

ЕФЕКТИ ПЕРСПЕКТИВНОГО АКТИВАТОРА СІРТУЇНУ-1 НА СКЛАДОВІ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ*

Красова Н. С.¹, Гладких О. І.¹, Яременко Ф. Г.¹, Тижненко Т. В.^{1,2},
Лещенко Ж. А.¹, Свидло І. М.¹, Громаковська О. Б.¹, Овсяннікова Т. М.²,
Коваленко А. О.², Ліпсон В. В.¹, Полторак В. В.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківський Національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна
nkrasova@ukr.net

Цукровий діабет (ЦД) є найбільш розповсюдженим ендокринним захворюванням, поширення якого набуває загрозливої динаміки з подвоєнням кількості хворих за 10–15 років. На тепер більше 425 млн осіб мають діагноз ЦД 2 типу та за прогнозами Міжнародної Діабетичної Федерації їх кількість зросте до 628 млн у 2045 році. Крім того, діабет та асоційована з ним коморбідність стала причиною 5,1 млн смертей у 2017 році [1]. Серед пацієнтів з ЦД 2 типу 80 % мають надлишкову масу тіла або ожиріння [2], однак далеко не у всіх людей з надлишковою масою тіла розвивається

ЦД, як правило, у групу ризику входять особи з абдомінальним ожирінням, асоційованим із хронічним низькоінтенсивним запаленням [3–4]. Енергетичний гомеостаз в цілому регулюється трьома взаємозв'язаними процесами — надходженням енергетичних субстратів, їх накопиченням та утилізацією. За нормальних умов зсуви будь-якого з цих процесів швидко та успішно компенсуються двома іншими, що забезпечується роботою ряду так званих енергетичних сенсорів. До останніх належать сіртуїни — високо консервативні НАД⁺-залежні деацетилази білків та/або АДФ-ри-

* Роботу виконано згідно з договором про наукове співробітництво між ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» та кафедрою біологічної і медичної фізики Харківського Національного університету імені В.Н. Каразіна (від 01.01.2016 р.) та в межах фундаментальної НДР ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Пошук сполук з антидіабетичними властивостями, спрямованих на відновлення тканинної регуляції енергетичного балансу за наявності цукрового діабету 2 типу з надлишковою масою тіла або ожирінням» (державний реєстраційний № 0116U000333).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 25.05.2019.

бозилтрансферази, мішенями яких є гістони, транскрипційні фактори, а також ферменти, які адаптують експресію генів і метаболічну активність у відповідь на енергетичний статус клітини [5]. У свавців виявлено сім сіртуїнів (SIRT1-SIRT7), розташованих в різних компартментах клітини, таких як ядро, цитоплазма і мітохондрії. При цьому SIRT1 є найбільш вивченим з усіх семи сіртуїнів людини [6]. Загальновідомо, що дієтотерапія з обмеженням калоражу є невід'ємною частиною лікування пацієнтів з ЦД 2 типу, проте очевидно, що довгострокове підтримання оптимального режиму харчування є проблемою для даного контингенту хворих. Саме тому фармакологічна активація SIRT1, що імі-

тує обмеження калоражу, знижує відкладення енергетичних запасів та стимулює їх утилізацію, є перспективною метою для профілактики і терапії ожиріння та ЦД 2 типу. Крім того, залишається проблема лімітованого у зв'язку з патологією печінки, або виразними шлунково-кишковими розладами призначення препарату першого вибору у контролі ЦД 2 типу з класу бігуанідів — метформіну.

Метою роботи було оцінити оригінальну гетероциклічну сполуку з умовною назвою пірабентін з доведеною *in situ* здатністю активувати сіртуїн-1 людини відносно впливу на складові енергетичного гомеостазу у щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу на тлі ожиріння.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Моделювання ЦД 2 типу у статевозрілих (6-ти місячних) самців-щурів Вістар ($n = 18$) проводили шляхом введення низької дози стрептозотоцину (Sigma, 30 мг/кг внутрішньочеревно) після 100 добового утримання тварин на комбінованій висококалорійній дієті (надлишок насичених жирів: білки — 20 %, жири — 60 %, вуглеводи — 20 % від загального калоражу з доданням жовчних кислот у кількості 1 % від маси корму та вільний доступ до розчину фруктози в концентрації 200 г/л) [7–8] з природною зміною режиму освітлення, температура та вологість повітря — за стандартами віварію. Контрольна група тварин відповідної статі та віку ($n = 6$) споживала стандартне харчування (білки — 15 %, жири — 5 %, вуглеводи — 80 % від загального калоражу), мала вільний доступ до води та утримувалася в аналогічних умовах [9]. Пірабентін водили перорально в дозі 50 мг/кг маси тіла за допомогою зонду у вигляді водної суспензії з Твін-80 щоденно протягом 30 діб, починаючи зі 110-ї доби експерименту. Препарат порівняння метформін вводили за аналогічною схемою в дозі 50 мг/кг маси тіла, контрольна група отримувала плацебо. Тваринам проводили внутрішньочеревний тест толерантності до глюкози (ВЧТТГ, 3 г/кг маси тіла; 0, 30, 60 та 120 хв) за допомогою аналізатору глюкози «Ексан-Г» (Литва) з обчисленням

площі під глікемічними кривими (ПГК). Після знеживлення експериментальних тварин шляхом транслокації шийних хребців визначали масу фракцій жирової тканини (епідидимальний, мезентеріальний, ретроперитонеальний та загальний абдомінальний жир). В сироватці крові визначали концентрацію вільних жирних кислот (ВЖК) фотоколориметрично [10], рівні тригліцеридів (ТГ), загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) — ферментативно (DAC-SpectroMed, Молдова), рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) — розрахунково [11].

Оцінювали функціональний стан мітохондрій гепатоцитів за інтенсивністю дихання та окислювального фосфорилування полярографічним методом за допомогою кисневого електроду Кларка закритого типу [12].

Дослідження проводили згідно з національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [13]. Отриманий цифровий матеріал проаналізували із застосуванням тесту Шапіро–Уїлка, парного та непарного *t*-критерію Стьюдента і *U*-критерію Манна–Уїтні [14–15].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що 30-добове введення пірабентину або препарату порівняння щурів з ЦД 2 типу реалізувалося у статистично значущому зниженні базальної глікемії та маси тіла тварин, але не нормалізувало їх. Проведення ВЧТТГ виявило, що пірабентин призводив до аналогічного за ефек-

тивністю зниження глюкозної інтолерантності, як і метформін, про що свідчать дані глікемії в усі часові проміжки тесту (табл. 1).

Доведено, що 30-добове пероральне введення пірабентину реалізувалося у виразному зменшенні маси усіх фракцій аб-

Таблиця 1

Глікемія протягом тесту толерантності до глюкози у щурів за умов перорального введення пірабентину або метформіну протягом 30 діб, n = 6, ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Група	Базальна глікемія, ммоль/л	Глікемія через ... хв, ммоль/л			Площа під глікемічною кривою, ммоль/л/хв
		30	60	120	
Контроль	4,35 ± 0,14	6,86 ± 0,15	5,02 ± 0,05	4,10 ± 0,19	620,0 ± 9,9
Діабет + плацебо	14,76 ± 0,56 P ₁ < 0,001	19,88 ± 0,76 P ₁ < 0,001	20,16 ± 0,42 P ₁ < 0,001	16,46 ± 0,48 P ₁ < 0,001	2218,8 ± 50,1 P ₁ < 0,001
Діабет + метформін	7,48 ± 0,22 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001	11,96 ± 0,62 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001	9,45 ± 0,34 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001	7,98 ± 0,57 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001	1137,1 ± 34,6 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001
Діабет + пірабентин	9,62 ± 0,36 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001 P ₃ < 0,001	13,62 ± 0,72 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001	10,17 ± 0,57 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001	8,80 ± 0,52 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001	1274,5 ± 49,1 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001

Примітки:

- 1) P₁ — значущість змін порівняно з групою «Контроль»;
- 2) P₂ — значущість змін порівняно з групою «Діабет + плацебо»;
- 3) P₃ — значущість змін порівняно з групою «Діабет + метформін».

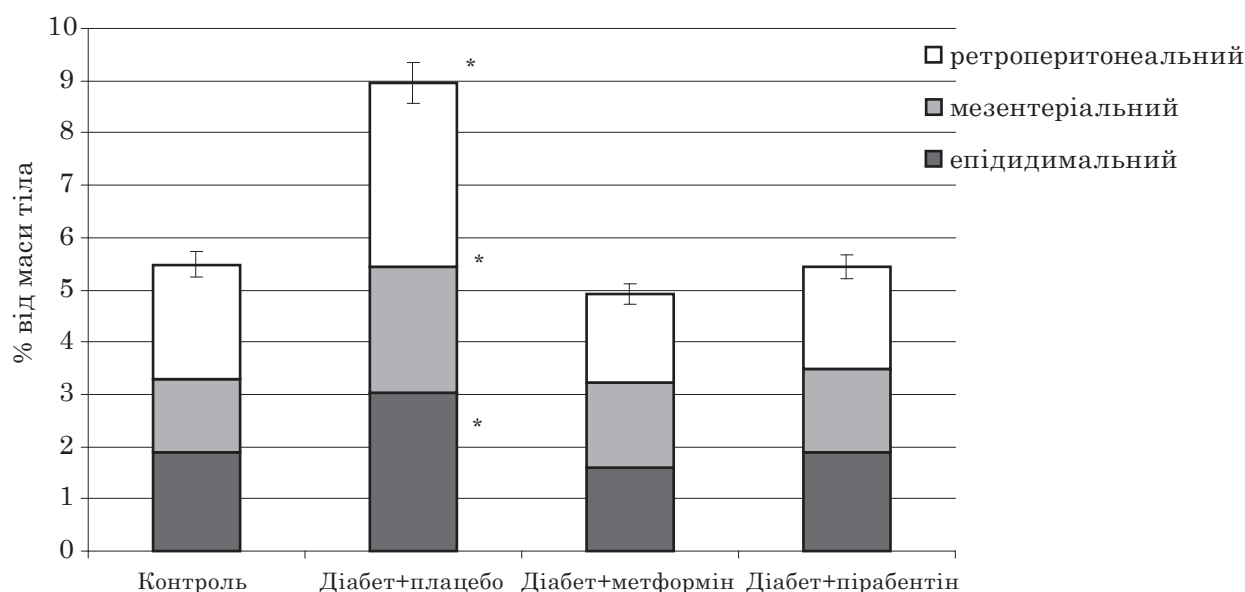


Рис. 1. Відносна маса фракцій жирової тканини у щурів за умов перорального введення пірабентину або метформіну протягом 30 діб, n = 6, ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$).

* P < 0,01 порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2

Рівні тригліцеридів та вільних жирних кислот у щурів
за умов перорального введення пірабентіну або метформіну протягом 30 діб,
n = 6, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Група	Тригліцериди, ммоль/л	Вільні жирні кислоти, ммоль/л
Контроль	0,35 ± 0,04	0,42 ± 0,03
Діабет + плацебо	0,85 ± 0,08 P ₁ < 0,001	1,23 ± 0,07 P ₁ < 0,001
Діабет + метформін	0,58 ± 0,06 P ₁ < 0,02; P ₂ < 0,05	0,90 ± 0,09 P ₁ < 0,01; P ₂ < 0,05
Діабет + пірабентін	0,51 ± 0,04 P ₁ < 0,05; P ₂ < 0,01	0,79 ± 0,12 P ₁ < 0,002; P ₂ < 0,02

Примітки:

P₁ — значущість змін порівняно з групою «Контроль»;

P₂ — значущість змін порівняно з групою «Діабет + плацебо».

Таблиця 3

Біоенергетичні показники мітохондрій печінки щурів
за умов перорального введення пірабентіну або метформіну протягом 30 діб,
за умов використання сукцинату в якості субстрату, n = 5, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Група	V ₃ , ммоль кисню на 1 мг білка за 1 хв	V ₄ , ммоль кисню на 1 мг білка за 1 хв	Дихальний коефіцієнт (V ₃ /V ₄)
Контроль	49,62 ± 4,18	22,14 ± 1,57	2,25 ± 0,21
Діабет + плацебо	34,35 ± 3,18 P < 0,05	18,77 ± 2,24	1,82 ± 0,16
Діабет + метформін	39,72 ± 2,41	19,60 ± 1,84	2,03 ± 0,19
Діабет + пірабентін	40,63 ± 3,56	19,42 ± 2,19	2,10 ± 0,18

Примітка:

P — значущість змін порівняно з групою «Контроль».

домінального жиру, співставному з дією препарату порівняння (рис. 1).

Під час дослідження параметрів ліпідного обміну було визначено, що у тварин, які вживали протягом 30 діб пірабентін або препарат порівняння метформін, показники ТГ та ВЖК в циркуляції суттєво знижувалися порівняно до параметрів групи «Діабет + плацебо», але не сягали рівнів контрольних тварин (табл. 2). Слід підкреслити, що експериментальна сполука призводила до статистично значущого (P < 0,05) відновлення рівнів ХС ЛПВЩ у діабетичних щурів зі співставною з препаратом порівняння ефективністю, тоді як показник ХС ЛПНЩ не зазнавав достатньо вірогідних змін в жодній діабетичній групі з лікуванням, що може свідчити про значні

зсуви у роботі печінки як органу, який забезпечує ліпід-транспортні функції.

Відомо, що хронічна гіперглікемія та гіперліпідемія асоційовані з розвитком мітохондріальної дисфункції, в першу чергу, внаслідок надлишкового надходження субстратів та функціонального перенапруження і виснаження [16].

Як видно з таблиці 3, у щурів з експериментальним ЦД 2 типу спостерігалось достовірне зменшення швидкості дихання мітохондрій гепатоцитів в стані V₃ по Чансу, тобто, знижувалася ефективність окислювального фосфорилування. Разом з тим, дещо зменшувався дихальний коефіцієнт, що свідчить про відсутність компенсаторної реакції спряженості процесів дихання та окислювального фосфорилування в міто-

хондріях діабетичних тварин. Пірабенгін, як і препарат порівняння метформін, частково нормалізував ефективність дихання мітохондрій. Слід відзначити, що незважаючи на те, що сіртуїн-1 переважно функціонує у ядрі, його активність грає ключову роль у біогенезі та життєвому циклі мітохондрій [17].

Було показано, що такий алостеричний активатор сіртуїну-1, як SRT1720, призводить до інтенсифікації мітофагії (процесу руйнування старих чи ушкоджених мітохондрій шляхом аутофагії) та підвищує мембранний потенціал [18]. Крім того, нещодавно була доведена присутність і функціональна активність сіртуїну-1 в міто-

хондріях ссавців, у тому числі, в різних клітинних лініях людини [19].

Таким чином, можна констатувати наявність у досліджуваної сполуки комплексних антидіабетичних властивостей відносно нормалізації вуглеводного, ліпідного обміну і зниження проявів абдомінального ожиріння поряд з поліпшенням функціональної активності мітохондрій печінки щурів з ЦД 2 типу на рівні референтного лікарського засобу метформіну. Суттєвим є асоціація специфічної плейотропної дії сполуки з нешкідливістю (4 клас токсичності), що визначає перспективність тривалого застосування майбутнього лікарського засобу.

ВИСНОВКИ

На моделі експериментального цукрового діабету 2 типу у щурів, викликаного введенням стрептозотоцину на тлі високовуглеводного та високожирового раціону харчування, верифіковано комплексні антидіабетичні властивості перспективного низькотоксичного активатора сіртуїну-1 під умовною назвою пірабенгін після 30-добового перорального використання.

Сполука продемонструвала виразні цукрознижуючі та гіполіпідемічні ефекти, поліпшувала ефективність окислювального фосфорилування та, відповідно, функціональну активність мітохондрій печінки та знижувала масу абдомінального жиру, не поступаючись дії препарату порівняння метформіну.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 8th Ed, *Brussels*, 2017: 150 p.
2. Pulgaron ER, Delamater AM. *Curr Diab Rep* 2014; 14(8): 508. doi: 10.1007/s11892-014-0508-y.
3. Rowley WR, Bezold C, Arkan Y, et al. *Popul Health Manag* 2017; 20: 6-12. doi: 10.1089/pop.2015.0181.
4. Tron'ko ND, Sokolova LK, Pushkarev VV, et al. *Molekuljarnye mehanizmy patogeneza saharnogo diabeta i ego oslozhnenij*, *Kiev*, 2018: 260 p.
5. Ramkumar R, Richa G, Marija KD, Constantinos D. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 1-17.
6. Yamamoto H, Schoonjans K, Auwerx J. *Mol Endocrinol* 2007; 21(8): 1745-1755.
7. Jurgoński A, Juśkiewicz J, Zduńczyk Z. *Nutrients* 2014; 6(2): 616-626. doi: 10.3390/nu6020616.
8. Damasceno DC, Netto AO, Iessi IL, et al. *BioMed Res Int* 2014; 2014: 1-11. doi: 10.1155/2014/819065
9. Zapadnjuk IP, Zapadnjuk VI, Zaharija EA, et al. *Laboratornye zhivotnye*, *Kiev*, 1983: 383 p.
10. Dumcombe WC. *Biochem J* 1963; 188(1): 7-10.
11. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.
12. Franko GM. *Rukovodstvo po izucheniju biologicheskogo okislenija poljarograficheskim metodom*, *Moskva*, 1973: 221 p.
13. *Endokrynologija* 2003; 8(1): 142-145.
14. Royston J. *Applied Statistic* 1992; 31: 115-124.
15. Atramentova LO. *Utjevs'ka Statystychni metody v biologii: pidruchnyk*, *Harkiv*, 2007: 288 p.
16. Green DR, Kroemer G. *Science* 2004; 305: 626-629.
17. Tang BL. *Mol Cells* 2016; 39(2): 87-95. doi: 10.14348/molcells.2016.2318.
18. Jang SY, Kang HT, Hwang ES. *J Biol Chem* 2012; 287: 19304-19314. doi: 10.1074/jbc.M112.363747.
19. Aquilano K, Baldelli S, Pagliei B, Ciriolo MR. *Curr Mol Med* 2012; 13: 140-154.

ЭФФЕКТИ ПЕРСПЕКТИВНОГО АКТИВАТОРА СІРТУЇНУ-1 НА СКЛАДОВІ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Красова Н. С.¹, Гладких О. І.¹, Яременко Ф. Г.¹, Тижненко Т. В.^{1,2},
Лещенко Ж. А.¹, Свидло І. М.¹, Громаковська О. Б.¹, Овсяннікова Т. М.²,
Коваленко А. О.², Ліпсон В. В.¹, Полторак В. В.¹

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна;

² Харківський Національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна
nkrasova@ukr.net

НАД⁺-залежна деацетилаза сіртуїн-1 (SIRT1) є перспективною фармакологічною мішенню для лікування пов'язаних із віком порушень включно з ожирінням та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Метою роботи було оцінити оригінальну гетероциклічну сполуку з умовною назвою пірабентін з доведеною *in situ* здатністю активувати сіртуїн-1 людини відносно впливу на складові енергетичного гомеостазу у щурів з експериментальним ЦД 2 типу на тлі ожиріння. Дослідження проведено на статевозрілих самцях щурів Вістар (n=24). ЦД 2 типу з ожирінням моделювали шляхом введення низької дози стрептозотоцину після 100-добового утримання тварин на комбінованій високожировій та високофруктозній дієті, контрольна група тварин відповідної статі та віку споживала стандартне харчування. Пірабентін вводили перорально в дозі 50 мг/кг маси тіла у вигляді водної суспензії з Твіном-80 щоденно протягом 30 діб. Препарат порівняння метформін надавали за аналогічною схемою в дозі 50 мг/кг маси тіла, контрольна група отримувала плацебо. Оцінювали толерантність до глюкози глюкозооксидазним методом, ліпідний профіль ферментативно, масу абдомінальної жирової тканини за фракціями та функціонального стану мітохондрій гепатоцитів за інтенсивністю дихання та окислювального фосфорилування полярографічним методом. Встановлено, що 30-добове введення пірабентіну щурам з ЦД 2 типу реалізувалося у статистично значущому зниженні базальної глікемії, інтолерантності до глюкози, дисліпідемії, маси тіла та відносної маси фракцій абдомінальної жирової тканини тварин зі співставною з препаратом порівняння ефективністю. Це супроводжувалося поліпшенням окислювального фосфорилування та, відповідно, функціональної активності мітохондрій печінки.

Ключові слова: експериментальний цукровий діабет 2 типу, ожиріння, активатор сіртуїну-1, енергетичний гомеостаз.

ЭФФЕКТЫ ПЕРСПЕКТИВНОГО АКТИВАТОРА СИРТУИНА-1 НА СОСТАВЛЯЮЩИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Красова Н. С.¹, Гладких А. И.¹, Яременко Ф. Г.¹, Тижненко Т. В.^{1,2},
Лещенко Ж. А.¹, Свидло И. Н.¹, Громаковская Е. Б.¹, Овсянникова Т. Н.²,
Коваленко А. А.², Липсон В. В.¹, Полторак В. В.¹

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина;

² Харьковский Национальный университет имени В. Н. Каразина, г. Харьков, Украина
nkrasova@ukr.net

НАД⁺-зависимая деацетилаза сиртуин-1 (SIRT1) является перспективной фармакологической мишенью для лечения связанных с возрастом нарушений, включая ожирение и сахарный диабет (СД) 2 типа. Целью работы было оценить влияние оригинального гетероциклического соединения с условным названием пирабентин с доказанной *in situ* способностью активировать сиртуин-1 человека на составляющие энергетического гомеостазу у крыс с экспериментальным СД 2 типа на фоне ожирения. Исследование проведено на половозрелых самцах крыс Вистар (n=24). СД 2 типа с ожирением моделировали путем введения низкой дозы стрептозотоцина после 100-суточного содержания животных на комбинированной высокожировой и высокофруктозной диете, контрольная группа животных соответствующего пола и возраста получала стандартное питание. Пирабентин вводили перорально в дозе 50 мг/кг массы тела в виде водной суспензии с Твин-80 ежедневно в течение 30 суток. Препарат сравнения метформин вводили по аналогичной схеме в дозе 50 мг/кг массы тела, контрольная группа получала плацебо. Оценивали толерантность к глюкозе глюкозооксидазным методом, липидный профиль ферментативно, массу абдомінальної жирової ткани по фракціям и функциональное состояние митохондрий гепатоцитов по интенсивности дыхания и окислительного фосфорилирования полярографическим методом. Установлено, что 30-суточное введение пирабентина крысам с СД 2 типа реализовалось в статистически значимом снижении базальной гликемии, интолерантности к глюкозе, дислипидемии, массы тела и относительной массы фракций абдомінальної жирової ткани животных с сопоставимой с препаратом сравнения эффективностью. Это сопровождалось улучшением окислительного фосфорилирования и, соответственно, функциональной активности митохондрий печени.

Ключевые слова: экспериментальный сахарный диабет 2 типа, ожирение, активатор сиртуина-1, энергетический гомеостаз.

**EFFECTS OF PERSPECTIVE SIRTUIN-1 ACTIVATOR ON ENERGY HOMEOSTASIS
CONSTITUENTS IN RATS WITH EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES MELLITUS
AT THE BACKGROUND OF OBESITY**

N. Krasova¹, A. Gladkih¹, F. Yaremenko¹, T. Tyzhnenko^{1,2},
Zh. Leshchenko¹, I. Svydlo¹, O. Gromakovska¹, T. Ovsyannikova²,
A. Kovalenko², V. Lipson¹, V. Poltorak¹

¹ *SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine;*

² *V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine nkrasova@ukr.net*

NAD⁺-dependent deacetylase, sirtuin-1 (SIRT1), is a promising pharmacological target for the treatment of age-related disorders, including obesity and type 2 diabetes mellitus (DM2). The aim of the work was to evaluate the effect of the original heterocyclic compound with the proprietary name pyrabentin with in situ proven ability to activate human sirtuin-1 on the energy homeostasis components in rats with experimental DM2 and obesity. The study was conducted on adult male Wistar rats (n = 24). DM2 with obesity was induced by low dose of streptozotocin after 100-day's combined high-fat and high-fructose diet consumption; control sex- and age-matched animals were received standard nutrition. Pyrabentin was administered orally at 50 mg/kg body weight as an aqueous suspension with Tween-80 daily for 30 days. The reference drug metformin was administered in a similar way at 50 mg/kg body weight, the control group received a placebo. Glucose tolerance by the glucose oxidase method, enzyme lipid profile, abdominal adipose tissue mass by fractions, and the functional state of hepatocyte mitochondria by respiration intensity and oxidative phosphorylation by the polarographic method were evaluated. It was established that the 30-day administration of pyrabentine to rats with DM2 was realized in a statistically significant decrease in basal glycemia, glucose intolerance, dyslipidemia, body weight and relative weight of abdominal adipose tissue fractions with comparable efficacy to the reference drug. This was accompanied by an improvement in oxidative phosphorylation and, accordingly, in the functional activity of liver mitochondria.

Key words: experimental type 2 diabetes mellitus, obesity, sirtuin-1 activator, energy homeostasis.