

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616-056.52:577.218
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-62-69>

Поступила в редакцию 17.03.2021
Received 17.03.2021

О. Е. Полулях, Е. И. Калиновская, А. А. Басалай, А. С. Мигалевич

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *Fasn* И *Sirt4* И КОДИРУЕМЫХ ИМИ БЕЛКОВ В ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ ПОТРЕБЛЕНИИ ЖИРОВ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Аннотация. Представлены результаты собственных исследований изменения экспрессии липогенных генов *Fasn* и *Sirt4* и кодируемых ими белков *Fasn* и *Sirt4* в висцеральной жировой ткани крыс линии Вистар при избыточном потреблении жиров.

В течение 8 недель дополнительно к стандартному рациону вивария крысы получали жиры животного происхождения (45 % от суточной калорийности). Относительную экспрессию генов определяли методом ПЦР в режиме реального времени, содержание белков в висцеральной жировой ткани – методом иммуноферментного анализа.

Установлено, что при избыточном потреблении жиров животного происхождения в висцеральной жировой ткани крыс линии Вистар снижается экспрессия липогенных генов *Fasn* и *Sirt4* и кодируемых ими белков, что свидетельствует о дисфункции жировой ткани, следствием чего может быть нарушение метаболизма липидов и углеводов, развитие инсулинорезистентности.

Ключевые слова: ожирение, экспрессия генов, дисфункция жировой ткани, инсулинорезистентность, метаболические нарушения

Для цитирования: Экспрессия генов *Fasn* и *Sirt4* и кодируемых ими белков в висцеральной жировой ткани крыс линии Вистар при избыточном потреблении жиров животного происхождения / О. Е. Полулях [и др.] // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 62–69. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-62-69>

Olga Y. Poluliakh, Elena I. Kalinovskaya, Anastasia A. Basalai, Anastasia S. Mihalevich

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

EXPRESSION OF THE *Fasn* AND *Sirt4* GENES AND THE PROTEINS THEY ENCODE IN THE VISCERAL ADIPOSE TISSUE OF WISTAR RATS AGAINST THE BACKGROUND OF EXCESS FAT INTAKE

Abstract. The changes in the expression of the lipogenic *Fasn* and *Sirt4* genes and the *Fasn* and *Sirt4* proteins they encode in the visceral adipose tissue of Wistar rats against the background of excess fat intake were studied.

In addition to the standard vivarium diet, the rats received the animal fats (45 % of daily caloric value) for 8 weeks. A relative gene expression was determined by real-time PCR, protein content in the visceral adipose tissue – by the ELISA method.

It was found that the excess animal fat intake leads to a decreased expression of lipogenic *Fasn* and *Sirt4* genes and the proteins they encode in the visceral adipose tissue of Wistar rats, which indicates the formation of the adipose tissue dysfunction, which may result in the impaired lipid and carbohydrate metabolism, the insulin resistance development.

Keywords: obesity, gene expression, adipose tissue dysfunction, insulin resistance, metabolic disorders

For citation: Poluliakh O. Y., Kalinovskaya E. I., Basalai A. A., Mihalevich A. S. Expression of the *Fasn* and *Sirt4* genes and the proteins they encode in the visceral adipose tissue of Wistar rats against the background of excess fat intake. *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 62–69 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-62-69>

Введение. Во всех странах мира наблюдается прогрессирующее увеличение числа лиц с избыточной массой тела и ожирением как среди взрослого, так и среди детского населения. В связи с высокой распространенностью ожирения растет и число связанных с ним соматических заболеваний (сахарного диабета второго типа, артериальной гипертензии, неалкогольной жировой болезни печени, некоторых видов рака и др.), приводящих к ухудшению качества жизни и преждевременной смерти [1].

Образование избыточного количества жировой ткани может быть связано с рядом факторов: наличием нейроэндокринных нарушений, малоподвижным образом жизни, приемом гормональ-

ных препаратов, генетической предрасположенностью. Однако основной причиной этого является дисбаланс между потреблением энергии с пищей и ее расходом. В случае, когда потребление превышает расход, активируется липогенез – избыточный синтез жирных кислот и триглицеридов в печени и жировой ткани, а недостаток питательных веществ стимулирует окисление жиров. Баланс между синтезом и окислением липидов обеспечивает ряд гормонов и ферментов. Среди последних немаловажное значение имеют сиртуины. Они представляют собой семейство высококонсервативных НАД-зависимых белков, обладающих деацетилазной или АДФ-рибозилтрансферазной активностью, мишенями которых являются гистоны, транскрипционные факторы и метаболические ферменты. Основной функцией сиртуинов является адаптация экспрессии генов и метаболической активности к изменению энергетического статуса клетки [2].

На сегодняшний день сиртуин 4 (*Sirt4*) является одним из наименее изученных сиртуинов. Он представляет собой митохондриальный белок, который кодируется геном *Sirt4*. Согласно имеющимся данным, *Sirt4* является регулятором гомеостаза липидов в организме. Он деацетирует и ингибирует фермент малонил-КоА-декарбоксилазу (MCD), который способствует синтезу ацетил-КоА из малонил-КоА. Последний вызывает липогенез и подавляет окисление жиров. В экспериментах на мышах с нокаутом гена *Sirt4* выявлено повышение активности MCD и снижение уровня малонил-КоА в скелетных мышцах и белой жировой ткани, что обуславливало их устойчивость к ожирению, вызванному диетой. Увеличение экспрессии *Sirt4*, напротив, ассоциируется с усилением липогенеза и снижением окисления жирных кислот. Помимо участия в метаболизме липидов *Sirt4* играет важную роль и в обмене углеводов. Так, в экспериментах на мышах было показано, что нокаут гена *Sirt4* приводит к развитию у них инсулинорезистентности и устойчивости к ожирению [3]. Все это делает его привлекательным для изучения с целью более глубокого понимания процессов, лежащих в основе развития ожирения и связанных с ним осложнений.

Одним из ключевых ферментов липогенеза является также синтаза жирных кислот (*Fasn*), представляющая собой мультиферментный белок, который кодируется геном *Fasn*. Синтаза жирных кислот катализирует синтез *de novo* длинноцепочечных насыщенных жирных кислот из ацетил-КоА и малонил-КоА в присутствии НАДФН. *Fasn* интенсивно экспрессируется в тканях с высокой метаболической активностью (например, тканях печени, жировой ткани и тканях головного мозга). Исследования, проведенные на мышах, показали, что ингибирование экспрессии гена *Fasn* приводит к снижению потребления пищи, быстрому снижению массы тела, уменьшению проявлений стеатогепатоза, вызванного высокожировой диетой [4, 5]. Это дает основания полагать, что *Fasn* может обуславливать избыточное накопление жировой ткани посредством регуляции пищевого поведения и энергетического гомеостаза. На сегодняшний день существует ряд исследований, результаты которых указывают на роль *Fasn* в формировании инсулинорезистентности, дислипидемии, изменении уровня адипокинов в крови [6]. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что синтаза жирных кислот принимает участие в адипогенезе. Так, в экспериментах на крысах было показано, что ингибирование активности *Fasn* приводит к блокированию дифференцировки адипоцитов и сокращению их количества [7].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, имеется взаимосвязь между содержанием жиров в рационе и риском развития ожирения [8]. Однако лежащие в основе этого молекулярные механизмы на сегодняшний день до конца не изучены.

Потребление продуктов с высоким содержанием жиров животного происхождения приводит к увеличению содержания жирных кислот в организме, которые являются важными регуляторами экспрессии генов метаболических ферментов в печени. В то же время их роль в жировой ткани изучена недостаточно.

Целью данного исследования являлось изучение влияния жиров животного происхождения на экспрессию генов *Fasn* и *Sirt4* в висцеральной жировой ткани крыс линии Вистар.

Объекты и методы исследования. В эксперименте использовались половозрелые крысы-самцы линии Вистар вивария Института физиологии НАН Беларуси. Животные случайным образом были разделены на две группы и содержались при стандартном световом режиме (12 ч свет/

12 ч темнота) и температуре 22 ± 2 °С. Первая группа (Контроль) состояла из 20 крыс, которые получали стандартный рацион питания вивария. Вторая группа (Диета) включала 30 животных, потреблявших дополнительно к стандартному рациону питания жиры животного происхождения (45 % от суточной калорийности) на протяжении 8 недель [9]. Животных выводили из эксперимента методом декапитации с использованием наркотизирующих средств. Все экспериментальные работы выполнены с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для лабораторных или иных целей, и согласно разрешению комитета по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси.

Неинвазивные методы исследования. Животным измеряли систолическое артериальное давление (САД) неинвазивным методом (non-invasive blood pressure, NIBP) с использованием компьютеризированной установки PanLab (Испания).

Лабораторные методы исследования. Показатели липидного и углеводного обмена (холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы, триглицеридов) определяли в сыворотке крови животных на биохимическом анализаторе BS-200 (Китай) с использованием реагентов Диасенс (Беларусь). Измерение уровня инсулина в сыворотке крови осуществляли на иммуноферментном анализаторе ChemWell (США) с использованием коммерческих наборов Fine Test (Китай). Концентрации белков Fasn и Sirt определяли в висцеральной жировой ткани крыс. Для этого жировую ткань (50 мг) размораживали, помещали в 500 мкл 0,01 М PBS, pH 7,4, гомогенизировали и центрифугировали при 5000 g в течение 5 мин. Супернатант отбирали в отдельные пробирки для дальнейшего проведения иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов Sirtuin 4 (Cloud clone corp., Китай) и Rat fatty acid synthase (Fine test, Китай).

Определение экспрессии генов Sirt4 и Fasn в жировой ткани крыс. Висцеральную жировую ткань выделяли во время диссекции и взвешивали на электронных весах Scout Pro (Китай). Затем 100 мг паранефральной жировой ткани помещали в реагент для сохранения стабильности РНК-RNA later (Sigma, США) и хранили при -20 °С. Еще 100 мг паранефрального жира замораживали при -80 °С без стабилизатора.

Экспрессию генов *Sirt4* и *Fasn* определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (RT-PCR). Для выделения РНК использовали набор Total RNA kit II (Omega, США). В 1 мл лизирующего раствора RNA-Solv® с добавлением 2-меркаптоэтанола помещали 30 мг жировой ткани и гомогенизировали с помощью диспергатора ИКА Т 10 basic ULTRA-TURRAX. После добавления хлороформа гомогенат разделяли на водную и органическую фазы путем центрифугирования. Водную фазу, содержащую РНК, доводили этанолом и наносили на мини-колонки HiBind® RNA, с которыми происходило связывание РНК, а затем проводили отмывку. Выделенную РНК элюировали водой, очищенной от РНКаз. Обратную транскрипцию осуществляли с помощью набора MMLVRTkit (Evrogen, Россия) с использованием рандомного декануклеотидного праймера Random (dN)10. Концентрацию кДНК измеряли на флуориметре Quantus fluoremeter (Promega, США). Для проведения амплификации использовали праймеры и зонды TaqMan, а также реакционную смесь TaqMan Fast Advanced Master Mix (Applied Biosystems, США). Все реакции ПЦР в режиме реального времени осуществляли на амплификаторе Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США) согласно протоколу. В качестве эндогенного контроля был выбран бета-актин (*Actb*). Уровень экспрессии генов *Sirt* и *Fasn* оценивали относительно уровня экспрессии эндогенного контроля в данном образце по стандартной формуле $RE = 2^{-\Delta\Delta Ct}$, где RE – уровень относительной экспрессии искомого гена, $\Delta\Delta Ct$ – разница циклов, во время которых кривые накопления *Actb* данного образца и анализируемого гена пересекают пороговую линию.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistica 7.0. Нормальность распределения определяли с помощью теста Шапиро–Уилка. Параметрические данные представляли в виде среднего арифметического \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), достоверность различий рассчитывали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Непараметрические данные были представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25 %; 75 %]), достоверность различий рассчитывали с помощью

U-критерия Манна–Уитни. Наличие связи между показателями устанавливали с помощью ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). Достоверным считали уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При избыточном потреблении жиров животного происхождения у крыс линии Вистар выявлено достоверное повышение уровня САД, увеличение массы тела и содержания висцеральной жировой ткани (табл. 1), что указывает на развитие у них алиментарного ожирения и артериальной гипертензии. В сыворотке крови обнаружено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение уровней триглицеридов, глюкозы и инсулина, отмечено увеличение индекса Нома (табл. 2). Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении липидного и углеводного обмена, развитии инсулинорезистентности у животных группы Диета.

Таблица 1. Показатели САД, массы тела и висцеральной жировой ткани у крыс линии Вистар при избыточном потреблении жиров животного происхождения (M ± m)

Table 1. Indicators of SBP, body weight and visceral adipose tissue in Wistar rats on a diet high in animal fats (M ± m)

Параметр	Группа животных	
	Контроль (n = 20)	Диета (n = 30)
САД, мм рт. ст.	131 ± 1,38	158 ± 2,08*
Масса животного, г	363 ± 6,50	444 ± 8,60*
Масса висцеральной жировой ткани, г	5,40 ± 1,45	19,48 ± 8,13*

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * – достоверные отличия от контроля ($p < 0,05$).

Таблица 2. Показатели липидного и углеводного обмена у крыс линии Вистар при избыточном потреблении жиров животного происхождения (Me [25 %; 75 %])

Table 2. Indicators of lipid and carbohydrate metabolism in Wistar rats on a diet high in animal fats (Me [25 %; 75 %])

Показатель	Группа животных	
	Контроль (n = 20)	Диета (n = 30)
Холестерин, ммоль/л	1,59 [1,37; 1,79]	1,41 [1,31; 1,60]
Триглицериды, ммоль/л	0,66 [0,56; 1,04]	1,09 [0,89; 1,38]*
ЛПВП, ммоль/л	0,77 [0,64; 0,85]	0,69 [0,63; 0,83]
ЛПНП, ммоль/л	0,44 [0,37; 0,50]	0,39 [0,33; 0,44]
Глюкоза, ммоль/л	6,70 [6,33; 6,97]	8,23 [7,90; 8,63]*
Инсулин, мкМЕ/мл	251,50 [225,50; 276,00]	277,00 [247,00; 302,00]*
Индекс Нома	73,43 [66,87; 79,69]	102,43 [89,25; 110,52]*

Изменение относительной экспрессии генов *Sirt4* и *Fasn* и содержания кодируемых ими белков в висцеральной жировой ткани представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, у крыс, потреблявших избыточное количество жиров животного происхождения, произошло снижение относительной экспрессии липогенных генов *Sirt 4* и *Fasn* в висцеральной жировой ткани. В отношении гена *Fasn* изменения носили достоверный характер ($p < 0,05$). Достоверно уменьшилось также содержание белков *Sirt4* и *Fasn*. Причем обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между массой тела животного, количеством висцерального жира и экспрессией генов *Sirt 4* и *Fasn* и кодируемых ими белков (табл. 4).

Данные результаты могут свидетельствовать о том, что длительное избыточное потребление продуктов с высоким энергетическим потенциалом приводит к нарушению основной функции жировой ткани, заключающейся в накоплении липидов. Полученные нами результаты согласуются с данными A. Diaz-Villaseñor с соавт. [10], которые отмечали снижение экспрессии липогенных генов в висцеральной жировой ткани грызунов с ожирением, и Leah Eissing с соавт. [11], получивших аналогичные результаты при исследовании жировой ткани людей, страдающих ожирением. В то же время в работах J. Berndt с соавт. [12] указывается на повышение уровня *Fasn* в жировой ткани лиц с ожирением. Такие различия в результатах могут объясняться длительностью

Таблица 3. Относительная экспрессия генов *Sirt4* и *Fasn* и содержание белков *Sirt4* и *Fasn* в висцеральной жировой ткани крыс линии Вистар при избыточном потреблении жиров животного происхождения (Ме [25 %; 75 %])

Table 3. Relative expression of the *Sirt4* and *Fasn* genes and the content of the *Sirt4* and *Fasn* proteins in the visceral adipose tissue of Wistar rats on a diet high in animal fats (Me [25 %; 75 %])

Показатель	Группа животных	
	Контроль (<i>n</i> = 20)	Диета (<i>n</i> = 30)
Ген <i>Sirt4</i>	0,0027 [0,0015;0,0034]	0,0014 [0,0011; 0,0021]
Ген <i>Fasn</i>	11,24 [8,83; 21,44]	0,57 [0,45; 0,89]*
Белок <i>Fasn</i> , нг/мл	59,20 [20,40; 82,35]	6,80 [6,40; 8,40]*
Белок <i>Sirt4</i> , нг/мл	13,45 [9,75; 18,85]	4,90 [4,20; 6,30]*

Таблица 4. Корреляционная зависимость между экспрессией генов *Sirt4*, *Fasn* и белками *Sirt4* и *Fasn* в висцеральной жировой ткани крыс линии Вистар и массой тела, массой жировой ткани и показателями липидно-углеводного обмена

Table 4. Correlation between the expression of the *Sirt4*, *Fasn* genes and the *Sirt4* and *Fasn* proteins in the visceral adipose tissue of Wistar rats and the body weight, the adipose tissue mass and the lipid-carbohydrate metabolism indicators

Показатель	Коэффициент корреляции Spearman	<i>p</i>
Ген <i>Sirt4</i> и масса жировой ткани	−0,74	0,036*
Ген <i>Sirt4</i> и масса тела	−0,89	0,002*
Белок <i>Sirt4</i> и масса жировой ткани	−0,64	0,000001*
Белок <i>Sirt4</i> и масса тела	−0,60	0,000006*
Белок <i>Sirt4</i> и глюкоза	−0,60	0,000005*
Белок <i>Sirt4</i> и инсулин	−0,38	0,0067
Белок <i>Sirt4</i> и индекс Нома	−0,66	0,000000
Белок <i>Sirt4</i> и триглицериды	−0,47	0,0028*
Ген <i>Fasn</i> и масса жировой ткани	−0,71	0,000003*
Ген <i>Fasn</i> и масса тела	−0,38	0,026*
Белок <i>Fasn</i> и масса жировой ткани	−0,76	0,000000*
Белок <i>Fasn</i> и масса тела	−0,54	0,00007*
Ген <i>Fasn</i> и глюкоза	−0,71	0,000002*
Белок <i>Fasn</i> и глюкоза	−0,69	0,000000*
Белок <i>Fasn</i> и триглицериды	−0,40	0,012*
Белок <i>Fasn</i> и индекс Нома	−0,60	0,000005*
Ген <i>Fasn</i> и белок <i>Fasn</i>	0,54	0,026*

эксперимента. Возможно, на начальных этапах развития ожирения, экспрессия липогенных генов усиливается, обеспечивая аккумуляцию избыточной энергии в виде жира и предотвращая тем самым развитие сосудисто-метаболических нарушений в организме [13]. При длительном потреблении избыточного количества пищи депонирующая функция жировой ткани нарушается, свободные жирные кислоты попадают в кровеносное русло и впоследствии откладываются эктопически в клетках печени, миокарда, сосудистой стенки и других органов. Кроме того, имеются сведения, что появление именно эктопического жира связано с развитием инсулинорезистентности и метаболических нарушений [14].

Свидетельством возможной негативной роли, которую играет снижение экспрессии изучаемых генов и их белков в висцеральной жировой ткани на обменные процессы в организме, является наличие отрицательной корреляционной зависимости между их уровнями и показателями липидного и углеводного обмена (табл. 4).

Так, снижение уровня белка *Sirt4* в нашем эксперименте ассоциировалось с увеличенным содержанием глюкозы и инсулина в сыворотке крови, а также с развитием инсулинорезистентности, о чем свидетельствовал повышенный индекс Нома. Согласно имеющимся на сегодняшний

день данным, Sirt4 способен влиять на секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и чувствительность тканей к инсулину [15]. Кроме того, снижение Sirt4 на фоне высокожировой диеты свидетельствует об усилении окисления липидов в митохондриях. Продукты окисления жирных кислот препятствуют контакту инсулина с рецепторами, расположенными на поверхности клеток, что может являться одним из механизмов развития инсулинорезистентности [16].

Известно, что инсулин не только способствует усвоению глюкозы клетками, но и стимулирует липогенез, усиливая экспрессию липогенных генов, в том числе *Fasn*, в гепатоцитах и адипоцитах [17]. Следовательно, уровень *Fasn* зависит от чувствительности тканей к инсулину. В условиях развивающейся при высокожировой диете инсулинорезистентности выявлено снижение содержания *Fasn* в висцеральной жировой ткани крыс. Обнаружена обратная корреляционная зависимость между уровнем белка *Fasn* в жировой ткани и индексом Нома, а также содержанием глюкозы в сыворотке крови (табл. 4), что свидетельствует о подавлении синтеза жирных кислот *de novo* и о снижении адипогенеза в жировой ткани. Следовательно, уменьшение экспрессии гена *Fasn* при высокожировой диете может свидетельствовать о нарушении депонирующей функции жировой ткани, следствием чего может стать повышение содержания триглицеридов в крови. В пользу этого предположения косвенно свидетельствует наличие отрицательной корреляционной связи между содержанием белков *Fasn* и *Sirt4* и уровнем триглицеридов в сыворотке крови (табл. 4). Кроме того, поступающие с пищей жирные кислоты будут меньше откладываться в виде жира, а при попадании в кровь их липотоксическое действие на ткани и органы будет незначительным [18].

Заключение. Таким образом, при длительном избыточном потреблении жиров животного происхождения у самцов крыс линии Вистар обнаружено снижение экспрессии липогенных генов *Sirt4* и *Fasn* и кодируемых ими белков *Sirt4* и *Fasn*, что может свидетельствовать о нарушении депонирующей функции жировой ткани. Помимо компенсаторного подавления синтеза жирных кислот и ослабления липогенеза стимулируется окисление липидов в митохондриях, на что указывает снижение экспрессии гена *Sirt4* и уровня его белка. Это может вносить значимый вклад в формирование инсулинорезистентности и нарушений метаболизма липидов и углеводов в организме. Способность жировой ткани запасать излишки энергии может быть ключевым фактором защиты от метаболических нарушений и патологических состояний, связанных с ожирением. Следовательно, можно предположить, что, оказывая влияние на эту способность жировой ткани путем регулирования экспрессии липогенных генов, в частности *Sirt4* и *Fasn*, эпигенетическими методами можно предотвратить вторичные сосудисто-метаболические осложнения, формирующиеся на фоне ожирения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Хамнуева, Л. Ю. Ожирение. Классификация, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение : учеб. пособие / Л. Ю. Хамнуева, Л. С. Андреева, И. Н. Кошикова. – Иркутск : Иркут. гос. мед. ун-т, 2007. – 33 с.
2. Полторац, В. В. Сиртуины как перспективная мишень для профилактики и терапии сахарного диабета / В. В. Полторац, Н. С. Красова, М. Ю. Горшунская // Проблемы эндокрин. патології. – 2014. – № 3. – С. 97–104.
3. Min, Zh. The roles of mitochondrial SIRT4 in cellular metabolism / Zh. Min, J. Gao, Y. Yu // Front. Endocrinol. – 2019. – Vol. 9. – Art. 783. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00783>
4. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors / T. M. Loftus [et al.] // Science. – 2000. – Vol. 288, N 5475. – P. 2379–2381. <https://doi.org/10.1126/science.288.5475.2379>
5. Differential effects of a centrally acting fatty acid synthase inhibitor in lean and obese mice / M. V. Kumar [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99, N 4. – P. 1921–1925. <https://doi.org/10.1073/pnas.042683699>
6. Inverse relation between FASN expression in human adipose tissue and the insulin resistance level / M. D. Mayas [et al.] // Nutr. Metab. – 2010. – Vol. 7, N 1. – P. 1–7. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-3>
7. Inhibition of fatty acid synthase prevents preadipocyte differentiation / B. Schmid [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – Vol. 328, N 4. – P. 1073–1082. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.01.067>
8. Hariri, N. High-fat diet-induced obesity in animal models / N. Hariri, L. Thibault // Nutr. Res. Rev. – 2010. – Vol. 23, N 2. – P. 270–299. <https://doi.org/10.1017/S0954422410000168>
9. Кравчук, Е. Н. Экспериментальные модели метаболического синдрома / Е. Н. Кравчук, М. М. Галагудза // Артер. гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 377–383.

10. Diaz-Villaseñor, A. A high fat diet reduces the expression of lipogenic, lipolytic and oxidative genes in white adipose tissue. The effect of the concentration and type of fatty acid is dependent of the dietary protein / A. Diaz-Villaseñor // *FASEB J.* – 2010. – Vol. 24, N S1. – P. 938.11. https://doi.org/10.1096/fasebj.24.1_supplement.938.11
11. *De novo* lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP-band metabolic health / L. Eissing [et al.] // *Nat. Commun.* – 2013. – Vol. 4, N 1. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1038/ncomms2537>
12. Fatty acid synthase gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes / J. Berndt [et al.] // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50, N 7. – P. 1472–1480. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0689-x>
13. Moreno-Indias, I. Impaired adipose tissue expandability and lipogenic capacities as ones of the main causes of metabolic disorders / I. Moreno-Indias, F. J. Tinahones // *J. Diabet. Res.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. 970375. <https://doi.org/10.1155/2015/970375>
14. Ткачук, В. А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину / В. А. Ткачук, А. В. Воротников // *Сахар. диабет.* – 2014. – № 2. – С. 29–40.
15. Zaganjor, E. SIRT4 is a regulator of insulin secretion / E. Zaganjor, S. Vyas, M. C. Haigis // *Cell Chem. Biol.* – 2017. – Vol. 24, N 6. – P. 656–658. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.06.002>
16. Lopaschuk, G. D. Fatty acid oxidation and its relation with insulin resistance and associated disorders / G. D. Lopaschuk // *Ann. Nutr. Metab.* – 2016. – Vol. 68, suppl. 3. – P. 15–20. <https://doi.org/10.1159/000448357>
17. Extracellular fatty acid synthase: a possible surrogate biomarker of insulin resistance / J. M. Fernandez-Real [et al.] // *Diabetes.* – 2010. – Vol. 59, N 6. – P. 1506–1511. <https://doi.org/10.2337/db09-1756>
18. Роль липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирении / Ф. Р. Абдулкадирова [и др.] // *Ожирение и метаболизм.* – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 8–12.

References

1. Khamnueva L. Yu., Andreeva L. S., Kosikova I. N. *Obesity. Classification, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment: study guide.* Irkutsk, Irkutsk State Medical University Publ., 2007. 33 p. (in Russian).
2. Poltorak V. V., Krasova N. S., Gorshunskaya M. Yu. Sirtuins as a promising targets for the prevention and therapy of diabetes mellitus. *Problemi endokrynnoi patologii* [Problems of endocrine pathology], 2014, no. 3, pp. 97–104 (in Russian).
3. Min Zh., Gao J., Yu Y. The roles of mitochondrial SIRT4 in cellular metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, 2019, vol. 9, art. 783. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00783>
4. Loftus T. M., Jaworsky D. E., Frehywot G. L., Townsend C. A., Ronnett G. V., Lane M. D., Kuhajda F. P. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science*, 2000, vol. 288, no. 5475, pp. 2379–2381. <https://doi.org/10.1126/science.288.5475.2379>
5. Kumar M. V., Shimokawa T., Nagy T. R., Lane M. D. Differential effects of a centrally acting fatty acid synthase inhibitor in lean and obese mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, vol. 99, no. 4, pp. 1921–1925. <https://doi.org/10.1073/pnas.042683699>
6. Mayas M. D., Ortega F. J., Macías-González M., Bernal R., Gómez-Huelgas R., Fernández-Real J. M., Tinahones F. J. Inverse relation between FASN expression in human adipose tissue and the insulin resistance level. *Nutrition and Metabolism*, 2010, vol. 7, no. 1, pp. 1–7. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-3>
7. Schmid B., Rippmann J. F., Tadayyon M., Hamilton B. S. Inhibition of fatty acid synthase prevents preadipocyte differentiation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005, vol. 328, no. 4, pp. 1073–1082. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.01.067>
8. Hariri N., Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition Research Reviews*, 2010, vol. 23, no. 2, pp. 270–299. <https://doi.org/10.1017/S0954422410000168>
9. Kravchuk E. N., Galagudza M. M. Experimental models of metabolic syndrome. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension], 2014, vol. 20, no. 5, pp. 377–383 (in Russian).
10. Diaz-Villaseñor A. A high fat diet reduces the expression of lipogenic, lipolytic and oxidative genes in white adipose tissue. The effect of the concentration and type of fatty acid is dependent of the dietary protein. *FASEB Journal*, 2010, vol. 24, p. 938.11. https://doi.org/10.1096/fasebj.24.1_supplement.938.11
11. Eissing L., Scherer T., Tödter K., Knippschild U., Greve J. W., Buurman W. A. [et al.] *De novo* lipogenesis in human fat and liver is linked to ChREBP-band metabolic health. *Nature Communications*, 2013, vol. 4, no. 1, pp. 1–11. <https://doi.org/10.1038/ncomms2537>
12. Berndt J., Kovacs P., Ruschke K., Klötting N., Fasshauer M., Schön M. R., Körner A., Stumvoll M., Blüher M. Fatty acid synthase gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2007, vol. 50, no. 7, pp. 1472–1480. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0689-x>
13. Moreno-Indias I., Tinahones F. J. Impaired adipose tissue expandability and lipogenic capacities as ones of the main causes of metabolic disorders. *Journal of Diabetes Research*, 2015, vol. 2015, art. 970375. <https://doi.org/10.1155/2015/970375>
14. Ткачук В. А., Воротников А. В. Molecular mechanisms of development of insulin resistance. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus], 2014, no. 2, pp. 29–40 (in Russian).
15. Zaganjor E., Vyas S., Haigis M. C. SIRT4 is a regulator of insulin secretion. *Cell Chemical Biology*, 2017, vol. 24, no. 6, pp. 656–658. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.06.002>
16. Lopaschuk G. D. Fatty acid oxidation and its relation with insulin resistance and associated disorders. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2016, vol. 68, suppl. 3, pp. 15–20. <https://doi.org/10.1159/000448357>

17. Fernandez-Real J. M., Menendez J. A., Moreno-Navarrete J. M., Blüher M., Vazquez-Martin A., Vázquez M., Ortega J. F., Díeguez C., Frühbeck G., Ricart W., Vidal-Puig A. Extracellular fatty acid synthase: a possible surrogate biomarker of insulin resistance. *Diabetes*, 2010, vol. 59, no. 6, pp. 1506–1511. <https://doi.org/10.2337/db09-1756>

18. Abdulkadirova F. R., Ametov A. S., Doskina E. V., Pokrovskaya R. A. The role of lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Ozhireniye i metabolism* [Obesity and metabolism], 2014, vol. 11, no. 2, pp. 8–12 (in Russian).

Информация об авторах

Полулях Ольга Евгеньевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: reanzy@yandex.ru

Калиновская Елена Игоревна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: zolotuhinaelena@mail.ru

Басалай Анастасия Александровна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com

Мигалевич Анастасия Сергеевна – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mihalevich.a.s@mail.ru

Information about the authors

Olga Y. Poluliakh – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: reanzy@yandex.ru

Elena I. Kalinovskaya – Ph. D. (Med.), Leading Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zolotuhinaelena@mail.ru

Anastasiya A. Basalai – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: anastasiya.basalay@gmail.com

Anastasiya S. Mihalevich – Junior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mihalevich.a.s@mail.ru