УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, 2021, том 52, № 1, с. 90–104

УДК 577.24

СИРТУИНЫ: РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ПАТОГЕНЕЗЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2021 г. А. Э. Пухальская[a], А. С. Дятлова[a], Н. С. Линькова[a, b, c, *], И. М. Кветной[a, d, e]

[a]*Отдел биогеронтологии АНО ВО НИЦ "Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии", Санкт-Петербург, Россия*

[b]*Кафедра терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия*

[c]*Кафедра медико-биологических дисциплин, Белгородский национальный исследовательский государственный университет, Белгород, Россия*

[d]*Кафедра патологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия*

[e]*Центр молекулярной биомедицины, ФГБУ "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия*

**e-mail: miayy@yandex.ru*

Поступила в редакцию 07.07.2020 г.
После доработки 23.08.2020 г.
Принята к публикации 28.09.2020 г.

Сиртуины (SIRTs) – семейство гистоновых деацетилаз, эпигенетически регулирующих основные функции клеток. В обзоре проанализирована роль SIRTs в регуляции окислительно-восстановительных реакций в клетке при стрессе. Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция являются одной из причин развития нейродегенеративных патологий – болезней Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП). SIRTs, обеспечивающие антиоксидантную защиту нейронов, могут играть важную роль в патогенезе БА и БП. В статье обобщены молекулярные механизмы нейропротекторных свойств SIRT1, 2, 3, 6 при БА и SIRT1, 3 – при БП. Роль других белков семейства SIRTs в патогенезе нейродегенеративных заболеваний требует дальнейшего изучения. SIRTs могут являться потенциальными маркерами диагностики и терапевтическими мишенями при БА и БП.

Ключевые слова: сиртуины, окислительный стресс, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона

DOI: 10.31857/S0301179821010082

ВВЕДЕНИЕ

Сиртуины (SIRTs) относятся к III классу гистоновых деацетилаз и являются универсальными регуляторами функций клеток. Гистоновые деацетилазы обеспечивают гипоацетилирование остатков лизина гистоновых белков. Это приводит к сокращению расстояния между нуклеосомой и ДНК и вызывает изменение транскрипции генов. SIRTs в качестве кофактора используют никотинамидадениндинуклеотид ($НАД^+$), а "классические" деацетилазы классов I, II, IV регулируют экспрессию генов без участия $НАД^+$. Кроме того, белки классов I, II и IV гомологичны между собой, но не имеют гомологии с SIRTs [62, 80]. Интересно, что мишенями гистоновых деацетилаз могут являться не только гистоны, но и некоторые другие белки, например, транскрипционный фактор p53 [51].

SIRTs были открыты как регуляторы транскрипции неактивных ("молчащих") генов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, вследствие чего получили название "silent information regulators". В 1999 году Kaeberlein и McVey показали, что гиперэкспрессия гена *sir2* увеличивает продолжительность жизни дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* на 30% [42]. В 2000 году Imai и соавт. идентифицировали белок SIR2 как НАД-зависимую гистоновую деацетилазу (HDAC), которая деацетилирует остатки лизина K9 и K14 гистона H3 и K16 гистона H4. Авторы предположили, что способность белка SIR2 к модификации гистонов может быть связана с увеличением продолжительности жизни у дрожжей и с избыточным количеством копий гена *sir2* [36]. Известно, что ацетилирование и деацетилирование гистонов по остаткам лизина являются ключевыми методами регуляции экспрессии генов в определенных областях гистонов [90]. SIRTs, помимо деацетилазной активности, обладают другими ферментативными активностями: АДФ-рибозилированием, демалонилированием, десукцинилированием [26].

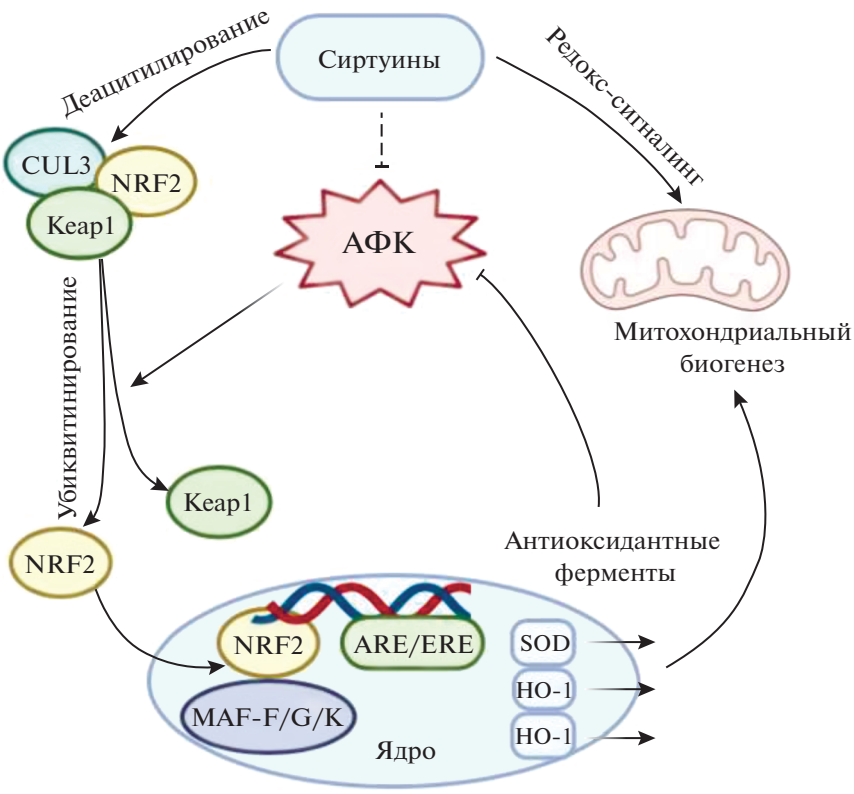

Рис. 1. Схема взаимодействия сиртуинов с NRF2: регуляция экспрессии генов антиоксидантной защиты (по [93]). Обозначения: CUL3 – куллин 3; ARE – элемент антиоксидантного ответа; ERE – элемент электрофильного ответа; GSH – глутатион; HO-1 – гемоксигеназа 1; Keap1 – kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1; NRF2 – ядерный фактор E2; АФК – активные формы кислорода; SOD – супероксиддисмутаза.

Исследования SIRTs, проведенные позднее, показали сходство последовательностей этих белков у прокариот и эукариот, что свидетельствует об их высокой консервативности [28]. Каждый из семи SIRTs млекопитающих имеет консервативный НАД$^+$-связывающий каталитический коровый домен, представленный 250–270 аминокислотными остатками. Коровый домен содержит большой домен, укладку Росманна (участок, необходимый для связывания НАД$^+$), и малый домен – цинковую ленту с гибким спиральным субдоменом. Между этими доменами расположен участок, в котором происходит катализ [22].

Все существующие SIRTs подразделяются на 5 классов (I–IV и U). У млекопитающих выделяют 7 членов семейства сиртуинов (SIRT1–7), являющихся представителями классов I–IV и имеющих разные профили ферментативной активности и субклеточной компартментализации [22]. SIRT1 локализован в ядре, но может циркулировать в пространстве между цитоплазмой и ядром [3]. SIRT2 в основном находится в цитоплазме, но может связываться с хроматином в процессе митоза [66]. SIRT3 локализуется в митохондриях и перемещается в ядро в ответ на стресс (например, при повреждении ДНК) [88]. SIRT4 и SIRT5 локализуются в митохондриях, а SIRT6 и SIRT7 – в гетерохроматических областях и ядрышке [66]. Основной активностью SIRT4 и SIRT6 является АДФ-рибозилирование, тогда как SIRT5 проявляет демалонилирующую и десукцинилирующую активность [18].

У млекопитающих показано участие SIRTs в образовании гетерохроматина, сайленсинге транскрипции, регуляции ионных каналов и модуляции окислительно-восстановительных процессов. Известно, что SIRTs участвуют в регуляции секреции инсулина, гликолизе, орнитиновом цикле, биогенезе митохондрий, глюкогенезе, окислении жиров [10, 13, 31, 34, 99]. SIRTs вовлечены в патогенез различных ассоциированных с возрастом заболеваний, в том числе нейродегенеративных [30, 97]. Некоторые целевые белки SIRTs, такие как Keap1 и CUL3, являются эффекторами основных путей окислительного стресса (рис. 1) [65, 95, 104, 108]. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе воздействия каждого SIRT на эти эффекторы и на антиоксидантную и окислительно-восстановительную передачу сигналов, пред-

ставляют собой активно развивающуюся область исследований.

Цель обзора – анализ роли SIRTs в окислительно-восстановительной регуляции, окислительном стрессе и патогенезе нейродегенеративных заболеваний.

Роль SIRTs в окислительно-восстановительном балансе. Свободные радикалы (активные формы кислорода (АФК) и азота) генерируются в процессе многочисленных метаболических и биосинтетических путей, включая дыхательную цепь митохондрий, фагоцитоз, синтез простагландина и систему цитохрома P450. Кроме того, неферментативные клеточные реакции также могут служить источником свободных радикалов. Примерами таких реакций являются взаимодействие между кислородом и органическими соединениями и реакции, инициируемые ионизирующим излучением. В норме АФК и азота необходимы для протекания биохимических реакций и стимуляции сигнальных каскадов. Однако избыток свободных радикалов может повреждать ДНК, РНК и другие биологически важные молекулы в клетке.

Антиоксиданты, как правило, действуют по одному из двух путей: либо прерывая каскад образования свободных радикалов, либо предотвращая его возникновение. Основные антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (SOD), каталаза и глутатионпероксидаза, предотвращают запуск окислительного каскада, расщепляя молекулы, ответственные за образование свободных радикалов. Другой важный тип антиоксидантных ферментов, пероксиредоксины, контролируют уровень пероксида в клетке.

Идея о том, что SIRTs участвуют в регуляции окислительно-восстановительного баланса, подтверждается их взаимосвязью с несколькими молекулами-элементами антиоксидантного ответа (ARE), которые опосредуют сигнальные каскады регуляции транскрипции генов в клетках, подверженных окислительному стрессу. Молекулы ARE обладают биологическими и структурными особенностями, которые позволяют улавливать изменения окислительно-восстановительного статуса клеток. После этого они активируют транскрипционные ответы, опосредованные главным образом молекулой NRF2 [113, 115]. В условиях отсутствия стресса белок NRF2 локализуется в цитоплазме, где разрушается кластером специализированных белков Keap1 и CUL3 путем убиквитинирования. При окислительном стрессе система убиквитинирования Keap1-CUL3 нарушается, NRF2 накапливается в цитоплазме, транслоцируется в ядро, где инициирует транскрипцию антиоксидантных генов и их белков совместно с одним из белков Maf (MAFF, MAFG, MAFK) [49]. В ядре NRF2 связывается с элементом электрофильного ответа (ERE), который дополнительно модулирует экспрессию генов, участвующих в детоксикации и элиминации электрофильных агентов, что приводит к повышению антиоксидантной активности клеток (рис. 1) [119]. При дисрегуляции ARE/ERE окислительный стресс может привести к развитию нейродегенеративных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых заболеваний, канцерогенезу и ускоренному старению организма [87].

Было показано, что SIRT2 деацетилирует NRF2, что приводит к снижению общего и ядерного уровней NRF2 [112]. Кроме того, SIRT2 также может регулировать уровень NRF2 в ядре путем регуляции фосфорилирования Akt-киназы, что приводит к модуляции уровней общего глутатиона и глутамат-цистеинлигазы. Таким образом, SIRT2 может быть ключевым модулятором данного аспекта антиоксидантного ответа [14]. SIRT1, по-видимому, также вовлечен в этот процесс. Нокдаун *SIRT1* ингибирует экспрессию генов *NRF2*, *HO-1*, *SOD1*. Антиоксидант ресвератрол, активатор SIRT1, модулирует экспрессию NRF2-зависимых генов, что способствует нейропротекции при церебральных ишемических повреждениях [109].

Установлено, что SIRT6 коактивирует NRF2 для защиты мезенхимальных стволовых клеток человека (hMSCs) от окислительного стресса [79]. Интересно, что сигнальные пути, ассоциированные с окислительным стрессом, по-видимому, участвуют в модуляции активности SIRTs, а также влияют на их экспрессию, посттрансляционные модификации и белок-белковые взаимодействия [86].

Таким образом, большинство SIRTs млекопитающих могут быть связаны с передачей сигналов при окислительном стрессе. Ниже подробно рассмотрены имеющиеся данные об участии каждого сиртуина человека в регуляции окислительно-восстановительного баланса.

SIRT1 является наиболее изученным среди всех сиртуинов млекопитающих. SRT2104, синтетический активатор SIRT1, снижает уровень маркеров перекисного окисления липидов в печени и мышцах, повышает уровень SOD2 в мышечной ткани мышей линии C57BL/6 [64]. По-видимому, такое действие SIRT1 может быть опосредовано ключевыми редокс-чувствительными факторами транскрипции, включая FOXO3a и p53. Семейство транскрипционных факторов FOXO участвует в регуляции широкого спектра генов, связанных с антиоксидантной защитой [48]. Известно, что SIRT1 деацетилирует белок FOXO3a, который индуцирует антиоксидантный ответ посредством активации СОД2 и каталазы. Деацетилирование белка FOXO3a при помощи SIRT1 приводит к его активации. Это способствует повышению антиоксидантной защиты. Кроме того, FOXO3a регу-

лирует экспрессию митохондриальных генов, что приводит к модуляции уровня АФК [20]. p53, обычно рассматриваемый как белок-супрессор опухолей, также является редокс-чувствительным белком и субстратом SIRT1 [61]. В отсутствие клеточного стресса p53 способен снижать уровень внутриклеточных АФК и повышать продукцию антиоксидантных белков, таких как SOD2 и глутатионпероксидаза-1. Нарушение регуляции p53 приводит к повышению внутриклеточных уровней АФК и окислению ДНК [77].

Показано, что SIRT1 регулирует ацетилирование транскрипционного фактора *PGC-1α*, главного регулятора митохондриального биогенеза [71].

По-видимому, окислительный стресс может вызвать нарушение функционирования SIRT1. В ответ на окислительный стресс SIRT1 перераспределяется на уровне хроматина, вызывая нарушения регуляции транскрипции. Избыток перекиси водорода приводит к активации генов, связанных с SIRT1, включая те, которые участвуют в метаболизме, апоптозе, ионном транспорте, подвижности клеток и передаче сигналов посредством G-белка [74]. Вызванный пероксидом водорода окислительный стресс подавляет синтез SIRT1 в кератиноцитах в зависимости от дозы и времени воздействия. Обработка клеток активатором SIRT1 ресвератролом предотвращает вызванную окислителем гибель клеток и предотвращает их старение [14]. Ингибиторы SIRT1, сиртинол и никотинамид, усиливают апоптоз клеток, вызванный перекисью водорода [35]. Эти данные свидетельствуют о том, что SIRT1 является ключевой молекулой в предотвращении окислительного повреждения клеточных структур.

SIRT2 экспрессируется в головном мозге, почках, поджелудочной железе, яичках, печени и жировой ткани млекопитающих [25]. В цитоплазме SIRT2 выполняет функцию организации цитоскелета, деацетилируя α-тубулин. В ядре SIRT2 деацитилирует остаток лизина K16 в гистоне H4, участвуя в регуляции клеточного цикла [26]. Кроме того, SIRT2 участвует в формировании ядерной мембраны посредством деацетилирования белка ANKLE2 – регулятора сборки ядерной оболочки [44]. Активность и экспрессия SIRT2 изменяются в зависимости от энергетического состояния клетки: активируются в состоянии с низким уровнем энергии и подавляются в состоянии с высоким уровнем энергии [25]. Это предполагает участие SIRT2 в регуляции энергетического метаболизма и клеточного гомеостаза.

SIRT2 также активирует регулятор митохондриального биогенеза PGC-1α, что приводит к повышению экспрессии антиоксидантных ферментов и снижению уровня АФК. Как и SIRT1, SIRT2 деацетилирует FOXO3a в ответ на окислительный стресс [50].

Другими мишенями SIRT2 являются метаболические ферменты: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (G6PD), фосфоглицератмутаза (PGAM2), транскрипционный фактор NF-κB [25]. В условиях окислительного стресса SIRT2 активирует G6PD, ключевой фермент в пентозофосфатном пути, который продуцирует НАДФ-H в цитозоле. НАДФ-H является молекулой, необходимой для противодействия окислительному повреждению, сохраняя глутатион в восстановленной форме. Кроме того, SIRT2 активирует транскрипционный фактор NF-κB. Продемонстрировано, что транскрипция нескольких NF-κB-зависимых генов влияет на уровни АФК в клетке. В свою очередь, активность NF-κB регулируется уровнями АФК. NF-κB регулирует синтез ферментов, способствующих выработке АФК, таких как НАДФН-оксидаза, ксантиноксидоредуктаза, индуцибельная NO-синтаза, циклооксигеназа-2 и цитохром p450. NF-κB также регулирует активность ферментов SOD1, 2, тиоредоксины и глутатион-S-трансферазы, которые способствуют ингибированию АФК. SIRT2, по-видимому, обеспечивает регуляцию NF-κB в зависимости от окислительно-восстановительного состояния клетки. Эти данные свидетельствуют о том, что SIRT2 играет критическую роль в модуляции окислительного стресса, защищая организм от метаболических нарушений.

SIRT3 локализуется в ядре, но в ответ на стрессорные сигналы, такие как повреждение ДНК, транспортируется в митохондрии, где расщепляется при помощи пептидазы до активной формы. SIRT3 модулирует метаболизм митохондрий и повышает продолжительность жизни экспериментальных животных. Для мышей, у которых SIRT3 не синтезируется, характерно снижение потребления кислорода и одновременное увеличение продукции АФК в клетках, а также более высокие показатели окислительного стресса в мышцах [40]. Аналогичные результаты были получены при исследовании культур клеток линий MCF7, T47D и CAMA, не синтезирующих SIRT3. В этих клетках повышалась экспрессия АФК, что могло вызывать повреждение ДНК и активировать молекулу HIF1α, вовлеченную в механизм нарушения васкуляризации и ангиогенеза, энергетического обмена, выживаемости клеток и инвазии опухолей [21]. При ограничении калорийности питания SIRT3 активирует ферменты 3-гидрокси-3-метилглутарил-KoA-синтазу и ацил-KoA-дегидрогеназу, образование кетоновых тел и окисление длинноцепочечных жирных кислот, что связано с увеличением продолжительности жизни [92].

Было показано, что полиморфизм в гене *SIRT3* чаще встречается у долгожителей [6, 7]. Переменное число тандемных повторов в энхансерной области 5 интрона гена *SIRT3*, по-видимому, влияет на активность этого энхансера. Был сделан вывод о том, что люди, несущие аллель с наименее активным энхансером, с меньшей вероятностью доживут до старости. Такой вариант аллеля практически отсутствовал у мужчин старше 90 лет, проживающих в Италии [6]. Тем не менее, более поздние исследования на больших выборках не подтвердили эти выводы. Это позволяет предположить, что влияние *SIRT3* на продолжительность жизни менее значительно, чем было заявлено ранее [53].

Как и другие сиртуины, SIRT3 опосредует деацетилирование ферментов, которые ответственны за снижение АФК в клетке, что приводит к защите от окислительного стресса, ассоциированных с ним патологий (нейродегенеративные, сердечно-сосудистые заболевания, канцерогенез) и ускоренного старения организма [2]. SIRT3 активирует изоцитратдегидрогеназу (IDH2), SOD2 и каталазу – ферменты, нейтрализующие АФК [65]. У мышей, нокаутных по *SIRT3*, находящихся на рационе с высоким содержанием холестерина, повышается уровень АФК в эндотелии сосудов [106]. Повышенные уровни АФК в клетке стимулируют транскрипцию *SIRT3* и, следовательно, могут приводить к деацетилированию SOD2 через петлю обратной связи [65].

Пониженные уровни SIRT3 были обнаружены в эпидермальных кератиноцитах человека после воздействия озона, что коррелировало с повреждением ДНК, более высоким уровнем перекиси водорода и сниженной концентрацией SOD2 в клетке [63]. Отсутствие регуляции АФК в кератиноцитах, которые формируют и поддерживают защитный слой кожи, влияет на их дифференцировку. Когда в кератиноцитах происходит дисрегуляция SIRT3, уровни супероксид аниона увеличиваются, способствуя экспрессии маркеров дифференцировки. Противоположное наблюдается в кератиноцитах с индуцированной гиперэкспрессией SIRT3. В этих клетках снижены уровни супероксид аниона и экспрессия маркеров дифференцировки. Таким образом, SIRT3 участвует в подавлении дифференцировки эпидермиса посредством снижения окислительного стресса [4]. SIRT3 модулирует митохондриальную функцию, регулируя уровни НАД$^+$, и может выступать в качестве защитного фактора от острых заболеваний печени и почек [67]. Таким образом, показана роль SIRT3 в защите клеток от окислительного повреждения и генотоксического стресса.

SIRT4 локализован в митохондриях и участвует в рибозилировании аденозиндифосфата (АДФ) [1]. Высокая экспрессия *SIRT4* обнаружена в тканях сердца, почек, печени и мозга. Изначально считалось, что SIRT4 не обладает НАД-зависимой деацетилазной активностью. Однако недавно установлено, что SIRT4 обладает способностью деацетилировать лизин, что позволяет ему контролировать секрецию инсулина. У мышей, нокаутных по *SIRT4*, наблюдается повышенная секреция инсулина [1].

Все сиртуины, кроме SIRT4, играют ключевую роль в снижении митохондриального окислительного стресса при диете с ограничением калорийности [103], однако это не отменяет роль SIRT4 в регуляции окислительного стресса.

SIRT4 участвует в регуляции продукции АФК в митохондриях, хотя неясно, влияет ли он на активацию антиоксидантных ферментов, локализованных в митохондриальном матриксе. При вызванной ангиотензином II (AngII) гипертрофии сердца у мышей гиперэкспрессия SIRT4 способствовала снижению содержания АФК в митохондриях кардиомиоцитов. Нокаут гена *SIRT4* в этой модели приводил к повышенному синтезу АФК в митохондриях кардиомиоцитов [59]. Аналогичные результаты наблюдались в кардиомиоцитах крыс, что позволяет предположить, что SIRT4 может контролировать синтез АФК в клетках сердца. Установлено, что SIRT4 ингибирует связывание SOD2 с SIRT3, что приводит к увеличению ацетилирования и снижению активности этого фермента [59]. Эти результаты свидетельствуют о том, что SIRT4 может играть важную роль в управлении сигнальными молекулами, участвующими в антиоксидантной реакции.

Показано, что SIRT4 является неотъемлемым фактором окисления жирных кислот в печени и мышечных клетках. Нокдаун *SIRT4* увеличивает окисление жирных кислот и потребление кислорода в гепатоцитах мыши, возможно, посредством регуляции экспрессии SIRT1 [70]. Окисление жирных кислот является ключевым источником митохондриальных АФК, а нарушение регуляции этого процесса связано с повреждением почек при сахарном диабете [83].

SIRT4 исследуется в качестве биомаркера коронарных заболеваний сердца. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией, ожирением и жировым гепатозом уровень SIRT4 в крови ниже, чем у здоровых людей [94]. Подобных исследований немного, поэтому неясно, может ли SIRT4 служить в качестве биомаркера ишемической болезни сердца. К тому же, экспрессия SIRT4 различается в зависимости от типа клеток, что необходимо учитывать перед использованием его в качестве биомаркера различных заболеваний.

SIRT5 локализуется в митохондриях, а его функция заключается в деацетилировании, демалонилировании и десукцинировании белков [26]. Экспрессия SIRT5 обнаружена в тканях головно-

го мозга, сердца, печени и в лимфобластах, где он накапливается в межмембранных пространствах митохондрий [58]. SIRT5 участвует в клеточном метаболизме, детоксикации, регуляции окислительного стресса, энергетическом балансе, а также выступает как посредник при апоптозе [56]. Тем не менее, авторы не пришли к консенсусу относительно роли SIRT5 в этих процессах.

SIRT5 известен как регулятор β-окисления жирных кислот в митохондриях, цикла мочевины и клеточного дыхания [110]. SIRT5 деацетилирует и активирует карбамоилфосфатсинтетазу (CPS1), которая катализирует первую стадию цикла мочевины. Показано, что у мышей, нокаутных по SIRT5, во время голодания повышается уровень аммиака в моче. У мышей со сверхэкспрессией *SIRT5* наблюдалась повышенная активность CPS1, что способствовало превращению аммиака в менее токсичную мочевину [75]. Аммиак активирует синтез АФК и снижает содержание глутатиона в клетке [11], что свидетельствует о косвенном участии SIRT5 в регуляции окислительного стресса.

Интересно, что SIRT5 защищает кардиомиоциты от апоптоза, индуцированного окислительным стрессом [56]. Подавление окислительного стресса рассматривается как возможный механизм предотвращения апоптоза в клетках нейробластомы линии SH-EP [54]. Эти результаты согласуются с данными, полученными на опухолевых и эпителиальных клетках легких [55, 101]. Показано, что SIRT5 связывается с SOD1 и десукцинирует ее, повышая ее активность. SOD1 опосредованное снижение АФК наблюдалось при коэкспрессии SOD1 и SIRT5. Вероятно, SIRT5 осуществляет посттрансляционную регуляцию SOD1 в опухолевых клетках легких [55].

В клетках, трансфецированных SIRT5, снижается концентрация АФК. Это позволяет предположить, что SIRT5 подавляет развитие окислительного стресса в клетке. Вероятно, функция SIRT5 заключается в обеспечении клеточного ответа на окислительный стресс.

SIRT6 локализован в ядре клетки, а его функцией является НАД$^+$-зависимое деацетилирование лизинов K9 и K56 гистона H3 (H3K9 и H3K56) [96]. SIRT6-опосредованное деацетилирование гистона H3 способствует регуляции экспрессии генов посредством рекрутирования факторов транскрипции, например NF-κB [117]. Помимо того, что SIRT6 играет важную роль в регуляции структуры хроматина и рекрутировании транскрипционных факторов, он участвует в репарации ДНК [38]. SIRT6 регулирует темп старения у млекопитающих [26]. У мышей, нокаутных по *SIRT6*, снижалась продолжительность жизни и наблюдался фенотип преждевременного старения, включая снижение уровней глюкозы и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) в крови [68]. Учитывая важную роль SIRT6 в клеточном гомеостазе, нарушения синтеза этого фермента, по-видимому, оказывают влияние на развитие различных патологических процессов [5, 84]. SIRT6 считается важным метаболическим сенсором, который обеспечивает связь сигналов от окружающей среды с метаболическим гомеостазом и реакциями на стресс у млекопитающих [5, 100].

Предполагается роль SIRT6 как медиатора окислительного стресса и маркера повреждения миокарда при ишемии-реперфузии. Сверхэкспрессия *SIRT6* защищает кардиомиоциты от повреждения при ишемии-реперфузии путем снижения окислительного стресса и активизации эндогенных антиоксидантов через ось AMPK–FOXO3α, обеспечивающую устойчивость к окислительному стрессу [100].

Показано, что SIRT6 защищает hMSC от окислительного стресса путем активации NRF2. В hMSC, не синтезирующих SIRT6, нарушается окислительно-восстановительный метаболизм, что приводит к повышенной чувствительности к окислительному стрессу. Было высказано предположение, что SIRT6 служит коактиватором NRF2, запускающим антиоксидантные пути ответа на окислительный стресс [79].

Кроме того, SIRT6 и NF-κB показали протекторный эффект при ускоренном старении эндотелия, опосредованном высокими уровнями глюкозы. Снижение уровня SIRT6 во время кратковременного воздействия высокого уровня глюкозы приводило к увеличению экспрессии NF-κB, в то время как гиперэкспрессия SIRT6 снижала экспрессию NF-κB. Защитные эффекты антиоксиданта эрготионеина связывают с увеличением количества SIRT1 и SIRT6 в клетках и их негативной регуляцией NF-κB. Это указывает на высокий потенциал обоих SIRTs в отношении регуляции редокс-сигналов [17]. SIRT6 также участвует в контроле воспаления при диабетических атеросклеротических поражениях эндотелия [57]. В ответ на стресс наблюдается репрессия SIRT6, что приводит к ацетилированию гистонов и повышению экспрессии генов [116]. Функции SIRT6, по-видимому, являются антигликолитическими и антиоксидантными, что обеспечивает защиту клеток от АФК [33].

SIRT7 экспрессируется в ядрышке, где осуществляет позитивную регуляцию транскрипции рибосомальной ДНК (рДНК) путем связывания с гистонами [26]. Различный уровень экспрессии мРНК SIRT7 обнаруживается во всех тканях, но более высокий наблюдается в тканях с высокой метаболической активностью. При старении у людей уровень экспрессии SIRT7 снижается [46], а у нокаутных по SIRT7 мышей наблюдается преждевременное старение [98]. При физиологи-

ческом старении SIRT7 может транслоцироваться из ядрышка в цитоплазму и хроматин, где ингибирует транскрипцию рДНК [47].

Было показано, что сверхэкспрессия SIRT7 активирует транскрипцию, опосредованную РНК-полимеразой I, тогда как нокдаун или ингибирование SIRT7 снижает ее. SIRT7 играет ключевую роль в энергетическом балансе клетки и в условиях стресса способствует прекращению транскрипции рДНК. Обнаружена роль SIRT7 в регуляции митохондриального гомеостаза посредством деацетилирования белка GABPβ1, одной из субъединиц комплекса, участвующего в регуляции экспрессии митохондриальных генов *Clpp*, *Polrmt*, *Mfn1*, *Fars2*, *Elac2*, *Nt5m* [85].

Таким образом, SIRTs представляют собой особый класс эпигенетических регуляторов транскрипции, что определяет их важную роль в модуляции экспрессии широкого спектра генов. Важнейшей функцией SIRTs является их роль в поддержании окислительно-восстановительного баланса клетки. В настоящее время возрастает интерес к роли SIRTs в развитии нейродегенерации и патогенезе болезней Альцгеймера и Паркинсона.

Роль SIRTs в старении головного мозга и развитии нейродегенеративных заболеваний. Процесс старения характеризуется многочисленными изменениями на организменном, тканевом и клеточном уровнях. С возрастом стареющие клетки накапливаются в тканях, нарушая их нормальное функционирование. Сенесцентные клетки модифицируют микроокружение, секретируя цитокины, хемокины и медиаторы воспаления. Такой секреторный фенотип является одной из причин наблюдаемого у людей пожилого и старческого возраста хронического воспаления (inflamm-aging), а также может ускорять темп репликативного старения соседних клеток. Сенесцентные клетки, кроме секреторного фенотипа, обладают рядом особенностей, таких как повышенный уровень секреции ингибиторов клеточного цикла, активность β-галактозидазы, наличие повреждений ДНК. Увеличение повреждений ДНК с возрастом является результатом нарушения эффективности систем репарации ДНК. Считается, что повреждения ДНК являются основной причиной клеточного старения. Это касается как репликативного, так и стрессового (окислительного, генотоксического) старения. Повреждения ДНК нарушают нормальное функционирование клеток, но в норме эффективности систем репарации достаточно для защиты клеток от накопления повреждений ДНК. Однако возрастное снижение репарации ДНК приводит к накоплению повреждений и, как следствие, старению клеток [72].

Как было сказано выше, основными функциями SIRTs являются репарация ДНК, контроль воспаления и обеспечение антиоксидантной защиты. Поэтому SIRTs рассматриваются в качестве факторов, способных замедлить возрастные изменения организма путем обеспечения физиологического уровня репарации ДНК и регуляции окислительно-восстановительного баланса.

В ряде работ показана роль SIRTs в патогенезе болезни Альцгеймера (БА) и других нейродегенеративных заболеваний. Снижение уровней мРНК и белков SIRT1, SIRT3 в головном мозге пациентов с БА коррелирует со стадией и продолжительностью заболевания [41, 60]. Аналогичные данные о снижении уровня SIRT1 были получены *in vitro* на линии клеток нейробластомы SH-SY5Y, обработанной нейротоксическим амилоидом Aβ25-35 [52]. В модели БА у мышей наблюдалась повышенная экспрессия мРНК SIRT3, которая соответствовала пространственному и временному профилям накопления амилоида Aβ. У пациентов старческого возраста с БА высокий уровень мРНК SIRT3 наблюдался в височных долях мозга [105]. SIRT5 был идентифицирован в активированной микроглии мозга пациентов с БА [60]. Взаимодействие амилоида Aβ42, сфингозинкиназ и митохондриальных SIRT3–5 может играть важную роль в патогенезе БА [15]. При этом избыточная экспрессия белка-предшественника амилоида (APP) и пресенилина-1 приводила к снижению экспрессии мРНК и синтеза белка SIRT3 в мозге мышей с БА. Это предполагает более сложные механизмы взаимодействия SIRTs и основных молекул, участвующих в патогенезе БА [111].

Предполагается, что SIRT1 обеспечивает баланс между амилоидогенным и неамилоидогенным процессингом APP, предотвращая развитие БА [82]. Кроме того, SIRT1 может способствовать деградации Aβ через путь LKB1/AMPKα, основной функцией которого является контроль метаболизма и роста нейронов [81].

Также сообщается, что активация или сверхэкспрессия *SIRT1* влияют на токсичность Aβ, опосредованную микроглией, благодаря своей способности ингибировать передачу сигналов NF-κB [89]. SIRT1 может защищать нейроны от потери синапсов, характерной для ранних стадий БА [24].

При этом ингибитор SIRT2, молекула AGK2, вызывает смещение баланса между α- и β-секретазами, снижая амилоидную нагрузку на клетки, что приводит к улучшению когнитивных функций в моделях трансгенных мышей с БА [8]. AGK-2 снижает опосредованную амилоидом Aβ42 активацию глии [89]. Таким образом, SIRT1 и SIRT2 регулируют процессинг APP, вероятно, противоположным образом.

Помимо амилоидной гипотезы развития БА существует также τ-гипотеза. Предполагается, что накопление патологически модифицирован-

ного τ-протеина, ассоциированного с микротрубочками, приводит к формированию нейрофибриллярных клубков, что становится причиной нарушения аксонального транспорта и разрушения аксонов. По некоторым данным SIRTs опосредуют лептин-зависимое ингибирование фосфорилирования τ-белка [27]. SIRT1 также осуществляет деацетилирование τ-протеина. Поэтому изменения активности SIRTs могут снижать количество нейрофибриллярных клубков [16]. Более того, SIRT1 и τ-белок имеют общий восходящий механизм регуляции, являясь мишенями для микроРНК-132 и AMPK-киназы [32, 81].

SIRT3, по-видимому, также участвует в патогенезе БА путем модуляции фосфорилирования τ-белка. Нокдаун *Sirt3* в моделях *ex vivo* и *in vivo* вызывал повышение фосфорилированного τ-протеина. Кроме того, в аутопсийном материале коры головного мозга, полученном от пациентов с БА экспрессия *Sirt3* была снижена. Вероятно, повышенные уровни Aβ могут снижать экспрессию *Sirt3*, что приводит к повышению его ацетилирования и формированию нейрофибриллярных клубков [114]. С другой стороны, сообщается, что сверхэкспрессия *Sirt3* предотвращает индуцированные Aβ патологические изменения в мозге мышей с БА, поэтому направление взаимодействия SIRT3 и Aβ еще предстоит выяснить [114].

У 4-месячных мышей с дефицитом синтеза SIRT6 наблюдаются нарушения в поведении и обучении. При гистологическом исследовании в головном мозге таких животных обнаруживают большее количество поврежденной ДНК и гиперфосфорилированного τ-белка. Вероятно, SIRT6 регулирует стабильность и фосфорилирование τ-протеина путем активации киназы GSK3α/β [43].

Помимо Aβ и τ-белка, двух важнейших молекулярных факторов патогенеза БА, SIRTs способны влиять на пути, участвующие в нейропротекции. Предполагается, что SIRT1 посредством взаимодействия с рецептором ретиноевой кислоты β (RAR-β) и дальнейшей активации металлопротеазы ADAM10 индуцирует расщепление рецептора Notch. Высвобождение внутриклеточного домена Notch активирует транскрипцию генов, связанных с нейрогенезом и нейрональной дифференцировкой в ответ на патологические повреждения. Кроме того, мишени Notch включают гены, важные для синаптической пластичности, обучения и памяти, а также для генерации синапсов [12]. Таким образом, из всех SIRTs в контексте патогенеза БА SIRT1 представляется наиболее изученным. Нейропротекторное действие SIRT1 при БА, вероятно, является многоуровневым и обусловлено как активацией сигнального пути Notch, так и влиянием на процессинг APP и метаболизм τ-протеина.

Предполагается, что в патогенез болезни Паркинсона (БП), затрагивающей дофаминергические структуры мозга, также вовлечены SIRTs. Как и в случае с БА, SIRT1 в моделях БП проявлял нейропротекторные свойства. Так, ресвератрол, являющийся активатором SIRT1, снижал проявления паркинсонизма у мышей в модели БП, индуцированной МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) [9]. У мышей с МФТП-индуцированным паркинсонизмом при применении ресвератрола наблюдается опосредованная SIRT1 активация белка PGC-1α, повышающем устойчивость к окислительному стрессу и нейродегенерации [69]. Кроме того, варианты промотора гена *SIRT1*, связанные с пониженным синтезом белка SIRT1, коррелировали с возникновением спорадической формы БП [118].

Исследования БП в моделях на животных связывают недостаток SIRT1 с агрегацией α-синуклеина. Нейропротекторный эффект ресвератрола в модели БП *in vitro*, объясняется его способностью вызывать аутофагическую деградацию α-синуклеина через SIRT1 [107].

Мишенью SIRT1 при БП также могут являться шапероны, способствующие правильной укладке белков. Установлено, что шаперон Hsp70 предотвращает агрегацию α-синуклеина. SIRT1 деацетилирует фактор 1 теплового шока (HSF1), что способствует его длительному связыванию с последовательностью-мишенью в гене, кодирующем Hsp70. Это приводит к повышенной экспрессии Hsp70 в стрессовых условиях и, вероятно, предотвращает избыточное накопление α-синуклеина в нейронах [102].

Напротив, применение ингибиторов SIRT2 при МФТП-индуцированном паркинсонизме у мышей снижает потерю дофаминергических нейронов, улучшает неврологический и поведенческий дефицит [29]. Ингибитор SIRT2 AGK2 блокирует токсический эффект α-синуклеина в модели БП *in vitro* [78].

Согласно данным de Oliveira и соавт. (2017), сверхэкспрессия SIRT2 в нейронах черной субстанции крыс приводит к блокированию ацетилирования α-синуклеина, вызывая его агрегацию и усиливая токсичность. Кроме того, SIRT2, вероятно, облегчает транспорт агрегированного α-синуклеина путем ацетилирования α-тубулина [19]. С этой точки зрения ацетилирование представляется ключевым механизмом, регулирующим агрегацию и токсичность α-синуклеина и облегчающим его аксональный транспорт, демонстрируя потенциальную терапевтическую ценность ингибирования SIRT2 при синуклеинопатиях [76].

SIRT3 и SIRT1 показали нейропротективные свойства при БП, стабилизируя цепь переноса электронов и снижая окислительный стресс в до-

фаминергических нейронах черной субстанции головного мозга. В работе Gleave и соавт. продемонстрировано, что даже в том случае, когда трансдукцию вектора SIRT3-myc производили после индукции БП и развития клеточного стресса и поведенческих аномалий, усиление синтеза SIRT3 снижало степень дегенерации дофаминергических нейронов путем снижения ацетилирования белков митохондрий [23].

Делеция в гене *Sirt3* усиливала окислительный стресс и снижала мембранный потенциал митохондрий в дофаминергических нейронах черной субстанции. Некоторые авторы считают, что связанное с возрастом снижение защитной функции белка SIRT3 является основным фактором, лежащим в основе усиления митохондриального окислительного стресса и апоптоза дофаминергических нейронов черной субстанции при БП [91, 120].

SIRT6 может усиливать нейродегенеративные эффекты при БП. В немногочисленных исследованиях на эту тему продемонстрировано, что уровень белка SIRT6 в мозге пациентов с БП, выше, чем у здоровых людей [37]. У нокаутных по SIRT6 мышей с МФТП-индуцированным паркинсонизмом неврологические и поведенческие изменения были менее выражены по сравнению с животными с нормальной экспрессией SIRT6 [73]. Вероятно, SIRT6 играет провоспалительную роль в патогенезе БП, способствуя выработке и секреции провоспалительных цитокинов [39]. Однако, некоторые авторы считают, что снижение экспрессии SIRT6 в головном мозге является признаком ускоренного старения и связано с прогрессированием нейродегенеративных заболеваний [37, 43, 45], в связи с чем усиление нейродегенерации при БП под действием SIRT6 требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из имеющихся литературных данных, основной функцией SIRTs млекопитающих является поддержание окислительно-восстановительного баланса клетки и обеспечение антиоксидантной защиты. Во многих работах авторы подчеркивают наличие взаимосвязи между активностью SIRTs и продолжительностью жизни экспериментальных животных и человека.

Не менее интересным и актуальным направлением исследований представляется изучение роли SIRTs в патогенезе нейродегенеративных расстройств. Механизмы патогенеза и способы прижизненной диагностики таких нейродегенеративных заболеваний, как БА и БП, до сих пор остаются дискуссионными. Наиболее распространенными теориями возникновения БА считаются амилоидная и τ-гипотеза, БП – синуклеиновая гипотеза. В целом они объясняют механизмы развития заболеваний, но неясно, что является триггером для накопления патогенных белков Aβ42, τ и α-синуклеина. Нарушения функции SIRTs приводят к дисрегуляции окислительно-восстановительного баланса. Это вызывает нарушения функций нейронов. Наиболее изучены в контексте патогенеза БА и БП SIRT1, 2, 3, 6. При этом SIRT1 и SIRT3, по-видимому, играют роль нейропротекторов, в то время как SIRT2 усугубляет течение БП и БА, а SIRT6 обладает разнонаправленными эффектами. Влияние SIRT4, 5, 7 на возникновение и развитие БА и БП практически не изучено. Перспективным направлением молекулярной медицины является проведение дальнейших исследований влияния SIRTs на развитие нейродегенеративных заболеваний. Это позволит рассматривать SIRTs как потенциальные мишени для фармакотерапии БА и БП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Anderson K.A., Huynh F.K., Fisher-Wellman K. et al.* SIRT4 Is a Lysine Deacylase that Controls Leucine Metabolism and Insulin Secretion // Cell Metabolism. 2017. № 4(25). P. 838–855.e15. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.03.003
2. *Ansari A., Rahman M.S., Saha S.K. et al.* Function of the SIRT3 mitochondrial deacetylase in cellular physiology, cancer, and neurodegenerative disease // Aging Cell. 2017. № 1(16). P. 4–16. https://doi.org/10.1111/acel.12538
3. *Bai W., Zhang X.* Nucleus or cytoplasm? The mysterious case of SIRT1's subcellular localization // Cell Cycle (Georgetown, Tex.). 2016. № 24(15). P. 3337–3338. https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1237170
4. *Bause A.S., Matsui M.S., Haigis M.P.* The protein deacetylase SIRT3 prevents oxidative stress-induced keratinocyte differentiation // The J. Biological Chemistry. 2013. № 51(288). P. 36484–36491. https://doi.org/10.1074/jbc.M113.472324
5. *Beauharnois J.M., Bolívar B.E., Welch J.T.* Sirtuin 6: a review of biological effects and potential therapeutic properties // Molecular BioSystems. 2013. № 7(9). P. 1789–1806. https://doi.org/10.1039/c3mb00001j
6. *Bellizzi D., Dato S., Cavalcante P. et al.* Characterization of a bidirectional promoter shared between two human genes related to aging: SIRT3 and PSMD13 // Genomics. 2007. № 1(89). P. 143–150. https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2006.09.004
7. *Bellizzi D., Rose G., Cavalcante P. et al.* A novel VNTR enhancer within the SIRT3 gene, a human homologue of SIR2, is associated with survival at oldest ages // Genomics. 2005. № 2(85). P. 258–263. https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2004.11.003
8. *Biella G., Fusco F., Nardo E. et al.* Sirtuin 2 Inhibition Improves Cognitive Performance and Acts on Amy-

loid-β Protein Precursor Processing in Two Alzheimer's Disease Mouse Models // J. Alzheimer's Disease: JAD. 2016. № 3(53). P. 1193–1207. https://doi.org/10.3233/JAD-151135

9. *Blanchet J., Longpré F., Bureau G. et al.* Resveratrol, a red wine polyphenol, protects dopaminergic neurons in MPTP-treated mice // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2008. № 5(32). P. 1243–1250. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.03.024
10. *Blander G., Guarente L.* The Sir2 family of protein deacetylases // Annual Review of Biochemistry. 2004. № 73. P. 417–435. https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.011303.073651
11. *Bobermin L.D., Wartchow K.M., Flores M.P. et al.* Ammonia-induced oxidative damage in neurons is prevented by resveratrol and lipoic acid with participation of heme oxygenase 1 // Neurotoxicology. 2015. № 49. P. 28–35. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.05.005
12. *Bonda D.J., Lee H.-G., Camins A. et al.* The sirtuin pathway in ageing and Alzheimer disease: mechanistic and therapeutic considerations // The Lancet. Neurology. 2011. № 3(10). P. 275–279. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70013-8
13. *Burnett P., Valentini S., Cabreiro F. et al.* Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in P. elegans and Drosophila // Nature. 2011. № 7365(477). P. 482–485. https://doi.org/10.1038/nature10296
14. *Cao W., Hong Y., Chen H. et al.* SIRT2 mediates NADH-induced increases in Nrf2, GCL, and glutathione by modulating Akt phosphorylation in PC12 cells // FEBS Letters. 2016. № 14(590). P. 2241–2255. https://doi.org/10.1002/1873-3468.12236
15. *Cieślik M., Czapski G.A., Strosznajder J.B.* The Molecular Mechanism of Amyloid β42 Peptide Toxicity: The Role of Sphingosine Kinase-1 and Mitochondrial Sirtuins // PloS One. 2015. № 9(10). P. e0137193. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137193
16. *Corpas R., Revilla S., Ursulet S. et al.* SIRT1 Overexpression in Mouse Hippocampus Induces Cognitive Enhancement Through Proteostatic and Neurotrophic Mechanisms // Molecular Neurobiology. 2017. № 7(54). P. 5604–5619. https://doi.org/10.1007/s12035-016-0087-9
17. *D'Onofrio N., Servillo L., Giovane A. et al.* Ergothioneine oxidation in the protection against high-glucose induced endothelial senescence: Involvement of SIRT1 and SIRT6 // Free Radical Biology & Medicine. 2016. (96). P. 211–222. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.013
18. *Du J., Zhou Y., Su X. et al.* Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase // Science (New York, N.Y.). 2011. № 6057 (334). P. 806–809. https://doi.org/10.1126/science.1207861
19. *Esteves A.R., Arduíno D.M., Silva D.F. et al.* Mitochondrial Metabolism Regulates Microtubule Acetylome and Autophagy Trough Sirtuin-2: Impact for Parkinson's Disease // Molecular Neurobiology. 2018. № 2(55). P. 1440–1462. https://doi.org/10.1007/s12035-017-0420-y
20. *Ferber E.P., Peck B., Delpuech O. et al.* FOXO3a regulates reactive oxygen metabolism by inhibiting mitochondrial gene expression // Cell Death and Differentiation. 2012. № 6 (19). P. 968–979. https://doi.org/10.1038/cdd.2011.179
21. *Finley L.W.S., Carracedo A., Lee J. et al.* SIRT3 opposes reprogramming of cancer cell metabolism through HIF1α destabilization // Cancer Cell. 2011. № 3 (19). P. 416–428. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.02.014
22. *Frye R.A.* Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2000. № 2 (273). P. 793–798. https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3000
23. *Gleave J.A., Arathoon L.R., Trinh D. et al.* Sirtuin 3 rescues neurons through the stabilisation of mitochondrial biogenetics in the virally-expressing mutant α-synuclein rat model of parkinsonism // Neurobiology of Disease. 2017. (106). P. 133–146. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.06.009
24. *Godoy J.A., Zolezzi J.M., Braidy N. et al.* Role of Sirt1 during the ageing process: relevance to protection of synapses in the brain // Molecular Neurobiology. 2014. № 3(50). P. 744–756. https://doi.org/10.1007/s12035-014-8645-5
25. *Gomes P., Fleming Outeiro T., Cavadas P.* Emerging Role of Sirtuin 2 in the Regulation of Mammalian Metabolism // Trends in Pharmacological Sciences. 2015. № 11(36). P. 756–768. https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.08.001
26. *Grabowska W., Sikora E., Bielak-Zmijewska A.* Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process // Biogerontology. 2017. № 4(18). P. 447–476. https://doi.org/10.1007/s10522-017-9685-9
27. *Greco S.J., Hamzelou A., Johnston J.M. et al.* Leptin boosts cellular metabolism by activating AMPK and the sirtuins to reduce tau phosphorylation and β-amyloid in neurons // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2011. № 1(414). P. 170–174. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.09.050
28. *Greiss S., Gartner A.* Sirtuin/Sir2 phylogeny, evolutionary considerations and structural conservation // Molecules and Cells. 2009. № 5(28). P. 407–415. https://doi.org/10.1007/s10059-009-0169-x
29. *Guan Q., Wang M., Chen H. et al.* Aging-related 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurochemial and behavioral deficits and redox dysfunction: improvement by AK-7 // Experimental Gerontology. 2016. № 82. P. 19–29. https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.05.011
30. *Guarente L.* Sir2 links chromatin silencing, metabolism, and aging // Genes & Development. 2000. № 9 (14). P. 1021–1026.
31. *Haigis M.P., Sinclair D.A.* Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance // Annual Re-

view of Pathology. 2010. № 5. P. 253–295.
https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092250

32. *Hernandez-Rapp J., Rainone S., Goupil P. et al.* microRNA-132/212 deficiency enhances Aβ production and senile plaque deposition in Alzheimer's disease triple transgenic mice // Scientific Reports. 2016. № 6. P. 30953.
https://doi.org/10.1038/srep30953
33. *Hou K.-L., Lin S.-K., Chao L.-H. et al.* Sirtuin 6 suppresses hypoxia-induced inflammatory response in human osteoblasts via inhibition of reactive oxygen species production and glycolysis-A therapeutic implication in inflammatory bone resorption // BioFactors (Oxford, England). 2017. № 2(43). P. 170–180.
https://doi.org/10.1002/biof.1320
34. *Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J.* Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan // Nature Reviews. Molecular Cell Biology. 2012. № 4(13). P. 225–238.
https://doi.org/10.1038/nrm3293
35. *Ido Y., Duranton A., Lan F. et al.* Resveratrol Prevents Oxidative Stress-Induced Senescence and Proliferative Dysfunction by Activating the AMPK-FOXO3 Cascade in Cultured Primary Human Keratinocytes // PLoS One. 2015. № 2(10).
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115341
36. *Imai S., Armstrong P.M., Kaeberlein M. et al.* Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase // Nature. 2000. № 6771(403). P. 795–800.
https://doi.org/10.1038/35001622
37. *Jęśko H., Wencel P., Strosznajder R.P. et al.* Sirtuins and Their Roles in Brain Aging and Neurodegenerative Disorders // Neurochemical Research. 2017. № 3(42). P. 876–890.
https://doi.org/10.1007/s11064-016-2110-y
38. *Jia G., Su L., Singhal S. et al.* Emerging roles of SIRT6 on telomere maintenance, DNA repair, metabolism and mammalian aging // Molecular and Cellular Biochemistry. 2012. № 1–2(364). P. 345–350.
https://doi.org/10.1007/s11010-012-1236-8
39. *Jiang H., Khan S., Wang Y. et al.* Sirt6 regulates TNFα secretion via hydrolysis of long chain fatty acyl lysine // Nature. 2013. № 7443(496). P. 110–113.
https://doi.org/10.1038/nature12038
40. *Jing E., Emanuelli B., Hirschey M.D. et al.* Sirtuin-3 (Sirt3) regulates skeletal muscle metabolism and insulin signaling via altered mitochondrial oxidation and reactive oxygen species production // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011. № 35(108). P. 14608–14613.
https://doi.org/10.1073/pnas.1111308108
41. *Julien P., Tremblay P., Emond V. et al.* Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease // J. Neuropathology and Experimental Neurology. 2009. № 1(68). P. 48–58.
https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181922348
42. *Kaeberlein M., McVey M., Guarente L.* The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in Saccharomyces cerevisiae by two different mechanisms // Genes & Development. 1999. № 19(13). P. 2570–2580.
https://doi.org/10.1101/gad.13.19.2570
43. *Kaluski S., Portillo M., Besnard A. et al.* Neuroprotective Functions for the Histone Deacetylase SIRT6 // Cell Reports. 2017. № 13(18). P. 3052–3062.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.008
44. *Kaufmann T., Kukolj E., Brachner A. et al.* SIRT2 regulates nuclear envelope reassembly through ANKLE2 deacetylation // J. Cell Science. 2016. № 24(129). P. 4607–4621.
https://doi.org/10.1242/jcs.192633
45. *Khojah S.M., Payne A.P., McGuinness D. et al.* Segmental Aging Underlies the Development of a Parkinson Phenotype in the AS/AGU Rat // Cells. 2016. № 4(5).
https://doi.org/10.3390/cells5040038
46. *Kiran S., Anwar T., Kiran M. et al.* Sirtuin 7 in cell proliferation, stress and disease: Rise of the Seventh Sirtuin! // Cellular Signalling. 2015. № 3(27). P. 673–682.
https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2014.11.026
47. *Kiran S., Chatterjee N., Singh S. et al.* Intracellular distribution of human SIRT7 and mapping of the nuclear/nucleolar localization signal // The FEBS Journal. 2013. № 14(280). P. 3451–3466.
https://doi.org/10.1111/febs.12346
48. *Klotz L.-O., Sánchez-Ramos P., Prieto-Arroyo I. et al.* Redox regulation of FoxO transcription factors // Redox Biology. 2015. № 6. P. 51–72.
https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.06.019
49. *Kobayashi A., Kang M.-I., Okawa H. et al.* Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2 // Molecular and Cellular Biology. 2004. № 16(24). P. 7130–7139.
https://doi.org/10.1128/MCB.24.16.7130-7139.2004
50. *Krishnan J., Danzer P., Simka T. et al.* Dietary obesity-associated Hif1α activation in adipocytes restricts fatty acid oxidation and energy expenditure via suppression of the Sirt2-NAD+ system // Genes & Development. 2012. № 3(26). P. 259–270.
https://doi.org/10.1101/gad.180406.111
51. *Landry J., Sutton A., Tafrov S.T. et al.* The silencing protein SIR2 and its homologs are NAD-dependent protein deacetylases // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2000. № 11(97). P. 5807–5811.
https://doi.org/10.1073/pnas.110148297
52. *Lattanzio F., Carboni L., Carretta D. et al.* Treatment with the neurotoxic Aβ (25-35) peptide modulates the expression of neuroprotective factors Pin1, Sirtuin 1, and brain-derived neurotrophic factor in SH-SY5Y human neuroblastoma cells // Experimental and Toxicologic Pathology: Official Journal of the Gesellschaft Fur Toxikologische Pathologie. 2016. № 5(68). P. 271–276.
https://doi.org/10.1016/j.etp.2016.02.001
53. *Lescai F., Blanché H., Nebel A. et al.* Human longevity and 11p15.5: a study in 1321 centenarians // European Journal of Human Genetics. 2009. № 11(17). P. 1515–

1519.
https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.54

54. *Liang F., Wang X., Ow S.H. et al.* Sirtuin 5 is Anti-apoptotic and Anti-oxidative in Cultured SH-EP Neuroblastoma Cells // Neurotoxicity Research. 2017. № 1(31). P. 63–76.
https://doi.org/10.1007/s12640-016-9664-y

55. *Lin Z.-F., Xu H.-B., Wang J.-Y. et al.* SIRT5 desuccinylates and activates SOD1 to eliminate ROS // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2013. № 1(441). P. 191–195.
https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.10.033

56. *Liu B., Che W., Zheng P. et al.* SIRT5: a safeguard against oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes // Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology. 2013. № 4(32). P. 1050–1059.
https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.10.033

57. *Liu R., Liu H., Ha Y. et al.* Oxidative stress induces endothelial cell senescence via downregulation of Sirt6 // BioMed Research International. 2014. P. 902842.
https://doi.org/10.1155/2014/902842

58. *Lu W., Zuo Y., Feng Y. et al.* SIRT5 facilitates cancer cell growth and drug resistance in non-small cell lung cancer // Tumour Biology: The J. International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. 2014. № 11(35). P. 10699–10705.
https://doi.org/10.1007/s13277-014-2372-4

59. *Luo Y.-X., Tang X., An X.-Z. et al.* SIRT4 accelerates Ang II-induced pathological cardiac hypertrophy by inhibiting manganese superoxide dismutase activity // European Heart Journal. 2017. № 18(38). P. 1389–1398.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw138

60. *Lutz M.I., Milenkovic I., Regelsberger G. et al.* Distinct patterns of sirtuin expression during progression of Alzheimer's disease // Neuromolecular Medicine. 2014. № 2(16). P. 405–414.
https://doi.org/10.1007/s12017-014-8288-8

61. *Maillet A., Pervaiz S.* Redox regulation of p53, redox effectors regulated by p53: a subtle balance // Antioxidants & Redox Signaling. 2012. № 11(16). P. 1285–1294.
https://doi.org/10.1089/ars.2011.4434

62. *Marks P.A., Xu W.-S.* Histone deacetylase inhibitors: Potential in cancer therapy // J. Cellular Biochemistry. 2009. № 4(107). P. 600–608.
https://doi.org/10.1002/jcb.22185

63. McCarthy J.T., Pelle E., Dong K. et al. Effects of ozone in normal human epidermal keratinocytes // Experimental Dermatology. 2013. № 5 (22). P. 360–361.
https://doi.org/10.1111/exd.12125

64. *Mercken E.M., Mitchell S.J., Martin-Montalvo A. et al.* SRT2104 extends survival of male mice on a standard diet and preserves bone and muscle mass // Aging Cell. 2014. № 5(13). P. 787–796.
https://doi.org/10.1111/acel.12220

65. *Merksamer P.I., Liu Y., He W. et al.* The sirtuins, oxidative stress and aging: an emerging link // Aging. 2013. № 3(5). P. 144–150.
https://doi.org/10.18632/aging.100544

66. *Michishita E., Park J.Y., Burneskis J.M. et al.* Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins // Molecular Biology of the Cell. 2005. № 10(16). P. 4623–4635.
https://doi.org/10.1091/mbc.e05-01-0033

67. *Morigi M., Perico L., Rota P. et al.* Sirtuin 3-dependent mitochondrial dynamic improvements protect against acute kidney injury // The Journal of Clinical Investigation. 2015. № 2(125). P. 715–726.
https://doi.org/10.1172/JCI77632

68. *Mostoslavsky R., Chua K.F., Lombard D.B. et al.* Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6 // Cell. 2006. № 2(124). P. 315–329.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.11.044

69. *Mudò G., Mäkelä J., Liberto V.D. et al.* Transgenic expression and activation of PGC-1α protect dopaminergic neurons in the MPTP mouse model of Parkinson's disease // Cellular and Molecular Life Sciences. 2012. № 7(69). P. 1153–1165.
https://doi.org/10.1007/s00018-011-0850-z

70. *Nasrin N., Wu X., Fortier E. et al.* SIRT4 regulates fatty acid oxidation and mitochondrial gene expression in liver and muscle cells // The Journal of Biological Chemistry. 2010. № 42(285). P. 31995–32002.
https://doi.org/10.1074/jbc.M110.124164

71. *Nemoto S., Fergusson M.M., Finkel T.* SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1{alpha} // The Journal of Biological Chemistry. 2005. № 16(280). P. 16456–16460.
https://doi.org/10.1074/jbc.M501485200

72. *Ng F., Tang B.L.* When is Sirt1 activity bad for dying neurons? // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2013. № 7. P. 186.
https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00186

73. *Nicholatos J.W., Francisco A.B., Bender P.A. et al.* Nicotine promotes neuron survival and partially protects from Parkinson's disease by suppressing SIRT6 // Acta Neuropathologica Communications. 2018. № 1(6). P. 120.
https://doi.org/10.1186/s40478-018-0625-y

74. *Oberdoerffer P., Michan S., McVay M. et al.* DNA damage-induced alterations in chromatin contribute to genomic integrity and age-related changes in gene expression // Cell. 2008. № 5(135). P. 907–918.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.025

75. *Ogura M., Nakamura Y., Tanaka D. et al.* Overexpression of SIRT5 confirms its involvement in deacetylation and activation of carbamoyl phosphate synthetase 1 // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2010. № 1(393). P. 73–78.
https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.01.081

76. *Oliveira R.M. de, Vicente Miranda H., Francelle L. et al.* The mechanism of sirtuin 2-mediated exacerbation of

alpha-synuclein toxicity in models of Parkinson disease // PLoS Biology. 2017. № 3(15). e2000374. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000374

77. *Ou H.-L., Schumacher B.* DNA damage responses and p53 in the aging process // Blood. 2018. № 5(131). P. 488–495. https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-746396
78. *Outeiro T.F., Kontopoulos E., Altmann S.M. et al.* Sirtuin 2 inhibitors rescue alpha-synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease // Science (New York, N.Y.). 2007. № 5837(317). P. 516–519. https://doi.org/10.1126/science.1143780
79. *Pan H., Guan D., Liu X. et al.* SIRT6 safeguards human mesenchymal stem cells from oxidative stress by coactivating NRF2 // Cell Research. 2016. № 2(26). P. 190–205. https://doi.org/10.1038/cr.2016.4
80. *Pandey R., Müller A., Napoli P.A. et al.* Analysis of histone acetyltransferase and histone deacetylase families of Arabidopsis thaliana suggests functional diversification of chromatin modification among multicellular eukaryotes // Nucleic Acids Research. 2002. № 23(30). P. 5036–5055. https://doi.org/10.1093/nar/gkf660
81. *Park S.Y., Lee H.R., Lee W.S. et al.* Cilostazol Modulates Autophagic Degradation of β-Amyloid Peptide via SIRT1-Coupled LKB1/AMPKα Signaling in Neuronal Cells // PloS One. 2016. № 8(11). e0160620. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160620
82. *Qin W., Yang T., Ho L. et al.* Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction // The J. Biological Chemistry. 2006. № 31(281). P. 21745–21754. https://doi.org/10.1074/jbc.M602909200
83. *Rosca M.G., Vazquez E.J., Chen Q. et al.* Oxidation of fatty acids is the source of increased mitochondrial reactive oxygen species production in kidney cortical tubules in early diabetes // Diabetes. 2012. № 8(61). P. 2074–2083. https://doi.org/10.2337/db11-1437
84. *Roth M., Chen W.Y.* Sorting out functions of sirtuins in cancer // Oncogene. 2014. № 13(33). P. 1609–1620. https://doi.org/10.1038/onc.2013.120
85. *Ryu D., Jo Y.S., Lo Sasso G. et al.* A SIRT7-dependent acetylation switch of GABPβ1 controls mitochondrial function // Cell Metabolism. 2014. № 5 (20). P. 856–869. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.08.001
86. *Santos L., Escande P., Denicola A.* Potential Modulation of Sirtuins by Oxidative Stress // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016. P. 9831825. https://doi.org/10.1155/2016/9831825
87. *Saso L., Firuzi O.* Pharmacological applications of antioxidants: lights and shadows // Current Drug Targets. 2014. № 13(15). P. 1177–1199. https://doi.org/10.2174/1389450115666141024113925
88. *Scher M.B., Vaquero A., Reinberg D.* SirT3 is a nuclear NAD+-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress // Genes & Development. 2007. № 8(21). P. 920–928. https://doi.org/10.1101/gad.1527307
89. *Scuderi P., Stecca P., Bronzuoli M.R. et al.* Sirtuin modulators control reactive gliosis in an in vitro model of Alzheimer's disease // Frontiers in Pharmacology. 2014. № 5. P. 89. https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00089
90. *Seto E., Yoshida M.* Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2014. № 4(6). a018713. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018713
91. *Shi H., Deng H.-X., Gius D. et al.* Sirt3 protects dopaminergic neurons from mitochondrial oxidative stress // Human Molecular Genetics. 2017. № 10(26). P. 1915–1926. https://doi.org/10.1093/hmg/ddx100
92. *Shimazu T., Hirschey M.D., Hua L. et al.* SIRT3 deacetylates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase 2 and regulates ketone body production // Cell Metabolism. 2010. № 6 (12). P. 654–661. https://doi.org/10.1093/hmg/ddx100
93. *Singh P.K., Chhabra G., Ndiaye M.A. et al.* The Role of Sirtuins in Antioxidant and Redox Signaling // Antioxidants & Redox Signaling. 2018. № 8(28). P. 643–661. https://doi.org/10.1089/ars.2017.7290
94. *Tarantino G., Finelli P., Scopacasa F. et al.* Circulating levels of sirtuin 4, a potential marker of oxidative metabolism, related to coronary artery disease in obese patients suffering from NAFLD, with normal or slightly increased liver enzymes // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2014. e920676. https://doi.org/10.1155/2014/920676
95. *TenNapel M.J., Lynch P.F., Burns T.L. et al.* SIRT6 minor allele genotype is associated with >5-year decrease in lifespan in an aged cohort // PloS One. 2014. № 12(9). e115616. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115616
96. *Tennen R.I., Bua D.J., Wright W.E. et al.* SIRT6 is required for maintenance of telomere position effect in human cells // Nature Communications. 2011. № 2. P. 433. https://doi.org/10.1038/ncomms1443
97. *Toiber D., Sebastian P., Mostoslavsky R.* Characterization of nuclear sirtuins: molecular mechanisms and physiological relevance // Handbook of Experimental Pharmacology. 2011. № 206. P. 189–224. https://doi.org/10.1007/978-3-642-21631-2_9
98. *Vakhrusheva O., Smolka P., Gajawada P. et al.* Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice // Circulation Research. 2008. № 6(102). P. 703–710. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.164558
99. *Vaquero A., Reinberg D.* Calorie restriction and the exercise of chromatin // Genes & Development. 2009. № 16(23). P. 1849–1869. https://doi.org/10.1101/gad.1807009

100. *Wang X.-X., Wang X.-L., Tong M. et al.* SIRT6 protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by augmenting FoxO3α-dependent antioxidant defense mechanisms // Basic Research in Cardiology. 2016. № 2(111). P. 13. https://doi.org/10.1007/s00395-016-0531-z

101. *Wang Y., Zhu Y., Xing S. et al.* SIRT5 prevents cigarette smoke extract-induced apoptosis in lung epithelial cells via deacetylation of FOXO3 // Cell Stress & Chaperones. 2015. № 5 (20). P. 805–810. https://doi.org/10.1007/s12192-015-0599-7

102. *Watanabe S., Ageta-Ishihara N., Nagatsu S. et al.* SIRT1 overexpression ameliorates a mouse model of SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis via HSF1/HSP70i chaperone system // Molecular Brain. 2014. № 7. P. 62. https://doi.org/10.1186/s13041-014-0062-1

103. *Wątroba M., Szukiewicz D.* The role of sirtuins in aging and age-related diseases // Advances in Medical Sciences. 2016. № 1(61). P. 52–62. https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.09.003

104. *Webster B.R., Lu Z., Sack M.N. et al.* The role of sirtuins in modulating redox stressors // Free Radical Biology & Medicine. 2012. № 2(52). P. 281–290. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.484

105. *Weir H.J.M., Murray T.K., Kehoe P.G. et al.* CNS SIRT3 expression is altered by reactive oxygen species and in Alzheimer's disease // PloS One. 2012. № 11(7). P. e48225. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048225

106. *Winnik S., Gaul D.S., Siciliani G. et al.* Mild endothelial dysfunction in Sirt3 knockout mice fed a high-cholesterol diet: protective role of a novel C/EBP-β-dependent feedback regulation of SOD2 // Basic Research in Cardiology. 2016. № 3(111). P. 33. https://doi.org/10.1007/s00395-016-0552-7

107. *Wu Y., Li X., Zhu J.X. et al.* Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease // Neuro-Signals. 2011. № 3(19). P. 163–174. https://doi.org/10.1159/000328516

108. *Wu Y.-T., Wu S.-B., Wei Y.-H.* Roles of sirtuins in the regulation of antioxidant defense and bioenergetic function of mitochondria under oxidative stress // Free Radical Research. 2014. № 9(48). P. 1070–1084. https://doi.org/10.3109/10715762.2014.920956

109. *Xue F., Huang J.-W., Ding P.-Y. et al.* Nrf2/antioxidant defense pathway is involved in the neuroprotective effects of Sirt1 against focal cerebral ischemia in rats after hyperbaric oxygen preconditioning // Behavioural Brain Research. 2016. (309). P. 1–8. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.04.045

110. *Yang L., Ma X., He Y. et al.* Sirtuin 5: a review of structure, known inhibitors and clues for developing new inhibitors // Science China. Life Sciences. 2017. № 3 (60). P. 249–256. https://doi.org/10.1007/s11427-016-0060-7

111. *Yang W., Zou Y., Zhang M. et al.* Mitochondrial Sirt3 Expression is Decreased in APP/PS1 Double Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease // Neurochemical Research. 2015. № 8(40). P. 1576–1582. https://doi.org/10.1007/s11064-015-1630-1

112. *Yang X., Park S.-H., Chang H.-P. et al.* Sirtuin 2 regulates cellular iron homeostasis via deacetylation of transcription factor NRF2 // The J. Clinical Investigation. 2017. № 4(127). P. 1505–1516. https://doi.org/10.1172/JCI88574

113. *Yang Y., Tian T., Wang Y. et al.* SIRT6 protects vascular endothelial cells from angiotensin II-induced apoptosis and oxidative stress by promoting the activation of Nrf2/ARE signaling // European J. Pharmacology. 2019. № 859. e172516. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172516

114. *Yin J., Han P., Song M. et al.* Amyloid-β Increases Tau by Mediating Sirtuin 3 in Alzheimer's Disease // Molecular Neurobiology. 2018. № 11(55). P. 8592–8601. https://doi.org/10.1007/s12035-018-0977-0

115. *Yu J., Sun W., Song Y. et al.* SIRT6 protects retinal ganglion cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis and oxidative stress by promoting Nrf2/ARE signaling via inhibition of Bach1 // Chemico-Biological Interactions. 2019. № 300. P. 151–158. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.01.018

116. *Yu J., Wu Y., Yang P.* High glucose-induced oxidative stress represses sirtuin deacetylase expression and increases histone acetylation leading to neural tube defects // J. Neurochemistry. 2016. № 3 (137). P. 371–383. https://doi.org/10.1111/jnc.13587

117. *Yu S.-S., Cai Y., Ye J.-T. et al.* Sirtuin 6 protects cardiomyocytes from hypertrophy in vitro via inhibition of NF-κB-dependent transcriptional activity // British Journal of Pharmacology. 2013. № 1(168). P. 117–128. https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01903.x

118. *Zhang A., Wang H., Qin X. et al.* Genetic analysis of SIRT1 gene promoter in sporadic Parkinson's disease // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2012. № 4(422). P. 693–696. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.05.059

119. *Zhang H., Forman H.J.* Reexamination of the electrophile response element sequences and context reveals a lack of consensus in gene function // Biochimica Et Biophysica Acta. 2010. № 7(1799). P. 496–501. https://doi.org/10.1016/j.bbagrm.2010.05.003

120. *Zhou Z.D., Tan E.K.* Oxidized nicotinamide adenine dinucleotide-dependent mitochondrial deacetylase sirtuin-3 as a potential therapeutic target of Parkinson's disease // Ageing Research Reviews. 2020. e101107. https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101107

Sirtuins: The Role in Oxidative Stress Regulation and Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases

A. E. Pukhalskaia[1], A. S. Diatlova[1], N. S. Linkova[1, 2, 3, *], and I. M. Kvetnoy[1, 4, 5]

[1]*Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russian Federation*

[2]*Department of Therapy, Geriatrics and Anti-Aging Medicine, Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation*

[3]*Department of Biomedical Sciences, Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation*

[4]*Department of Pathology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation*

[5]*St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology,St. Petersburg, 191036 Russian Federation*

**e-mail: miayy@yandex.ru*

Abstract—Sirtuins (SIRTs) belongs to a family of histone deacetylases that epigenetically regulate basic cell functions. The review analyzes the role of SIRTs in redox reactions regulation of cells under stress. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction are one of the reasons for the development of neurodegenerative pathologies - Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD). SIRTs that provide antioxidant protection for neurons can take part in the pathogenesis of AD and PD. The review summarizes the molecular mechanisms of the neuroprotective properties of SIRT1,2,3,6 in AD and SIRT1,3 in PD. The role of other SIRTs in the neurodegenerative diseases requires further study. Besides, SIRTs may be potential diagnostic markers and therapeutic targets for AD and PD.

Keywords: sirtuins, oxidative stress, Alzheimer's disease, Parkinson's disease