

УДК: 577.175.44+577.125

Роль сфинго- и глицеролипидов в изменении ответа клеток на действие тироксина в условиях ускоренного старения

Н.А.Бабенко, Лоай Халед Мохаммад Хассунех

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

В работе изучали влияние пальмитиновой кислоты и витамина Е на индукцию L-тироксина (L-T₄) обмена липидов в изолированных гепатоцитах 3-месячных крыс-самцов линии Вистар. Установлено, что L-T₄ оказывает существенное влияние на содержание липидов в интактных клетках печени. В то же время, предварительная инкубация гепатоцитов с пальмитиновой кислотой сопровождалась изменениями, характерными для старой клетки: увеличением базального уровня и синтеза церамидов, сфингомиелина, диацилглицерина, снижением синтеза фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина, и чувствительности клеток к действию гормона. Внесение в среду культивирования гепатоцитов, прединкубированных с пальмитиновой кислотой, витамина Е приводило к нормализации обмена глицерофосфолипидов и сфинголипидов, и ответа клеток на действие гормона.

Ключевые слова: *пальмитиновая кислота, L-тироксин, витамин Е, гепатоциты, церамид, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, сфингомиелин, диацилглицерин, старение.*

Введение

Установлено, что L-T₄ вызывает быстрое и кратковременное падение уровня [¹⁴C]ФХ и [¹⁴C]ФЭА в меченых [¹⁴C]линолевой кислотой гепатоцитах 3-месячных крыс, которое сопровождается накоплением [¹⁴C]диацилглицерина (ДАГ), активацией протеинкиназ С (ПКС) и ПКС-зависимых процессов в печени (Kavok et al., 2001; Kavok, Бабенко, 2001). В то же время гепатоциты, выделенные из печени старых 24-месячных крыс, были резистентными к действию гормона (Kavok, Бабенко, 2001; Хассунех, 2006).

Известно, что важную роль в развитии резистентности клеток к действию гормонов играют сфинголипиды и ДАГ, базальный уровень которых может изменяться при развитии ряда патологических процессов и в старости. Нарушение обмена липидов, приводящее к накоплению свободных жирных кислот, сопровождается увеличением базального уровня ДАГ и церамидов, что, в свою очередь, является важной причиной развития состояния резистентности клеток-мишеней к действию инсулина (Chavez et al., 2005). Так, церамид, активируя протеинфосфатазу А2, способствует дефосфорилированию Akt/PKB, в то время как ДАГ индуцирует фосфорилирование остатков серина в инсулиновом рецепторе-1 (IRS-1) и, таким образом, выступает в роли антагонистов инсулина в клетках-мишенях. Базальный уровень ДАГ и церамида увеличивается в клетках печени в старости и при экспериментальном гипотиреозе (Krasilnikova et al., 2002; Babenko, Shakhova, 2006; Хассунех и др., 2006). Установлено, что хроническое повышение в клетках содержания ДАГ, с помощью их культивирования в присутствии проникающих в клетку аналогов липида, приводит к снижению каталитической активности фосфолипазы С, фосфатидилинозит- и фосфатидилинозит 4-фосфат-киназы, и, таким образом, может блокировать проведение регуляторного сигнала и формирование физиологического ответа клетки (Haeflner et al., 1993). В то же время, снижение базального уровня ДАГ и церамидов в клетках печени старых крыс при помощи α -токоферола коррелирует с увеличением чувствительности гепатоцитов к кратковременному действию L-T₄ (Хассунех, 2006). Для выяснения механизма возрастных нарушений ответа клетки на гормональное воздействие в настоящей работе изучали действие L-T₄ на изолированные гепатоциты с экспериментально модифицированным уровнем содержания и обмена сфинголипидов и ДАГ.

Методика

В работе использовали Нерес, трипановый синий ("Serva", Германия), L-тироксин ("Reanal", Венгрия), пальмитиновую кислоту ("Sigma", США), [¹⁴C]пальмитиновую кислоту (2,07 ГВк/ммоль, Amersham, GE Healthcare UK). Остальные реактивы – отечественного производства, квалификации х.ч.

В экспериментах использовали 3-месячных самцов крыс линии Вистар. Перед вскрытием брюшной полости животных наркотизировали диэтиловым эфиром. Гепатоциты выделяли по методу, описанному ранее (Kavok, Бабенко, 2001). Нативность клеток оценивали с помощью трипанового синего. Количество жизнеспособных клеток составляло 90–95 % от общего их числа.

Свежевыделенные гепатоциты ресуспендировали в среде, содержащей 118 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1 мМ KH_2PO_4 , 1 мМ MgSO_4 , 2 мМ CaCl_2 , 0,2% NaHCO_3 , 0,1% БСА, 61 мг/л пенициллин, 100 мг/л стрептомицин (среда А), рН 7,5, и инкубировали при 37°C в течение 6 и 24 час. в присутствии пальмитиновой кислоты (0,75 мМ/л) или ее растворителя (среда А/этиловый спирт/БСА) (Chavez et al., 2005). Концентрация клеток в данном случае составляла 2×10^7 клеток в 1 мл. По окончании инкубации гепатоциты дважды отмывали избытком этого же буфера, охлажденным до 4°C. Меченые [^{14}C]пальмитиновой кислотой клетки прединкубировали в присутствии витамина Е или кукурузного масла в течение 90 мин при 37°C. В отдельных случаях эти клетки подвергали дальнейшей инкубации в присутствии 10 нМ L- T_4 (опыт) или 100 нМ NaOH (контроль) в течение 0,5 мин при 37°C. Реакцию останавливали добавлением охлажденной до 4°C смеси хлороформа с метанолом (1:2, об/об). Экстракцию липидов осуществляли по методу (Bligh, Dyer, 1959). Разделение липидов на фракции проводили методом тонкослойной хроматографии на силикагеле в системах растворителей: гексан:диэтиловый эфир:АсОН (73:25:2, об/об) для диацилглицеринов; диэтиловый эфир (1 система) и CHCl_3 : CH_3OH : H_2O (40:10:1, об/об) (2 система) – для церамида и фосфолипидов (Babenko, 2005). Липиды проявляли в парах йода и идентифицировали путем сравнения со стандартами. Для количественного определения содержания церамидов в тканях пятна липидов переносили в пробирки и элюировали смесью хлороформа с метанолом (1:1, об/об) с последующим элюированием метанолом (Sathishkumar et al., 2005). Объединенные элюаты выпаривали в вакууме и подвергали гидролизу в 0,5 М HCl в метаноле при 65°C в течение 15 час. Массу церамидов определяли по высвобождению длинноцепочечных оснований в ходе гидролиза липидов по методу (Lauter, Trams, 1962). Радиоактивность проб, содержащих меченые [^{14}C]липиды, определяли с помощью счетчика радиоактивности БЕТА.

Результаты и обсуждение

Установлено, что внутривенное капельное введение пальмитиновой кислоты животным или в среду культивирования клеток (Solinas et al., 2006; Chavez et al., 2005) сопровождается повышением массы церамида и ДАГ в клетках печени и скелетных мышц и снижает их чувствительность к действию физиологических стимулов. В настоящей работе использовали пальмитиновую кислоту для моделирования состояния обмена сфинго- и глицероллипидов, характерного для гепатоцитов старых животных. Установлено, что длительное культивирование гепатоцитов 3-месячных крыс в присутствии пальмитиновой кислоты приводит к, зависимо от времени, увеличению базального уровня и синтеза церамида и сфингомиелина (СФМ) (рис. 1, 2).

По данным Меррилл и соавт. (Merrill et al., 1995), пальмитиновая кислота усиливает синтез общих сфинголипидов, СФМ и церамида в изолированных гепатоцитах крыс. Синтез сфинголипидов *de novo* происходит в результате координированного действия серинпальмитоилтрансферазы и церамидсинтазы. Этот процесс начинается с реакции конденсации серина и пальмитоил- CoA и образования 3-кетосфингозина, который редуцируется до сфингоидного основания сфинганина (дигидросфингозина) и ацилируется при участии церамидсинтазы до дигидроцерамида. При введении транс-двойной связи с помощью десатуразы происходит превращение ацилированного сфинганина в ацилированный сфингозин (церамид). Церамид в дальнейшем может использоваться в синтезе более сложных сфинголипидов: СФМ и гликофинголипидов.

В наших условиях эксперимента наряду с увеличением уровня церамида и СФМ в гепатоцитах половозрелых крыс наблюдается повышение содержания вновь синтезированного ДАГ (рис. 3) и снижение – фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭА) (рис. 2).

Как показали наши предыдущие исследования, подобные изменения метаболизма и содержания сфинго- и глицероллипидов характерны для клеток печени старых 24-месячных крыс (Babenko, Shakhova, 2006; Хассунех и др., 2006). Снижение под действием пальмитиновой кислоты уровня меченых [^{14}C] фосфолипидов: ФХ и ФЭА может носить вторичный по отношению к церамидам характер. Так, известно, что церамид ингибирует активность ключевых ферментов синтеза ФХ и ФЭА и, таким образом, снижает массу этих липидов в клетках (Bladergroen et al., 1999). В то же время, подавление синтеза ФХ и ФЭА и использования ДАГ в этих процессах – важная причина накопления ДАГ в клетках печени старых 24-месячных животных (Krasilnikova et al., 2002). Однако, в настоящих условиях эксперимента основная причина повышения содержания ДАГ в гепатоцитах – увеличение в клетках массы его предшественника – пальмитиновой кислоты и усиление синтеза липида.

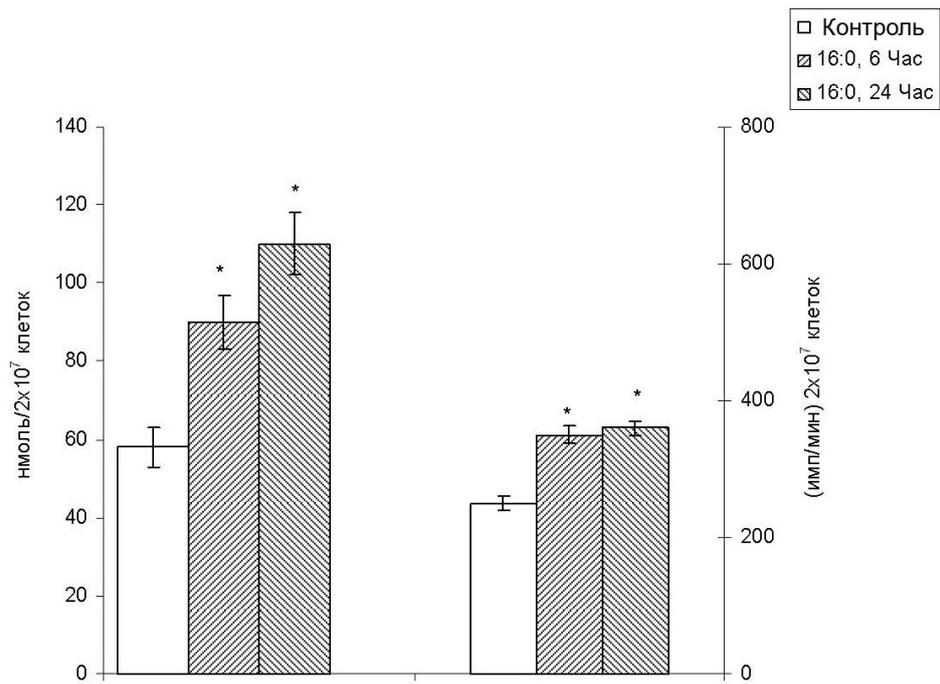


Рис. 1. Влияние пальмитиновой кислоты на содержание и синтез церамида в гепатоцитах
* $P < 0,05$.

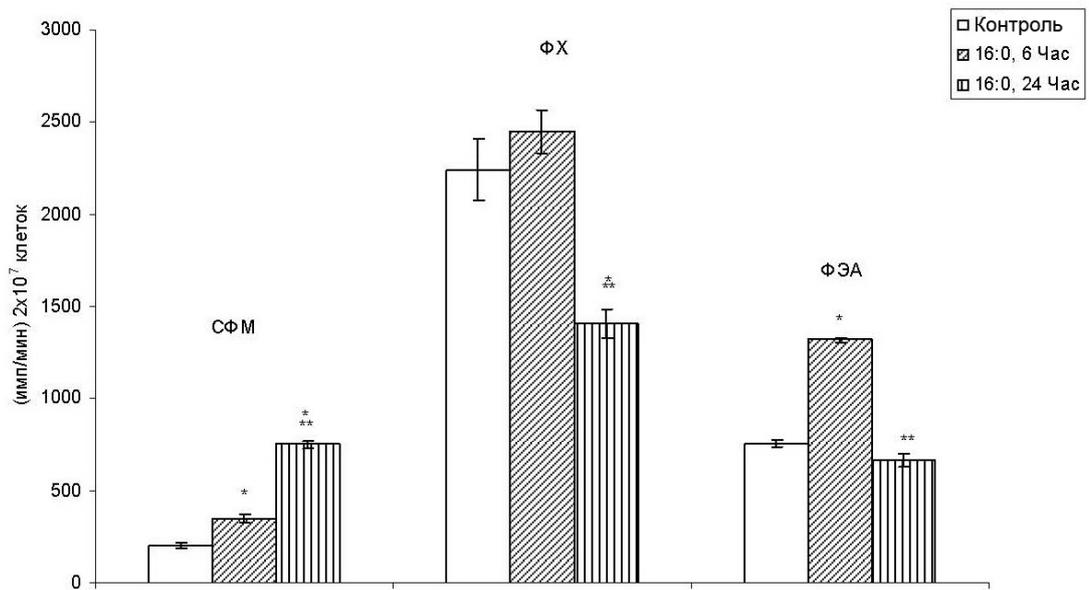


Рис. 2. Влияние пальмитиновой кислоты на синтез фосфолипидов в гепатоцитах
* $P < 0,05$.

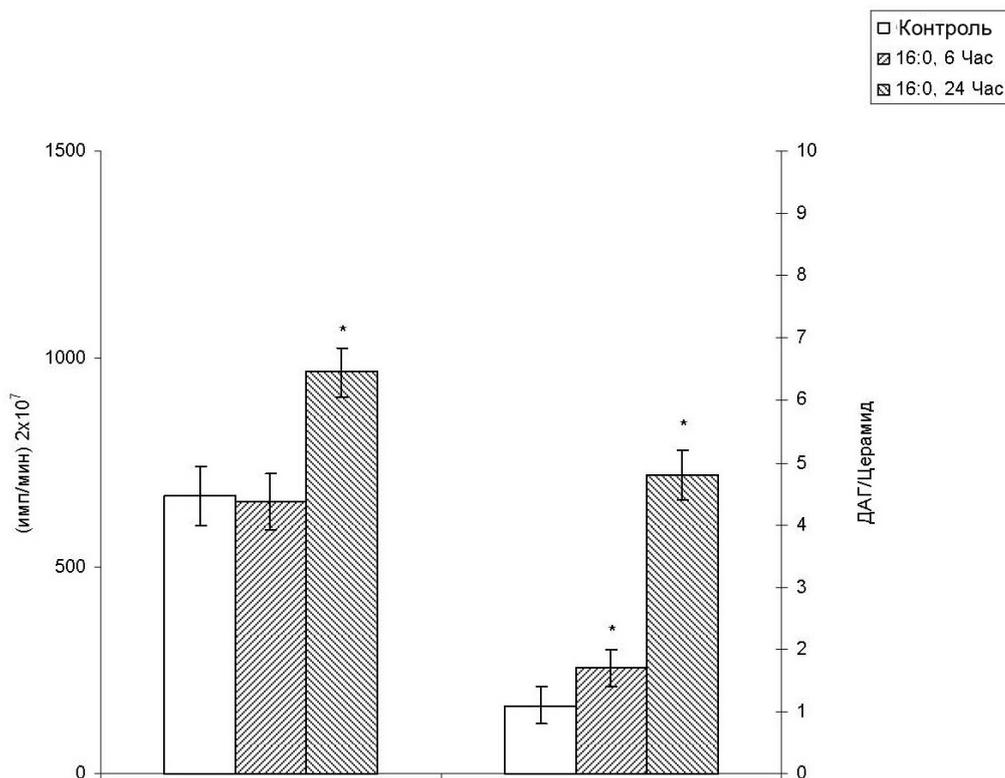


Рис. 3. Влияние пальмитиновой кислоты на синтез диацилглицерина в гепатоцитах

* $P < 0,05$.

Таким образом, проведенные исследования показали, что длительное культивирование гепатоцитов 3-месячных крыс в присутствии пальмитиновой кислоты вызывает изменения обмена липидов, обладающих большой биологической активностью (церамида и ДАГ), и липидного спектра в молодых клетках, характерные для гепатоцитов 24-месячных животных. Ввиду этого полученные результаты позволяют использовать экзогенную пальмитиновую кислоту для моделирования метаболического состояния «старой» клетки. Следующим этапом настоящей работы было изучение особенностей ответа данных клеток на краткосрочное действие $L-T_4$.

Установлено, что $L-T_4$ вызывает быстрое изменение обмена липидов в интактных гепатоцитах 3-месячных крыс (табл.). Так, $L-T_4$ снижает в клетках содержание ^{14}C -церамида и отношение: ^{14}C -церамид/ ^{14}C -СФМ и увеличивает синтез ^{14}C -СФМ и отношение: ^{14}C -ДАГ/ ^{14}C -церамид. Ранее проведенными исследованиями установлено, что внутрибрюшинное введение крысам $L-T_4$ или перфузия печени средой, содержащей $L-T_4$, приводит к усилению синтеза СФМ в клетках печени (Vabenko, 2005). Известно, что СФМсинтаза (ФХ:церамидфосфохолинтрансфераза) – фермент, локализованный в мембранных структурах клетки, катализирует перенос фосфорилхолина с ФХ на керамид. В ходе этой реакции образуются СФМ и ДАГ. Этот фермент имеет большое физиологическое значение в клетках, поскольку участвует в регуляции обмена двух сигнальных молекул (церамида и ДАГ), выполняющих различные функции и вовлеченных в различные пути сигнальной трансдукции.

Таблица.

Влияние $L-T_4$ на обмен сфинголипидов и диацилглицерина в интактных гепатоцитах, (имп × мин) на 2×10^7 клеток

^{14}C -липиды	NaOH (контроль)	$L-T_4$
СФМ	10263 ± 967	16648 ± 292*
Церамид	655 ± 96,3	342 ± 63,7*
Церамид/СФМ	0,062 ± 0,002	0,021 ± 0,005*
ДАГ/церамид	1,09 ± 0,26	1,86 ± 0,017*

* – P контроль-опыт $< 0,05$.

Установлено, что в гепатоцитах 3-месячных крыс L-T₄ вызывает быстрое накопление ДАГ (Kavok et al., 2001). Установлено, что именно ФХ является источником ДАГ в L-T₄-стимулированных клетках. В настоящей работе установлено, что L-T₄ синхронно и быстро изменяет уровень церамида, СФМ и ДАГ/церамид в изолированных интактных гепатоцитах, что позволяет предположить активацию в данных условиях СФМсинтазы.

В то же время L-T₄ оказывает иное, чем в интактных клетках, влияние на метаболизм глицеро- и сфинголипидов в гепатоцитах, культивируемых в присутствии пальмитиновой кислоты (рис. 4).

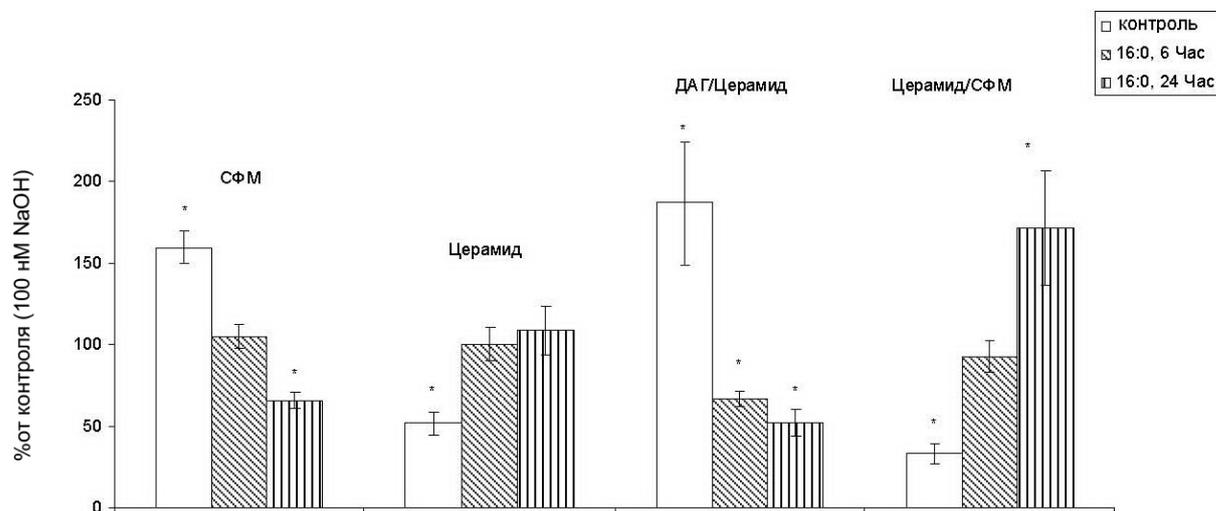


Рис. 4. Влияние пальмитиновой кислоты на регуляцию L-T₄ обмена сфинго- и глицеролипидов в гепатоцитах

* $P < 0,05$.

Так, инкубация «старых» клеток в присутствии L-T₄ сопровождается снижением уровня ¹⁴C-СФМ и отношения ¹⁴C-ДАГ/¹⁴C-церамид и увеличением – ¹⁴C-церамид/¹⁴C-СФМ. В то же время гормон не влияет на содержание ¹⁴C-церамида в клетках. Эти данные позволяют полностью исключить активацию СФМсинтазы в L-T₄-стимулированных гепатоцитах. Нарушение обмена ФХ, СФМ и ДАГ (участников СФМсинтазной реакции) может влиять на сигналинг тироксина в клетках, культивируемых в присутствии пальмитиновой кислоты. Так, известно, что добавление в среду культивирования клеток ФХ активирует СФМсинтазу и синтез СФМ (Radin, 2003). В то же время, увеличение уровня СФМ или ДАГ тормозит СФМсинтазную реакцию по типу обратной связи. Можно полагать, что в наших условиях эксперимента падение в гепатоцитах уровня вновь синтезированного ФХ на фоне повышения ДАГ и СФМ – важная причина подавления СФМсинтазной реакции в гормон-стимулированных клетках, культивируемых в присутствии пальмитиновой кислоты.

Известно, что тироксин не только усиливает синтез сфинголипидов de novo, но и активирует процесс их деградации при участии кислых сфингомиелиназ и, таким образом, поддерживает в клетках печени определенный уровень СФМ и церамида (Babenko, Natarova, 1999; Babenko, 2005). Так, установлено, что однократная инъекция L-T₄ гипотиреоидным крысам приводит к существенному увеличению активности кислой сфингомиелиназы в печени крыс. Установлено, что масса СФМ увеличивается в печени гипотиреоидных животных и снижается при введении в организм гипотиреоидных крыс тироксина, что происходит в результате активации сфингомиелиназ. В настоящей работе пальмитиновая кислота увеличивает содержание вновь синтезированного СФМ в клетках печени. Введение в среду инкубации этих клеток L-T₄ сопровождается быстрым снижением уровня СФМ и увеличением отношения: церамид/СФМ в «старых» гепатоцитах, что свидетельствует о компенсаторной активации сфингомиелиназ. Церамид, образовавшийся в результате деградации СФМ под действием сфингомиелиназы, может быстро использоваться в синтезе глюкозилцерамида и, таким образом, элиминироваться в стимулированных гормоном клетках (Babenko, 2005).

Нашими исследованиями установлено, что важным модулятором обмена сфинго- и глицеролипидов в печени старых крыс является витамин Е (Куликова, 2005; Хассунех, 2006). Установлено, что витамин Е при скормливания животным или при введении в среду культивирования гепатоцитов снижает повышенный в старости уровень церамида и ДАГ и увеличивает чувствительность клеток к кратковременному действию L-T₄. Ввиду этого в настоящей работе с целью

коррекции обмена сфинго- и глицеролипидов в гепатоцитах, прединкубированных с пальмитиновой кислотой, использовали витамин Е.

Установлено, что при кратковременном действии витамина Е на «старые» клетки происходят существенные изменения, индуцированных пальмитиновой кислотой, нарушений обмена липидов в гепатоцитах (рис. 5).

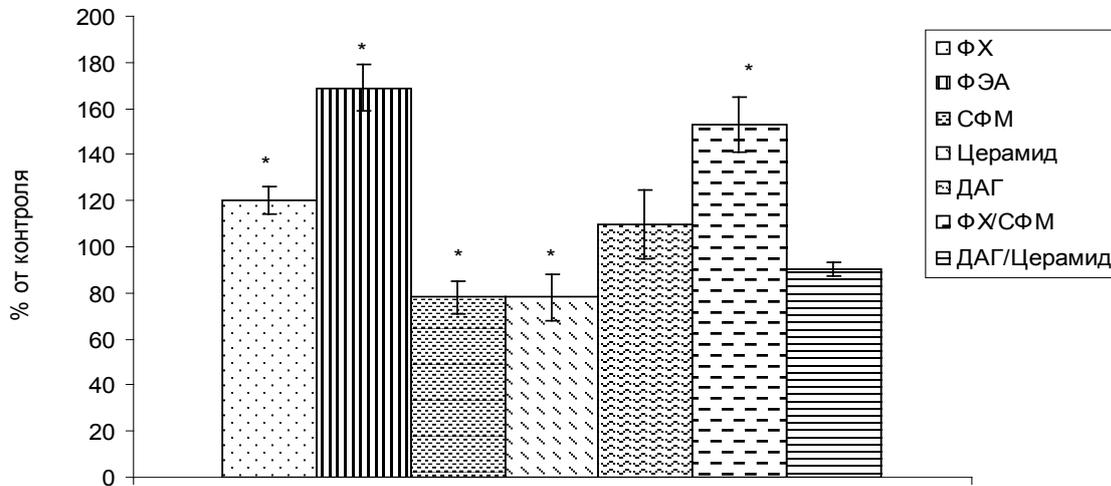


Рис. 5. Влияние витамина Е на индуцированные пальмитиновой кислотой изменения метаболизма глицеро- и сфинголипидов в гепатоцитах

* P контроль-витамин Е $< 0,05$.

Так, витамин Е увеличивает сниженный в данных клетках уровень вновь синтезированных ФХ и ФЭА и снижает – СФМ и церамида. Однако в данных условиях витамин Е не вызывает нормализации обмена ДАГ в клетках печени. В то же время, длительное культивирование гепатоцитов 24-месячных крыс в присутствии витамина Е (Куликова, 2005) сопровождалось снижением массы ДАГ. Полученные данные свидетельствуют о том, что для нормализации обмена ДАГ в гепатоцитах, культивируемых в присутствии пальмитиновой кислоты, необходимо более длительное воздействие витамина Е на клетки.

Итак, настоящими исследованиями установлено, что с помощью витамина Е удается нормализовать, нарушенный с помощью пальмитиновой кислоты, обмен церамида и фосфолипидов в гепатоцитах. Учитывая то, что витамин Е нормализует также обмен сфинго- и глицеролипидов в старых гепатоцитах и увеличивает их чувствительность к тироксину, в настоящей работе изучали сочетанное действие гормона и витамина Е на обмен церамида, СФМ и ДАГ в молодых гепатоцитах, культивируемых в присутствии пальмитиновой кислоты (рис. 6).

Установлено, что при кратковременном действии витамина Е на гепатоциты, культивируемые в присутствии пальмитиновой кислоты, не происходит полной реконструкции ответа клеток на действие гормона. В то же время уровень $[^{14}\text{C}]$ -СФМ и $[^{14}\text{C}]$ -ДАГ/ $[^{14}\text{C}]$ -церамид выше, а $[^{14}\text{C}]$ -церамида и $[^{14}\text{C}]$ -церамид/ $[^{14}\text{C}]$ -СФМ – ниже в гормон-стимулированных клетках, подвергнутых действию витамина Е, чем в L-T₄-стимулированных гепатоцитах, культуральная среда которых содержала адекватные количества кукурузного масла.

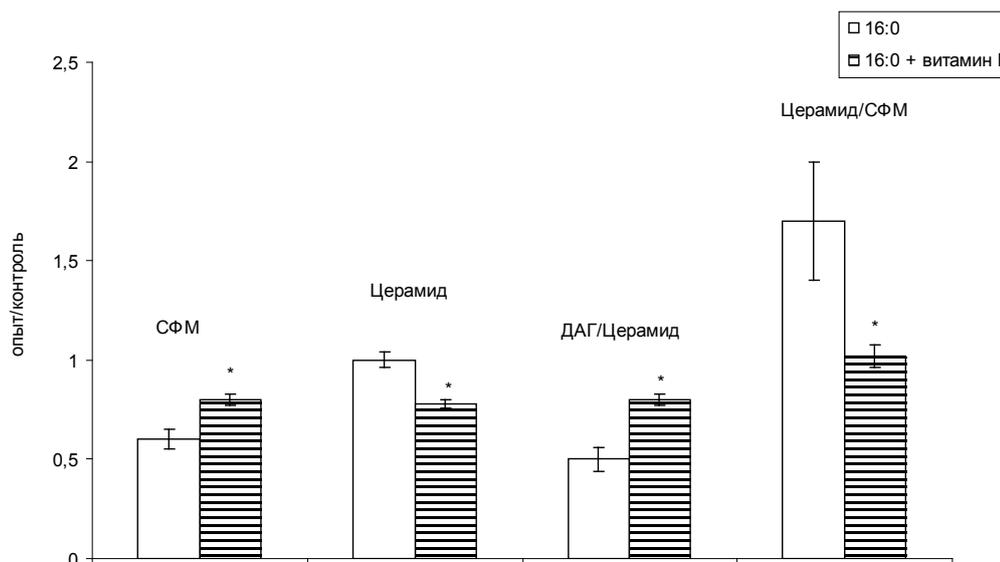


Рис. 6. Сочетанное действие L-T₄ и витамина Е на обмен сфинго- и глицеролипидов в гепатоцитах, культивируемых в присутствии пальмитиновой кислоты
* $P < 0,05$.

Таким образом, настоящими исследованиями установлено, что культивирование изолированных гепатоцитов молодых крыс в присутствии пальмитиновой кислоты приводит к изменению метаболизма сфинголипидов, ДАГ и глицерофосфолипидов, характерного для клеток старых животных, что сопровождается развитием состояния резистентности гепатоцитов к краткосрочному действию тироксина. Установлено, что витамин Е является модулятором обмена как сфинго-, так и глицеролипидов в «состаренных» с помощью пальмитиновой кислоты гепатоцитах. Витамин Е снижает уровень вновь синтезированных церамидов и сфингомиелина, и увеличивает – ФХ и ФЭА. Чувствительность клеток к действию гормона изменяется в условиях нормализации в них обмена церамида и фосфолипидов. Однако, краткосрочное действие витамина Е не нормализует обмен ДАГ в старых клетках и не вызывает реконструкции ответа клеток на действие тироксина. Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение базального уровня ДАГ в старых клетках является важной причиной нарушения их ответа на действие гормона.

Список литературы

- Кавок Н.С., Бабенко Н.А. Возрастные особенности метаболизма глицеролипидов в печени крыс при кратковременном влиянии тироксина // Укр. біохім. журнал. – 2001. – Т.73, №5. – С. 80–84.
- Куликова В.С. Влияние L-тироксина и витамина Е на содержание сигнальных липидов в изолированных гепатоцитах 24-месячных крыс // Буков. мед. вісник. – 2005. – Т.9, №2. – С. 141–143.
- Хассунех Л.Х.М. Влияние α -токоферола на индукцию L-тироксина обмена липидов в печени старых крыс // Вісн. Харк. нац. унів. Серія: біологія. – 2006. – №729. – С. 287–290.
- Хассунех Л., Семенова Я.О., Красильникова О.А., Бабенко Н.О. Вікові особливості вмісту сигнальних ліпідів у печінці та мозку щурів // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т.52, №6. – С. 79–84.
- Babenko N.A. Long- and short-term effects of thyroxine on sphingolipid metabolism in rat liver // Med. Sci. Monit. – 2005. – Vol.11. – P. BR131–BR138.
- Babenko N.A., Natarova Yu.A. Role of thyroid hormones in regulation of sphingomyelin metabolism in the liver // Biokhimiya. – 1999. – Vol.64. – P. 912–915.
- Babenko N., Shakhova E. Effects of Chamomilla recutita flavonoids on age-related liver sphingolipid turnover in rats // Experimental Gerontology. – 2006. – Vol.41, №1. – P. 32–39.
- Bladergroen B.A., Bussiere M., Klein W. et al. Inhibition of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine biosynthesis in rat-2 fibroblasts by cell-permeable ceramides // Eur. J. Biochem. – 1999. – Vol.264. – P. 152–160.
- Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // Canad. J. Biochem. Physiol. – 1959. – Vol.37, №8. – P. 911–917.
- Chavez J.F., Holland W.L., J., Sandhoff K. Acid ceramidase overexpression prevents the inhibitory effects of saturated fatty acids on insulin signaling // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol.280. – P. 20148–20153.
- Haefner E.W. Transient temporal relationship between 1-oleoyl-2-acetyl-sn-glycerol (OAG)-activated synthesis and hydrolysis of polyphosphoinositides: desensitization of phospholipase C and the inositol lipid

kinases upon long-term treatment of ascites cells by exogenous OAG // J. Lipid. Mediat. – 1993. – Vol.7, №3. – P. 239–252.

Kavok N.S., Krasilnikova O.A., Babenko N.A. Thyroxine signal transduction in liver cell involves phospholipase C and D activation. Genomic independent action of thyroid hormone // BMC Cell Biology. – 2001. – Vol.2:5 (<http://www.biomedcentral.com/1417-2121/2/5>).

Krasilnikova O.A., Kavok N.S., Babenko N.A. Drug-induced and postnatal hypothyroidism impairs the accumulation of diacylglycerol in liver and liver cell plasma membranes // BMC Physiology. – 2002. – 2. – P.12 (<http://www.biomedcentral.com/1472-6793/2/12>).

Lauter C.J., Trams E.G. On the isolation and characterization of gangliosides // J. Lipid Res. – 1962. – Vol.3. – P. 135–138.

Merrill A.H.Jr., Lingrell S., Wang E. et al. Sphingolipid biosynthesis de novo by rat hepatocytes in culture // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol.270, №23. – P. 13834–13841.

Radin N.S. Killing tumours by ceramide-induced apoptosis: a critique of available drugs // Biochem. J. – 2003. – Vol.371. – P. 243–256.

Sathishkumar S., Boyanovsky B., Karakashian A.A. et al. Elevated sphingomyelinase activity and ceramide concentration in serum of patients undergoing high dose spatially fractionated radiation treatment: implications for endothelial apoptosis // Cancer Biol. Ther. – 2005. – Vol.4, №9. – P. 979–986.

Solinas G., Naugler W., Galimi F., Lee M-S., Karin M. Saturated fatty acids inhibit induction of insulin gene transcription by JNK-mediated phosphorylation of insulin-receptor substrates // PNAS. – 2006. – Vol.103, №44. – P. 16454–16459.

Значення сфінго- та гліцероліпідів у змінах відповіді клітин на дію тироксину в умовах прискореного старіння

Н.О.Бабенко, Лоай Халед Мохаммад Хассунех

У роботі вивчали вплив пальмітинової кислоти (ПК) та вітаміну Е на індукцію L-тироксину (L-T₄) обміну ліпідів в печінці 3-місячних щурів лінії Вістар. Встановлено, що L-T₄ впливає на обмін ліпідів у нормальних клітинах печінки. Попередня інкубація гепатоцитів з ПК збільшує рівень та синтез керамідів, сфінгомієліну, діацилгліцерину та зменшує синтез фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, чутливість клітин до дії гормону. Додавання вітаміну Е до клітин, преінкубованих з ПК, нормалізувало обмін сфінго- та гліцерофосфоліпідів і змінювало чутливість клітин до дії гормону.

Ключові слова: *пальмітинова кислота, L-тироксин, вітамін Е, гепатоцити, кераміди, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, сфінгомієлін, діацилгліцерин, старіння.*

Sphingolipid and glycerolipid role in the thyroxine responses at accelerated aging

N.A.Babenko, Loay Khaled Mohammad Hassouneh

Effects of palmitic acid (PA) and vitamin E on L-thyroxine (L-T₄)-induced lipid turnover in the isolated hepatocytes of 90-day-old rats have been investigated. It has been determined that L-T₄ changed the lipid metabolism in the untreated cells. Pre-treatment of hepatocytes by the PA leads to the increase of the basal levels and synthesis of diacylglycerol, ceramides and sphingomyelin, decreases the phosphatidylholine and phosphatidylethanolamine synthesis and reduced cell sensitivity to the hormone action. Vitamin E normalizes the lipid metabolism in the PA-treated hepatocytes and changes the cell sensitivity to the hormone action.

Key words: *palmitic acid, L-thyroxine, vitamin E, hepatocytes, ceramide, phosphatidylholine, phosphatidylethanolamine, sphingomyelin, diacylglycerol, aging.*

Представлено Л.О.Бондаренко

Рекомендовано до друку Є.Е.Перським