

**АНОТАЦІЯ**  
**магістерської дисертації студентки 6 курсу, групи БТ-61м**  
**спеціальності 162 – Біотехнології та біоінженерія**  
**спеціалізації Промислова біотехнологія**  
**Поліщук Ірини Віталіївни**  
**на тему «Вплив N-стеароїлетаноламіну на ліпідний профіль адепоцитів**  
**за індукованої інсулінорезистентності»**

Магістерська дисертація: 95 с., 27 табл., 25 рис., 55 джерел.

Актуальність роботи полягає в тому, що цукровий діабет другого типу, це одне із метаболічних захворювань, що поширюється із швидкими темпами та характеризується порушенням гомеостазу глюкози та інсулінорезистентністю. Дослідження засобів, що здатні нормалізувати вміст вільних жирних кислот, є багатообіцяючим напрямком у лікуванні інсулінорезистентності та діабету другого типу.

Робота виконувалась в рамках програми НАН України «Дослідження впливу N-стеароїлетаноламіну на ссавців з інсулінорезистентністю та когнітивними порушеннями» (державна реєстрація № 0114U003215) на базі відділу біохімії ліпідів Інституту біохімії НАН України.

Тому метою роботи було встановлення закономірностей впливу N-стеароїлетаноламіну на жирнокислотний профіль адепоцитів щурів двох вікових груп.

Завданнями дослідження було:

- 1) систематизувати літературні дані щодо функціонування жирової тканини як метаболічно активного органу;
- 2) встановити причино-наслідковий зв'язок ІР та ожиріння;
- 3) визначити роль дисліпідемії у розвитку метаболічного синдрому;
- 4) проаналізувати існуючі підходи до лікування метаболічного синдрому;
- 5) кількісно визначити вплив N-стеароїлетаноламіну на жирнокислотний склад вільних жирних кислот адепоцитів;
- 6) кількісно визначити вплив N-стеароїлетаноламіну на жирнокислотний склад фосфоліпідів адепоцитів;

7) кількісно визначити вплив N-стеароїлетаноламіну на жирнокислотний склад тригліцеридів адепоцитів;

8) розробити стартап проект для оцінки впровадження результатів наукового дослідження у комерційних масштабах.

Об'єкт дослідження: ліпідний профіль адепоцитів щурів за індукованої інсулінорезистентності. Предмет дослідження: закономірності впливу N-стеароїлетаноламіну на ліпідний профіль адепоцитів при індукованій інсулінорезистентності.

В роботі застосовані фізико-хімічні, біохімічні, статистичні методи дослідження, а також методи роботи з тканинами.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що було підтверджено вплив високожирової дієти на розвиток інсулінорезистентності у щурів двох вікових груп. Встановлено, що збільшення насиченості жирних кислот у молодших та старших щурів з інсулінорезистентністю, сприяє запуску механізмів запалення через активацію IKK $\beta$ , NF $\kappa$ B та JNK1/AP1 сигнальних шляхів. Виявлено нормалізуючий вплив N-стеароїлетаноламіну на ліпідний профіль фосфоліпідів, вільних жирних кислота, тригліцеридів та ефірів холестеролу адепоцитів щурів двох вікових груп за інсулінорезистентності індукованої аліментарним ожирінням. Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що їх можна використати як основу для фармацевтичної розробки препаратів для корекції дисліпідемічного стану при інсулінорезистентності, а також - в рамках одного з завдань магістерської дисертації було розроблено стартап проект, в якому проведено оцінку економічної доцільності реалізації результатів роботи для розробки лікарського засобу «Енсесамін». Встановлено, що ідея розробки даного препарату є достатньо конкурентоспроможною.

Основні результати дисертаційного дослідження були представлені на XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Біотехнологія XXI століття», Київ, 2018 у вигляді тез; на симпозиумі *Third Annual BTRP*

*Ukraine Regional One Health Research Symposium, 2018.* Результати досліджень опубліковано на міжнародній конференції *RECOOP (13th Bridges in Life Science Annual Conference)*, Хорватія, 2018 у вигляді тез. Також прийнято до друку тези на конференцію «Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2018», Київ.

ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ, N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІН,  
АДЕПОЦИТ, ДІАБЕТ ДРУГОГО ТИПУ, ВИСОКОЖИРОВА ДІЄТА,  
ОЖИРІННЯ, ДИСЛІПІДЕМІЯ

## ВИСНОВКИ

В рамках дисертаційної роботи було досліджено жирнокислотний склад фосфоліпідів, вільних жирних кислот, ефірів холестеролу та тригліцеридів адепоцитів щурів з індукованою інсулінорезистентністю. В результаті проведеного дослідження можна зробити наступні висновки:

1) згідно з рядом завдань роботи було проаналізовано сучасний стан дослідження проблеми, та встановлено, що стан хронічного запалення не є першопричиною ІР. Разом з тим, насичені ЖК є імуногенами, що запускають каскад запальних реакцій, тоді як ненасичені ЖК є субстратом для синтезу біоактивних медіаторів – еікасаноїдів, які можуть мати як прозапальний так і протизапальний вплив;

2) N-стеароїлетаноламін – належить до групи ендоканабіноїдних речовин. Предстаніками цих речовин притаманний широкий спектр біологічної активності, який пов'язується із їх здатністю взаємодіяти і зв'язуватись з рецепторами, що активуються проліфератором пероксисом PPAR;

3) згідно з результатами експериментальної частини встановлено, що сумарна кількість ЖК у старих щурів нижче ніж у молодих, що відображається на змінах функціональної активності мембран в наслідок

старіння організму. Встановлено закономірність, що у щурів обох вікових груп зростає насиченість ЖК в основному за рахунок зниження вмісту поліненасичених ЖК. N-стеароїлетаноламін позитивно впливає на нормалізацію в IP щурів молодшої групи за рахунок зниження вмісту всіх груп ЖК. На старшу групу N-стеароїлетаноламін також впливає позитивно, але за рахунок підвищення вмісту ЖК, тобто перерозподілення ЖК в клітині;

4) показано, що застосування N-стеароїлетаноламіну сприяє нормалізації жирнокислотної композиції різних ліпідних фракцій адепоцитів щурів, викликаних як інсулінорезистентністю, індукованою довготривалою високожировою дієтою, так і деяких показників, пов'язаних з віковими змінами і дисфункцією жирової тканини в наслідок старіння;

5) в рамках одного з завдань магістерської дисертації було розроблено стартап проект, в якому проведено оцінку економічної доцільності реалізації результатів роботи для розробки лікарського засобу «Енсеєамін» для лікування цукрового діабету другого типу, корегування стану хронічного запалення при ожирінні, надмірній масі тіла та профілактиці серцево-судинних захворювань. «Енсеєамін» виготовлений на основі природної ендогенної речовини організму, при його застосуванні відсутні побічні ефекти такі як затримка рідини, збільшення ваги, серцева гіпертрофія, ламкість кісток та гепатотоксичність, що часто супроводжують лікування препаратом-замінниками;

6) в результаті виконання роботи було встановлено закономірності впливу N-стеароїлетаноламіну на жирнокислотний профіль адепоцитів щурів двох вікових груп, що відповідає поставленій меті;

7) сфера подальшого наукового дослідження по темі роботи лежить в області вивчення впливу N-стеароїлетаноламіну на ключові цитокіни запалення та регулятори процесів ліполізу та ліпогенезу. Практичне застосування результатів дослідження можливе при співпраці з фармацевтичними компаніями в напрямку фармацевтичної розробки лікарського засобу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Rader D. Effect of Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Intra-abdominal Adiposity on the Development of Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus / D. Rader // *The American Journal of Medicine*. – 2007. - Vol 120 (3A). – P. 12-18.
2. Robins S. Insulin Resistance and the Relationship of a Dyslipidemia to Coronary Heart Disease / Robins S. // *Journal of the American Heart Association*. – 2011. – №31. - P. 1208-1214.
3. Гула Н.М. *Жирні кислоти та їх похідні при патологічних станах* / Н.М. Гула, В.М. Маргітуч. - К. : Наукова думка, 2009. - 335с.
4. Morigny P. Adipocyte lipolysis and insulin resistance / P. Morigny // *Biochimie*. – 2015. – P. 31.
5. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity / PC Calder, RF Grimble // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2002. – Vol. 56. – P. 14–19.
6. Bays H. E. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association / H. E. Bays, F. Chair, P. P. Toth // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2013. – Vol.7. – P.304–383.
7. Deedwania P. Hypertension, Dyslipidemia, and Insulin Resistance in Patients With Diabetes Mellitus or the Cardiometabolic Syndrome: Benefits of Vasodilating b-Blockers / P. Deedwania // *The Journal Of Clinical Hypertension*. – 2013. - Vol. 13 No. 1. – P. 2-59.
8. Coelho M. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ / M. Coelho, T. Oliveira, R. Fernandes // *Arch Med Sci*. – 2013. – Vol. 9, No. 2. – P.191-200.
9. Nieto-Vazquez I. Dual Role of Interleukin-6 in Regulating Insulin Sensitivity in Murine Skeletal Muscle / I. Nieto-Vazquez, S. Fernández-Veledo, C. de Alvaro // *Diabetes*. – 2008. - Vol. 57. – P. 3211-3221.

10. Matias I. Role and regulation of acylethanolamides in energy balance: focus on adipocytes and beta-cells / I. Matias, M. P. Gonthier, S. Petrosino, L. Docimo // *Br. J. pharmacol.* - 2007. - №152(5). –P. 676-690.
11. Terrazzino S. Stearoylethanolamide exerts anorexic effects in mice via down-regulation of liver stearoyl-coenzyme A desaturase-1 mRNA expression / S. Terrazzino, F. Berto, M. Fabris, A. Guiotto // *Faseb J.* – 2004. – Vol.18(13). – P.1580-1582
12. Glass C. Inflammation and Lipid Signaling in the Etiology of Insulin Resistance / C. Glass, J. Olefsky // *Cell Metabolism.* – 2012. – Vol. 15. – P. 635-645.
13. Artmann A. Influence of dietary fatty acids on endocannabinoid and N-acylethanolamine levels in rat brain, liver and small intestine / A. Artmann, G. Petersen, L. I. Hellgren., J. Boberg // *Biophys. acta.* – 2008. - №1781(4). - P. 200 -212.
14. Kanda H. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity / H. Kanda, S. Tateya // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2006. – Vol. 116. – P.1494–1505.
15. Qatanani M. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu / M. Qatanani, M. A. Lazar // *Genes. Dev.* – 2007. - №21(12). - P.1443-1455.
16. Grundy S. Hypertriglyceridemia, Insulin Resistance, and the Metabolic Syndrome / S. Grundy // *The American Journal Of Cardiology.* – 1999. - Vol. 83 (9B). - P. 25-29.
17. Salehm S. Modulation of Diabetes and Dyslipidemia in Diabetic Insulin-Resistant Rats by Mangiferin: Role of Adiponectin and TNF- $\alpha$  / S. Salehm // *An Acad Bras Cienc.* – 2014. - Vol 86 (4). - P. 1935-1947.
18. Ginsberg H. N. Insulin resistance and cardiovascular disease / H. N. Ginsberg // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2000. – Vol. 106, No. 4. – P. 453-458.

19. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus / S. Tangvarasittichai // World J Diabetes. – 2015. – Vol.6(3). – P. 456-480.
20. Al-Mahmood AK. Dyslipidemia in Insulin Resistance: Cause or Effect / AK Al-Mahmood, SF Afrin // Bangladesh J Med Biochem. – 2014. – Vol. 7(1). – P. 27-31.
21. Bloomgarden Z. Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease / Z. Bloomgarden // Diabetes Care. – 2007. - , Vol. 30, No. 8. – P. 2164-2170.
22. Raphael W. Dietary Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammation: The Role of Phospholipid Biosynthesis / W. Raphael, L. M. Sordillo // Int. J. Mol. Sci. – 2013.- Vol. 14. – P. 21167-21188.
23. Гула Н. М. Протекторний вплив N-стеароїлетаноламіну за гострої алкогольної інтоксикації у щурів / Н. М. Гула, Т. М. Горідько, Н. А. Стогній та ін. // Укр. біохім. журн. – 2010. – 82, No 2. – С. 42–52.
24. Онопченко О. В. Вплив N-стеароїлетаноламіну на активність ензимів антиоксидантного захисту, вміст продуктів полі і нітри-аніона в плазмі крові та печінці щурів з індукованою інсулінорезистентністю / О. В. Онопченко, Г. В. Косякова, Т. М. Горідько та ін. // Укр. біохім. журн. – 2013. – 85, No 5. – С. 88–96.
25. Пат. 81861 UA .МПК (2007.01) C07C 215/00, C07C 229/02. Спосіб одержання N-ацилетаноламінів / Гула Н. М., Маргітич В. М., Горідько Т. М., Артамонов М. В., Жуков О. Д., Клімашевський В. М. Опубл.11.02.2008. Бюл. No3.
26. Жуков О. Д. Вплив N-стеароїлетаноламіну на рівень 11-осикортикостероїдів, цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та TNF $\alpha$  в щурів за неспецифічного запалення при термічному опіку шкіри // Укр. біохім. журн. – 1999. – 71, No 4. – С. 124–125.

27. Lim H. Y. Glucocorticoids exert opposing effects on macrophage function dependent on their concentration / H. Y. Lim, N. Muller, M. J. Herold // *Immunology*. – 2007. – 122. – P. 47–53.
28. Гула Н. М. Вплив N-стеароїлетаноламіну на активність ензимів антиоксидантного захисту та вміст стабільних метаболітів NO в монадах та плазмі крові щурів з початковими стадіями стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / Н. М. Гула, А. А. Чумак // *Укр. біохім. журн.* – 2009. – 81, № 2. – с. 107–116.
29. Вельков В. В. // *Лабораторная диагностика*. – 2009. – Т. 3, № 49. – С. 55–71.
30. Rull A. Insulin Resistance, Inflammation, and Obesity: Role of Monocyte Chemoattractant Protein-1 (or CCL2) in the Regulation of Metabolism / A. Rull, J. Camps // *Mediators of Inflammation*. – 2010. - P.1-11.
31. Onopchenko O. The effect of N-Stearoyletanolamine on plasma lipid composition in rats with experimenatal insulin resistance / O. Onopchenko, G. Kosiakova // *Ukr. Biochem.* – 2015. – Vol.87, No.1. – P.46-54.
32. Guenther B. Obesity and Free Fatty Acids / B. Guenther, L. H. Carnell // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2008. – Vol.37, No. 3. – P. 1-12.
33. Onopchenko O. The effect of N-Stearoyletanolamine on cholesterol content, fatty acid composition and protein carbonylation level in rats with alimentary obesity-induced insulin resistance / O. Onopchenko, G. Kosiakova // *Ukr. Biochem.* – 2014. – Vol.86, No.6. – P.119-128.
34. Onopchenko O. The effect of N-Stearoyletanolamine on plasma lipid composition in rats with experimenatal insulin resistance / O. Onopchenko, G. Kosiakova // *Ukr. Biochem.* – 2015. – Vol.87, No.1. – P.46-54.
35. Просоленко К. О. Гепато- та нефропротекторні аспекти використання омега-3 полиненасичених жирних кислот у пацієнтів з метаболічним синдромом / К. О. Просоленко // *Харківський національний медичний університет*. -2010.



36. Онопченко О.В. Вплив N-стеароїлетаноламіну на фосфоліпідний склад печінки щурів з інсулінорезистентністю, спричиненою аліментарним ожирінням / О.В. Онопченко, Т. М. Горідько, Г. В. Косякова // *биомед. химия*. – 2009. – 6. – с. 743–749.
37. Діденко В.І. Topicality of identification of free fatty acids pattern in biologic substrates in the diagnosis of gastroenterological diseases / В.І. Діденко, І.А. Кленіна, С.О. Бабій // *Gastroenterology*. - 2017. - 51, №2.
38. Пасієшвілі Л.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасієшвілі // Харківський національний медичний університет. -2008. – С.6-9.
39. Гарник Т.П. Жирнокислотний склад ліпідів печінки щурів при експериментальній інсулінорезистентності / Т.П. Гарник, І.В. Білоусова // *Сучасна гастроентерологія*. – 2007. -34, №2. –С.35-38.
40. Pereira-Lancha L. O. Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models / P. L. Campos-Ferraz, A. H. Jr. Lancha // *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.* - 2012. – No.5. – P. 75–87.
41. Guilherme A. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes / A. Guilherme, J. Virbasius // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2008. – Vol.9, No.5, p. 367–377.
42. Saltiel A. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism / A. Saltiel, C. R. Kahn // *Nature*. – 2001. – Vol. 414, No. 6865. – P. 799–806.
43. Guillou H. Adipose tissue fatty acid chain length and mono-unsaturation increases with obesity and insulin resistance / H. Guillou, Zdravec D., Martin P. G., Jacobsson A. // *Prog. Lipid. Res.* – 2010. – Vol.49, No.2. – P. 186–199.
44. Widlansky M. E. Altered mitochondrial membrane potential, mass, and morphology in the mononuclear cells of humans with type 2 diabetes / M. E.

- Widlansky, J. Wang, S. M. Shenouda et al // *Transl. Res.* – 2010. – Vol.156, N1. – P. 15–25.
45. Teng K. T. Modulation of obesity-induced inflammation by dietary fats: mechanisms and clinical evidence / K. T. Teng, C. Chang, K. Nesaretnam // *Nutr. J.* – 2014. - P.1312.
46. Ruddock M. W. Saturated fatty acids inhibit hepatic insulin action by modulating insulin receptor expression and post-receptor signaling / M. W. Ruddock, A. Stein, E. Landaker // *J. Biochem.* – 2008. - №144(5). - P.599-607.
47. Storlien L. H. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipid / L. H. Storlien, A. B. Jenkins, D. J. Chisholm // *Diabetes.* – 1991. – №40(2). – P.280 -289.
48. Adiels M. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome / M. Adiels, S. O. Olofsson, M. R. Taskinen // *J. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. -№ 28 (7), P.1225-1236.
49. Matias I. Role and regulation of acylethanolamides in energy balance: focus on adipocytes and beta-cells / I. Matias, M. P. Gonthier, S. Petrosino, L. Docimo // *Br. J. pharmacol.* - 2007. - №152 (5). –P. 676-690.
50. Terrazzino S. Stearoylethanolamide exerts anorexic effects in mice via down-regulation of liver stearoyl-coenzyme A desaturase-1 mRNA expression / S. Terrazzino, F. Berto, M. Fabris, A. Guiotto // *Faseb J.* – 2004. – Vol. 18(13). – P.1580-1582
51. Artmann A. Influence of dietary fatty acids on endocannabinoid and N-acylethanolamine levels in rat brain, liver and small intestine / A. Artmann, G. Petersen, L. I. Hellgren., J. Boberg // *Biophys. acta.* – 2008. - №1781(4). - P. 200 -212.

52. Бланк, С. Стартап. Настольная книга основателя / С. Бланк, Б. Дорф ; пер. с англ. Т. Гутман, И. Окунькова, Е. Бакушева. – 2-е изд. – Москва : Альпина Паблишер, 2014. – 614 с.
53. Дрейпер, У. Стартапы : профессиональные игры Кремниевой долины / У. Дрейпер ; предисл. Э. Шмидта ; пер. с англ. В. Егорова. – Москва : Эксмо, 2012. – 378 с.
54. Коэн, Д. Стартап в Сети : мастер-классы успешных предпринимателей / Д. Коэн, Б. Фелд ; пер. с англ. М. Иутина. – 2-е изд. – Москва : Альпина Паблишер, 2013. – 337 с.
55. Цибульов П. М. Управління інтелектуальною власністю : монографія / Цибульов П. М., Чеботарьов В. П., Зінов В. Г. , Суїні Ю., за ред. П. М. Цибульова. – К. : «К. І. С.», 2005. – 448 с.