

Полиметоксифлавоноиды из *Caempferia parviflora* обладают мощной ферментативной и антигликационной активностью, стимулирующей SIRT1.

Асами Наката

a

, Юка Койке

b

, Хирофуми Мацуи

c

, Цутому Симада

d

, Масаки Абурада

d

и Цзинвэй Ян

a,

*

a

Tokiwa Phytochemical Co. Ltd., 158 Киноко, Сакура, Тиба 285-0801, Япония

b

Отдел фармакогнозии и фитохимии, Факультет медицинской химии, Университет Сева,
1-5-8 Хатанодай, Синагава-ку, Токио 142-8555, Япония

c

Отделение клинической медицины, медицинский факультет, Университет Цукубы, 1-1-1 Теннодай, Цукуба-си,
Ибараки 305-8575, Япония

d

Научно-исследовательский институт фармацевтических наук, Университет Мусасино, 1-1-20 Симачи, Ниситоке-си,
Токио 202-8585, Япония

k-you@tokiwaph.co.jp

Получено: 2 апреля

найти

, 2014; Принято: 1 июня

ST

, 2014

Стимулирующую фермент SIRT1 и антигликирующую активность экстракта *Caempferia parviflora* и его основных полиметоксифлавоноидов оценивали *in vitro*.

Экстракт *K.parviflora* повышал каталитическую активность SIRT1 в восемь и 17 раз при 20

µг/мл и 100 г/мл, соответственно, по сравнению только с

транспортным средством. Два основных

полиметоксифлавоноида, 3,5,7,3', 4'-пентаметоксифлавонон (4) и 5,7,4'-триметоксифлавонон (5), были выделены из этого экстракта и являются в четыре и пять раз

более сильными, чем ресвератрол, до настоящего времени самый сильный известный природный активатор SIRT1. Кроме того, было обнаружено, что

антигликационная активность экстракта *K. parviflora* в семь раз более эффективна, чем аминогуанидин, клинический антидиабетический препарат. 3,5,7,3',4'-пентаметоксифлавонон (4) и 5,7,4'-триметоксифлавонон (5)

показали самую сильную антигликационную активность среди протестированных полиметоксифлавоноидов. Дальнейшее сравнение активности этих структурно

родственных полиметоксифлавоноидов выявило возможную взаимосвязь структура-активность, в частности, для вклада метоксигруппы.

Ключевые слова: *Caempferia parviflora*, SIRT1, конечные продукты расширенного гликирования, полиметоксифлавоноиды, Черная куркума.

Caempferia parviflora Wall. ex. Baker, также называемая черной куркумой

или черным имбирем, является растением, принадлежащим к семейству *Zingiberaceae*. Он

произрастает в Юго-Восточной Азии, включая Лаос и Таиланд, и

используется в качестве народной медицины для повышения жизненного тонуса, снижения

уровня глюкозы в крови и обеспечения питания. Сообщалось, что *K. parviflora*

обладает различными биологическими свойствами, такими как

ингибирование холинэстеразы [1], стимулирование выработки NO [2], противовоспалительное

[3], противосудорожное [4], противоаллергическое [5],

профилактика ожирения [6, 7] и ингибирование язвы желудка активности [8].

Полиметоксифлавоноиды являются типичными компонентами *K. parviflora* [9],

но они не обнаружены у других видов *Zingiberaceae*, таких как

Curcuma longa и *Zingiber officinale*.

В последнее время Сиртуин 1 (SIRT1) привлекает большое внимание как новый

регулятор долговечности. SIRT1, известный как NAD

+

-зависимая

деацетилаза играет много важных ролей не только путем деацетилирования

гистонов, но и модулируя активность различных

факторов/коактиваторов транскрипции, таких как p53, NF-κB и PGC-1α.

Ожидается, что активация SIRT1 в головном мозге, печени, поджелудочной железе,

мышцах и жировых клетках задерживает возникновение заболеваний, связанных со старением, и

продлевает продолжительность здоровой жизни [10]. Сообщалось, что ресвератрол, природный полифенол, содержащийся в красном вине, является наиболее мощным природным стимулятором ферментативного действия SIRT1 [11].

Гликирование - это неферментативная и необратимая реакция между белками и сахаром с образованием конечных продуктов гликирования (AGEs). Накопление AGEs в коже приводит к потемнению белков и тусклости кожи [12], а накопление в кровеносных сосудах вызывает атеросклероз из-за перекрестного мостовидного коллагена [13].

Недавно также сообщалось, что AGEs участвует в развитии диабетической кардиомиопатии за счет снижения экспрессии SIRT1 [14].

В этой статье мы сообщили о стимулирующей фермент SIRT1 и антигликирующей активности экстракта *K. parviflora* и основных полиметоксифлавоноидов этого экстракта. Также обсуждается взаимосвязь между структурой и деятельностью.

Мы оценили стимулирующую активность образцов на фермент SIRT1, используя человеческий фермент SIRT1 (SE-239) и синтетический пептидный субстрат, который содержал лизин 382 р53 *in vitro*. Концентрация экстракта *K. parviflora* в зависимости от концентрации повышала каталитическую активность SIRT1 в восемь и 17 раз при концентрациях 20 мкг/мл и 100 мкг/мл соответственно по сравнению только с носителем. При вышеуказанных концентрациях эффективность экстракта *K. parviflora* в четыре и пять раз превышает эффективность ресвератрола, самого мощного природного активатора SIRT1 [11] (рис. 1).

На основании вышеуказанных результатов экстракт *K. parviflora* дополнительно разделили с использованием воды и EtOAc. Фракция EtOAc проявляла более сильную стимулирующую активность SIRT1, в 16 и 23 раза превышающую активность только носителя, при концентрациях 20

мкг/мл и 100

мкг/мл. Дальнейшее разделение этой биоактивной фракции с помощью повторной колоночной хроматографии привело к выделению пяти полиметоксифлавоноидов: 3,5,7-триметоксифлавона (**1**), 3,5,7,4'-тетраметоксифлавона (**2**), 5,7-диметоксифлавона (**3**), 3,5,7,3',4'-пентаметоксифлавон (**4**) и 5,7,4'-триметоксифлавон (**5**) (Рис . 2). Структуры были идентифицированы путем детального спектроскопического анализа и сравнения с литературными данными [15]. Эти соединения являются основными компонентами экстракта *K. parviflora*, что было продемонстрировано анализом ВЭЖХ и определением количества полиметоксифлавоноидов в экстракте *K. parviflora*. Содержание полиметоксифлавоноидов **1**, **2**, **3**, **4** и **5** в экстракте *K. parviflora* составляло 0,9%, 2,2%, 4,2%, 4,5%, и 4,6% соответственно.

1292 *Сообщения о натуральных продуктах*, Том 9 (9) 2014

Наката и др.

Нет.

Соединение

R

1

R

2

R

3

R

4

R

5

1

3,5,7-триметоксифлавоны

ОСН

3

ОСН

3

ОСН

3

H

H

2

3,5,7,4'-тетраметоксифлавоны

ОСН

3

ОСН

3

ОСН

3

H

ОСН

3

3

5,7-диметоксифлавоны

H

ОСН

3

ОСН

3

H

H

4

3,5,7,3',4'-пентаметоксифлавоны

ОСН

3

ОСН

3

ОСН

3

ОСН

3

ОСН

3

5

5,7,4'-триметоксифлавоны

H

ОСН

3

ОСН

3

H

ОСН

3

Рисунок 1: Стимулирующая фермент SIRT1 активность соединений **1-5**, экстракта *K. parviflora*, нобилетина и ресвератрола (среднее значение \pm SD, n=3).

O

O

R

4

R

5

R

1

R

3

R

2

O

O

ОСН

3

ОСН

3

ОСН
3
Н
3
СО
Н
3
СО
ОСН
3
Н
3
СО
3
5
7
3
4
8
6

Нобилетин

Рисунок 2: Химические структуры полиметоксифлавоноидов **1-5**, выделенных из экстракта *K. parviflora* и нобилетина.

Полиметоксифлавоноиды **1-5** оценивали на предмет их SIRT1-стимулирующей активности. Стимулирующую активность образцов на фермент SIRT1 рассчитывали как отношение интенсивности флуоресценции между образцами и носителем (рис.1). При концентрациях 2 мкг/мл и 10 мкг/мл все соединения проявляли более сильную стимулирующую активность, чем положительный контроль, ресвератрол; соединения **4 и 5** оказались наиболее активными соединениями и были в четыре и пять раз более сильными, чем ресвератрол при концентрации 2 мкг/мл. Это первый отчет о стимулирующей активности SIRT1 полиметоксифлавоноидов. Сообщалось, что некоторые флавоноиды, такие как кверцетин, обладают активностью, стимулирующей SIRT1, но они менее эффективны, чем ресвератрол [11]. Это говорит о том, что присутствие полиметоксигруппы является важным фактором для стимуляции SIRT1.

Таблица 1: Антигликирующая активность соединений **1-5** и нобилетина (среднее \pm SD, n=3).

Кроме того, мы также оценили антигликирующую активность экстракта *K. parviflora* и вышеупомянутых пяти

полиметоксифлавоноидов **1-5** *in vitro* (таблица 1). Скорость ингибирования реакции гликирования определяли путем добавления образцов к реакционный раствор человеческого сывороточного альбумина и глюкозы с последующим сравнением возрастной интенсивности флуоресценции с контролем. ИС

⁵⁰

ценность экстракта *K. parviflora* составила 25,1

µг / мл, что составило семь

в разы эффективнее, чем амингуанидин (ИС

⁵⁰

= 165.5

µг / мл),

антидиабетический препарат, обычно используемый в США. Среди протестированных полиметоксифлавоноидов соединения **2, 4 и 5** показали самую высокую антигликационную активность при ИС

µг/мл,

соответственно.

Как показано в таблице 1, соединения **1-5** проявляли различные уровни активности в качестве активаторов SIRT1 и ингибиторов гликирования, хотя они являются структурно сходными соединениями. Соединения **4** и **5** были более сильными стимуляторами SIRT1 и ингибиторами гликирования, чем другие полиметоксифлавоноиды, использованные в этом исследовании. Чтобы обсудить взаимосвязь структуры и активности, мы также оценили активность распространенного полиметоксифлавоноида из цитрусовых, нобилетина (5,6,7,8,3',4'-гексаметоксифлавона, рисунок 2).

Сравнение антигликационной активности соединений **5** и **3**

показало, что метоксигруппа в С-4' кольца В была существенной для наблюдаемой активности. Метоксигруппа в С-3' кольца В вносила вклад в активность лишь в небольшой степени, как было обнаружено при сравнении активностей между соединениями **4** и **2**. Кроме того, полиметоксифлавоноид нобилетин, который имеет две дополнительные метоксигруппы в С-6 и 8 кольца В по сравнению с соединением **4**, показал слабую SIRT1-стимулирующую активность и отсутствие антигликационной активности, что позволяет предположить, что эти две метоксифункции могут играть важную роль в понижающей регуляции активности.

Сообщалось, что некоторые антиоксиданты могут поглощать активные радикалы кислорода, образующиеся в процессе гликирования, и уменьшать образование реакционноспособных карбонильных соединений, что приводит к антигликационной активности [17]. Было высказано предположение, что полиметоксифлавоноиды, которые, как сообщалось, обладают антиоксидантной активностью [18], вмешиваются в реакцию гликирования по аналогичному механизму.

Как природный активатор SIRT1, ресвератрол привлек большое внимание, и многие пищевые добавки, содержащие ресвератрол, были разработаны благодаря его заметной стимулирующей SIRT1 активности. Борра и др. ранее сообщалось, что ресвератрол с пептидом, меченным кумарином, влиял на конформационное изменение вблизи сайта связывания кумарина в SIRT1, что приводило к экспериментальному артефакту [19]. Кроме того, некоторые соединения, такие как SRT1460, SRT1720 и SRT2183, также были описаны как соединения, стимулирующие фермент SIRT1 [20]. Однако также сообщалось, что эти соединения не являются прямыми стимуляторами SIRT1, поскольку активация SIRT1 этими соединениями не наблюдалась в нативных пептидах [21].

Следовательно, необходимо будет доказать способность выделенных полиметоксифлавоноидов *in vivo* вызывать SIRT1-зависимую биологическую активность.

Доказано, что SIRT1 регулирует ряд мишеней, связанных с резистентностью к инсулину [22], старением сосудов [23], липидным обменом [24] и воспалением [25]. И наоборот, сообщалось, что *K. parviflora* улучшает метаболический синдром у мышей TSOD, модели диабета II типа со спонтанным ожирением [6, 7]. Противовоспалительная активность наблюдалась также у экстракта *K. parviflora* [3]. Разумно полагать, что эффекты *K. parviflora* включают все вышеперечисленное благодаря SIRT1-стимулирующей активности выделенных полиметоксифлавоноидов. В заключение мы обнаружили, что экстракт *K. parviflora* проявляет мощную активность, стимулирующую фермент SIRT1, и антигликационную активность, и было установлено, что ответственными за это являются полиметоксифлавоноиды. Насколько нам известно, это первое сообщение о стимулирующей активности фермента SIRT1 полиметоксифлавоноидов. Два полиметоксифлавоноида, 3,5,7,3',4'-пентаметоксифлавонон (**4**) и 5,7,4'-триметоксифлавонон (**5**), показали наиболее сильную активность,

0

5

10

15

20

25

Ресвератрол

K. parviflora

извлечь

Компд 1

Компд 2

Компд 3

Компд 4

Компд 5

Нобилетин

100

□ г/мл

20

□ г/мл

10

□ г/мл

2

□ г/мл

Соотношение интенсивности флуоресценции между образцами и носителем

Соединение

Антигликирующая активность

(

ИК

50

,

□ г/мл)

1

> 50

2

9.57±0.92

3

> 50

4

5.87±1.04

5

8.69±0.66

Нобилетин

> 50

Аминогуанидин 165,5±22,8

SIRT1 фермент-стимулирующая и антигликирующая активность метоксифлавоноидов

Natural Product Communications Том 9 (9) 2014 **1293**

предполагая их потенциал в качестве соединений свинца для разработки новых омолаживающих препаратов.

Общие положения эксперимента:

1

H- и

13

Спектры С-ЯМР измеряли на спектрометре JEOL

ЕСР-600 с TMS в качестве внутреннего эталона. Для

выделения использовалась система ВЭЖХ SHIMADZU LC-10A, оснащенная детектором показателя

преломления Shimadzu RID-10A и УФ-детектором SPD-10Avp

. СС силикагеля проводили с использованием силикагеля F

(Shin-Etsu Kasei Kogyo Co., Ltd, Япония), а для ТСХ использовали пластины из силикагеля

60 F254 (Merck). Для анализа использовалась

система HITACHI ELITE LaChrom, оснащенная детектором с диодной матрицей L-2450, насосом L-2130,

колонной печью L-2300 и автоматическим пробоотборником L-2200.

Поглощение для биоактивного анализа измеряли с

помощью считывателя микропланшетов Tecan Infinite 200 (Tecan Japan Co., Ltd., Канагава,

Япония). Нобилетин был приобретен у Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd

(Токио, Япония), а гидрохлорид аминогуанидина - у Wako

Pure Chemical Industries, Ltd. (Осака, Япония).

Растительный материал: *K. parviflora* (корневище) был собран в 2009 году в

Таиланде, и образец-сертификат был передан в музей трав

в Tokiwa Phytochemical Co., Ltd.

Приготовление экстракта *K. parviflora*: Высушенные корневища *K.*

parviflora (1 кг) экстрагировали 80% в/в, EtOH (10 л) с

обратным холодильником, 2 раза. Экстракционный раствор фильтровали, выпаривали

под вакуумом и смешивали с декстрином для получения конечного сухого

порошка экстракта (207,4 г).

Выделение полиметоксифлавоноидов: Полученный выше

экстракт *K. parviflora* (10 г) суспендировали в воде (100 мл) и

разделяли с EtOAc (100 мл) 3 раза. Фракцию EtOAc,

которая проявляла наиболее сильную стимулирующую активность SIRT1,

подвергали воздействию колонки с силикагелем и элюировали градиентом *n*-

гексан-ЕtOAc в соотношениях от 90:10 до 10:90, чтобы получить 31 фракцию. Дальнейшее выделение этих фракций препаративной ВЭЖХ (Waters BONDASPHERE 5-

□ Колонка C18-100A, 150×19 мм

внутривенно), содержащая **1** (14 мг), **2** (31 мг), **3** (253 мг), **4** (368 мг) и **5** (142 мг).

В

1

Н и

13

Данные С ЯМР-спектроскопии соединений **1-5**

хорошо согласуются с данными ранее описанных полиметоксифлавоноидов: 3,5,7-триметоксифлавоноид (**1**), 3,5,7,4'-тетраметоксифлавоноид (**2**), 5,7-диметоксифлавоноид (**3**), 3,5,7,3',4'-пентаметоксифлавоноид (**4**) и 5,7,4'-триметоксифлавоноид (**5**) (Рис . 2) [15].

Анализ ВЭЖХ и определение количества

полиметоксифлавоноидов в экстракте *K. parviflora*: Анализ ВЭЖХ полученного экстракта *K. parviflora* проводили с использованием Shiseido Capcell PAK C

18

Внутривенная колонка 250×4,6 мм, элюированная 0,1%

НСООН-СН

3

CN (70:30) при скорости потока 1,0 мл/мин. Экстракт *K.*

parviflora и каждое стандартное

полиметоксифлавоноидное соединение растворяли в 50% в/в, EtOH и фильтровали через 0.45-

□ м мембранный фильтр. Длина волны детектирования составляла 260 нм.

Пики были назначены путем сравнения времени удерживания между экстрактом *K. parviflora* и стандартными соединениями.

Анализ фермент-стимулирующей активности SIRT1:

Активность фермента SIRT1 измеряли с использованием флуориметрического набора для обнаружения лекарств SIRT1 (AK-555, BIOMOL International, Плимутское совещание, Пенсильвания, США [COSMO BIO Co., Ltd., Токио]) в соответствии с протоколом производителя . Все реагенты (хранение при -80

□ С) были помещены на лед до

использования. 5×проявитель II (KI-176) и фермент SIRT1 (SE-239)

медленно растворяли, и фермент SIRT1 разбавляли до 0,2

Ед/мкл буфером для анализа (KI-286). Растворы образцов с

концентрацией 500 мкг/мл в ДМСО добавляли со скоростью 10 мкл/лунка,

и контроль создавали путем добавления носителя (очищенной воды или

ДМСО) вместо тестируемого образца. Фтор де Лис-SIRT1,

субстрат деацетилазы (KI-177; 5 мм) и NAD⁺ (KI-282; 50 мм) добавляли

со скоростью 15 мкл/лунку после разбавления до 3,33-кратной конечной

концентрации. Раствор каждого тестируемого образца (10 мкл/лунка),

раствор фермента SIRT1 (0,2 Ед/мкл, 5 мкл/лунка) и буфер для анализа (10

мкл/лунка) объединяли в 96-луночном микропланшете, и смесь

предварительно инкубировали при 37

□ С в течение 5 мин. Комбинированный 25 мкл/лунка

раствор субстрата выдерживали при 37

□ С и далее инкубировали при 37 С

в течение 10 мин. Наконец, добавляли проявитель II/2 мМ никотинамида (

раствор для остановки реакции) в количестве 50 мкл/лунка, и флуоресценцию

измеряли с помощью считывателя флуоресцентных микропланшетов в течение 60 мин

после остановки реакции (длина волны возбуждения 360 нм;

длина волны излучения 460 нм). Стимулирующую активность образцов на

фермент SIRT1 рассчитывали как отношение интенсивности флуоресценции

между образцами и контролем (носителем). Ресвератрол, содержащийся в

наборе, использовался в качестве активатора SIRT1.

Определение антигликационной активности: Модель гликирования in vitro

была создана при следующих условиях [16]. Вкратце,

реакционный раствор, содержащий 40

□ Л 8 мг/мл сыворотки человека

альбумин (HSA; Sigma Chemical, Миссури, США), 20

□Л 0,2 мо1/л

глюкоза, 20

□Л каждого образца и 100 л 0,05 моль/л

фосфатного буфера (PBS) (рН 7,4) инкубировали при 60°C в течение 40 ч.

Образцы растворяли в ДМСО, а затем разбавляли водой

до заданных концентраций. Флуоресценцию AGEs

определяли с помощью считывателя микропланшетов Infinite 200 при

длине волны возбуждения 370 нм и длине волны флуоресценции 440 нм.

Скорость ингибирования образования AGE рассчитывали, как показано ниже.

Скорость ингибирования образования AGE (%) = $\{1 - (A-B) / (C-D)\} \times 100$

A: Интенсивность флуоресценции реакционного раствора, содержащего глюкозу
, и образца.

B: интенсивность флуоресценции реакционного раствора, содержащего воду
вместо глюкозы, и образца.

C: интенсивность флуоресценции реакции раствор, содержащий глюкозу
и воду вместо образца.

D: Интенсивность флуоресценции реакционного раствора, содержащего воду
вместо образца и воду вместо глюкозы.

ИК

(

Пг/мл) рассчитывали исходя из ингибирования возрастной продукции скорость каждого образца.

Ссылки

[1]

Савасди П., Сабфон С., Ситтхивонгванит Д., Кокпол У. (2009) Антихолинэстеразная активность 7-метоксифлавонов, выделенных из *Caempferia parviflora*. *Исследование фитотерапии*, **23**, 1792-1794.

[2]

Ваттанапатакул СК, Суватроннакорн М, Чулароджмонтри Л, Херунсали А, Ниумсакул С, Чаручонгколвонгсе С, Чансуванич Н. (2007) Этанольный экстракт *Caempferia parviflora* способствовал выработке оксида азота в эндотелиальных клетках пупочной вены человека. *Журнал этнофармакологии*, **110**, 559-562.

[3]

Сае-вонг С., Тансакул П., Тевтракул С. (2009) Противовоспалительный механизм *Caempferia parviflora* в мышечных макрофагальных клетках (RAW 264.7) и у экспериментальных животных. *Журнал этнофармакологии*, **124**, 576-580.

1294 Сообщения о натуральных продуктах, том 9 (9) 2014

Наката и др.

[4]

Ваттанапатакул К.К., Чулароджмонтри Л., Херунсали А., Чаручонгколвонгсе С., Чансуванич Н. (2008) Вазорелаксация и спазмолитические эффекты этанольного экстракта *Caempferia parviflora* в исследованиях изолированных органов крыс. *Фитотерапия*, **79**, 214-216.

[5]

Тевтракул С., Субхадхирасакул С. (2007) Противоаллергическая активность некоторых отдельных растений семейства Zingiberaceae. *Журнал этнофармакологии*, **109**, 535-538.

[6]

Акасе Т, Симада Т, Терабаяси С, Икея У, Санада Х, Абурада М. (2011) Эффекты против ожирения *Caempferia parviflora* у мышей со спонтанным ожирением, страдающих диабетом II типа. *Журнал натуральных лекарств*, **65**, 73-80.

[7]

Симада Т, Хорикава Т, Икея У, Мацуо Х, Киношита К, Тагучи Т, Ичиносе К, Такахаси К, Абурада М. (2011) Профилактическое действие этилацетатного экстракта *Caempferia parviflora* и его основных компонентов полиметоксифлавоноидов при заболеваниях обмена веществ. *Фитотерапия*, **82**, 1272-1278.

[8]

Руджанавате С, Канджанапоти Д., Аморнлердписон Д., Пожанагарун С. (2005) Противовязвенный эффект *Caempferia parviflora*. *Журнал этнофармакологии*, **102**, 120-122.

[9]

Хорикава Т, Симада Т, Окабе И, Киношита К, Кояма К, Миямото К, Ичиносе К, Такахаси К, Абурада М. (2012) Полиметоксифлавоноиды из *Caempferia parviflora* индуцируют адипогенез на преадипоцитах 3T3-L1 путем регуляции факторов транскрипции на ранней стадии дифференцировки. *Биологический и фармацевтический бюллетень*, **35**, 686-692.

[10]

Фейге Дж.Н., Овалле Д. (2010) Транскрипционные мишени сиртуинов в координации физиологии млекопитающих. *Современное мнение в области клеточной биологии*, **20**, 303-309.

[11]

Ховиц К.Т., Биттерман К.Дж., Коэн Х.Ю., Ламминг Д.У., Лаву С., Вуд Дж.Г., Зипкин Р.Р., Чанг П., Киселевски А., Чжан Л., Шерер Б., Синклер Д.А. (2003) Низкомолекулярные активаторы сиртуинов продлевают продолжительность жизни *Saccharomyces cerevisiae*. *Природа*, **425**, 191-196.

[12]

Серами А, Влассара Х., Браунли М. (1987) Глюкоза и старение. *Scientific American*, **256**, 90-96.

[13]

Бастаа Г., Шмидт АМ, Рашид В. (2004) Расширенные конечные продукты гликирования и сосудистое воспаление: последствия для ускоренного атеросклероза при диабете. *Сердечно-сосудистые исследования*, **63**, 582-592.

[14]

Юань Q, Чжоу QY, Лю D, Юй L, Чжань L, Ли XJ, Пэн ХИ, Чжан XL, Юань ХС. (2014) Расширенные конечные продукты гликирования снижают активность Na⁺/K⁺-

АТФазы при диабетической кардиомиопатии: роль пути AMPK / SIRT1. *Клиническая экспериментальная фармакология и физиология*, **41**, 127-133.

[15]

Суттханут К., Шрипанидкулчай Б., Йенджай С., Джей М. (2007) Одновременная идентификация и количественное определение 11 флавоноидных компонентов в *Caempferia parviflora* методом газовой хроматографии. *Журнал хроматографии А*, **1143**, 227-233.

[16]

Хори М, Яги М, Номото К, Итидзе Р, Симода А, Китано Т, Йоней Ю. (2012) Экспериментальные модели для получения конечных продуктов гликирования с использованием альбумина, коллагена, эластина, кератина и протеогликана. *Антивозрастная медицина*, **9**, 125-134.

[17]

Джарияпаморнкун Н., Ибчок-анун С., Адисакваттана С. (2013) Ингибирование конечных продуктов гликирования экстрактом кожуры красного винограда и его антиоксидантной активностью. *ВМС Комплементарная и альтернативная медицина*, **13**, 171-179.

[18]

Мураками А, Накамура У, Ото У, Яно М, Кошиба Т, Кошимидзу К, Токуда Х, Нишино Х, Охигаси Х. (2000) Подавляющее действие цитрусовых на образование свободных радикалов и нобилетин, противовоспалительный полиметоксифлавоноид. *Биофакторы*, **12**, 187-192.

[19]

Гора Борра, Смит, Британская Колумбия, Дену Дж.М. (2005) Механизм активации SIRT1 человека ресвератролом. *Журнал биологической химии*, **280**, 17187-17195.

[20]

Милн Дж.К., Ламберт П.Д., Шенк С., Карни Д.П., Смит Дж.Дж., Ганье Д.Дж., Джин Л., Босс О, Перни Р.Б., Ву К.Б., Бемис Д.Е., Се Р., Диш Дж.С., Нг П.П., Нуньес Дж.Дж.,

Линч А.В., Янг Х., Галонек Х., Израелян К., Чой В, Иффланд А., Лаву С., Медведик О., Синклер Д.А., Олефски Д.М., Йирусек М.Р., Эллиот П.Дж., Вестфал Ч. (2007) Низкомолекулярные активаторы SIRT1 в качестве терапевтических средств для лечения диабета 2 типа. *Природа*, **450**, 712-716.

[21]

Пачолек М., Блейсдейл Д.Е., Хруник Б., Каннингем Д., Флинн Д., Гарофало Р.С., Гриффит Д., Лулакис П., Пабст Б., Цю Х, Стокман Б., Танабал В., Варгезе А., Уорд Дж., Витка Дж., Ан К. (2010). SIRT1720, SIRT2183, SIRT1460 и ресвератрол не являются прямыми активаторами SIRT1. *Журнал биологической химии*, 285, 8340-8351.

[22]

Лян Ф., Кумэ С., Коя Д. (2009) SIRT1 и резистентность к инсулину. *Nature Reviews Эндокринология*, 5, 367-373.

[23] Охта

Н.

(2007) Механизм старения сосудов регулируется геном долголетия Sirt1. *Японец Ронен Игаккай Засси*, 44года, 194-197.

[24]

Роджерс Дж.Т., Пуигсервер П. (2007) Зависимый от глюкозы и липидного обмена натошак ответ через печеночный сиртуин. *Труды Национальной академии наук США*, 104, 12861-12866.

[25]

Ен Ф., Хоберг Д.Е., Рэмси К.С., Келлер М.Д., Джонс Д.Р., Фрай Р.А., Майо М.В. (2004) Модуляция NFκB-зависимой транскрипции и выживания клеток с помощью деацетилазы SIRT1. *Журнал EMBO*, 23, 2369-2380.