

## СИРТУИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Полторак В. В., Красова Н. С., Горшунская М. Ю.<sup>1</sup>

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков;

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

admin@iprep.com.ua

Отмечаемый в последние десятилетия во всем мире рост заболеваемости и распространенности сахарного диабета (СД), главным образом за счет СД 2 типа, связан с целым комплексом медицинских и социально-экономических причин, что не дает оснований для оптимистических прогнозов [1, 2]. Ассоциированная с диабетом сосудистая дисфункция и микро-/макрососудистые осложнения вносят решающий вклад в заболеваемость/инвалидизацию и смертность данного контингента больных [3, 4]. Несмотря на присутствие на рынке широкого спектра антидиабетических препаратов, адекватный контроль уровней глюкозы в крови, а именно достижение целевых значений, максимально приближенных к физиологическим показателям, до настоящего времени представляет собой трудно решаемую проблему. Таким образом, поиск новых перспективных мишеней и разработка эффективных стратегий в современной комплексной антидиабетической терапии и профилактике СД 2 типа и его сосудистых осложнений остаются вопросом первостепенной важности.

Поскольку процессы старения тесно связаны с метаболическими нарушениями и повышают риск развития СД 2 типа, подходы, направленные на их торможение, привлекают внимание исследователей. Так,

последнее время значительные усилия экспериментаторов и клиницистов были направлены на изучение механизмов влияния ограничения калоража (на 20–40%), без нарушений полноценности питания, на продолжительность жизни различных организмов, начиная с дрожжей, червей, дрозофил, и заканчивая грызунами и приматами [5–7]. Экспериментально доказанные благоприятные эффекты ограничения калоража на продолжительность жизни и связанные с возрастом заболевания, такие как сердечно-сосудистые болезни, нейродегенеративные нарушения и диабет, позволили сформулировать новую антивозрастную парадигму [8]. В рамках этой парадигмы в базовых исследованиях на дрожжах была идентифицирована молекула НАД<sup>+</sup>-зависимой деацетилазы, так называемый регулятор молчащей информации-2 (silent information regulator 2 — Sir2) [9]. Гомологи Sir2 у высших организмов были названы сиртуинами. Они представляют собой высококонсервативные НАД<sup>+</sup>-зависимые деацетилазы белков и/или АДФ-рибозилтрансферазы, мишенями которых являются гистоны, транскрипционные факторы, корегуляторы, а также метаболические ферменты, адаптирующие экспрессию генов и метаболическую активность в ответ на энергетический статус клетки [10]. Последнее обеспечива-

ется за счет вовлечения НАД<sup>+</sup> в качестве кофактора для деацетилирования, что является уникальной чертой сиртуинов и не только предоставляет путь для объединения ферментативной активности с метаболическим (энергетическим) статусом клетки, но и дает возможность для внешней регуляции.

У млекопитающих обнаружены семь сиртуинов (SIRT1–7), расположенных в различных компартментах клетки, таких как ядро (SIRT1, 2, 6 и 7), цитоплазма (SIRT1 и 2) и митохондрии (SIRT3, 4 и 5). При этом SIRT1 является наиболее близким к Sir2 по строению и наиболее изученным из всех семи сиртуинов человека. Главным субстратом для сиртуинов считают гистоновые белки — неотъемлемую часть архитектоники и регуляции работы хроматина. В организме существует целый ряд механизмов посттрансляционной модификации гистоновых белков, служащих для регуляции экспрессии генов. Эти так называемые эпигенетические (не затрагивающие последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК) модификации включают ацетилирование, фосфорилирование, метилирование, убиквитинирование, пропионирование, бутирирование, карбонирование и АДФ-рибозилирование определенных доменов с клеточной и тканевой специфичностью. Эпигенетические модификации изменяют доступность ДНК и структуру хроматина и представляют собой основу для регуляции процессов считывания генетической информации. В частности, ацетилирование гистоновых «хвостов» при участии гистоновых ацетилтрансфераз снижает их связывание с ДНК, которая становится более доступной для транскрипционных факторов и полимераз, что активирует считывание конкретных генов и, соответственно, синтез белковых молекул. В свою очередь, гистоновые деацетилазы удаляют ацетильные группы, в результате чего гистоны более плотно взаимодействуют с ДНК, не позволяя транскрипционным факторам связываться с регуляторными областями генов, тем самым «выключая» их считывание [11]. Показано, что в клетках человека SIRT1 деацетилюет гистоны H4 по лизину 16, H3 по лизину 9 и H1 по лизину 26 [12], кроме того, описа-

на его консервативная роль в поддержании общей стабильности генома у млекопитающих [13].

Большинство из доказанных эффектов SIRT1 связывают с его воздействием на негистоновые субстраты. Первым идентифицированным негистоновым субстратом SIRT1 был p53, деацетилирование которого по лизину 382 в культурах клеток человека вызывает резистентность к повреждениям ДНК и апоптозу, опосредованному оксидативным стрессом [14]. На настоящий момент выявлено по меньшей мере 34 различных белка-мишени для SIRT1, участвующих в таких клеточных процессах, как углеводный/липидный метаболизм, биогенез митохондрий, воспаление, аутофагия, стресс-резистентность, апоптоз, обеспечение циркадных ритмов и «молчание» генов [15].

Так, SIRT1 влияет на отдельные сайты ДНК через партнеров по связыванию, например, через такие транскрипционные факторы, как пролифератором пероксисом активированный рецептор-гамма (PPAR $\gamma$ ) [16], -альфа (PPAR $\alpha$ ) [17] и CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) [18]. Благодаря этим взаимодействиям SIRT1 способен подавлять транскрипцию генов, вовлеченных в адипогенез, воспалительный процесс, инсулинорезистентность и обеспечение циркадных ритмов, но при этом повышать экспрессию мишеней PPAR $\alpha$ . Наиболее изученные эффекты SIRT1, рассматриваемые в связи с развитием хронических заболеваний, в частности СД 2 типа, включают:

- повышение стресс-резистентности и влияние на углеводный/липидный метаболизм через транскрипционные факторы класса Forkhead box O (FOXO) [19, 20];
- подавление зависимых от ядерного фактора каппа В (NF $\kappa$ B) воспалительных ответов и оксидативного стресса [21, 22];
- активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, вазодилатация) и АМФ-активированной протеинкиназы (катаболизм жирных кислот и синтез транспортера глюкозы GLUT4) [23–25];
- ингибирование индуцированного глюкоконом глюконеогенеза через ключевой регулятор его ранней фазы TORC2 [26];

— регуляцію гомеостазу холестерина і желчних кислот в печині через печеночний X-рецептор (LXR), фарнезоїд-X-рецептор (FXR) [27, 28];

— регуляцію секреції інсуліну і захисту панкреатических бета-кліток через торможення розобщаючого білка 2 (UCP2, нормалізація енергетического балансу) і білка, зв'язуючого стерол-регуляторний елемент (SREBP, зниження накоплення тригліцеридів) [29, 30];

— підвищення чутливості до інсуліну через зниження експресії протеїн-тирозинфосфатази 1В (PTP1B), інактивуючої інсуліновий рецептор в скелетній м'язовій тканині [31], і транслокацію GLUT4 в мембрану [32];

— стимулювання окислення жирних кислот і біогенезу мітохондрій через вплив на коактиватор 1 $\alpha$  проліфератором пероксисом активованого рецептора гамма (PGC1 $\alpha$ ) [33, 34].

Таким образом, на настоящий момент накоплено достаточное количество доказательств важной регуляторной роли SIRT1 в энергетическом метаболизме. Более того, имеются сообщения об угнетении SIRT1 в определенных типах клеток и тканей при инсулинорезистентности или при нарушенной толерантности к глюкозе [35–37]. Вышеизложенное позволяет предположить, что в условиях избыточного поступления энергии сниженная активность SIRT1 может способствовать развитию ожирения и связанных с ним состояний и заболеваний, в первую очередь инсулинорезистентности и СД 2 типа. Общеизвестно, что диетотерапия, включая ограничение калоража, является неотъемлемой частью лечения пациентов с СД 2 типа, однако очевидно, что долгосрочное поддержание оптимальной диеты представляет проблему для данного контингента больных. В связи с вышеизложенным, фармакологическая активация SIRT1, имитирующая ограничение калоража, является перспективной целью для комплексной профилактики и терапии ожирения, метаболического синдрома и СД 2 типа.

Анализ имеющихся данных позволяет предположить, что активация SIRT1 влияет на контроль глюкозного гомеостаза с при-

влечением таких механизмов, как: регуляция инсулиновой секреции [29] и защита панкреатических бета-клеток [29, 38]; улучшение чувствительности к инсулину через модулирование инсулинового сигналинга (путем уменьшения воспаления, повышения липидной мобилизации и секреции адипонектина) [16, 20, 25, 30, 32]; контроль окисления жирных кислот и биогенеза митохондрий [20, 39]; регуляция печеночной продукции глюкозы и циркадных ритмов; влияние на метаболизм в скелетной мускулатуре, жировой ткани, моноцитах/макрофагах и печени (см. табл.).

В ходе экспериментальных и клинических исследований показано, что в основе повреждающего действия гипергликемии и гиперлипидемии (как компонента инсулинорезистентности) лежит окислительный стресс, развивающийся через ряд механизмов, главным образом в результате митохондриальной дисфункции — гиперпродукции митохондриями активных форм кислорода (АФК) в условиях избыточного поступления субстрата и общего уменьшения количества этих органелл [40–44]. Более того, доказана тесная связь между окислительным стрессом при диабете и развитием как специфических, так и неспецифических поздних сосудистых осложнений. Следует, однако, отметить, что если в основе диабетических микрососудистых осложнений лежит, в первую очередь, гипергликемия и вызываемый ею окислительный стресс, то в поражение крупных сосудов и сердца существенный вклад делает повышенное окисление жирных кислот как ведущего при инсулинорезистентности субстрата, также приводящее к митохондриальной дисфункции и генерации АФК [44, 45].

В последние годы было обнаружено, что даже транзиторная гипергликемия способна вызывать в клетках сосудистого эпителия долговременные активирующие эпигенетические изменения, в частности промоторной зоны субъединицы р65 транскрипционного фактора NF $\kappa$ B [46]. Данные изменения, относимые к феномену гликемической сосудистой памяти, приводят к персистентной транскрипции гена р65 и последующему повышению синтеза ряда провоспалительных

компонентов, таких как хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP-1) и адгезивные молекулы сосудистых клеток 1 (VCAM-1), сохраняющиеся даже после нормализации гликемии. Привлекает внимание тот факт, что была доказана роль АФК в качестве индукторов активации ключевых ферментов ремоделирования хроматина и персистентной транскрипции генов, кодирующих белки воспаления и другие стресс-маркеры [46, 47]. В последующих работах было выявлено, что в формировании сосудистой гликемической памяти ключевую роль играет усиление экспрессии митохондриального адаптора p66<sup>Shc</sup>, отвечающего за генерирование АФК в митохондриях [48, 49]. При этом доказано, что именно SIRT1 регулирует транскрипцию гена p66<sup>Shc</sup>, обуславливая необходимость повышения активности этого сиртуина при СД 2 типа для снятия эффекта гликемической памяти и предупреждения/торможения развития эндотелиальной дисфункции и сосудистых осложнений (см. рис.) [50]. В связи с вышеизложенным также представляется важной вызываемая SIRT1 активация биогенеза митохондрий и дополнительное усиление экспрессии антиоксидантных ферментов, таких как Mn-содержащая супероксиддисмутаза (через PGC1 $\alpha$ ), что приводит к снижению оксидативного

стресса в митохондриях [22, 51], а также стимуляция синтеза каталазы (через FOXO3) — важной составляющей антиоксидантной защиты клетки [22, 52].

Изучение метаболических эффектов, связанных с активацией SIRT1 как *in vitro*, так и *in vivo*, тесным образом связано с поиском его фармакологических стимуляторов. На настоящий момент показано, что ряд природных фенольных соединений, таких как ресвератрол, куркумин и кверцетин, а также родственные им синтетические полифенолы, обладают способностью аллостерически (то есть не по активному центру) стимулировать сиртуины [53, 54]. Однако в 2012 году две независимые группы исследователей обнаружили в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, что естественный метаболит с плейотропными свойствами — тиоктовая или альфа-липовая кислота, влияет на липидный метаболизм и митохондриальную функцию, задействуя стимуляцию сиртуинов [55, 56].

Помимо классических функций альфа-липовой кислоты, таких как кофакторная роль в пируватдегидрогеназном комплексе (обеспечение работы цикла Кребса), инактивация АФК, регенерация экзогенных и эндогенных антиоксидантов (аскорбат, токоферол и глутатион),

Т а б л и ц а

## Участие SIRT1 в глюкозном и липидном метаболизме

«Мишень» / процесс	Результат активации SIRT1
Поджелудочная железа	Секреция инсулина ↑ Защита бета-клеток ↑
Сигналинг инсулина / защита	Чувствительность к инсулину ↑
Факторы воспаления / торможение	Чувствительность к инсулину ↑
Жировая ткань	Мобилизация липидов ↑ Адипонектин ↑
Скелетная мускулатура	Биогенез митохондрий ↑ Захват глюкозы ↑
Митохондрии	Биогенез ↑ Активные формы кислорода ↓ Окисление жирных кислот ↑
Печень	Глюкозный/липидный метаболизм Продукция глюкозы ↓↑* Окисление жирных кислот ↑
Циркадный ритм	Глюкозный/липидный метаболизм

Примечание. \* — в зависимости от энергетического обеспечения организма; ↑ — повышение; ↓ — понижение.



Рис. Влияние SIRT1 на метаболические процессы в различных тканях с участием транскрипционных факторов (PGC-1 $\alpha$ , LXR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , FOXO) и эффекторных генов (PTP1B и UCP2) (модифицировано по S.-I. Imai Cell Biochem Biophys 2009; 53 (2): 65–74).

предупреждение АФК-индуцированных повреждений ДНК, хелатирование ионов металлов и репарация окисленных белков, данному соединению присуща способность регулировать основу развития оксидативного стресса — гликемический контроль, а также ведущий стресс-реактивный транскрипционный фактор, задействованный в развитии диабетических осложнений — NF $\kappa$ B [57–60]. Необходимо отметить, что биосинтез альфа-липоевой кислоты в организме человека снижается с возрастом и при ряде патологий, в том числе при СД 2 типа, что является дополнительным основанием для ее экзогенного введения [58].

В экспериментах W.-L. Chen и соавт. [55] на мышечных трубочках C<sub>2</sub>C<sub>12</sub> человека были получены результаты, доказывающие, что альфа-липоевая кислота повышает продукцию и активность SIRT1 благодаря увеличению в клетках соотношения НАД<sup>+</sup>/НАДН, то есть посредством механизма естественной регуляции работы этого фермента. В данном исследовании эффектов альфа-липоевой кислоты *in vitro*, помимо прямого измерения количества и ферментативной активности SIRT1, были также оценены SIRT1-опосредованные изменения липидного метаболизма в клеточной

культуре и показано, что активация сиртуина сопровождалась снижением вызванного гипергликемией накопления триглицеридов. Кроме того, на экспериментальных моделях СД 2 типа, а именно у мышей C57BL/6J со стрептозотоциновым диабетом на фоне высокожировой диеты и у мышей db/db со спонтанно развивающимся диабетом, введение альфа-липоевой кислоты (50 или 200 мг/кг в течение 1 и 3 месяцев, соответственно) приводило к существенному уменьшению общего веса, снижению отложения висцерального жира, жира в клетках печени и скелетной мускулатуре, а также уменьшению гипертриглицеридемии, и дополнительно снижало гипергликемию на первой модели дозозависимым способом. Существенно, что в данной серии экспериментов было показано повышение соотношения НАД<sup>+</sup>/НАДН в клетках печени диабетических животных, получавших альфа-липоевую кислоту, подтверждая наличие аналогичных механизмов активации SIRT1 как *in vitro*, так и *in vivo*.

В исследовании M. P. Valdecantos и соавт. [56, 61] на модели неалкогольного стеатоза у крыс с ожирением было показано, что альфа-липоевая кислота реализует свой протективный эффект относительно липид-

ного метаболизма в печени через модулирование работы митохондрий с привлечением сиртуинов. Так, препарат предупреждал накопление триглицеридов и оксидативные повреждения в клетках печени благодаря стимуляции антиоксидантной защиты митохондрий — активировал Mn-содержащую супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу, повышал соотношение восстановленного глутатиона и окисленного и индуцировал синтез разобщающего белка-2 (активация термогенеза, снижающая образование АФК в митохондриях). Более того, применение альфа-липоевой кислоты приводило к существенному снижению оксидативных повреждений митохондриальной ДНК и росту абсолютного количества митохондрий, нормализуя, тем самым, энергетический гомеостаз, нарушенный при ожирении. Авторы доказали, что обнаруженные эффекты были реализованы благодаря активации деацетилирования мишеней SIRT1 и SIRT3.

В дополнение к вышеизложенному необходимо отметить обнаруженную у альфа-липоевой кислоты способность «стирать» гликемическую память, снижая экспрессию маркеров гипергликемического стресса в эндотелиальных клетках сосудов путем ингибирования продукции АФК митохондриями [47], что, скорее всего, также связано с активацией сиртуинов, описанной выше. Доказанное активное участие экзогенной альфа-липоевой кислоты в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза (так называемого редокс-статуса) путем регуляции тиол/дисульфидных реакций в клетке наделяет эту молекулу уникальными свойствами регулятора транскрипционных факторов, зависящих от энергетического состояния организма, в первую очередь —

PGC1 $\alpha$ , являющегося мишенью SIRT1 [62]. В то же время необходимо отметить, что альфа-липоевая кислота вследствие своего физико-химического строения, наделяющего уникальными антиоксидантными свойствами, обладает определенными фармакокинетическими характеристиками, затрудняющими биодоступность ее пероральной лекарственной формы [63–65]. Следовательно, для достижения желаемого терапевтического эффекта альфа-липоевой кислоты на клеточном уровне критически важным является оптимальный выбор фармацевтического состава, способного обеспечить высокую всасываемость в желудочно-кишечном тракте и быстрое достижение терапевтических концентраций в плазме без существенной внутри-индивидуальной вариабельности. На настоящий момент из представленных на фармацевтическом рынке пероральных препаратов альфа-липоевой кислоты этим требованиям соответствует таблетированная форма с «высоким высвобождением» — Тиоктацид HR<sup>®</sup> (MEDA Pharma). Благодаря технологии HR обеспечивается стабильно высокая концентрация альфа-липоевой кислоты в плазме крови при пероральном применении каждой дозы Тиоктацида HR.

Таким образом, накопленный обширный экспериментальный материал относительно ключевой регуляторной роли сиртуинов, в частности, SIRT1, в метаболических процессах, непосредственно задействованных в патогенезе ожирения, метаболического синдрома, СД 2 типа и его сосудистых осложнений, подчеркивает терапевтический потенциал модулирования данного звена регуляции работы генов как новой цели в комплексном лечении хронических заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *IDF Diabetes Atlas*, Fifth Ed., 2011.
2. *Diabetes Care* 2012; 35(1):S64-S71.
3. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. *N Engl J Med* 2011; 364:829-841.
4. *BMJ* 2000; 321:405-412.
5. Bordone L, Guarente L. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6(4):298-305.
6. Boily G, Seifert EL, Bevilacqua L, et al. *PLoS One* 2008; 3:e1759.
7. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. *Science* 2009; 325:201-204.

8. Fontana L, Meyer TE, Klein S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:6659-6663.
9. Imai S, Armstrong CM, Kaerberlein M, Guarente L. *Nature* 2000; 403:795-800.
10. Smith JS, Brachmann CB, Celic I, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:6658-6663.
11. Ramkumar R, Richa G, Marija KD, Constantinos D. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011:1-17.
12. Vaquero A, Scher M, Lee D, et al. *Mol Cell* 2004; 16:93-105.
13. Oberdoerffer P, Michan S, McMay M, et al. *Cell* 2008; 135:907-918.
14. Vaziri H, Dessain SK, Eaton ENg, et al. *Cell* 2001; 107:149-159.
15. Kitada M, Kume S, Takeda-Watanabe A, et al. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124:153-164.
16. Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. *Nature* 2004; 429:771-776.
17. Purushotham A, Shug TT, Xu Q, et al. *Cell Metab* 2009; 9:327-338.
18. Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, et al. *Cell* 2008; 134:329-340.
19. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al. *Science* 2004; 303:2011-2015.
20. Kitada M, Koya D. *Diabetes Metab* 2013; 37:315-325.
21. *EMBO J* 2004; 23:2369-2380.
22. Cheng Y, Takeuchi H, Sonobe Y, et al. *J Neuroimmunol* 2014; 269:38-43.
23. Mattagajasingh I, Kim CS, Naqvi A, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:14855-14860.
24. Lan F, Cacicedo GM, Ruderman N, Ido Y. *J Biol Chem* 2008; 283:27628-27635.
25. Jager S, Handschin C, St-Pierre J, Spiegelman BM. *PNAS* 2007; 104:12017-12022.
26. Liu Y, Dentin R, Chen D, et al. *Nature* 2008; 456:269-273.
27. Li X, Zhang S, Blander G, et al. *Mol Cell* 2007; 28:91-106.
28. Kemper JK, Xiao Z, Ponugoti B, et al. *Cell Metab* 2009; 10:392-404.
29. Bordone L, Motta MC, Picard F, et al. *PLoS* 2006; 4:e31.
30. Wang H, Kouri G, Wollheim CB. *J Cell Sci* 2005; 118:3905.
31. Sun C, Zhang F, Ge X, et al. *Cell Metab* 2007; 6:307-319.
32. Holmes BF, Sparling DP, Olson AL, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289:E1071-E1076.
33. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, et al. *Nature* 2005; 434:113-118.
34. Lagouge M, Argmann C, Gerhard-Hines Z, et al. *Cell* 2006; 127:1109-1122.
35. De Kreutzenberg SV, Ceolotto G, Papparella I, et al. *Diabetes* 2010; 59:1006-1015.
36. Gillum MP, Kotas ME, Erion DM, et al. *Diabetes* 2011; 60:3235-3245.
37. Frojdo S, Durand C, Molin L, et al. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335:166-176.
38. Lee JH, Song MY, Song EK, et al. *Diabetes* 2009; 58:344-351.
39. Gerhard-Hines Z, Rodgers JT, Bare O, et al. *EMBO J* 2007; 26:1913-1923.
40. Förstermann U. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(6):338-349.
41. Brownlee M. *Nature* 2001; 414:813-820.
42. Edeas M, Attaf D, Mailfert AS, et al. *Pathol Biol (Paris)* 2010; 58(3):220-225.
43. Brownlee M. *Diabetes* 2005; 54:1615-1625.
44. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. *Endocrine Rev* 2002; 23(5):599-622.
45. Sivitz WI, Yorek MA. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12(4):537-577.
46. El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, et al. *J Exp Med* 2008; 205:2409-2417.
47. Ihnat MA, Thorpe JE, Kamat CD, et al. *Diabetologia* 2007; 50:1523-1531.
48. Zhou S, Chen HZ, Wan YZ, et al. *Circ Res* 2011; 109:639-648.
49. Paneni F, Mochara P, Akhmedov A, et al. *Circ Res* 2012; 111:278-289.
50. Paneni F, Volpe M, Luscher TF, Cosentino F. *Diabetes* 2013; 62:1800-1807.
51. St-Pierre J, Drori S, Uldry M, et al. *Cell* 2006; 127:397-408.
52. Hasegava K, Wakino S, Yoshioka K, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372:51-56.
53. Baur JA. *Biochem Biophys Acta* 2010; 1804:1626-1634.
54. Farghali H, Kutinova Canova N, Lekic N. *Physiol Res* 2013; 62:1-13.
55. Chen WL, Kang CH, Wang SG, Lee HM. *Diabetologia* 2012; 55:1824-1835.
56. Valdecantos MP, Perez-Matute P, Gonzalez-Muniesa P, et al. *Obesity* 2012; 20:1974-1983.
57. Zhang WJ, Frei B. *FASEB* 2001; 15:2423-2432.
58. Singh U, Jialal I. *Nutr Rev* 2008; 66(11):646-657.
59. Rochette L, Ghibu S, Richard C, et al. *Mol Nutr Res* 2013; 57:114-125.
60. Poltorak VV, Krasova NS, Gorshunskaja MJu. *Probl Endokryn Patologii* 2012; 3:91-103.

61. Valdecantos MP, Perez-Matute P, Gonzalez-Muniesa P, et al. *J Nutr Biochem* 2012; 23:1676-1684.
62. Packer L, Cadenas E. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48:26-32.
63. Teichert J, Kern J, Tritschler HJ, et al. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36:625-628.
64. Teichert J, Hermann R, Ruus P, Preiss R. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:1257-1267.
65. Keith DJ, Butler JA, Bemer B, et al. *Pharmacol Res* 2012; 66:199-206.

## СІРТУЇНИ ЯК ПЕРСПЕКТИВНА МІШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Полторак В. В., Красова Н. С., Горшунська М. Ю.<sup>1</sup>

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти  
admin@ipep.com.ua

Огляд присвячено ролі сиртуїнів, зокрема SIRT1, у регуляції процесів, залучених до патогенезу розвитку ожиріння, інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу та його судинних ускладнень. Обґрунтовано перспективність використання SIRT1 як терапевтичної мішені у пацієнтів з цукровим діабетом, а також описано механізм активації SIRT1 *in vitro* та *in vivo* за допомогою альфа-ліпоєвої кислоти.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, сиртуїн, альфа-ліпоєва кислота.

## СИРТУИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Полторак В. В., Красова Н. С., Горшунская М. Ю.<sup>1</sup>

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков;

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования  
admin@ipep.com.ua

Обзор посвящен роли сиртуинов, в частности SIRT1, в регуляции процессов, вовлеченных в патогенез развития ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа и его сосудистых осложнений. Обоснована перспективность использования SIRT1 в качестве терапевтической мишени у пациентов с сахарным диабетом, а также описан механизм активации SIRT1 *in vitro* и *in vivo* с помощью альфа-липоевой кислоты.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сиртуин, альфа-липоєвая кислота.

## SIRTUINS AS PERSPECTIVE TARGET FOR PREVENTION AND TREATMENT OF DIABETES

V. Poltorak, N. Krasova, M. Gorshunskaya<sup>1</sup>

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv;

<sup>1</sup>Kharkiv Postgraduate Medical Academy  
admin@ipep.com.ua

The review is devoted to the role of sirtuins, particularly SIRT1, in the regulation of processes involved in the pathogenesis of obesity, insulin resistance, type 2 diabetes and its vascular complications. Proved the perspectivity of SIRT1 use as a therapeutic target for patients with diabetes, and also describes a mechanism for activating SIRT1 *in vitro* and *in vivo* by alpha-lipoic acid.

Key words: type 2 diabetes, sirtuin, alpha-lipoic acid.