

УДК: 616.805:[613.244+577.125]

Влияние высококалорийной диеты и кверцетина на фосфолипаза D зависимый сигналинг инсулина в неокортексе молодых крыс **В.С.Харченко**

*Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина, НИИ биологии (Харьков, Украина)
kharchenko_vitalina@meta.ua*

В работе исследовали влияние высококалорийной диеты и флавоноида кверцетина на обмен глицеро- и сфинголипидов и инсулин-зависимую активацию фосфолипазы D (ФЛД) в неокортексе 3-месячных крыс. Установлено, что высококалорийная диета повышает содержание свободных жирных кислот (СЖК), диацилглицерола (ДАГ), триацилглицерола (ТАГ), церамида и отменяет стимулированную инсулином активацию ФЛД в неокортексе крыс. Кверцетин снижает содержание СЖК, ДАГ и ТАГ в условиях высококалорийной диеты и активировывает ФЛД в ответ на действие инсулина. Кверцетин модулирует инсулин-стимулированную активность ФЛД в неокортексе крыс в условиях высококалорийной диеты, снижая содержание липидов, влияющих на сигналинг инсулина.

Ключевые слова: *инсулинорезистентность, неокортекс, высококалорийная диета, насыщенные жирные кислоты, флавоноиды, кверцетин, инсулин, фосфолипаза D, церамид.*

Вплив висококалорійної дієти та кверцетину на фосфоліпаза D залежний сигналінг інсуліну в неокортексі молодих щурів **В.С.Харченко**

В роботі досліджували вплив висококалорійного раціону та флавоноїду кверцетину на обмін гліцеро- і сфінголіпідів та інсулін-залежну активацію фосфоліпази D (ФЛД) в неокортексі 3-місячних щурів. Встановлено, що висококалорійний раціон підвищує вміст вільних жирних кислот, діацилглицеролу (ДАГ), триацилглицеролу (ТАГ), цераміду та скасовує стимульовану інсуліном активацію ФЛД в неокортексі щурів. Кверцетин знижує вміст вільних ЖК, ДАГ і ТАГ за умов висококалорійної дієти та активує ФЛД у відповідь на дію інсуліну. Кверцетин модулює інсулін-стимульовану активність ФЛД в неокортексі щурів за умов висококалорійного раціону, шляхом зниження вмісту ліпідів, які впливають на сигналінг інсуліну.

Ключові слова: *інсулінорезистентність, неокортекс, висококалорійна дієта, насичені жирні кислоти, флавоноїди, кверцетин, інсулін, фосфоліпаза D, церамід.*

Effects of high-fat diet and quercetin on insulin-stimulated phospholipase D activity in the cerebral cortex of young rats **V.S.Kharchenko**

High-fat diet and flavonoid quercetin effects on glycerol-, sphingolipids turnover and insulin-stimulated phospholipase D activity in the cerebral cortex of 3-month-old male Wistar rats have been investigated. It has been determined, that high-fat diet increases free fatty acid, diacylglycerol, triacylglycerol and ceramide content and reduces insulin-stimulated phospholipase D activity in the rat cerebral cortex. Quercetin decreases free fatty acid, diacylglycerol and triacylglycerol and induces phospholipase D activation by insulin at high-fat diet. Quercetin modulates insulin-induced phospholipase D activity in rat cerebral cortex at high-fat diet by decrease of content of lipids affecting insulin signaling.

Key words: *insulin resistance, cerebral cortex, high-fat diet, saturated fatty acids, flavonoids, quercetin, insulin, phospholipase D, ceramide.*

Введение

Известно, что среди множества компонентов пищевого рациона важную роль играют жирные кислоты. Высокое содержание в диете насыщенных жирных кислот (ЖК) коррелирует с развитием ряда патологий, таких как ожирение, сахарный диабет, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера (Solfrizzi et al., 2005; Scarmeas et al., 2006). Исследованиями, проведенными на экспериментальных животных, было установлено, что их содержание на рационе, обогащенном жирами (21–40 %) и/или холестерином (0,15–1 %) приводит к развитию патологических изменений мозга, подобных

нарушениям, возникающим при болезни Альцгеймера (Zhou et al., 2000; Listenberger et al., 2001). В нервной системе инсулин и инсулиноподобные факторы роста модулируют рост нейронов и глиальных клеток, их выживание, дифференцирование, миграцию, экспрессию генов, синтез белка, сборку цитоскелета, формирование синапсов и синаптическую пластичность (D'Ercole et al., 1996). Salvador и соавторами показано, что в синапсосамах неокортекса взрослых крыс инсулин активирует сигнальный путь: фосфолипаза D (ФЛД) / фосфатаза фосфатидной кислоты 2 (Salvador et al., 2002). Ослабление передачи сигнала через рецепторы инсулина негативно влияет на целый спектр функций нейронов и глии, включая метаболизм глюкозы, энергетический метаболизм, а также структуру и функции волокон белого вещества. Клиническими исследованиями показана связь между болезнью Альцгеймера, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом. Показано, что резистентность к инсулину, которая вызвана высококалорийной диетой, приводит к накоплению в мозгу β -амилоида и ухудшению памяти у мышей (Ho et al., 2004). Кроме того, с ухудшением сигналинга инсулина ассоциирована возрастная дегенерация мозга (Gasparini et al., 2002; Hoyer, 2002).

Свободные ЖК, в частности пальмитиновая кислота, являются субстратом синтеза церамида, который связан с развитием инсулинорезистентности. При добавлении в среду культивирования изолированных нейронов и астроглии насыщенных пальмитиновой и стеариновой жирных кислот усиливается амилоидогенез и гиперфосфорилирование белка tau в кортикальных нейронах крыс (Hardy et al., 2000; Shimabukuro et al., 1998). Пальмитиновая кислота значительно усиливает в клетках астроглии синтез de novo церамида – сфинголипида, который индуцирует образование амилоида бета и гиперфосфорилирование белка tau и, таким образом, способствует формированию Альцгеймер-подобных изменений в нейронах (Patil et al., 2008). На разных типах клеток было показано, что церамид является ингибитором Akt/протеинкиназы B (Schmitz-Pfeifer et al., 1999) и ФЛД, которые принимают участие в реализации сигнала инсулина (Venable, Obeid, 1999).

В последнее время много внимания уделяется проблеме поиска мягких физиологических путей коррекции содержания и обмена липидов в тканях и клетках при старении и развитии различных возрастных патологий. Хорошо известно, что благодаря своим свойствам флавоноиды могут принимать участие в функционировании модулируемых свободными радикалами путей передачи сигналов. Таким модулятором сигнальных путей является флавоноид кверцетин. В частности, он может принимать участие в модуляции сигнальных путей, вовлеченных в реализацию действия инсулина, таких как Akt/ПК B и ERK1/2 каскады (Middleton et al., 2000). Кверцетин также является ингибитором провоспалительных путей IKK и NFkB, активация которых происходит в условиях развития инсулинорезистентности (Peet, Li, 1999). Кверцетин является мощным антиоксидантом, способным улучшать оксидативный статус мозга и повышать содержание фосфолипидов в условиях экспериментального оксидативного стресса (Angeloni et al., 2007).

В настоящее время есть очень мало данных, касающихся механизмов структурно-функциональных изменений мозга, индуцированных алиментарными факторами. Учитывая важную роль нарушения обмена липидов в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и потенциальную роль флавоноидов в модулировании обмена липидов, целью работы было изучение влияния модулирующего действия кверцетина, как биологически активного компонента пищевого рациона, на обмен и содержание глицеро- и сфинголипидов в коре больших полушарий мозга и ответ ткани неокортекса на действие инсулина в условиях диеты с высоким содержанием насыщенных ЖК.

Объекты и методы исследования

Исследования проводились на 15 крысах-самцах линии Вистар. Подопытные животные 2-месячного возраста были разделены на 3 группы, по 5 животных в каждой группе, и на протяжении 5 недель содержались на рационе различной калорийности. Крыс контрольной группы содержали на стандартном рационе вивария (общая калорийность составляет 146,5 ккал; 18,1 ккал составляют белки, 118,4 ккал – углеводы; 10,4 ккал – жиры). В другой группе калорийность рациона была увеличена на 21% за счет добавления к стандартной диете говяжьего жира (в качестве источника насыщенных жиров). Третья группа животных дополнительно к высококалорийному рациону на протяжении 5 недель внутривентрикулярно 1 раз в сутки получала кверцетин в дозе 50 мг/кг массы.

Животных наркотизировали диэтиловым эфиром, декапитировали и быстро выделяли кору больших полушарий мозга. Ткань коры головного мозга инкубировали на протяжении 90 минут в присутствии [^{14}C]H₃COONa (10 мкКи/мл) – предшественника синтеза липидов. После включения метки суспензию ткани отмывали буфером Кребс-Хенселейта с 0,1% альбумином и разводили перед

началом эксперимента в том же буфере. Для определения активности ФЛД в неокортексе использовали метод, основанный на образовании фосфатидилэтанола (ФЭТ), фосфолипида, который образуется исключительно ФЛД через трансфосфатидилирование в присутствии этанола (Salvador et al., 2002). Перед внесением гормона в среду инкубации ткань прединкубировали 10 минут с 300 мМ этанолом, затем в среду инкубации вносили инсулин (10 нМ) или 0,9% NaCl (в качестве контроля к инсулину) и через 1, 5 или 30 минут останавливали реакцию.

Экстракцию липидов проводили по методу Bligh, Dyer (1959). Разделение отдельных липидов проводили методом хроматографии в тонком слое силикагелевых пластинок Sorbfil (АО «Сорбполимер», Россия) в системах растворителей гексан : диэтиловый эфир : ледяная уксусная кислота (73:25:2, по объему) для ДАГ, свободных ЖК и ТАГ; этилацетат : изооктан : уксусная кислота : вода (130:20:30:100, по объему) для ФХ (фосфатидилхолина) и ФЭТ; для сфинголипидов метилацетат : *n*-пропиловый спирт : хлороформ : метанол : 0,25% KCl (25:25:25:10:9, по объему) (Кейтс, 1975). Перед разделением сфинголипидов проводили щелочной метанолиз липидных экстрактов (Кейтс, 1975). Пятна липидов проявляли в парах йода и идентифицировали, сравнивая со стандартами. Радиоактивность образцов определяли с помощью счетчика радиоактивности БЕТА-1 («Медприбор», Киев). Содержание общего белка определяли методом Lowry и соавторов (Lowry et al., 1951). Для сравнения данных использовали многофакторный дисперсионный анализ и *t*-критерий Стьюдента. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования было установлено, что при содержании молодых крыс на высококалорийной диете в неокортексе этих животных повышалось содержание меченых [¹⁴C]-СЖК на 49%, [¹⁴C]-ДАГ на 30%, [¹⁴C]-ТАГ на 47% и [¹⁴C]-церамида на 30% (табл.). Содержание [¹⁴C]-сфингомиелина (СФМ) статистически значимо не изменялось.

Таблица.

Влияние диеты с высоким содержанием насыщенных жирных кислот и кверцетина на содержание [¹⁴C]-липидов в ткани коры головного мозга 3-месячных крыс, (имп./мин)/мг белка

[¹⁴ C]-липиды	Стандартный рацион	Говяжий жир	Говяжий жир+Кверцетин
ДАГ	90±7	117,5±9 *	108±7
СЖК	155±11	231±15 *	136±9 **
ТАГ	93±6	137±8 *	72±4 **
СФМ	154,5±12	152,5±9	137,5±10
Цер	183±14	238±13 *	240±11 *

Примечания: * – достоверно по сравнению со стандартным рационом, $p < 0,05$;

** – достоверно по сравнению с группой «говяжий жир», $p < 0,05$.

В коре больших полушарий головного мозга 3-месячных крыс, которым на фоне высококалорийной диеты внутрижелудочно вводили кверцетин, было отмечено снижение содержания [¹⁴C]-СЖК и [¹⁴C]-ТАГ (табл.) до уровня контроля. Уровень [¹⁴C]-ДАГ и [¹⁴C]-церамида не изменялся по сравнению с контрольными животными.

Обнаружено, что в неокортексе крыс, которые содержались на стандартном рационе, под действием инсулина содержание [¹⁴C]-ФЭТ (специфического продукта реакции трансфосфатидилирования, катализируемой ФЛД) повышалось на 1-ой минуте на 21% и на 5-ой минуте инкубации с гормоном на 29%. А содержание [¹⁴C]-ФХ при инкубации с инсулином снижалось на 1-ой минуте на 28% и на 5-ой минуте на 26% (рис. 1).

В неокортексе животных, содержащихся на высококалорийной диете, инсулин не вызывал статистически значимых изменений в содержании [¹⁴C]-ФЭТ в изученные промежутки времени. Инсулин снижал в неокортексе уровень [¹⁴C]-ФХ на 5-ой минуте инкубации (рис. 2) на 24%.

В коре больших полушарий крыс, получавших кверцетин на фоне высококалорийной диеты, инсулин повышал содержание [¹⁴C]-ФЭТ на 85% и снижал содержание [¹⁴C]-ФХ на 20% на 30-ой минуте инкубации с гормоном (рис. 3).

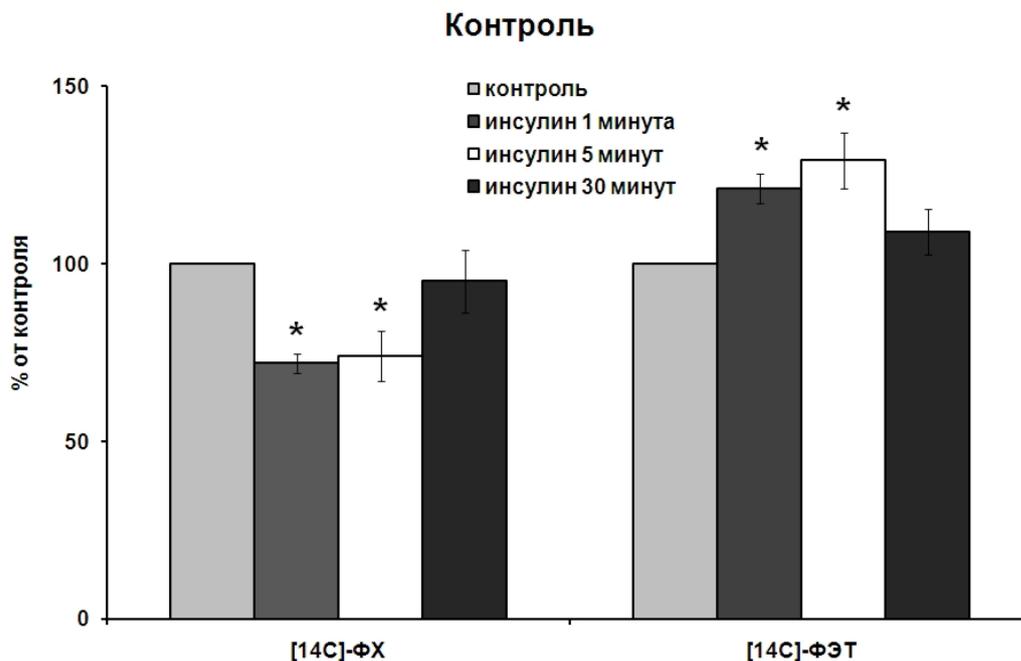


Рис. 1. Влияние инсулина на образование $[^{14}\text{C}]$ -ФХ и $[^{14}\text{C}]$ -ФЭТ в неокортексе молодых крыс

Примечание: * – статистически значимо относительно контроля к инсулину (0,9% NaCl), $p \leq 0,05$.

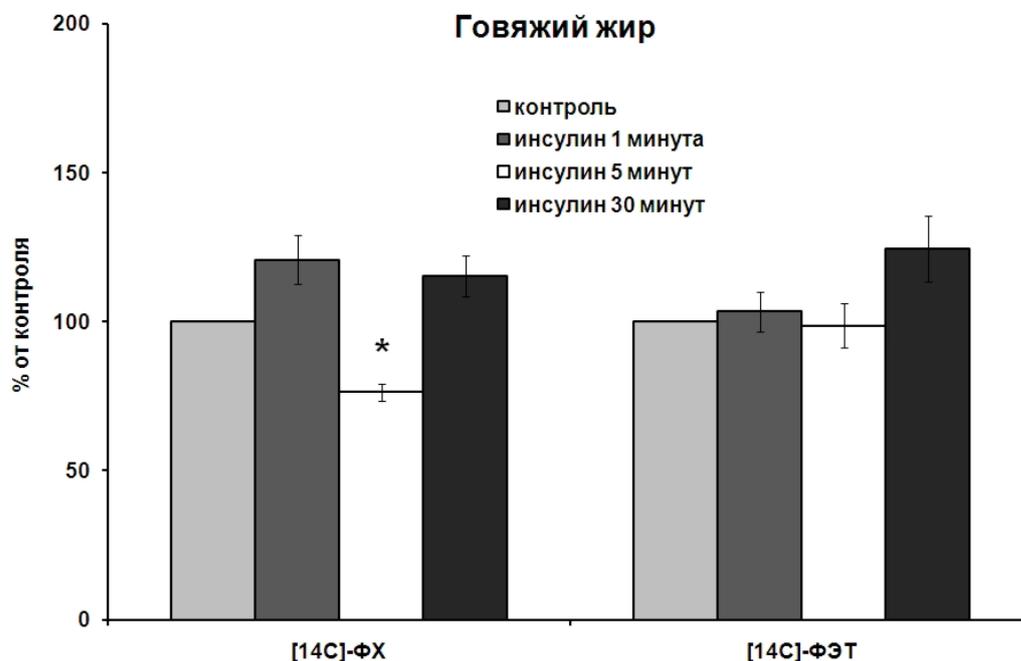


Рис. 2. Влияние высококалорийной диеты на стимулированную инсулином активацию фосфолипазы Д в неокортексе молодых крыс

Примечание: * – статистически значимо относительно контроля к инсулину (0,9% NaCl), $p \leq 0,05$.

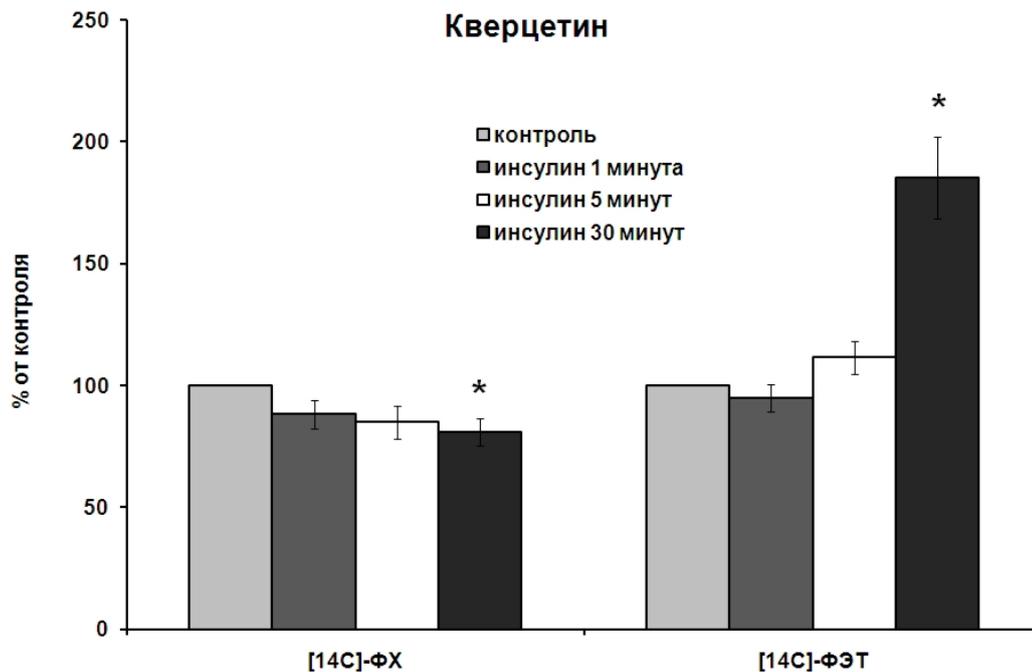


Рис. 3. Влияние высококалорийной диеты и кверцетина на стимулированную инсулином активацию фосфолипазы Д в неокортексе молодых крыс

Примечание: * – статистически значимо относительно контроля к инсулину (0,9% NaCl), $p \leq 0,05$.

Обсуждение

Пальмитиновая кислота является основной насыщенной кислотой говяжьего жира (Doyle, 2004) и предшественником синтеза как глицеролипидов, так и сфинголипидов de novo. Жирные кислоты активируются в результате взаимодействия с коферментом-А и последующим образованием ацил-СоА. Два ацил-СоА взаимодействуют с глицерол-3-фосфатом, в результате образуется фосфатидная кислота, которая является предшественником ДАГ, ТАГ и фосфолипидов. Синтез сфинголипидов осуществляется из активированной пальмитиновой кислоты, пальмитоил-СоА и серина с последующим образованием 3-кетосфинганина, сфинганина, сфингозина и церамида. Метаболически пути синтеза сфинголипидов, глицерофосфолипидов и ТАГ связаны между собой через сфингомиелинсинтазу, которая из церамида и ФХ образует СФМ и ДАГ. Повышение уровня СЖК в организме в условиях высококалорийного рациона сопровождается активацией синтеза ТАГ, ДАГ, церамида и их накоплением в различных тканях (Listenberger et al., 2003; den Boer et al., 2004; Moreno, 2005). Так, на крысах линии Гото-Какизаки, обладающих генетической предрасположенностью к развитию диабета, показано, что в мозгу этих животных содержание нейтральных липидов в 7–8 раз выше, чем у нормальных крыс (Malaisse et al., 2006). Известно, что ДАГ и церамид являются биологически активными липидами, и с их высоким содержанием связывают развитие инсулинорезистентности (Galgani et al., 2008). Работами de la Monte (Longato et al., 2012) показано, что в условиях высококалорийной диеты у крыс происходит развитие инсулинорезистентности печени и периферической инсулинорезистентности. Развитие резистентности сопровождается усилением экспрессии генов синтеза церамидов в печени, повышением сфингомиелиназной активности, перекисным окислением липидов, а также увеличением содержания церамидов в сыворотке крови. Кроме того, эти же исследователи предполагают, что церамиды, синтезированные в печени, могут вызывать инсулинорезистентность мозга и развитие нейродегенеративных изменений при диабете 2 типа (Lyn-Cook et al., 2009). В нашем исследовании установлено усиление синтеза СЖК и их производных – ДАГ, ТАГ и церамида (табл.) в неокортексе крыс под действием высококалорийной диеты, что может быть связано с избыточным поступлением насыщенных ЖК в организм.

Флавоноид кверцетин широко распространен в овощах и фруктах и считается веществом, обладающим нейропротекторным действием. Показано, что он может проникать через гемато-энцефалический барьер и защищать нервные клетки от оксидативного повреждения (Ishisaka et al., 2011). Флавоноиды могут модулировать обмен и содержание нейтральных липидов в условиях их экспериментального нарушения (Sudheesh et al., 1997; Zern et al., 2003). Так, флавоноид нарингенин способен снижать содержание общих нейтральных и полярных липидов в печени крыс, которые содержались на диете с добавлением кокосового масла (Wood, 2004). Кроме того, показано, что кверцетин ингибирует активность ацетил-СоА карбоксилазы, диацилглицерол трансферазы в клетках печени крыс (Gnoni et al., 2009). Известно, что кверцетин способен защищать нервные клетки от окислительного повреждения путем снижения перекисного окисления (Gitika et al., 2006). Кроме того, кверцетин защищает клетки путем модулирования сигнальных путей ERK1/2 и ФИЗК/Akt, которые считаются путями выживания клеток (Spencer et al., 2003; Lupu, Menendez, 2006).

Установлено, что в группе 3-месячных животных, которые в дополнение к высококалорийной диете получали кверцетин, в коре больших полушарий мозга снизилось содержание СЖК и ТАГ до уровня контрольных животных, содержание ДАГ практически не изменилось по сравнению с крысами, содержавшимися только на высококалорийной диете, и контрольными животными (табл.). Учитывая тот факт, что кверцетин способен подавлять активность ключевых ферментов синтеза de novo ЖК, ДАГ и ТАГ (Gnoni et al., 2009), можно предположить, что в условиях диеты с высоким содержанием насыщенных ЖК флавоноид предотвращает накопление липидов, модулируя их обмен.

Известно, что инсулин вызывает быстрые изменения метаболизма липидов, в результате чего образуются биологически активные липиды, которые служат внутриклеточными сигнальными факторами и регулируют транспорт глюкозы и синтез гликогена (Farese, 2001; Salvador et al., 2002). Исследованиями Salvador (Salvador et al., 2002) показана активация инсулином ФЛД в синапсоммах коры головного мозга взрослых крыс. В нашей работе установлено, что в неокортексе молодых крыс инсулин активирует ФХ-специфичную ФЛД на 1-ой и 5-ой минутах инкубации с гормоном (рис. 1).

Многочисленными исследованиями последних лет показано, что нарушение передачи сигнала инсулина и последующее развитие инсулинорезистентности происходит в условиях нарушения обмена липидов и связано с накоплением токсических продуктов обмена липидов, таких как СЖК, церамид и ДАГ (Chavez et al., 2003; Simopoulos, 1999). Показано, что длинноцепочечные насыщенные СЖК индуцируют синтез de novo и накопление церамида и ДАГ, что наблюдается в различных тканях крыс, больных диабетом (Turinsky et al., 1990). Эти биологически активные липиды могут ингибировать целый ряд молекул, участвующих в передаче сигнала инсулина в клетках, в том числе и ФЛД, которая способствует транспорту и метаболизму глюкозы под действием инсулина (Venable, Obeid, 1999; Farese, 2001). В связи с вышесказанным, следующим этапом исследования было изучение влияния высококалорийной диеты на инсулин-зависимую активацию ФЛД в ткани неокортекса 3-месячных крыс.

Установлено, что у животных, содержавшихся на высококалорийной диете, повышение содержания церамида, ДАГ, СЖК и ТАГ коррелирует с изменением ответа ткани коры мозга на действие инсулина (табл., рис. 2). Не происходит статистически значимых изменений в активации ФЛД в ответ на действие гормона ни в один из изученных промежутков времени (рис. 2). Однако происходит снижение содержания ФХ на 5-ой минуте инкубации ткани неокортекса с инсулином (рис. 2). Кроме ФХ-специфичной ФЛД, ФХ может расщепляться ФХ-специфичной фосфолипазой С, фосфолипазой А₂ с образованием ДАГ, лизоФХ и арахидоновой кислоты, кроме того, ФХ является субстратом для сфингомиелинсинтазы, которая переносит фосфорилхолиновую группу на церамид и образует СФМ. Известно, что фосфолипаза А₂ активируется в условиях оксидативного стресса, однако показано, что в мозгу крыс при индукции оксидативного стресса происходит активация не фосфолипазы А₂, а ФХ-специфичной ФЛС (Mateos et al., 2008). Поскольку длительное содержание животных на высококалорийной диете также может провоцировать развитие оксидативного стресса в мозгу (Ribeiro et al., 2009), можно предположить, что снижение содержания ФХ в условиях диеты с высоким содержанием насыщенных ЖК в ответ на действие инсулина связано с активацией ФХ-специфичной ФЛС.

Исследованиями Kim и соавт. (Kim et al., 2004) показано на культуре клеток астроглиомы, что ФЛД активируется редокс-активными соединениями, такими как флавоноид эпигаллокатехин-галлат.

Кверцетин представляет собой мощный антиоксидант, стабилизатор мембран (Middleton et al., 2000), кроме того, он может модулировать обмен глицеролипидов, тем самым изменяя состояние сигнального аппарата клетки. Так, в нашем исследовании изменение содержания СЖК, ДАГ и ТАГ под действием кверцетина в неокортексе крыс, содержащихся на высококалорийной диете, коррелирует с повышением содержания ФЭТ и снижением содержания ФХ в ткани неокортекса в ответ на действие инсулина (табл., рис. 3). Также кверцетин может изменять активность некоторых молекул, участвующих в передаче гормонального сигнала, в частности, флавоноид модулирует активность фосфатидилинозитол-3-киназы, фермента, который является необходимым компонентом инсулинового сигнального пути и активатором ФЛД (Spencer et al., 2003, Farese, 2001). В группе 3-месячных животных, кроме говяжьего жира получавших внутривнутрижелудочно кверцетин, происходит изменение динамики активации инсулином ФЛД. Значительное снижение содержания ФХ и повышение уровня ФЭТ в ткани коры больших полушарий мозга отмечено только на 30-ой минуте инкубации (рис. 3). Более того, уровень снижения содержания ФХ под действием инсулина не пропорционален увеличению содержания ФЭТ (рис. 3). Можно предположить, что подобное повышение содержания ФЭТ может быть связано с активацией под действием инсулина не только ФХ-специфичной ФЛД, но и ФЛД другой субстратной специфичности, поскольку известно, что субстратами, кроме ФХ, могут выступать фосфатидилэтаноламин и фосфатидилинозитол (Singh et al., 2005).

Установлено, что в неокортексе молодых крыс под действием инсулина происходит активация ФЛД. В условиях высококалорийной диеты в неокортексе активируется синтез глицеро- и сфинголипидов, что коррелирует с изменением ответа ткани неокортекса на гормональное воздействие, отменой инсулин-зависимой активации ФЛД. Это может быть связано с изменением под действием алиментарных ЖК уровня липидов, задействованных в сигналинге инсулина. Введение кверцетина в дополнение к высококалорийной диете подавляет образование и накопление СЖК, ДАГ и ТАГ в ткани неокортекса крыс и модулирует ответ ткани коры больших полушарий на действие инсулина: при действии гормона происходит активация ФЛД на позднем этапе ответа. Таким образом, кверцетин является модулятором содержания липидов, участвующих в передаче сигнала инсулина в неокортексе крыс, а также модулятором ответа ткани на действие инсулина в условиях нагрузки молодых животных насыщенными ЖК.

Список литературы

- Кейтс М. Техника липидологии. – М.: Мир, 1975. – 322с. /Keys M. Tekhnika lipidologii. – M.: Mir, 1975. – 322s./
- Angeloni C., Spencer J.P., Leoncini E. et al. Role of quercetin and its in vivo metabolites in protecting H9c2 cells against oxidative stress // *Biochimie.* – 2007. – Vol.89, №1. – P. 73–82.
- Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Can. J. Biochem. Physiol.* – 1959. – Vol.37, №8. – С. 911–917.
- Chavez J.A., Knotts T.A., Wang L.-P. et al. A role for ceramide but not diacylglycerol in the antagonism of insulin signal transduction by saturated fatty acids // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol.278, №12. – P.10297–10303.
- den Boer M., Voshol P.J., Kuipers F. et al. Hepatic steatosis: a mediator of the metabolic syndrome. Lessons from animal models // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol.24. – P. 644–649.
- D'Ercole A.J., Ye P., Calikoglu A.S., Gutierrez-Ospina G. The role of the insulin-like growth factors in the central nervous system // *Mol. Neurobiol.* – 1996. – Vol.13. – P. 227–255.
- Doyle E. Saturated fat and beef fat as related to human health. – UW–Madison, 2004. – 39p.
- Farese R.V. Insulin-sensitive phospholipid signaling systems and glucose transport. Update II // *Exp. Biol. Med.* – 2001. – Vol.226, №4. – P. 283–295.
- Galvani J.E., Uauy R.D., Aguirre C.A., Díaz E.O. Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity // *British J. Nutr.* – 2008. – Vol.100. – P. 471–479.
- Gasparini L., Netzer W.J., Greengard P., Xu H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2002. – Vol.23. – P. 288–293.
- Gitika B., Sai Ram M., Sharma S.K. et al. Quercetin protects C6 glial cells from oxidative stress induced by tertiary-butylhydroperoxide // *Free Radic. Res.* – 2006. – Vol.40. – P. 95–102.

- Gnoni G.V., Paglialonga G., Siculella L. Quercetin inhibits fatty acid and triacylglycerol synthesis in rat-liver cells // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol.39, №9. – P. 761–768.
- Hardy S., Langelier Y., Prentki M. Oleate activates phosphatidylinositol 3-kinase and promotes proliferation and reduces apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cells, whereas palmitate has opposite effects // *Cancer Res.* – 2000. – Vol.60. – P. 6353–6358.
- Ho L., Qin W., Pompl P. et al. Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease // *FASEB J.* – 2004. – Vol.18. – P. 902–904.
- Hoyer S. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD) // *J. Neural. Transm.* – 2002. – Vol.109. – P. 991–1002.
- Ishisaka A., Ichikawa S., Sakakibara H. et al. Accumulation of orally administered quercetin in brain tissue and its antioxidative effects in rats // *Free Radic. Biol. Med.* – 2011. – Vol.51, №7. – P.1329–1336.
- Kim S.Y., Ahn B.H., Kim J. Phospholipase C, protein kinase C, Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, and redox state are involved in epigallocatechin gallate-induced phospholipase D activation in human astrogloma cells // *Eur. J. Biochem.* – 2004. – Vol.271. – P. 3470–3480.
- Listenberger L.L., Han X., Lewis S.E. et al. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity // *PNAS.* – 2003. – Vol.100, №6. – P. 3077–3082.
- Listenberger L.L., Ory D.S., Schaffer J.E. Palmitate-induced apoptosis can occur through a ceramide-independent pathway // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol.276. – P. 14890–14895.
- Longato L., Tong M., Wands J.R., de la Monte S.M. High fat diet induced hepatic steatosis and insulin resistance: role of dysregulated ceramide metabolism // *Hepatol. Res.* – 2012. – Vol.42 (4). – P. 412–427.
- Lowry O.N., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randal R.J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol.193. – P. 365–375.
- Lupu R., Menendez J.A. Pharmacological inhibitors of fatty acid synthase (FASN)-catalyzed endogenous fatty acid biogenesis: a new family of anti-cancer agents? // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2006. – Vol.7, №6. – P. 483–493.
- Lyn-Cook L.E. Jr., Lawton M., Tong M. et al. Hepatic ceramide may mediate brain insulin resistance and neurodegeneration in type 2 diabetes and non-alcoholic steatohepatitis // *J. Alzheimers Dis.* – 2009. – Vol.16 (4). – P. 715–729.
- Malaisse W.J., Zhang Y., Louchami K. et al. Brain phospholipid and triglyceride fatty acid content and pattern in Type 1 and Type 2 diabetic rats // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol.409, №1. – P. 75–79.
- Mateos M.V., Uranga R.M., Salvador G.A., Giusto N.M. Activation of phosphatidylcholine signalling during oxidative stress in synaptic endings // *Neurochem. Int.* – 2008. – Vol.53, №6–8. – P. 199–206.
- Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer // *Pharmacol. Rev.* – 2000. – Vol.52, №4. – P. 673–751.
- Moreno S.D. Pathogenesis of primary nonalcoholic fatty liver disease // *Med. Clin. (Barc.)*. – 2005. – Vol.124, №17. – P. 668–677.
- Patil S., Balu D., Melrose J., Chan C. Brain region-specificity of palmitic acid-induced abnormalities associated with Alzheimer's disease // *BMC Res. Notes.* – 2008. – Vol.4. – P. 1–20.
- Peet G.W., Li J. IκB kinases α and β show a random sequential kinetic mechanism and are inhibited by staurosporine and quercetin // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol.274, №46. – P. 32655–32661.
- Ribeiro M.C., Barbosa N.B., de Almeida T.M. et al. High-fat diet and hydrochlorothiazide increase oxidative stress in brain of rats // *Cell Biochem. Funct.* – 2009. – Vol.27, №7. – P. 473–478.
- Salvador G.A., Pasquare S.J., Ilincheta de Boschero M.G., Giusto N.M. Differential modulation of phospholipase D and phosphatidate phosphohydrolase during aging in rat cerebral cortex synaptosomes // *Exp. Gerontol.* – 2002. – Vol.37, №4. – P. 543–552.
- Scarmeas N., Stern Y., Tang M.X. et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease // *Ann. Neurol.* – 2006. – Vol.59, №6. – P. 912–921.
- Schmitz-Pfeifer C., Craig D.L., Biden T.J. Ceramide generation is sufficient to account for the inhibition of the insulin-stimulated PKB pathway in C2C12 skeletal muscle cells pretreated with palmitate // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol.274. – P. 24202–24210.
- Shimabukuro M., Wang M., Zhou Y.T. et al. Protection against lipoapoptosis of β-cells through leptin-dependent maintenance of Bcl-2 expression // *PNAS USA.* – 1998. – Vol.95. – P. 9558–9561.

-
- Simopoulos A.P. Essential fatty acids in health and chronic disease // *Am. J. Nutr.* – 1999. – Vol.70 (suppl). – P. 560S–569S.
- Singh A.T., Frohman M.A., Stern P.H. Parathyroid hormone stimulates phosphatidylethanolamine hydrolysis by phospholipase D in osteoblastic cells // *Lipids.* – 2005. – Vol.40, №11. – P. 1135–1140.
- Solfrizzi V., D’Intronto A., Colacicco A.M. et al. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia // *Exp. Geront.* – 2005. – Vol.40. – P. 257–270.
- Spencer J.P.E., Rice-Evans C., Williams R.J. Modulation of pro-survival Akt/protein kinase B and ERK $\frac{1}{2}$ signaling cascades by quercetin and its in vivo metabolites underlie their action on neuronal viability // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol.278, №37. – P. 34783–34793.
- Sudheesh S., Presannakumar G., Vijayakumar S., Vijayalakshmi N.R. Hypolipidemic effect of flavonoids from *Solanum melongena* // *Plant Foods Hum. Nutr.* – 1997. – Vol.51, №4. – P. 321–330.
- Turinsky J., O’Sullivan D.M., Bayly B.P. 1,2-Diacylglycerol and ceramide levels in insulin-resistant tissues of the rat in vivo // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol.265, №28. – P. 16880–16885.
- Venable M.E., Obeid L.M. Phospholipase D in cellular senescence // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1999. – Vol.1439. – P. 291–298.
- Wood N. Hepatolipidemic effects of naringenin in high cornstarch-versus high coconut oil-fed rats // *J. Med. Food.* – 2004. – Vol.7, №3. – P. 315–319.
- Zern T.L., West K.L., Fernandez M.L. Grape polyphenols decrease plasma triglycerides and cholesterol accumulation in the aorta of ovariectomized guinea pigs // *J. Nutr.* – 2003. – Vol.133, №7. – P. 2268–2272.
- Zhou Y.T., Grayburn P., Karim A. et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: Implications for human obesity // *PNAS USA.* – 2000. – Vol.97. – P. 1784–1789.

Представлено: Л.А.Бондаренко / Presented by: L.A.Bondarenko

Рецензент: В.В.Мартиненко / Reviewer: V.V.Martynenko

Подано до редакції / Received: 26.03.2012