**УДК 616.379-008.9-085**

**НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Н.В. Ярмыш 1, А.А. Андреева 1, О.С. Шаковицкая 2, О.В. Плужникова 3

1Харьковский национальный медицинский университет

2КПОЗ «Областная клиническая больница ЦЕМД и МК»

3КПОЗ «Областной клинический специализированный диспансер радиационной защиты населения»

НДР «Оптимизировать диагностику и коррекцию сосудистого поражения у больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением на основании изучения функционального состояния эндотелия и генетических нарушений» (номер госрегистрации 0112U002385).

**Ключевые слова:** сиртуины, ядерные рецепторы активируемые пролифератором пероксисом, инсулинрезистентность, тиазолидиндионы

В последние годы метаболический синдром (МС) привлекает пристальное внимание эндокринологов, кардиологов, врачей общей практики. Эксперты ВООЗ (2005) определяют МС как новую пандемию XXI века, которая в первую очередь охватывает экономически развитые страны. Распространенность МС вдвое выше, чем сахарного диабета 2 типа (СД2Т), и в следующие 25 лет ожидается увеличение темпов роста на 50%. Это обусловлено, прежде всего, широким распространением данного симптомокомплекса в популяции.

При прогрессировании МС развивается комплекс метаболических расстройств (инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия и другие) [1]. Инсулинорезистентность (ИР) является центральным механизмом развития как СД2Т, так и генерализованного МС в целом. Она тесно связана с сердечно-сосудистыми факторами риска, поэтому для снижения риска развития осложнений необходима комплексная коррекция всех метаболических нарушений. В 1997 г. появились лекарственные препараты нового класса – сенсетайзеры (глитазоны или тиазолидиндионы (ТЗД)). В клинической практике сначала использовались 3 лекарственных средства этой группы: троглитазон, розиглитазон и пиоглитазон. Однако, вскоре троглитазон был изъят с рынка из-за его гепатотоксичности [26].

Плейотропний эффект ТЗД заключается в нормализации метаболических нарушений, связанных с ИР, МС и СД2Т [14]. ТЗД повышают чувствительность тканей к инсулину, регулируют гомеостаз глюкозы, способствуют аккумуляции липидов в подкожном жире, тем самым, предотвращая их накопление в мышцах и печени. Глитазоны относятся к новому классу антидиабетических препаратов, действие которых осуществляется через ядерные рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPARs) [25].

 ТЗД эффективно нормализуют почти все проявления МС, ИР и СД2Т, но при этом наблюдается развитие опасных побочных эффектов – увеличение веса, гепатотоксичность, отеки [6, 26].

 Возможно, результаты поисков альтернативных путей и мишеней, через которые можно было бы модулировать активность рецепторов PPARs, дадут возможность сохранить позитивные метаболические и снизить или нивелировать побочные эффекты ТЗД.

**Сиртуины – новые терапевтические мишени**

Активно изучаемые в последние годы гены молчащего информационного регулятора (SIRТ) (сиртуины) относятся к высококонсервативному семейству протеиновых деацетилаз, обнаруженные у всех видов от бактерий до млекопитающих. У млекопитающих идентифицированы 7 сиртуинов – SIRT(1-7), которые кодируют семь различных ферментов: SIRT1, SIRT2, SIRT5 и SIRT7 являются NAD+- зависимыми деацетилазами, только AДФ-рибозил трансферазная активность наблюдалась у SIRT4 и оба типа ферментативной активности обнаружены у SIRT3 и SIRT6 [12]. Все сиртуины содержат консервативный NAD+- связывающий и каталитический домен, отличающимися своими N- и C- терминальными областями. Они обладают разными специфическими субстратами и биологическими функциями и обнаруживаются в различных компартментах клетки (Таблица 1).

Таблица 1. Протеин субстраты сиртуинов млекопитающих [10, 21].

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Сиртуин | Тип фермента | Эффекты | Субклеточнаялокализация | Субстраты | Терапевтическая стратегия |
| SIRТ1 | Деацетилаза | Метаболические, нейрологические, кардиоваскулярные, ренальные, канцерогенные, митохондриальные | ЦитоплазмаЯдро | р53, FOXO1, FOXO3а, FOXO4, HIF-1α, HIF-2α, NF-kB-h65, NCOR, гистоны H1 и H4, KU70, p300, BCL11A, PGC1α, PPARγ, MEF2, eNOS, ACS1, AR, p73, SMAD7, NBS1, RB, IRS2, LXRα, SUV39H1, DBC1, APE1 | Активация |
| SIRТ2 | Деацетилаза | Метаболические, нейрологические, канцерогенные | ЦитоплазмаЯдро | α-тубулин, HOXA10, FOXO, гистон H4, 14-3-3 протеин, PPARγ | Ингибирование/активация |
| SIRТ3 | ДеацетилазаАДФ-рибозил-трансфераза | Метаболические, митохондриальные | Митохондрии | ACS2,PGC1α, AMPK, UCP1, FOXO3a, MRPL10, p53, Ku70, GDH; изоцитратдегидрогеназа | Активация |
| SIRТ4 | АДФ-рибозил-трансфераза | Метаболические, митохондриальные | Митохондрии | GDH, IDE, ANT2,ANT3 | Ингибирование? |
| SIRТ5 | Деацетилаза | Нейрологические | Митохондрии | цитохром С, CPS1 | Неизвестно |
| SIRТ6 | ДеацетилазаАДФ-рибозил-трансфераза | Канцерогенные | Ядро | Гистон Н3, ФНОα, и возможно PPAR  | Активация |
| SIRТ7 | Деацетилаза | Кардиоваскулярные | Ядро | p53 и РНК полимеразы I (Pol 1)  | Активация |

ACS1 – ацетил СоА – синтетаза; AMPK – АМФ-протеинкиназа; ANT – канал транслокации адениннуклеотидов; APE1 – апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза 1; AR - рецепторы андрогенов; BCL - лейкемический протеин В-клеток; CPS1-карбомоил-фосфат синтетаза 1; DBC1 – делеционный протеин опухоли груди – 1; eNOS – эндотелиальная синтаза окиси азота, FOXO – транскрипционные факторы; GDH - глутамат дегидрогеназа; HIF-1α, - 2α – индуцибельные факторы гипоксии; HOXA10 – транскрипционный фактор гемобокса 10; IDE – фермент, расщепляющий инсулин; IRS2 – субстрат инсулинового рецептора; KU70 - протеин репарации ДНК; LXRα – печеночные Х рецепторы; MEF – фактор - энхансер миоцитов; MRPL10 – митохондриальный рибосомальный протеин L10; NBS1 – синдром разрыва Nijmegen I; NCOR – корепрессор ядерного рецептора; NF-kB-h65 – ядерный фактор kB; PGC1α – ядерный коактиватор 1α, участвующий в контроле генов глюконеогенеза; PPARγ – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом – γ; р53, р300, р73 – субъединицы; RB – протеин ретинобластомы; SMAD – сжатие Sma и Mad; SUV39H1 – протеин (var) 3-9 местоположения пестрой окраски; UCP – разобщающие протеины.

Наиболее изученный SIRT1 регулирует различные метаболические процессы, которые позволяют клеткам адаптироваться к пищевым стрессам и играет жизненно важную роль при метаболических болезнях, связанных со старением. Он проявляет себя как нутриентный датчик. В условиях пищевого стресса эффекты сиртуинов осуществляются через специфические протеины на физиологическом уровне (рис. 1). В ранней фазе голодания, SIRT1 модулирует глюконеогенез в печени посредством деацетилирования важных факторов, таких как PGC-1α и транскрипционный коактиватор 2, регулируемый цАМФ - отвечающим элементом, (CRTC2), этот процесс способствует транскрипции генов глюконеогенеза. Если голодание продолжительное, то SIRT1 деацетилирует как CRTC2, так и транскрипционные факторы (FOXO) 1, что приводит к переключению с активации ранних глюконеогенных генов посредством CRTC2 к активации генов, участвующих в поздней фазе глюконеогенеза посредством FOXO1 [23]. Экспериментально подтверждено, что в условиях ограниченной калорийности уровень экспрессии SIRT1 возрастает у отдельных грызунов и в тканях человека (белая жировая ткань, печень, скелетные мышцы, мозг и почки) и снижается в гипаталамусе [10, 12]. У трансгенных мышей, у которых была повышена экспрессия SIRT1, наблюдались более низкий вес тела и уровни общего холестерина (ОХС) крови, снижение массы жира, улучшенный гомеостаз глюкозы, увеличенную скорость метаболизма, высокое потребление кислорода, улучшенные физические способности и сниженная репродуктивность [21]. Этот фенотип наблюдается также при «оглушении» гена *SIRT1* в белой и бурой жировой ткани, ткани мозга и фибробластах, но не в клетках печени и мышц.

Деацетилирование PGC-1α с помощью SIRT1 контролирует не только глюконеогенез, но и окисление жирных кислот в координации с PPARα. Деацетилирование печеночных Х рецепторов (LXR)α под действием SIRT1 подтверждает его роль в гомеостазе холестерина и липидов. «Оглушение» SIRT1 в инсулин-резистентных клетках C2C12 и мышечной ткани вызывает ИР через торможение PTP1B на уровне хроматина [23].

В белой жировой ткани SIRT1 регулирует липогенез посредством репрессии PPARγ путем соединения с его кофакторами, корепрессором ядерного рецептора (NCoR) и молчащего медиатора рецепторов ретиноидных и тиреоидных гормонов (SMRT) (рис. 1). PPARγ непосредственно взаимодействует с SIRT1 и ингибирует активность SIRT1, формируя строго контролируемую негативную петлю обратной связи [23]. Эффекты SIRТ в адипозной ткани животных и людей касаются экспрессии генов цитокинов жировых клеток (адипонектина и фактора некроза опухолей (ФНО)- α), а также созревания адипоцитов, секреции и тканевой чувствительности к инсулину, модуляции уровней глюкозы в плазме, гомеостаза холестерина и липидов.



Рис.1. **Эффекты SIRT1 в тканях при ограничение калорийности питания**. ХС – холестерин; ЖК – жирные кислоты; FOXO – транскрипционные факторы; PGC1α - ядерный коактиватор 1α, участвующий в контроле генов глюконеогенеза; PPARγ – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом – γ; LXRα – печеночные Х рецепторы; РТР1В – протеин фосфотирозилфосфатаза 1В.

В панкреатических β-клетках SIRT1 регулирует стимулированную глюкозой секрецию инсулина посредством синтеза разобщающего протеина 2 (UCP2). Трансгенные мыши, которые специфически избыточно экспрессируют SIRT1 в панкреатических β - клетках (BESTO мыши), обнаруживают повышенную толерантность к глюкозе, находясь на диете с высоким содержанием жира (HFD) [23].

В малочисленных исследованиях продемонстрировано, что худые женщины имели более, чем в 2 раза, высокую экспрессию SIRТ1 в подкожной адипозной ткани, по сравнению с тучными женщинами [2]. Другими исследователями показано, что экспрессия мРНК SIRТ1 в адипозной ткани показала позитивную связь с расходом энергии и с чувствительностью к инсулину у 247 недиабетических потомков пациентов с СД2Т [16]. В третьем исследовании, гены SIRТ1-SIRТ7 и экспрессия их протеинов определялись в мононуклеарных клетках периферической крови у 54 субъектов (41 с нормальной толерантностью к глюкозе и 13 с МС). Наличие ИР и МС коррелировало с низкой экспрессией протеина SIRТ1. Таким образом, экспрессия SIRТ1 показала негативную связь с ожирением или проблемами, относящимися к ожирению; однако, является ли увеличенный SIRТ1, вовлеченный в защитные эффекты против ожирения, маркером резистентности к ожирению или изменяется в ответ на диету, образ жизни или факторы внешней среды, не установлено и требует дополнительных исследований [18].

Подобно другим млекопитающих, экспрессия сиртуина у человека чувствительна к изменениям потребляемым калориям. Определение мРНК SIRТ1 в биоптатах адипозной ткани пяти людей – добровольцев показало увеличенный уровень протеина в подкожной адипозной ткани более, чем в 2 раза после 6-дневного голодания [9]. Значимые увеличения экспрессии мРНК SIRТ1 наблюдались также в биоптатах мышц, полученных до исследования и через 21 день от 11 не тучных мужчин и женщин, которые в течение 3 недель имели альтернативный день голода [22]. Brunet A. et al. оценивали изменения экспрессии генов адипозной ткани, индуцированные диетой, у 47 тучных женщин, которые находились на низко-жировой (высокоуглеводной) или умеренно-жировой (низкоуглеводной) гипоэнергетических диетах в течение 10 недель. Оказалось, что экспрессия гена SIRТ3 оказалась чувствительной к соотношению жир – углеводы у женщин, находящихся на ограниченных в калориях диетах, и повышенной у женщин на диете со средним содержанием жира [17].

Представленное множество исследований, связывающих активацию SIRT1 с увеличенным окислением ЖК, глюконеогенезом, секрецией инсулина, чувствительностью к инсулину и сниженным липогенезом, привлекло большое внимание к разработке активаторов и ингибиторов SIRT1 для метаболических болезней. Первыми были идентифицированы активаторы полифенолы (ресвератрол), которые проявляют антидиабетический, анти-воспалительный, анти-канцерогенный и нейропротекторный эффекты [3]. Активаторы SIRТ1 улучшают инсулиновую чувствительность в тканях печени, мышцах и адипозной ткани.

Недавно идентифицированы *in vitro* и *in vivo* селективные и мощные малые молекулы SIRT1-активаторов, подобные ресвератролу, которые, вероятно, действуют теми же путями. Эти новые химические компоненты структурно различаются и повторяют на моделях диабета у грызунов метаболические эффекты ресвератрола, но в более низких дозах и с большей эффективностью [3]. Так, недавно синтезированные специфическими активаторами SIRT1 - SRT1460, SRT1720 и SRT2183 – проявляют свою активность в наномолярной концентрации. На отдельных моделях СД2Т у грызунов (индуцированное диетой ожирение мышей, мыши с генетическим ожирением *ob/ob* и *fa/fa* крысы) показано, что SRT1720 увеличивает количество митохондрий в мышцах и улучшает чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе и уровни глюкозы в крови [19]. Эти результаты подтверждают*,* что активация SIRT1 улучшает диабетическое состояние.

Поднимаются вопросы относительно фармакологической активации SIRТ1. Раннее лечение может блокировать воспаление, связанное с ожирением, которое обнаруживается даже у детей до 3 лет [15]. Возможно, терапевтические возможности будут обнаружены в путях, усиливающих функцию SIRТ1на ранней стадии болезней, например предиабетической.

**Взаимосвязи ТЗД и SIRT1 при метаболических нарушениях**

Как отмечалось выше, ТЗД – лекарственные препараты, повышающие чувствительность к инсулину и стимулирующие дифференцирование адипоцитов непосредственно через PPARγ [20]. Эти препараты повышают экспрессию генов, связанных с гидролизом богатых ТГ липопротеидных частиц и захватом глюкозы. Пиоглитазон и розиглитазон более чем на 50 % повышают уровень экспрессии адипонектина, который является ключевым звеном в коррекции ИР [5].

Kadowaki Т. и др. предполагают два различных пути улучшения чувствительности к инсулину, индуцированных ТЗД: адипонектин – зависимый и адипонектин – независимый [8]. ТЗД увеличивают уровень адипонектина, активируя транскрипцию гена без стимуляции дифференцирования адипоцитов, что приводит к повышению активности AMPK, снижению глюконеогенеза в печени и улучшению чувствительности к инсулину при СД2Т. Другой путь (адипонектин – независимый) заключается в том, что ТЗД индуцируют дифференцирование адипоцитов [11]. Именно активирование PPARγ ТЗД вызывает апоптоз больших адипоцитов, увеличивает количество маленьких инсулин-чувствительных адипоцитов с высоким потенциалом накопления липидов, стимулирует дифференциацию преадипоцитов в подкожной жировой ткани и повышает экспрессию генов липогенеза и накопления триглицеридов (ТГ), а именно липопротеинлипазы, транспортеров ЖК. ТЗД уменьшают инфильтрацию макрофагов в адипозную ткань, которые являются основным источником ФНО-α [4].

ТЗД, улучшая чувствительность к инсулину, воздействуют на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных ИР. Но их применение в клинической практике значительно ограничено из-за возможных побочных эффектов у некоторого процента пациентов (отеки, печеночная токсичность, повышение веса тела и др.).

Получены данные о том, что PPARγ регулируют, по крайней мере, две программы экспрессии генов в процессе адипогенеза 3T3-L1 преадипоцитов. Одна группа (группа 1) состоит из классических адипогенных генов, включая гены *FABP4/aP2*, адипонектина и перилипина, и эта программа продолжает осуществляться на стадии терминального адипогенеза и в зрелых адипоцитах. Вторая группа (группа 2) состоит из иного набора генов, некоторые из которых вовлечены в гомеостаз глюкозы и инсулина, включая гены фактора роста фибробластов 21 (FGF21) и оксидоредуктазы Ero1-Lα. Экспрессия генов группы 2 выборочно активируется в зрелых адипоцитах синтетическими PPARγ лигандами (ТЗД) или подавлением активности SIRT1 [24]. Экспрессия генов группы 2 избирательно подавляется NAD+-зависимой деацетилазой SIRT1 в зрелых 3T3-L1 адипоцитах, тогда как «оглушение» гена *SIRT1* увеличивает его экспрессию, не затрагивая экспрессию классических адипогенных генов, например адипонектина и FABP4/aP2. Экспериментально подтверждено, что ингибирование SIRT1 в адипоцитах индуцирует те же инсулин-сенситизирующие эффекты, что и PPARγ лиганды (рис.2) [7].



Рис. 2. **Модель взаимодействия между PPARγ и SIRT1 в контроле функций адипоцитов** [7].

Известно, что бурая жировая ткань (БЖТ) может рассеивать хранимую энергию в виде тепла. Усиление БЖТ - подобных свойств в белой жировой ткани является привлекательным терапевтическим подходом для остановки эпидемии ожирения. Усиление функции NAD+-зависимой деацетилазы SirT1 или потеря функции его эндогенного ингибитора, повышает «коричневение» белой жировой ткани в результате деацетилирования рецептора PPARγ по остаткам Lys268 и Lys293, приводя к селективной индукции генов БЖТ и репрессии висцеральных генов белой жировой ткани, связанных с ИР [13]. Мутантный, дефектный по ацетилированию, PPARγ запускает программу «коричневого» фенотипа в белых адипоцитах, что нарушает индукцию «коричневых» генов, но сохраняет способность активировать гены «белые». Авторами представлена модель взаимодействия PPARγ и SirT1, влияющего на функции адипоцитов (рис.2) [7]. Функции PPARγ регулируют образование и функцию адипоцитов. Эндогенные лиганды активируют PPARγ, требуя для управления адипогенезом участия спиралей и 7, и 12 лиганд-связывающей области данного рецептора. В зрелых адипоцитах SIRT1 осуществляет гормональный и нутриентный контроль в выборе генов - мишеней для PPARγ, которые вовлекаются в контроль метаболизма за счет супрессии под действием эндогенных лигандов. Семейство синтетических PPARγ лигандов – ТЗД – может преодолевать супрессивные эффекты SIRT1, действуя и через спираль 7, и через спираль 12, индуцируя метаболические гены.

**Заключение**

Модификация активности SIRT1 и остальных сиртуинов может привести к открытию новых и усилению или устранению нежелательных побочных эффектов уже применяемых лекарств. Например, действующие способы лечения СД2Т имеют существенные недостатки, например, прибавка веса, потенциал для гипогликемии и панкреатическое истощение после постоянной терапии. Данные, полученные с активаторами SIRT1, показывают улучшенный гомеостаз глюкозы без упомянутых выше побочных эффектов. SIRT1 рассматривают как новую терапевтическую мишень для лечения многих болезней, которые в настоящий момент ограничивают наш образ жизни.

Исследования лиганд-связывающей области PPARγ облегчили понимание селективной экспрессии различных подгрупп адипоцитарных генов в процессе образования зрелых жировых клеток. Идентификация новых генов, которые отвечают на активность и SIRT1, и PPARγ, помогут найти дополнительные мишени для разработки действенной терапии борьбы с ИР.

**Список литературы:**

1. Грицаенко Г.А. Кардиоренальный синдром как предиктор ремоделирования сосудов у больных артериальной гипертонией / Г.А. Грицаенко, Л.Н. Хусаинова, И.Г. Беляева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 3 – С. 37-43.
2. Кайдашев И.П. Система сиртуинов и возможности регулирования ее состояния в клинической практике / И.П. Кайдашев // Журнал НАМН України. — 2012. — Т. 18, № 4. — С. 418–429.
3. Brunet A. Stress-dependent regulation of OXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase / A. Brunet // Science. – 2004. – Vol. 303. – P. 2011 – 2015.
4. Christiansen T. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects / T.Christiansen, B. Richelsen, J.M. Bruun // Int. J. Obes. (Lond). – 2005. – Vol. 29. – P.146-150.
5. Clasen R. PPARgamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin / R. Clasen, M. Schupp, A. Foryst-Ludwig [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol.46. – P.137–143.
6. Guan Y.F. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARγ stimulation of ENAC-mediated renal salt absorption. / Y.F. Guan, C. Hao, D.R. Cha [et al.] // Nat Med. – 2005. – Vol.11. – Р.861–866.
7. Hong Wang Identification of a Domain within Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Regulating Expression of a Group of Genes Containing Fibroblast Growth Factor 21 That Are Selectively Repressed by SIRT1 in Adipocytes / Wang Hong, Qiang Li, S.R. Farmer // Molecular and cellular biology. – 2008. – Vol. 28, No.1. – P. 188–200.
8. Kadowaki Т Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota [et al.] // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol.116, Number 7. – P. 1784-1792.
9. Katarzyna Mac-Marcjanek SIRT1 and metabolic syndrome / Mac-Marcjanek Katarzyna, Wojcik Marzena, Cypry Katarzyna // Przegląd Menopauzalny. – 2011. – Vol.2. – Р. 139–146.
10. Kelly G.S. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: part 1 / G.S. Kelly // Alternative medicine review. – 2010. – Vol.15, No 3. – P.245-263.
11. Kubota N. Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin- dependent and -independent pathways / N. Kubota // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 8748–8755.
12. Lavu S Sirtuins — novel therapeutic targets to treat age-associated diseases / S. Lavu, O. Boss, P.G. Elliott [et al.] // Nature Reviews. – 2008. – vol. 7. – P. 841-853.
13. Li Qiang Brown Remodeling of White Adipose Tissue by SirT1-Dependent Deacetylation of PPARγ / Brown Li Qiang, Wang Liheng, Kon Ning [et al.] // Cell. – 2012. – Vol. 150, No. 3. – P. 620–632.
14. McGuire D.K New drugs for the treatment of diabetes mellitus. Part I: Thiazolidinediones and their evolving cardiovascular implications. / D.K. McGuire, S.E. Inzucchi // Circulation. – 2008. – Vol.117. – P. 440–449.
15. Milne J.C. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes / J.C. Milne [et al.] // Nature. – 2007. – Vol. 450. – P. 712–716.
16. Pedersen S.B. Low Sirt1 expression, which is upregulated by fasting, in human adipose tissue from obese women / S.B. Pedersen, J. Olholm, S.K. Paulsen [et al.] // Int.J. Obes. – 2008. – Vol.32. – P.1250-1255.
17. Revollo J. R The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells / J. Revollo, A.A. Grimm, S. Imai // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 50754–50763.
18. Rutanen J. SIRT1 mRNA expression may be associated with energy expenditure and insulin sensitivity / J. Rutanen, N. Yaluri, S. Modi. [et al.] // Diabetes. – 2010. – Vol. 59. – P. 829-835.
19. Si Young Cho Identification of a small molecule activator of SIRT1 gene expression / Cho Si Young, Cho Miook, Seo Dae Bang [et al.] // AGING. – 2013. – Vol. 5, No 3. – P. 174-182.
20. Skinner A.C Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood / A.C. Skinner, M. J. Steiner, F.W. Henderson [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol .125. – P. e801–e809.
21. Stünkel W. Sirtuin 1 (SIRT 1): The Misunderstood HDAC / W. Stünkel, R.M. Campbell //Journal of Biomolecular Screening. – 2011. – Vol 16(10). – P. 1153-1169.
22. Sebastián C. From sirtuin biology to human diseases: an update / C. Sebastián, F.K. Satterstrom, M.C. Haigis [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287(51). – P. 42444-42452.
23. Sirtuins at a glance / Nakagawa Takashi, L. Guarente // J. Cell Sci. – 2011. – Vol.124. – P. 833-838.
24. Tzameli I., Regulated production of a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand during an early phase of adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes. / I. Tzameli, H. Fang, M. Ollero [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 36093–36102.
25. Vasudevan A.R Thiazolidinediones: a review of their mechanism of insulin sensitiziation, therapeutic potential, clinical efficacy, and tolerability. / A.R. Vasudevan, A. Balasubramanyam // Diabetes Technol Ther. – 2004. – Vol.6. – P.850–863.
26. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. / H. Yki-Jarvinen // N Engl J. Med. – 2004. – Vol.351. – P.1106–1118.

**УДК 616.379-008.9-085**

**НОВІ ТЕРАПЕВТИЧНІ МІШЕНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**

Ярмиш Н.В.1, Андрєєва А.О.1, Шаковицька О.С.2 , Плужникова О.В.3

1 Харкивський національний медичний университет

2 КЗОЗ «ОКЛ-ЦЕМД и МК»

3 КЗОЗ Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення

Інсулінорезистентність (ІР) є предиктором цукрового діабету 2 типу (ЦД2Т) та генералізованого метаболічного синдрому (МС). Тіазолідіндіони (ТЗД), клас антидіабетичних ліків, здійснюють свої позитивні метаболічні ефекти через активацію рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом, -γ (PPAR-γ). ТЗД є метаболічно нейтральними, проте мають ряд побічних эфектів. Інгибування SIRT1 в адипоцитах індукує той же інсулін-сенсітизуючий ефект, що і лиганди РPARγ. Припускають існування взаємного регулювання між PPAR-γ і SIRT1. Ідентифікація генів, які відповідають на активність і SIRT1, і PPARγ, можуть представляти додаткові мішені для розробки дієвої терапії ІР, ожиріння і інших метаболічних порушень. Можливо, комбіноване використовування агонистів SIRT1 і лигандів РPARγ дозволить нівелювати побічні ефекти ТЗД і застосовувати РPARγ як терапевтичної мішені.

**Ключові слова:** сиртуїн, ядерні рецептори, що активуються проліфератором пероксисом, інсулінорезистентність, тіазолідиндіони

**UDK 616.379-008.9-085**

**NEW THERAPEUTIC TARGETS FOR THE TREATMENT OF INSULIN RESISTANCE**

Yarmish N.V.1, Andrieieva A.O.1, Shakovickaya O.S.2Pluzhnykova O.V.3

1Kharkiv National Medical University

2 «Regional Clinical Hospital CEMD and MC»

3 «Regional Specialized Dispensary of Radiation Protection of Population»

Insulin resistance (IR) is the predictor of diabetes mellitus type 2 (T2D) and general metabolic syndrome (MS). Thiazolidinediones (TZD) is class of antidiabetic medications, which are metabolically indifferent, but have some dangerous side effects. Inhibition of SIRT1 in adipocytes induce the same insulinsensitizing effects as RPARγ ligands. Presuppose the existence of mutual regulation between PPAR-γ and SIRT1. Identification of genes that are responsible for the activity and SIRT1, and PPARγ, may represent additional targets for the development of effective treatment IR, obesity and other metabolic disorders. Possibly the combined use of agonists SirT1 and ligands RPARγ will allow to remove of the side effects TZD and apply RPARγ as a therapeutic target.

**Keywords:** sirtuins, nuclear peroxisome proliferator-activated receptors, insulin resistance, thiazolidinediones

**УДК 616.379-008.9-085**

**НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Ярмыш Н.В.1, Андреева А.А.1, Шаковицкая О.С.2 , О.В. Плужникова 3

1Харьковский национальный медицинский университет

2КПОЗ «Областная клиническая больница ЦЕМД и МК»

3КПОЗ «Областной клинический специализированный диспансер радиационной защиты населения»

Инсулинорезистентность (ИР) является предиктором диабета 2 типа (СД2Т) и генерализованного метаболического синдрома (МС). Тиазолидиндионы (ТЗД), класс антидиабетических лекарств, осуществляют свои позитивные метаболические эффекты через активацию рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, -γ (PPAR-γ). ТЗД являются метаболически нейтральными, однако имеют ряд побочных эффектов. Ингибирование SIRT1 в адипоцитах индуцирует тот же инсулин-сенситизирующий эффект, что и лиганды РPARγ. Предполагают существование взаимного регулирования между PPAR-γ и SIRT1. Идентификация генов, которые отвечают на активность и SIRT1, и PPARγ, могут представлять дополнительные мишени для разработки действенной терапии ИР, ожирения и других метаболических нарушений. Возможно, комбинированное использование агонистов SIRT1 и лигандов РPARγ позволит нивелировать побочные эффекты ТЗД и рассматривать РPARγ в качестве терапевтической мишени.

**Ключевые слова:** сиртуины, ядерные рецепторы активируемые пролифератором пероксисом, инсулинорезистентность, тиазолидиндионы