

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### ЕФЕКТИ ПЕРСПЕКТИВНОГО АКТИВАТОРА СИРТУЇНУ-1 ПІРАБЕНТИНУ НА МОДЕЛІ ПРЕДІАБЕТУ У ЩУРІВ\*

Красова Н. С., Плохотніченко О. О., Морозюк А. Ю.,

Мельниківська Н. В., Лещенко Ж. А., Кудря М. Я., Ліпсон В. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,  
м. Харків, Україна  
nkrasova@ukr.net*

Загальновідомо, що у розвитку патологічного процесу, пов'язаного з інсулінорезистентністю (ІР), дисфункцією панкреатичних  $\beta$ -клітин та прогресуванням предіабету до цукрового діабету (ЦД) 2 типу, беруть участь численні метаболічні, генетичні, епігенетичні та екологічні чинники [1].

Останнім часом велика увага дослідників зосереджена на вивченні сиртуїнів та, в першу чергу, продукту гену *SIRT1* — сиртуїну-1 — у зв'язку з хронічними метаболічними захворюваннями [2, 3]. На тепер доведено, що шлях активації *SIRT1* задіяно в таких клітинних процесах, як вуглеводний / ліпідний метаболізм, біогенез мітохондрій, запалення, аутофагія, стрес-резистентність, апоптоз, забезпечення циркадних ритмів і «мовчання» генів [2, 4]. Ефекти сиртуїну-1, що розглядаються у зв'язку з розвитком хронічних захворювань, зокрема, ЦД 2 типу, включають підвищення

стрес-резистентності та вплив на вуглеводний / ліпідний метаболізм через транскрипційні фактори класу Forkhead box O; пригнічення залежних від ядерного фактора каппа В запальних відповідей і оксидативного стресу; активацію ендотеліальної NO-синтази (вазодилатація) і АМФ-активованої протеїнкінази (катаболізм жирних кислот і синтез транспортера глюкози GLUT4); інгібування індукованого глюкозоном глюконеогенезу через ключовий регулятор його ранньої фази TORC2; регуляцію гомеостазу холестерину і жовчних кислот в печінці через печінковий X-рецептор (LXR), фарнезоїд-X-рецептор; регуляцію секреції інсуліну і захист панкреатичних  $\beta$ -клітин через гальмування білка 2, що роз'єднує (нормалізація енергетичного балансу), і білка, що зв'язує стерол-регуляторний елемент (зниження накопичення тригліцеридів); підвищення чутливості до інсуліну через

\* Роботу виконано в рамках фундаментальної НДР ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Дослідити роль генетичних і фармакологічних модулаторів енергетичного гомеостазу в розвитку інсулінорезистентності та асоційованих судинних порушень» (№ держреєстрації 0121U111536).

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 14.10.2025.



зниження експресії протеїнтирозинфосфатази 1B, що інактивує інсуліновий рецептор в скелетній мускулатурі, регуляцію фосфатидил-інозитол-3-кінази і транслокацію GLUT4 в мембрану; стимулювання окислення жирних кислот і біогенезу мітохондрій через вплив на коактиватор 1 $\alpha$  проліфератором пероксисом активованого рецептора гамма [2, 3, 5]. Слід відзначити, що сиртуїн-1 загальмовує роботу ряду генів, які були активовані гіперглікемією та оксидативним стресом (стрес-активованій шлях), що являє собою феномен стирання так званої «метаболічної» або «глікемічної пам'яті» — підґрунтя для розвитку ендотеліальної дисфункції та судинних ускладнень [2, 5, 6].

Наявні повідомлення про пригнічення *SIRT1* у певних типах клітин і тканин за умов IP або на тлі порушеної толерантності до глюкози [7] і, відповідно, передбачено значний терапевтичний потенціал для сполук, здатних підвищувати експресію та активність сиртуїну-1 [6].

З іншого боку відомо, що частина як гострих, так і пролонгованих терапевтичних ефектів антидіабетичного препарату першого вибору метформіну пов'язана з регуляторним шляхом одного з енергетичних

сенсорів — АМФ-активованої протеїнкінази, однак доведено, що серед тонких сигнальних механізмів дії метформіну присутні ефекти, опосередковані активацією сиртуїну-1 [8, 9].

Активація *SIRT1* природним шляхом за рахунок підвищення внутрішньоклітинного вмісту НАД<sup>+</sup> має місце під час голодування, але не може бути широко використана внаслідок важкості тривалої підтримки жорсткої дієти, у зв'язку з чим більшу увагу привертають хімічні активатори як природного, так і синтетичного походження. У проведеному спільно з Науково-навчальним хіміко-біологічним центром Київського національного університету імені Тараса Шевченка дослідженні з використанням методології високопродуктивного скринінгу для виявлення активаторів *SIRT1* серед масиву заміщених піролінонів, імідазолів, 1,2,4-триазолів та азепінів було виявлено перспективну сполуку-активатор під умовною назвою пірабентін (пат. 121946 UA).

**Метою** даного дослідження було оцінити ефекти пірабентіну в порівнянні з метформіном на параметри вуглеводного обміну та оксидативного статусу у щурів на моделі предіабету.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

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», та згідно Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 1759–VI від 15.12.2009). Дослідження ухвалено Комітетом з біоетики при ДУ ІПЕП ім. В. Я. Данилевського НАМНУ (протокол № 6 від 28. 10. 2022).

Експерименти виконано на безпорідних білих щурах-самцях (вихідна маса тіла 150–200 г) розведення віварію ДУ «ІПЕП НАМН», яких утримували в стандартних умовах віварію, що відповідають нормам GLP, на звичайному збалансованому раціоні при вільному доступі до води.

Відтворювали модель предіабету, яка призводить до IP у молодих статевозрілих самців-щурів (n = 18) внаслідок комбінації високофруктозної дієти (вільний доступ до розчину фруктози, 200 г/л, 8 тижнів, на тлі стандартного харчування) та підшкірного введення дексаметазону (0,125 мг/кг маси тіла, на 7-му та 8-му тижні 5 днів на тиждень, один раз на день) [10, 11]. Контрольна група тварин (n = 6) відповідної статі та віку споживала стандартне харчування (білки — 15,0%, жири — 5,0%, вуглеводи — 80,0% від загального калоражу). Після формування моделі 4 тижні проводили введення сполук у трьох групах тварин (n = 6): плацебо (3–5% водна емульсія Твіну-80 перорально); метформін 50 мг/кг маси тіла у 3–5% водній емульсії Твіну-80 за допомогою зонду перорально; пірабентін 100 мг/кг маси тіла у 3–5% водній емульсії Твіну-80 за допо-

могою зонду перорально. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала плацебо.

Масу тіла та назо-анальну відстань оцінювали у динаміці й розраховували індекс маси тіла (ІМТ) [12]. Проводили внутрішньочеревний тест толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г/кг маси тіла, 0 хв; 30 хв; 60 хв та 120 хв) та короткий інсуліновий тест (1 Од/кг маси тіла, 0 хв; 15 хв, 30 хв та 60 хв) за допомогою глюкозооксидазного методу з використанням прибору Eksan-Gm (Литва), розраховували показники інтегральної глікемії.

Після знеживлення шляхом транслокації шийних хребців у експериментальних тварин оцінювали масу абдомінальної жирової тканини, масу серця та печінки. Оксидативний статус експериментальних тварин характеризували спектрофотометрично за продуктами перекисного окиснен-

ня ліпідів — дієнових кон'югатів та активних сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) у сироватці крові та 10%-му гомогенаті печінки [13, 14]. Вимірювали рівні відновленого глутатіону в крові та активність глутатіонпероксидази (ГП) (КФ 1.11.1.9) та глутатіон-S-трансферази (КФ 2.5.1.18.) у 10%-му гомогенаті печінки [15-17]. Тіолантиоксидантний захист оцінювали за вмістом вільних SH-груп у сироватці крові [18].

Нормальність розподілу змінних визначили за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Множинне порівняння груп з нормальним розподілом даних виконували методом дисперсійного однофакторного аналізу (ANOVA) із застосуванням статистичного критерію Тьюкі. Визначали Р (показник вірогідності різниці). Перевірка нульових гіпотез проведена на рівні значущості  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обрана модель призводила до розвитку абдомінального ожиріння у піддослідних тварин, а саме, до зростання ІМТ ( $P = 0,043$ ) та маси абдомінального жиру ( $P = 0,020$ ) (табл. 1). Введення пірабентіну або метформіну протягом 4 тижнів призводило до нормалізації ІМТ відносно групи плацебо, але загальний вміст абдомінального жиру залишився вищим, ніж у контрольних тварин (див. табл. 1). Можливо, цей факт пояснюється тим, що зміна індексу залежала

більшою мірою від підшкірної жирової тканини. Статистично вірогідних зсувів у відносній масі серця та печінки щурів з експериментальним предіабетом не відзначено.

У експериментальних щурів не спостерігалось статистично значущого підвищення показника базальної глікемії протягом формування моделі відносно групи контролю, але обрана модель викликала розвиток інтолерантності до глюкози, про що свідчили показники глікемії під час ВЧТТГ (рис. 1).

Таблиця 1

**Динаміка маси тіла, індекс ожиріння та відносна маса окремих органів щурів з експериментальним предіабетом після введення пірабентіну або метформіну протягом 4 тижнів,  $n = 6, (\bar{X} \pm S_{\bar{X}})$**

Показник	Контроль	Модель + плацебо	Модель + метформін	Модель + пірабентін
Вихідна маса тіла, г	179,17 ± 6,11	184,17 ± 7,35	182,50 ± 2,81	181,67 ± 8,23
Маса тіла, г	302,50 ± 11,53	324,00 ± 17,99	301,00 ± 9,54	313,75 ± 15,46
Індекс маси тіла, ум. од.	0,492 ± 0,007	0,514 ± 0,006 $P < 0,05$	0,480 ± 0,019	0,498 ± 0,025
Відносна маса абдомінального жиру, %	1,47 ± 0,07	2,27 ± 0,27 $P < 0,05$	2,31 ± 0,10 $P < 0,01$	2,28 ± 0,21 $P < 0,01$
Відносна маса серця, %	0,339 ± 0,009	0,333 ± 0,006	0,325 ± 0,013	0,321 ± 0,014
Відносна маса печінки, %	3,23 ± 0,06	3,09 ± 0,06	3,04 ± 0,09	3,37 ± 0,04

*Примітка.*

Р — значущість змін відносно групи «Контроль».

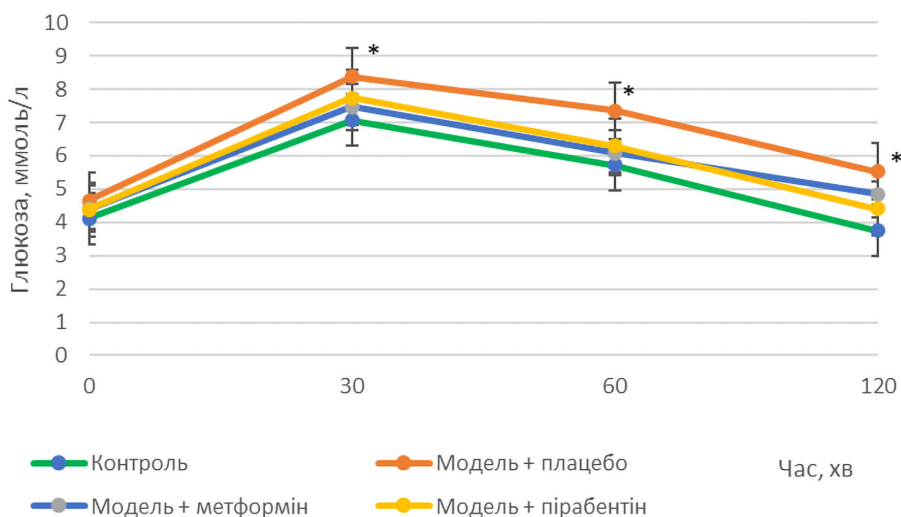


Рис. 1. Глікемія протягом тесту толерантності до глюкози у щурів з експериментальним предіабетом після введення пірабентину або метформіну протягом 4 тижнів,  $n = 6, (\bar{X} \pm S_{\bar{X}})$ ; \* — значущість змін відносно групи «Контроль».

Пероральне введення перспективного активатора сиртуїну-1 пірабентину або препарату порівняння метформіну протягом 4 тижнів призводило до часткового відновлення толерантності до глюкози у тварин з предіабетом, про що свідчило зниження показників інтегральної глікемії під час проведення ВЧТТГ відносно групи плацебо ( $22,73 \pm 0,22$  ммоль/л та  $23,01 \pm 0,59$  ммоль/л проти  $25,29 \pm 0,69$  ммоль/л відповідно,  $P < 0,01$ ). Слід відзначити, що пірабентин не поступався препарату порівняння за цим ефектом (див. рис. 1).

Проведення короткого інсулінового тесту довело, що тварини, які були піддані моделюванню предіабету, характеризуються

зменшеною реакцією на введення екзогенного інсуліну, про що свідчив показник відсотку зниження глікемії на 30 хв у порівнянні з контрольними тваринами (табл. 2). Інтегральна глікемія протягом тесту у щурів з предіабетом була статистично вищою, ніж в контролі. Застосовані протягом 4 тижнів терапевтичні засоби в однаковій мірі призводили лише до часткового відновлення чутливості до інсуліну у експериментальних тварин.

Відтворення моделі предіабету супроводжувалося підвищенням інтенсивності процесів ліпопероксидації (ТБК-активні сполуки сироватки крові:  $0,89 \pm 0,08$  мкмоль/л проти  $0,70 \pm 0,07$  мкмоль/л,  $0,05 < P \leq 0,1$ ;

Таблиця 2

**Дані інсулінового тесту у щурів з експериментальним предіабетом після введення пірабентину або метформіну протягом 4 тижнів,  $n = 6, (\bar{X} \pm S_{\bar{X}})$**

Група	Базальна глікемія, ммоль/л	Відсоток зниження глікемії після введення інсуліну через ... хв			Інтегральна глікемія, ммоль/л
		15	30	60	
Контроль	$4,09 \pm 0,07$	$33,29 \pm 2,38$	$43,43 \pm 4,33$	$36,34 \pm 3,87$	$11,77 \pm 0,49$
Модель + плацебо	$4,49 \pm 0,13$ $P < 0,05$	$24,74 \pm 4,76$	$30,65 \pm 2,64$ $P < 0,05$	$23,29 \pm 5,52$	$14,37 \pm 0,17$ $P < 0,001$
Модель + метформін	$4,43 \pm 0,14$	$29,55 \pm 1,76$	$32,60 \pm 1,90$ $P < 0,05$	$30,27 \pm 4,50$	$13,57 \pm 0,11$ $P < 0,01$
Модель + пірабентин	$4,40 \pm 0,28$	$26,33 \pm 2,04$	$33,24 \pm 3,23$	$29,77 \pm 5,52$	$13,58 \pm 0,49$ $P < 0,05$

Примітка.

P — значущість змін відносно групи «Контроль».

ТБК-активні сполуки гомогенату печінки:  $45,63 \pm 1,32$  мкмоль/г проти  $29,49 \pm 0,88$  мкмоль/г,  $P < 0,05$ ). Під впливом введення активних сполук досліджені показники рівною мірою зазнали статистично значущої нормалізації ( $29,23 \pm 0,85$  мкмоль/г та  $30,45 \pm 1,10$  мкмоль/г в групах метформіну та пірабентіну відповідно). Зміни рівня відновленого глутатіону та активності ферментів антиоксидантного захисту за модельованих умов не сягали статистичної значущості, спостерігалася лише тенденція до зниження активності ГП у печінці всіх тварин з предіабетом та тенденція до зростання рівня відновленого глутатіону в циркуляції у щурів групи пірабентіну (дані не наведено). Слід відзначити, що пірабентін, на відміну від метформіну, позитивно впливав на рівень тіолового захисту (SH-групи:  $1,66 \pm 0,05$  мкмоль/л та  $1,43 \pm 0,19$  мкмоль/л відповідно проти  $1,22 \pm 0,06$  мкмоль/л в групі «Модель + плацебо»,  $P < 0,001$  відносно групи пірабентіну).

Таким чином, досліджувана субстанція пірабентіну нормалізувала інтенсивність лі-

підної пероксидації у щурів з предіабетом, що може бути пов'язано як з безпосередніми раніше доведеними антиоксидантними властивостями сполуки [19], так і з нормалізацією глікемічного контролю та зменшенням інсулінорезистентності у експериментальних тварин. Крім того, передбачається комплексна дія пірабентіну в якості активатора сиртуїну-1, що було доведено в експериментах *in vitro* [19] та обґрунтовує подальше більш глибоке дослідження цієї речовини відносно впливу на різні ланки ЦД 2 типу [20].

Проведене дослідження на моделі предіабету, яка відповідає розповсюдженій в людській популяції проблемі розвитку ожиріння у середньому віці, довело здатність перспективної сполуки-активатора сиртуїну-1, пірабентіну, впливати за умов тривалого перорального введення на провідні ланки розвитку ожиріння, ЦД 2 типу та супутніх метаболічних порушень, не поступаючись дії референтного лікарського засобу — препарату першого вибору у менеджменті ЦД 2 типу з класу бігуанідів метформіну.

## ВИСНОВКИ

На моделі предіабету у статевозрілих щурів, яка відповідає розповсюдженій в людській популяції проблемі розвитку абдомінального ожиріння у середньому віці, доведено наявність у перспективної сполуки-активатора сиртуїну-1, пірабентіну, здатності впливати за умов 4-тижневого перорального введення на інтолерантність

до глюкози, чутливість до інсуліну, ліпопероксидацію, антиоксидантний захист та показники ожиріння на рівні дії препарату порівняння, що обґрунтовує подальше поглиблене вивчення інших метаболічних антидіабетичних ефектів вищезазначеної речовини.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Lu X, Xie Q, Pan X, et al. *Sig Transduct Target Ther* 2024; 9(262), available at: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01951-9>
- Zhao L, Cao J, Hu K, et al. *Aging and Disease* 2020;11(4): 927-945. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2019.0820>
- Zhou S, Tang X, Chen HZ. *Front Endocrinol* 2018;9: 748. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00748>.
- Liang D, Zhuo Y, Guo Z, et al. *Biochimie* 2020;170: 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.12.001>
- Yang Y, Liu Y, Wang Y, et al. *Front Immunol* 2022;13: 831168. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.831168>
- Elibol B, Kilic U. *Front Endocrinol* 2018;9: 614. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00614>
- Chattopadhyay M, Mukherjee S, Chatterjee SK, et al. *Cell Signal* 2018;42: 67-76. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.10.005>
- Sokolova LK, Pushkar'ov VM, Kovzun OI. *Endokrynologija* 2020;25(2): 143-157. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2020.25-2.143>
- Tikoo K, Sharma E, Amara VR, et al. *J Biol Chem* 2016; 291(42): 21848-21856. <https://doi.org/10.1074/jbc.C116.732990>
- Jurgoński A, Juśkiewicz J, Zduńczyk Z. *Nutrients* 2014;6(2): 616-626. <https://doi.org/10.3390/nu6020616>
- Zapadnjuk IP, Zapadnjuk VI, Zaharija EA, et al. *Laboratornye zhivotnye, Kiiv*, 1983: 383 p.
- Novelli ELB, Diniz YS, Galhardi CM, et al. *Lab Anim* 2007;41: 111-119. <https://doi.org/10.1258/00236770779399518>

13. Placer Z, Vydakova M, Kupyla L. *Chehosl Med Obzor* 1970; 16(1): 30-34.
14. Stal'naja ID, Garishvili TG. Metod opredelenija malonovogo dial'degida s pomoshh'ju tiobarbiturovoj kisloty. *Sovremennye metody v biohimii, Moskva, 1977*: 66-68.
15. Misheneva VS, Gorjuhina TA. *Vopr Onkologii* 1968;14(10): 46-49.
16. Ovsjannikova LM, et al. Biohimichni ta biofizychni metody ocinky porushen' okysljuval'nogo gomeostazu v osib, shho zaznaly radiacijnogo vplyvu vnaslidok avarii' na ChAJeS : metod. rekomendacii', *Kiiv, 1999*: 7-9.
17. Arutjunjan AV, et al. Metody ocenki svobodnoradikal'nogo okislenija i antioksidantnoj sistemy organizma : metod. Rekomendacii, *Sankt-Peterburg, 2000*: 76 p.
18. Sokolovskij VV, Kuz'mina VS, Maskadynova GA, Petrova NN. *Klin Lab Diagnost* 1997;11: 20-21.
19. Patent 121946. Dymetyl-1H-pirazol-4-il]-2,3-dygidro-1H-1,5-benzodiazepin-4-il]-4-gidroksy-2H-1,3-tiazyn-2,6(3H)-dion, shho vyjavljaє kompleksnu antydiabetychnu aktyvnist' na tli ozhyrinnja, ta sposib jogo oderzhannja (varianty).
20. Rusul AT, Inam SA, Basma T. *Systematic Reviews in Pharmacy* 2020;11(11): 117-128. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.11.18>

## ЕФЕКТИ ПЕРСПЕКТИВНОГО АКТИВАТОРА СИРТУЇНУ-1 ПІРАБЕНТІНУ НА МОДЕЛІ ПРЕДІАБЕТУ У ЩУРІВ

Красова Н. С., Плохотніченко О. О., Морозюк А. Ю., Мельниківська Н. В.,  
Лещенко Ж. А., Кудря М. Я., Ліпсон В. В.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,  
м. Харків, Україна  
nkrasova@ukr.net*

Відомо, що частина терапевтичних ефектів антидіабетичного препарату першого вибору метформіну пов'язана з регуляторним шляхом одного з енергетичних сенсорів — аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази. Крім того, серед тонких сигнальних механізмів дії метформіну присутні ефекти, опосередковані активацією іншого енергетичного сенсору — сиртуїну-1, який також є одним із ключових елементів регуляції епігенетичних процесів і загальмовує роботу ряду генів, які були активовані гіперглікемією та оксидативним стресом. В свою чергу, активність сиртуїну-1 пригнічено за умов інсулінорезистентності.

Серед масиву заміщених піролінонів, імідазолів, 1,2,4-триазолів та азепінів було виявлено перспективну сполуку-активатор сиртуїну-1 під умовною назвою пірабентін (пат. 121946 UA).

**Метою** роботи було оцінити ефекти пірабентіну в порівнянні з метформіном на параметри вуглеводного обміну та оксидативного статусу у щурів на моделі предіабету.

**Матеріали та методи.** Відтворювали модель предіабету у молодих статевозрілих білих безпорідних самців-щурів (n = 18) шляхом комбінації високофруктозної дієти (вільний доступ до розчину фруктози, 200 г/л, 8 тижнів) та підшкірного введення дексаметазону (0,125 мг/кг, на 7-му та 8-му тижні 5 днів на тиждень, один раз на день). Контрольна група (n = 6) щурів відповідної статі та віку споживала стандартне харчування (білки — 15,0%, жири — 5,0%, вуглеводи — 80,0% від загального калоражу). Після встановлення моделі 4 тижні проводили введення сполук у трьох групах тварин (n=6): плацебо (3–5% водна емульсія Твіну-80 *per os*); метформін 50 мг/кг у 3–5% водній емульсії Твіну-80 *per os*; пірабентін 100 мг/кг у 3–5% водній емульсії Твіну-80 *per os*. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала плацебо.

Масу тіла та назо-анальну відстань оцінювали у динаміці й розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Проводили внутрішньочеревний тест толерантності до глюкози (ВЧТТГ) (3 г/кг, 0 хв; 30 хв; 60 хв та 120 хв) та короткий інсуліновий тест (1 Од/кг, 0 хв; 15 хв, 30 хв та 60 хв) за допомогою глюкозооксидазного методу з використанням прибору Eksan-Gm (Литва), розраховували показники інтегральної глікемії.

Оксидативний статус експериментальних тварин характеризували спектрофотометрично за продуктами перекисного окиснення ліпідів — дієнових кон'югатів та активних сполук, що реагують з тиобарбітуровою кислотою (ТБК), у сироватці крові та 10%-му гомогенаті печінки. Вимірювали рівні відновленого глутатіону в крові та активність глутатіонпероксидази (ГП) (КФ 1.11.1.9) та глутатіон-S-трансферази (КФ 2.5.1.18.) у 10%-му гомогенаті печінки. Тиол-антиоксидантний захист оцінювали за вмістом вільних SH-груп у сироватці крові. Статистичну оцінку проводили з використанням однофакторного дисперсійного аналізу на рівні значущості  $P \leq 0,05$ .

**Результати.** Обрана модель призводила до розвитку абдомінального ожиріння у піддослідних тварин, а саме, до зростання ІМТ ( $P = 0,043$ ) та маси абдомінального жиру ( $P = 0,020$ ). Введення активних сполук протягом 4 тижнів призводило до нормалізації ІМТ відносно групи плацебо, але загальний вміст абдомінального жиру залишався вищим, ніж у контрольних тварин ( $P = 0,001$  та  $P = 0,010$  відповідно).

У експериментальних щурів не спостерігалось статистично значущого підвищення показника базальної глікемії протягом формування моделі відносно групи контролю, але було відзначено порушення толерантності до глюкози та розвиток інсулінорезистентності. Виявлено, що як метформін, так і пірабентін помітно впливали на толерантність до глюкози у тварин з предіабетом, про що свідчило зниження показників інтегральної глікемії під час проведення ВЧТТГ відносно групи плацебо ( $22,73 \pm 0,22$  ммоль/л та  $23,01 \pm 0,59$  ммоль/л проти  $25,29 \pm 0,69$  ммоль/л відповідно,  $P < 0,01$ ). Крім того, обидві активні сполуки рівною мірою покращували чутливість до екзогенного інсуліну, але не відновлювали її до нормальних значень.

Розвиток предіабету супроводжувався підвищенням інтенсивності процесів ліпопероксидації (ТБК-активні сполуки сироватки крові:  $0,89 \pm 0,08$  мкмоль/л проти  $0,70 \pm 0,07$  мкмоль/л,  $0,05 < P \leq 0,1$ ; ТБК-активні сполуки гомогенату печінки:  $45,63 \pm 1,32$  мкмоль/г проти  $29,49 \pm 0,88$  мкмоль/г,  $P < 0,05$ ). Пірабентін зі статистичною значущістю покращував оцінені показники ліпопероксидації на рівні дії референтного препарату. Зміни вмісту відновленого глутатіону та активності ферментів антиоксидантного захисту за модельованих умов не сягали статистичної значущості, спостерігалась лише тенденція до зниження активності ГП у печінці всіх тварин з предіабетом та тенденція до зростання рівня відновленого глутатіону в циркуляції у щурів групи пірабентіну. Слід відзначити, що пірабентін, на відміну від метформіну, позитивно впливав на рівень тіолів (SH-групи:  $1,66 \pm 0,05$  мкмоль/л та  $1,43 \pm 0,19$  мкмоль/л відповідно проти  $1,22 \pm 0,06$  мкмоль/л в групі «Модель+плацебо»,  $P < 0,001$  відносно групи пірабентіну).

**Висновки.** На моделі предіабету у статевозрілих щурів, яка відповідає розповсюдженій в людській популяції проблемі розвитку абдомінального ожиріння у середньому віці, доведено наявність у перспективної сполуки-активатора сиртуїну-1, пірабентіну, здатності впливати за умов 4-тижневого перорального введення на інтолерантність до глюкози, чутливість до інсуліну, ліпопероксидацію, антиоксидантний захист та показники ожиріння на рівні дії препарату порівняння, що обґрунтовує подальше поглиблене вивчення інших метаболічних антидіабетичних ефектів вищезазначеної речовини.

**Ключові слова:** активатор сиртуїну-1, інсулінорезистентність, предіабет, щури, оксидативний стрес, антиоксидантний захист.

## EFFECTS OF THE PROMISING SIRTUIN-1 ACTIVATOR PYRABENTIN ON A RAT MODEL OF PREDIABETES

N. S. Krasova, O. O. Plokhotnichenko, A. Yu. Morozyuk, N. V. Melnykivska,  
Zh. A. Leshchenko, M. Ya. Kudrya, V. V. Lipson

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»;  
Khar'kov, Ukraine  
nkrasova@ukr.net

**Introduction.** It is known that part of the therapeutic effects of the first-line antidiabetic drug metformin are associated with the regulatory pathway of one of the energy sensors — adenosine monophosphate-activated protein kinase. In addition, among the subtle signaling mechanisms of metformin action, there are effects mediated by the activation of another energy sensor, sirtuin-1, which is also one of the key elements in the regulation of epigenetic processes and inhibits the work of a number of genes that were activated by hyperglycemia and oxidative stress. In turn, sirtuin-1 activity is suppressed under conditions of insulin resistance.

Among the array of substituted pyrrolinones, imidazoles, 1,2,4-triazoles, and azepines, a promising sirtuin-1 activator compound was discovered under the conditional name pyrabentin (pat. 121946 UA).

**The aim** of the study was to evaluate the effects of pyrabentin compared to metformin on parameters of carbohydrate metabolism and oxidative status in rats in a prediabetes model.

**Materials and methods.** A prediabetes model was reproduced in sexually mature white outbred male rats ( $n = 24$ ) by a combination of a high-fructose diet (free access to fructose solution, 200 g/L, 8 weeks) and subcutaneous administration of dexamethasone (0.125 mg/kg body weight, on the 7th and 8th weeks, 5 days per week, once a day). The control group of animals ( $n = 6$ ) of the corresponding sex and age consumed a standard diet (proteins — 15.0%, fats — 5.0%, carbohydrates — 80.0% of total calories). After the model was formed, the compounds were administered to three groups of animals ( $n = 6$ ) for 4 weeks: placebo (3–5% aqueous emulsion of Tween-80 *per os*); metformin 50 mg/kg body weight in 3–5% aqueous emulsion of Tween-80 *per os* by gavage; pyrabentin 100 mg/kg body weight in 3–5% aqueous emulsion of Tween-80 *per os* by gavage. The control group received placebo according to a similar scheme.

Body weight and naso-anal distance were assessed in dynamics and body mass index (BMI) was calculated. Intraperitoneal glucose tolerance test (IGT) (3 g/kg body weight, 0 min; 30 min; 60 min and 120 min) and short insulin test (1 U/kg body weight, 0 min; 15 min, 30 min and 60 min) were performed using the glucose oxidase method (Eksan-Gm, Lithuania), and integral glycemia was calculated. The oxidative status of experimental animals was characterized spectrophotometrically by lipid peroxidation products — diene conjugates and active compounds that react with thiobarbituric acid (TBA) in blood serum and 10% liver homogenate. Blood levels of reduced glutathione and the activities of glutathione peroxidase (GP) (EC 1.11.1.9) and glutathione-S-transferase (EC 2.5.1.18.) in 10% liver homogenate were measured. Thiol antioxidant protection was assessed

by the content of free SH-groups in blood serum. Statistical evaluation was performed using one-way analysis of variance at a significance level of  $P \leq 0.05$ .

**Results.** The selected model led to the development of abdominal obesity in experimental animals, namely, to an increase in BMI ( $P = 0.043$ ) and abdominal fat mass ( $P = 0.020$ ). Administration of active compounds for 4 weeks resulted in normalization of BMI relative to the placebo group, but total abdominal fat remained higher than in control animals ( $P = 0.001$  and  $P = 0.010$ , respectively). In experimental rats, there was no statistically significant increase in basal glycemia during the formation of the model compared to the control group, but impaired glucose tolerance and the development of insulin resistance were noted. It was found that both metformin and pyrabentin significantly affected glucose tolerance in animals with prediabetes, as evidenced by a decrease in integral glycemia during IGT compared to the placebo group ( $22.73 \pm 0.22$  mmol/L and  $23.01 \pm 0.59$  mmol/L vs.  $25.29 \pm 0.69$  mmol/L, respectively,  $P < 0.01$ ). In addition, both active compounds equally improved sensitivity to exogenous insulin, but did not restore it to normal values.

The development of prediabetes was accompanied by an increase in the intensity of lipoperoxidation processes (TBA-active compounds in blood serum:  $0.89 \pm 0.08$   $\mu\text{mol/L}$  versus  $0.70 \pm 0.07$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $0.05 < P \leq 0.1$ ; TBA-active compounds in liver homogenate:  $45.63 \pm 1.32$   $\mu\text{mol/g}$  versus  $29.49 \pm 0.88$   $\mu\text{mol/g}$ ,  $P < 0.05$ ). Pyrabentin statistically significantly improved the estimated lipid peroxidation indices at the level of the reference drug.

Changes in the content of reduced glutathione and the activity of antioxidant defense enzymes under simulated conditions did not reach statistical significance; only a trend towards a decrease in GP activity was observed in the liver of all animals with prediabetes and a trend towards an increase in the level of reduced glutathione in the circulation in the pyrabentin group rats. It should be noted that pyrabentin, unlike metformin, had a positive effect on the level of thiols (SH-groups:  $1.66 \pm 0.05$   $\mu\text{mol/L}$  and  $1.43 \pm 0.19$   $\mu\text{mol/L}$ , respectively, versus  $1.22 \pm 0.06$   $\mu\text{mol/L}$  in the placebo group,  $P < 0.001$  relative to the pyrabentin group).

**Conclusion.** In a model of prediabetes in sexually mature rats, which corresponds to the common problem of abdominal obesity in the human population in middle age, the ability of a promising sirtuin-1 activator compound, pyrabentin, to influence glucose intolerance, insulin sensitivity, lipoperoxidation, antioxidant protection, and obesity indicators at the level of the comparator drug has been demonstrated after 4 weeks of oral administration, which justifies further in-depth study of other metabolic antidiabetic effects of the above-mentioned substance.

**Key words:** sirtuin-1 activator, insulin resistance, prediabetes, rats, oxidative stress, antioxidant defense.