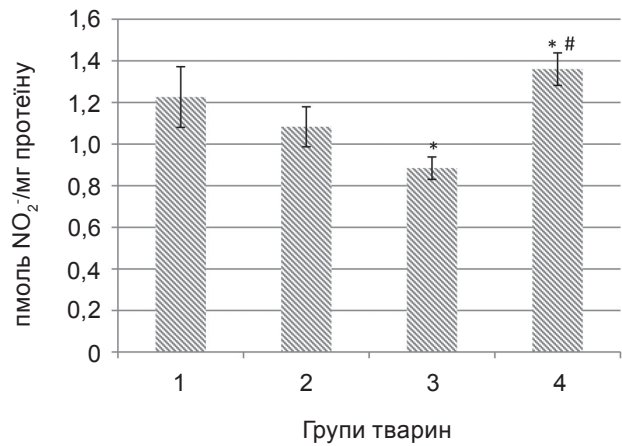


Рис. 8. Вміст нітрит-аніона в печінці щурів: 1 – «інтактні»; 2 – «інтактні + NSE»; 3 – інсулінорезистентні («ІР»); 4 – «ІР + NSE». * Зміни вірогідні відносно значень в інтактних щурів, $P < 0,05$; # зміни вірогідні відносно значень у групі «ІР», $P < 0,05$

станів [5, 34]. Нормалізуючий вплив NSE на систему антиоксидантного захисту може бути пов'язаний із його здатністю легко проникати в мембрани клітин та стабілізувати їхню структуру, компенсуючи дисбаланс жирних кислот у складі фосфоліпідів за патологічних станів [35]. Це може призводити до зниження інтенсивності оксидативного стресу на тлі покращення толерантності до глюкози та збільшення чутливості до інсуліну.

Результати досліджень останніх років підтверджують безпосередній вплив інсулінового сигналіngu на регуляцію синтезу оксиду азоту. З іншого боку, відомо, що NO проявляє деякі інсуліноподібні ефекти, зокрема стимулює транспортування та окислення глюкози [36]. У наших дослідженнях виявлено вірогідне зниження рівня нітрит-аніона в плазмі та печінці тварин групи «ІР-стан», що може вказувати на порушення інсулінового сигналіngu. В літературі описано, що у хворих з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу значно знижується концентрація нітрит-аніона в плазмі крові [37]. Такі зміни вмісту нітрит-аніона можуть бути обумовлені інгібуванням активності ендотеліальної NO-синтази, внаслідок порушення Акт-залежного шляху передачі сигналу, зумовленого збільшенням пулу вільних жирних кислот, спричиненого ожирінням [38].

Введення NSE щурам з ІР-станом призводить до нормалізації вмісту нітрит-аніона в плазмі крові та печінці (рис. 7, 8). Раніше нами було показана здатність NSE до

регуляції активності ізоформ NO-синтази за різних патологічних станів [39]. Тому одним із механізмів нормалізації вмісту нітритів у плазмі крові та тканині печінки щурів може бути відновлення процесів синтезу NO за дії NSE.

Таким чином, введення NSE щурам з індукованим інсулінорезистентним станом сприяє нормалізації процесів пероксидного окислення ліпідів у печінці, відновленню активності основних ензимів антиоксидантного захисту та нормалізації рівня нітрит-аніона в плазмі крові та печінці тварин. Застосування NSE сприяє зниженню вмісту інсуліну в плазмі крові, що може свідчити про покращення чутливості до інсуліну інсулінозалежних тканин щурів з експериментальним ІР-станом.

**ВЛИЯНИЕ
N-СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИНА
НА АКТИВНОСТЬ ЭНЗИМОВ
АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ,
СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ
ПОЛ И НИТРИТ-АНИОНА В
ПЛАЗМЕ КРОВИ И ПЕЧЕНИ
КРЫС С ИНДУЦИРОВАННОЙ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ**

*А. В. Онопченко, Г. В. Косякова,
Т. Н. Горидько, А. Г. Бердышев,
Е. Ф. Мегедь, Н. М. Гуляя*

Институт биохимии им. А. В. Палладина
НАН Украины, Киев;
e-mail: onop.89.av@mail.ru

В работе исследовано влияние N-стеароилэтанолamina (NSE) на содержание продуктов пероксидного окисления липидов, активность энзимов антиоксидантной защиты и содержание нитрит-аниона в плазме крови и печени крыс с инсулинорезистентностью. Инсулинорезистентное состояние (ИР-состояние) индуцировали у крыс длительной жировой нагрузкой (58% жиров в общем рационе) в течение 6 месяцев в комбинации с разовой инъекцией стрептозотоцина (15 мг/кг массы тела). Наличие ИР-состояния у крыс определяли по результатам глюкозотолерантного теста и содержанию инсулина в плазме крови. Показано, что при ИР-состоянии в печени животных одновременно происходит увеличение содержания продуктов ПОЛ и снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы, в то время как активность глутатионпероксидазы значительно возрастает. Также установлено достоверное снижение уровня нитрит-аниона

в плазме крови и печени крыс с жировой диетой относительно данных контрольной группы животных. Пероральное введение суспензии NSE в дозе 50 мг/кг в течение двух недель крысам с индуцированным ИР-состоянием способствует увеличению активности супероксиддисмутазы, каталазы и еще большему увеличению активности глутатионпероксидазы, вследствие чего происходит снижение интенсивности процессов ПОЛ. Под действием NSE также происходит нормализация содержания нитрит-аниона как в плазме, так и в печени крыс с ИР-состоянием.

Таким образом, введение NSE восстанавливает про-/антиоксидантный баланс и способствует нормализации содержания нитрит-аниона, в плазме крови и печени крыс при ИР-состоянии.

Ключевые слова: N-стеароилэтанолamin, инсулинорезистентное состояние, энзимы антиоксидантной защиты, оксид азота.

**THE EFFECT
OF N-STEAROYLETHANOLAMINE
ON THE ACTIVITY OF ANTIOXIDANT
ENZYMES, CONTENT OF LIPID
PEROXIDATION PRODUCTS
AND NITRIC OXIDE IN THE BLOOD
PLASMA AND LIVER OF RATS
WITH INDUCED INSULIN-RESISTANCE**

*O. V. Onopchenko, G. V. Kosiakova,
T. M. Goridko, A. G. Berdyshev,
O. F. Meged, N. M. Hula*

Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Science of Ukraine, Kyiv;
e-mail: onop.89.av@mail.ru

The influence of N-stearoylethanolamine (NSE) on the content of lipid peroxidation products, activity of antioxidant enzymes and the nitric oxide level in the liver and blood plasma of rats with insulin-resistance (IR) state was investigated. IR state was induced in rats by prolonged high-fat diet (58% of energy derived from fat) for 6 months combined with one injection of streptozotocin (15 mg/kg of body weight). The existence of IR state was estimated by results of glucosotolerance test and blood plasma insulin content. The level of lipid peroxides products was shown to be higher in the liver of insulin resistant animals as a result of reduced superoxide dismutase and catalase activity, however, glutathione peroxidase activity was increased. The increase of nitric-oxide content in the liver and blood plasma of high-fat

diet rats compared with healthy control animals was also observed. The administration of the NSE suspension per os in a dose of 50 mg/kg during 2 weeks to the rats with induced insulin-resistance state contributed to the increase of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activity. In consequence of antioxidant enzymes activation the intensity of POL process was decreased. The NSE administration caused normalization of nitric oxide level, restoring pro-/antioxidant balance in the liver and blood plasma of rats with IR state.

In conclusion, the NSE administration to the rats with insulin-resistance state restored pro-/antioxidant balance and enhanced the content of nitric oxide, therefore, improving insulin sensitivity.

Key words: N-stearoyl ethanolamine, insulin-resistance state, antioxidant enzymes, nitric oxide.

1. *Di Marzo V.* // Nat. Rev. Drug Discov. – 2008. – 7, N 5. – P. 438–455.
2. *Matias I., Gonthier M-P., Petrosino S. et al.* // Br. J. Pharmacol. – 2007. – 152, N 5. – P. 676–690.
3. *Гула Н. М., Чумак А. А., Бердишев А. Г. та ін.* // Укр. біохім. журн. – 2009. – 81, № 2. – С. 107–116.
4. *Гулая Н. М., Бердишев А. Г., Чумак А. А. та ін.* // Биомед. химия. – 2009. – 6. – С. 743–749.
5. *Горідько Т. М., Косьякова Г. В., Бердишев А. Г. та ін.* // Укр. біохім. журн. – 2012. – 84, № 3. – С. 27–33.
6. *Gulaya N. M., Kuzmenko A. I., Margitich V. M. et al.* // Chem. Phys. Lipids. – 1998. – 97, N 1. – P. 49–54.
7. *Carpentier Y. A., Portois L., Malaisse W. J.* // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – 83, N 6. – P. 1499–504.
8. *Svegliati-Baroni G., Candelaresi C., Saccomanno S. et al.* // Am. J. Pathol. – 2006. – 169, N 3. – P. 846–860.
9. *Zhang F., Ye C., Li G. et al.* // Exp. Anim. – 2003. – 52, N 5. – P. 401–407.
10. *Collier G. R., Chisholm K., Sykes S. et al.* // J. Nutr. – 1985. – 115, N 11. – P. 1471–1476.
11. *Туц Н.* Энциклопедия клинических лабораторных тестов. – М.: Лабинформ, 2000. – 948 с.
12. *Hosker J. P., Matthews D. R., Rudenski A. S. et al.* // Diabetologia. – 1985. – 28, N 7. – P. 401–411.
13. *Владимиров Ю. А., Арчаков А. И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
14. *Мельничук С. Д., Кузьменко А. И., Маргитич В. М. и др.* // Укр. біохім. журн. – 1998. – 70, № 1. – С. 87–94.
15. *Королюк М. Л., Иванова Л. И., Майорова И. Г. и др.* // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
16. *Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я.* // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 9–13.
17. *Переслегина И. А.* // Лаб. дело. – 1989. – № 11. – С. 20–23.
18. *Green L. C., Wagner D. A., Glogowski J. et al.* // Anal. Biochem. – 1982. – 126, N 1. – P. 131–138.
19. *Колбина М. В., Долгих В. Т., Чесноков В. И.* // Бюл. сибир. мед. – 2003. – № 3. – С. 30–36.
20. *Nakamura S., Takamura T., Matsuzawa-Nagata N. et al.* // J. Biol. Chem. – 2009. – 284, N 22. – P. 14809–14818.
21. *Reddy V. P., Zhu X., Perry G. et al.* // J. Alzheimers Dis. – 2009. – 16, N 4. – P. 763–774.
22. *Hunt J. V., Smith C. C., Wolff S. P.* // Diabetes. – 1990. – 39, N 11. – P. 1420–1424.
23. *Kesavulu M. M., Giri R., Kameswara R. B. et al.* // Metabolism – 2000. – 26, N 5. – P. 387–392.
24. *Muchova J., Liptakova A., Orszaghova Z. et al.* // Diabet. Med. – 1999. – 16, N 1. – P. 74–78.
25. *Мамедгасанов Р. М., Рахмани С. А.* // Пробл. эндокринологии. – 1989. – № 1. – С. 19–21.
26. *Bickel P. E.* // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – 282, N 1. – P. E1–E10.
27. *Beltowski J., Wyjciecka G., Gyrny D. et al.* // Pharmacol. – 2000. – 51, N 4 Pt 2. – P. 883–896.
28. *Hamden K., Carreau S., Jamoussi K. et al.* // J. Nutr. Sci. Vitaminol. – 2009. – 55, N 3. – P. 215–222.
29. *Fridovich I.* // Annu. Rev. Biochem. – 1975. – 44, N 2. – P. 147–151.
30. *Blum J., Fridovich I.* // Arch. Biochem. Biophys. – 1985. – 240, N 2. – P. 500–508.
31. *Dominguez L., Sosa-Peinado A., Hansberg W.* // Arch. Biochem. Biophys. – 2010. – 500, N 1. – P. 82–91.
32. *James P., Maiorino T. M., Ursini F., Girotti A. W.* // J. Biol. Chem. – 1990. – 265, N 1. – P. 454–461.
33. *McClung J. P., Roneker C. A., Mu W. et al.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – 101, N 24. – P. 8852–8857.
34. *Горідько Т. М., Гула Н. М., Стогній Н. А. та ін.* // Укр. біохім. журн. – 2007. – 79, № 5. – С. 175–185.

35. *Gulaya N. M., Melnik A. A., Balkov D. I.* // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1993. – **1152**, N 2. – P. 280–288.
36. *Kahn N. N., Acharya K., Bhattacharya S. et al.* // *IUBMB Life.* – 2000. – **49**, N 5. – P. 440–450.
37. *Krause M., Rodrigues-Krause J., O'Hagan C. et al.* // *Metabolism.* – 2012. – **61**, N 11. – P. 1528–1537.
38. *Kashyap S. R., Roman L. J., Lamont J. et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**, N 2. – P. 1100–1105.
39. *Гула Н. М., Косякова Г. В., Бердишев А. Г.* // *Укр. біохім. журн.* – 2007. – **79**, № 5. – С. 153–157.

Отримано 05.03.2013