ГЕНЕТИКА, 2025, том 61, № 6, с. 3–26

ОБЗОРНЫЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.22; 577.24

РОЛЬ СИРТУИНОВ В КЛЕТОЧНОМ СТАРЕНИИ И РАЗВИТИИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2025 г. В. А. Маркелов[1, 2], Л. З. Ахмадишина[1, 3], О. В. Кочетова[1, 2], В. В. Эрдман[1, 2], Г. Ф. Корытина[1, 2, *]

[1] *Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия*

[2] *Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450000 Россия*

[3] *Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, 450064 Россия*

**e-mail: guly_kory@mail.ru*

Поступила в редакцию 20.12.2024 г.
После доработки 20.01.2025 г.
Принята к публикации 27.01.2025 г.

Рост доли населения старшей возрастной категории – необратимая глобальная тенденция. С увеличением числа исследований растет уверенность в том, что классические возраст-ассоциированные заболевания и гериатрические состояния имеют общий набор базовых биологических механизмов. Многие эндогенные молекулы противодействуют механизмам клеточного старения. На сегодняшний день выявлен ряд антивозрастных молекул, роль которых была оценена в патофизиологии различных заболеваний. В качестве потенциальных факторов, замедляющих старение, рассматриваются НАД-зависимые протеиндеацетилазы и АДФ-рибозилтрансферазы из семейства сиртуинов. Сиртуины связаны с антиоксидантными и окислительными стрессовыми реакциями, регуляцией функции митохондрий, восстановлением повреждений ДНК и метаболизмом. Сиртуины и сопряженные сигнальные каскады регуляторной сети клеточного старения оказывают значительное влияние на развитие возраст-ассоциированных заболеваний. В обзоре приведены результаты комплексного анализа результатов фундаментальных и клинических исследований с целью актуализации теоретического взгляда на роль сиртуинов в процессах клеточного старения и в развитии возраст-ассоциированных заболеваний. Представлены данные о механизмах клеточного старения, функции сиртуинов (SIRT1–7), их взаимодействии с ключевыми регуляторами сигнальных каскадов клеточного старения и данные по ассоциации полиморфных вариантов генов сиртуинов с развитием многофакторных заболеваний и продолжительностью жизни.

Ключевые слова: сиртуины, клеточное старение, клеточный цикл, репарация, возраст-ассоциированные заболевания, долголетие.

DOI: 10.31857/S0016675825060018 **EDN:** SXCEMU

Рост доли населения старшей возрастной категории – необратимая глобальная тенденция, характеризующаяся постоянным ускорением вследствие демографического перехода. Прогнозы современных исследователей предполагают двукратное повышение доли населения в возрасте от 65 лет и старше, что в 2050 г. будет составлять приблизительно 1.6 миллиардов [1]. С увеличением числа фундаментальных и клинических исследований растет уверенность в том, что классические возраст-ассоциированные заболевания и гериатрические состояния имеют общий набор базовых биологических механизмов [2]. В основе физиологического старения лежат дегенеративные процессы, как правило, возникающие после созревания организма. Среди них можно выделить повреждение ДНК, истощение теломер, дисфункцию митохондрий, нарушение аутофагии и регуляции протеостаза, дисрегуляцию метаболизма никотинамидадениндинуклеотида ($НАД^+$), системы распознавания питательных веществ, воспалительных процессов, истощение стволовых клеток, изменение межклеточной коммуникации [3]. Все указанные процессы также характерны для патологического старения, однако отдельные из них могут подвергаться аберрантным изменениям, значительно увеличивая риск развития возрастных патологий [3].

Тканеспецифическое и органоспецифическое нарушение каскадов, регулирующих процессы клеточного старения, приводят к развитию различных многофакторных заболеваний [4]. Анализ функционирования данных сигнальных путей является первостепенной задачей на пути к решению наиболее актуальных проблем, связанных с расшифровкой молекулярных механизмов развития возраст-ассоциированных заболеваний, их диагностикой и разработкой новых терапевтических стратегий.

Молекулярные каскады регуляторов клеточного старения связаны с дегенеративными процессами физиологического старения, но не идентичны им. В частности, повреждение ДНК активирует сигнальный каскад ответа на повреждение ДНК [5]. Невозможность репарации ДНК вызывает апоптоз или переход клетки в состояние клеточного старения [6], которое может регулироваться множеством альтернативных путей. В частности, способность регулировать ответ на повреждение ДНК характерна для семейства белков $НАД^+$-зависимых деацетилаз сиртуинов [7]. Дисрегуляция активности $НАД^+$ как один из ключевых дегенеративных процессов непосредственно связана с активностью белков семейства сиртуинов, которые используют ее для удаления ацетильных групп на остатках лизина целевых белков [8]. Сиртуины SIRT1, SIRT6 и SIRT7, локализованные в ядре, используют $НАД^+$ для регуляции репарации ДНК [9].

Благодаря способности модулировать активность системы аутофагии и митофагии сиртуины являются ключевыми регуляторами оборота дефектных митохондрий [10]. SIRT1 способен непосредственно регулировать сигнальный каскад фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B (PI3K/AKT) и мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) [11].

Анализируя все сигнальные каскады, связанные с дегенеративными процессами физиологического и патологического старения, нельзя не отметить, что каждый из процессов связан с регуляторной системой сиртуинов. У млекопитающих, включая человека, было идентифицировано семь членов семейства сиртуинов, от SIRT1 до SIRT7; SIRT1 и SIRT2 локализованы в ядре и цитоплазме, тогда как SIRT3, SIRT4 и SIRT5 расположены в митохондриях, а SIRT6 и SIRT7 имеют преимущественно ядерную локализацию [12]. Сиртуины способствуют клеточной адаптации к стрессовым воздействиям, регулируя эпигенетические механизмы и метаболическую активность митохондрий [13]. Обширные и фундаментальные механизмы регуляции клеточных процессов, подконтрольные сиртуинам, определяют способность данной группы белков регулировать характер и динамику возрастных процессов в организме [13].

В настоящем обзоре приведены результаты комплексного анализа результатов фундаментальных и клинических исследований с целью актуализации теоретического взгляда на роль сиртуинов в процессах клеточного старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний и продолжительности жизни.

1. Механизмы клеточного старения

Клеточное старение – процесс необратимой остановки клеточного цикла, сопровождающийся метаболической и секреторной активностью [14]. Данный процесс необходим для поддержания гомеостаза организма [15]. Патологическое развитие данного процесса формирует характерное состояние секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP), и является молекулярной основой для развития возрастных патологий на тканевом и органном уровнях [16]. Формирование и развитие всех состояний в континууме биологического старения – от долголетия до развития возрастных заболеваний – обусловлены различиями в механизмах клеточного старения.

Фундамент клеточного старения – это процесс репликативного старения, который является детерминированным для большинства клеток человека [17, 18]. Каждый цикл деления клеток сопровождается последовательным сокращением длины теломер [19]. SIRT1 снижает скорость репликативного старения, усиливая рекрутирование MYC в промоторной области гена обратной транскриптазы теломеразы человека [20]. Напротив, репликативный стресс, изменения в структуре хроматина и митохондриальная дисфункция значительно ускоряют формирование состояния репликативного старения, усиливая структурное разрушение теломер [21]. При достижении критического уровня структурного разрушения и дисфункции теломер активируется ответ на повреждение ДНК, который инициирует апоптоз или необратимую остановку клеточного цикла [17].

1.1 Участие сиртуинов в регуляции клеточного цикла

Остановка клеточного цикла в сенесцентных клетках происходит в фазах G1 и G2 на стадии перехода к репликации ДНК и митозу [22] (рис. 1). Подавление течения фазы G1 клеточного цикла сопровождается перераспределением субъединиц комплексов циклин-зависимых киназ CDK2 и CDK4. Комплекс циклин D1/CDK4 связывается с p16 (CDKN2A), который выступает в качестве конкурентного лиганда для связывания CDK4 сингибиторами циклин-зависимых киназ p27 (CDKN1B) и p21 (CDKN1A), и тем самым инактивирует комплекс циклин D1/CDK4 [23]. Комплекс циклин D1/CDK2 связывается с p21 (CDKN1A), в такой форме CDK2 не подвергается

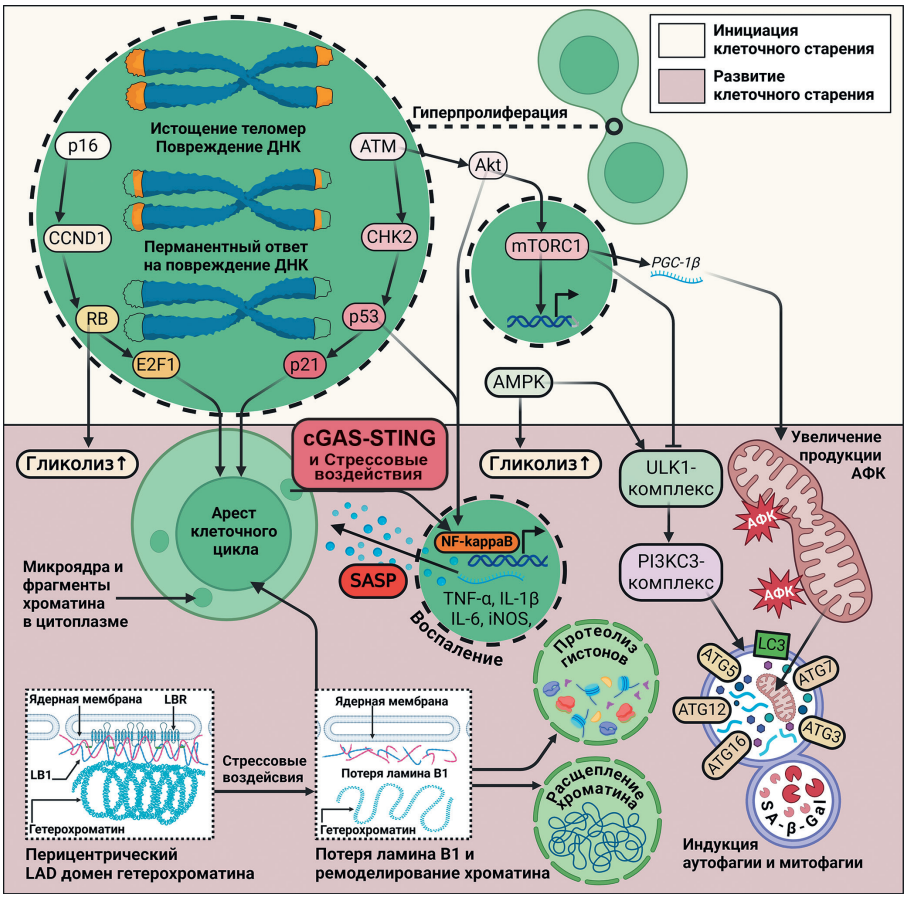

Рис. 1. Молекулярные механизмы клеточного старения.
ULK1-комплекс – комплекс аутофагии, формируемый Unc-51-подобной киназой активации аутофагии 1; PI3KC3-комплекс – фосфатидилинозитол (PI)3-киназный комплекс, необходимый для формирования аутофагосом; SASP – секреторный фенотип, ассоциированный со старением; cGAS-STING – воспалительный сигнальный каскад циклическая GMP-AMP синтаза-стимулятор генов интерферона; AMPK – 5'АМФ-активируемая протеинкиназа; АФК – активные формы кислорода; p16 – CDKN2A, ингибитор циклин-зависимой киназы 2A; CCND1 – циклин D1; RB – белок ретинобластомы; E2F1 – E2-фактор транскрипции 1; p21 – CDKN1A, ингибитор циклин-зависимой киназы 1; p53 – опухолевый супрессор P53; CHK2 – киназа контрольной точки 2; ATM – белок, мутированный при атаксии-телеангиэктазии; AkT – протеинкиназа B; mTORC1 – комплекс 1 мишени рапамицина млекопитающих; PGC-1ß – коактиватор 1-бета пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора гамма; NF-κB – ядерный фактор, усиливающий цепь каппа-активированных B-клеток; TNF-α – фактор некроза опухоли; IL-1ß – интерлейкин 1-бета; IL-6 – интерлейкин 6; iNOS – индуцируемая изоформа синтазы оксида азота; LC3 – легкая цепь 3B белков, ассоциированных с микротрубочками 1A/1B; ATG (5, 12, 16, 3, 7) – связанные с аутофагией белки 5, 12, 16, 3 и 7.

Повреждение ДНК и исткощение теломер, вызванные окислительным стрессом и репликативным старением, активируют p16- и ATM-зависимые сигнальные пути. Каскад p16 включает последовательную активацию CCND1, RB и E2F1, тогда как ATM регулирует ступенчатую активацию CHK2, p53 и p21. Результатом активации этих сигнальных каскадов становится арест клеточного цикла. Параллельно происходит активация сигнального каскада AKT/mTOR и связанных с ним путей, стимулирующая экспрессию метаболических генов. Это способствует репликации и метаболизму митохондрий, увеличивая АФК и частоту дефектов слияния и деления митохондрий, и приводит к подавлению компенсаторного сигнального каскада индукции аутофагии ULK1, что сопровождается накоплением β-галактозидазы. Нарушение клеточного метаболизма активирует AMPK-опосредованные компенсаторные механизмы, которые стимулируют аутофагию. Однако на стадии развития клеточного старения восстановление аутофагии может поддерживать секреторную активность клеток в состоянии SASP. Это состояние может быть дополнительно опосредовано активностью AkT-зависимых сигнальных путей, которые вместе с p53 стимулируют старение клеток, регулируемое транскрипционной активностью NF-κB. Усиливающееся повреждение ДНК и хронический ответ на эти повреждения приводят к структурной деградации ядерной архитектуры. Деградация гетерохроматина и ламинов, включая ламин B1, усиливает протеолиз гистонов. Образование микроядер и цитоплазматических фрагментов гетерохроматина активирует внутриклеточный провоспалительный сигнальный каскад cGAS-STING. Высвобождение митохондриальной ДНК вследствие накопления дефектов митохондрий также стимулирует провоспалительный сигнальный каскад cGAS-STING.

фосфорилированию и не активен [23]. Как правило, это приводит к нарушению статуса фосфорилирования белка ретинобластомы (RB transcriptional corepressor 1, RB1) и падению экспрессии целевых генов E2F (E2F transcription factor), что выражается в невозможности фазового перехода G1/S [24]. Важно отметить способность SIRT1 положительно контролировать развитие фазового перехода G1/S путем регуляции деградации p27 (CDKN1B) и деацетилирования CDK2 [25]. Остановка фазового перехода G2/M сенесцентных клеток обусловлена активацией p53 (tumor protein p53) и p21 (CDKN1A), которые поддерживают ядерную локализацию циклина B1, усиливая клеточное старение [26].

Остановка клеточного цикла и апоптоз сенесцентных клеток являются необходимыми механизмами поддержания гомеостаза тканей [27]. В данном контексте SIRT1 может способствовать репликативному старению, стимулируя апоптоз посредством усиления активности p53 [28]. Однако существуют противоположные данные, указывающие на ингибирование транскрипционной проапоптотической активности p53 посредством SIRT1-опосредованного деацетилирования [29]. Вне зависимости от условий сенесцентные клетки демонстрируют способность избегать апоптоз и накапливаться с течением времени [21]. Стрессовые факторы, стимулирующие повреждение ДНК и разрушение теломер, активируют систему ответа на повреждение ДНК, которая стимулирует транскрипционную активность p53 [30].

1.2. Регуляция ответа клетки на повреждение ДНК

Несмотря на то что репликативное старение напрямую связано с различного рода повреждениями ДНК, современные исследователи отделяют его от клеточного старения, индуцированного повреждением ДНК [31]. Хроническое повреждение ДНК без возможности эффективно восстановить урон генетическому материалу запускает сигнальные каскады апоптоза, которые являются необходимыми для предотвращения репликации дефектного генома клетки [32]. Повреждения ДНК активируют сигнальный каскад ответа на повреждение ДНК и останавливают клеточный цикл [5]. Двухцепочечные и одноцепочечные разрывы ДНК стимулируют рекрутирование ATM-киназы и ATR-киназы, которые обеспечивают фосфорилирование гистона H2AX [33]. Помимо гистона H2AX, ATM-киназа фосфорилирует CHEK1 (checkpoint kinase 1) и CHEK2 и тем самым активирует сигнальный каскад p53/p21 контрольных точек клеточного цикла [34].

Как правило, клетка проходит несколько промежуточных событий ареста клеточного цикла до момента, когда остановка клеточного цикла станет перманентной [17]. Каждое промежуточное событие остановки клеточного цикла сопровождается двумя основными сценариями репарации ДНК: гомологичной рекомбинацией (HR) и негомологичным соединением концов (NHEJ). Гомологичная рекомбинация ограничивается S- и G2-фазами клеточного цикла и отличается от NHEJ более высокой точностью [35]. Многочисленные промежуточные остановки клеточного цикла обусловливают дисбаланс между гомологичной (HR) и негомологичной (NHEJ) репарацией, увеличивая долю последнего сценария [17]. Возрастание данного дисбаланса может быть ключевым условием для снижения репарационного потенциала стареющих клеток до критического уровня [35].

Клеточное старение, обусловленное повреждением ДНК, стимулирует значительные изменения структуры гистонов и хроматина [36]. В свою очередь, структура хроматина оказывает влияние на локальную сигнализацию ответа на повреждение ДНК. Гетерохроматин препятствует активации ответа на повреждение ДНК, так как он устойчив к фосфорилированию гистона H2AX [37].

Управление структурой хроматина является ключевой особенностью ядерных сиртуинов [38]. Благодаря своей деацетилазной активности SIRT1 играет заметную роль в образовании гетерохроматина [39]. Характерной особенностью сенесцентных клеток является образование характерных гетерохроматиновых очагов, связанных со старением (Senescence-associated heterochromatin foci, SAHF) [40]. SAHF не содержат в своем составе классических эухроматиновых меток гистонов (H3K4me3, H3K9ac) и РНК-полимеразу II, обеспечивая pRB-опосредованную репрессию целевых генов E2F [41]. Однако сенесцентные клетки сохраняют транскрипционную активность. Это указывает на то, что формирование SAHF не является универсальным событием для клеточного старения [42].

Действительно, механизмы формирования SAHF являются иллюстрацией неоднородности развития процесса клеточного старения [43]. Выраженное образование SAHF наблюдается при онкоген-индуцированном старении [44], тогда как репликативное старение или старение, обусловленное иными формами повреждения ДНК, демонстрирует заметно меньшую степень образования SAHF [45]. Возникновение SAHF имеет строгую корреляцию со степенью потери ламина B1 [46]. Потеря ламина B1 не всегда сопровождается формированием SAHF, но сама по себе является ярким признаком клеточного старения [47].

Изменения в строении перицентромерных областей хроматина также являются характерным признаком клеточного старения. Возраст-ассоциированная дистензия спутников (species associated difference spectra, SADS) – релаксация

последовательностей α-сателлитов и сателлитов II приводит к нарушению их репрессирования [48]. Образование SADS является ранним событием для большинства сенесцентных клеток и предшествует поздним изменениям ядра, включающим образование SAHF и расширение ядра [48]. Структурные дефекты (потеря HP1 и H3K9me3) перицентрических областей хроматина, такие как SADS, могут быть опосредованы функциональными нарушениями SIRT1 [38].

Повышенная экспрессия перицентрической сателлитной ДНК в результате структурных дефектов [49], сопровождаемая инактивацией SIRT6 и гиперацетилированием гистона H3K18, усиливает геномную нестабильность и стимулирует клеточное старение [50]. Клеточное старение сопровождается глобальным гипометилированием гетерохроматиновых районов, усиливая геномную нестабильность за счет экспрессии транспонируемых элементов [14]. Значительное увеличение экспрессии транспонируемых элементов, в частности увеличение экспрессии ретротранспозируемого элемента LINE-1, способствует накоплению фрагментов ДНК в цитоплазме [51, 52].

Возможность накопления фрагментов ДНК в цитоплазме обусловлена изменениями в субъядерной структуре ядра в процессе клеточного старения. Так, критическое нарушение активности SIRT3 обусловливает диссоциацию ламин-ассоциированных доменов, снижение количества белков гетерохроматина HP1α и KAP1, а также истощение ламина B1 [53]. Истощение ламинов B1/B2 способствует подвижности хроматина и вместе с вышеописанными изменениями субъядерной организации приводит к образованию цитоплазматических фрагментов хроматина [14], которые активируют цитозольный ДНК-сенсор – циклическую GMP-AMP-синтазу (cGAS), а она, в свою очередь, посредством GMP активирует стимулятор генов интерферонов (STING) [54]. Дальнейшее фосфорилирование интерферон-регулирующего фактора 3 (IRF3) и фактора транскрипции NF-ϰB (nuclear factor kappa B subunit 1) стимулирует выработку интерферонов I типа, воспалительных цитокинов и способствует развитию SASP [55].

1.3. Регуляция митохондриального гомеостаза

Цитоплазматические фрагменты хроматина не являются единственными стимулами для активации сигнального каскада cGAS/STING. Данный сигнальный каскад может быть активирован митохондриальной ДНК, что стимулирует ускоренное клеточное старение [56]. Ключевым элементом, который обеспечивает данное событие, является нарушение процесса митофагии [57]. Изменение метаболических потребностей сенесцентных клеток и функциональные дефекты митохондрий обусловливают увеличение массы и количества митохондрий в сенесцентных клетках [58]. Интенсивное производство активированных форм кислорода (АФК) дефектными митохондриями увеличивает геномную нестабильность и возрастные эпигенетические изменения [59], ускоряя темпы клеточного старения. Накопление дисфункциональных митохондрий стимулирует образование цитоплазматических фрагментов хроматина, что приводит к активации N-концевой киназы c-Jun (JNK), которая в дальнейшем связывает TP53BP1 [60]. Усиленный биогенез митохондрий опосредован ATM-зависимым механизмом фосфорилирования сигнального каскада AKT/mTORC1. Данное событие стимулирует активность регулятора биогенеза митохондрий – коактиватора 1α пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора гамма (PGC-1α) [61].

Чаще всего дефекты митохондрий являются результатом их кумулятивного повреждения, которое изменяет активность дыхательных ферментов [62] и снижает потенциал митохондриальных мембран. Это обусловливает изменение соотношения АМФ/АТФ и NAD^+/NADH [63] и тем самым стимулирует активность энергетического сенсора AMPK (АМФ-активируемой протеинкиназы) [64]. Хроническая активность AMPK способствует клеточному старению [65]. С другой стороны, AMPK может снижать клеточное старение или увеличивать жизнеспособность сенесцентных клеток посредством митохондриального белка деления 1 (fission, mitochondrial 1, FIS1), стимулируя таким образом митофагию [66]. Однако зачастую митохондрии, которые имеют вышеописанные структурные и функциональные дефекты, устойчивы к митофагии [67].

Одним из ключевых структурных дефектов, связанных с нарушенной митофагией, является относительно постоянное состояние чрезмерной скученности и слияния митохондрий в сенесцентных клетках [68]. Механически данное состояние обеспечивается подавлением активности динамин-связанного белка 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) и белка FIS1, которые необходимы для нормальной митофагии [69]. В общей структуре сигнальных каскадов клеточного старения подавление митофагии обеспечивается белком p53 [70]. Вместе с тем АФК в результате подавления митофагии обеспечивает интенсивное накопление p53 и, как следствие, еще больше подавляет митофагию, усугубляя митохондриальную дисфункцию и клеточное старение [71]. Клеточное старение, обусловленное дисфункцией митохондрий (MiDAS), выделяют среди прочих как отдельный тип клеточного старения, которое характеризуется уникальной формой SASP, исключающей IL-1 опосредованное воспаление [72].

Митофагия является процессом селективной органелл-специфической аутофагии [73]. Аутофагия – процесс внутриклеточной деградации – является ключевым элементом клеточного старения [74]. Измененный метаболизм стареющих клеток, включающий SASP, посредством специализированных компартментов пространственного связывания TOR-аутофагии и MTORC1 генерирует значительное количество аминокислот и метаболитов [75]. Механизм аутофагии имеет несколько альтернативных сигнальных каскадов, которые могут иметь противоположные эффекты по отношению к клеточному старению [76]. Общая аутофагия в патологическом виде может усиливать клеточное старение посредством TOR-аутофагии [77]. Напротив, восстановление селективной аутофагии обращает вспять клеточное старение и препятствует SASP [78].

1.4. Секреторный фенотип клеток, ассоциированный со старением (SASP)

Все описанные механизмы развития клеточного старения, включая дисрегуляцию сигнальных каскадов аутофагии, способствуют развитию SASP [14]. SASP посредством паракринного механизма стимулирует развитие клеточного старения в микроокружении стареющих клеток и тем самым является одним из ключевых механизмов развития возрастных патологий [14]. Подтверждением тому служит то, что элиминация стареющих клеток у естественно стареющих мышей INK-ATTAC препятствует развитию возрастных дефектов различных органов [27]. Таким образом, развитие возрастных заболеваний на тканевом и органном уровнях может обеспечиваться накоплением стареющих клеток в состоянии SASP [79].

Клетки в состоянии SASP являются ключевыми медиаторами развития хронического воспаления в тканях аутокринным и паракринным образом [80]. Ключевым элементом рассматриваемого механизма развития SASP является транскрипционный фактор NF-κB [81]. Продукция и внутриклеточная активность IL-1α инициирует петлю усиления активности C/EBP-β и NF-κB [82]. Последующее аутокринное усиление SASP посредством IL-6 и IL-8 является ключевым элементом для формирования воспалительной среды, способной к паракринному ремоделированию [83]. Специфический профиль экспрессии SASP обеспечивает механизмы провоспалительной трансформации здоровой жировой ткани под воздействием кондиционированной среды стареющих клеток [84].

Снижение функциональных возможностей органов и значительное падение их регенеративного потенциала могут быть обусловлены истощением стволовых клеток за счет паракринного старения [85]. Это подтверждается тем, что увеличение маркера клеточного старения p16 (CDKN2A) в стволовых клетках различных органов связано со снижением их регенеративного потенциала [86].

Функциональные нарушения органов и лежащие в их основе механизмы развития клеточного старения, включая распространение сенесцентного фенотипа, являются частью единого континуума биологического старения, определяющего развитие возрастных заболеваний. Репликативное старение, будучи ключевым процессом клеточного старения, биологически детерминировано и необходимо как механизм уменьшения влияния генетических дефектов, однако эффект данного процесса не ограничивается указанным сценарием и, в зависимости от условий, может приобретать патологический характер. Дополнительное повреждение ДНК является ключевым условием и способствует аресту клеточного цикла для репарации ДНК. Невозможность репарации, которая зачастую может быть обусловлена особенностями самого процесса репарации (дисбаланс негомологичной и гомологичной репарации), инициирует апоптоз клеток. Многочисленные эндогенные системы обуславливают возможность клеток избегать апоптоз, оставаясь транскрипционно активными (SASP). Накопление таких клеток, а также их способность к паракринной сигнализации, которая является ключевым аспектом тканевого гомеостаза, обеспечивают распространение SASP и развитие возрастных патологий.

Несмотря на разнообразие систем внутриклеточных медиаторов, обеспечивающих различные, порой диаметрально противоположные, исходы клеточного старения, нельзя не отметить то, что каждый из основных рассматриваемых механизмов клеточного старения в той или иной форме регулируется членами семейства NAD-зависимых деацетилаз сиртуинов. Анализ ключевых механизмов развития клеточного старения, определяющих спектр состояний от долголетия и до развития возрастных заболеваний, подтверждает необходимость нового теоретического взгляда на роль сиртуинов.

2. Сиртуины и их роль в процессах клеточного старения

С конца предыдущего столетия сиртуины привлекают особое внимание исследователей возрастных патологий и долголетия [52, 87]. Данная группа NAD^+-зависимых деацетилаз исследуется преимущественно в качестве потенциальных терапевтических мишеней для лечения широкого спектра хронических заболеваний [52, 88]. Такой повышенный интерес клинических исследователей в отношении сиртуинов является более чем оправданным. Сиртуины, будучи связанными с детерминированной основой биологического старения (репликативное старение), напрямую

регулируют процесс клеточного старения [18, 89]. Посттрансляционная модификация, катализируемая сиртуинами, обеспечивает действительно уникальные регуляторные возможности данной группы белков (см. рис. 2). Независимо от особенностей каталитической активности все сиртуины млекопитающих от SIRT1 до SIRT7 имеют NAD^+-связывающий домен [90]. Внутри группы деление сиртуинов осуществляется в соответствии с предпочтительной субклеточной локализацией [91]. SIRT2 локализуется преимущественно в цитоплазме, SIRT3, SIRT4 и SIRT 5 – в митохондриях, а SIRT1, SIRT2 (во время митоза), SIRT6 и SIRT7 – в ядре [91].

2.1. Ядерные сиртуины (SIRT1, SIRT6, SIRT7)

SIRT1 является одним из наиболее изученных ядерных сиртуинов. Ген *SIRT1* локализован на хромосоме 10 в положении q21.3 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23411) и играет ключевую роль в процессах клеточного старения [52, 92]. SIRT1 напрямую деацетилируетр 53 и таким образом ингибирует клеточное старение, опосредованное повреждением ДНК [38, 93]. SIRT1 способен регулировать активность p21 (CDKN1A) посредством деацетилирования транскрипционного фактора FOXO4 (forkhead box O4), активируя его транскрипционную активность [94]. SIRT1

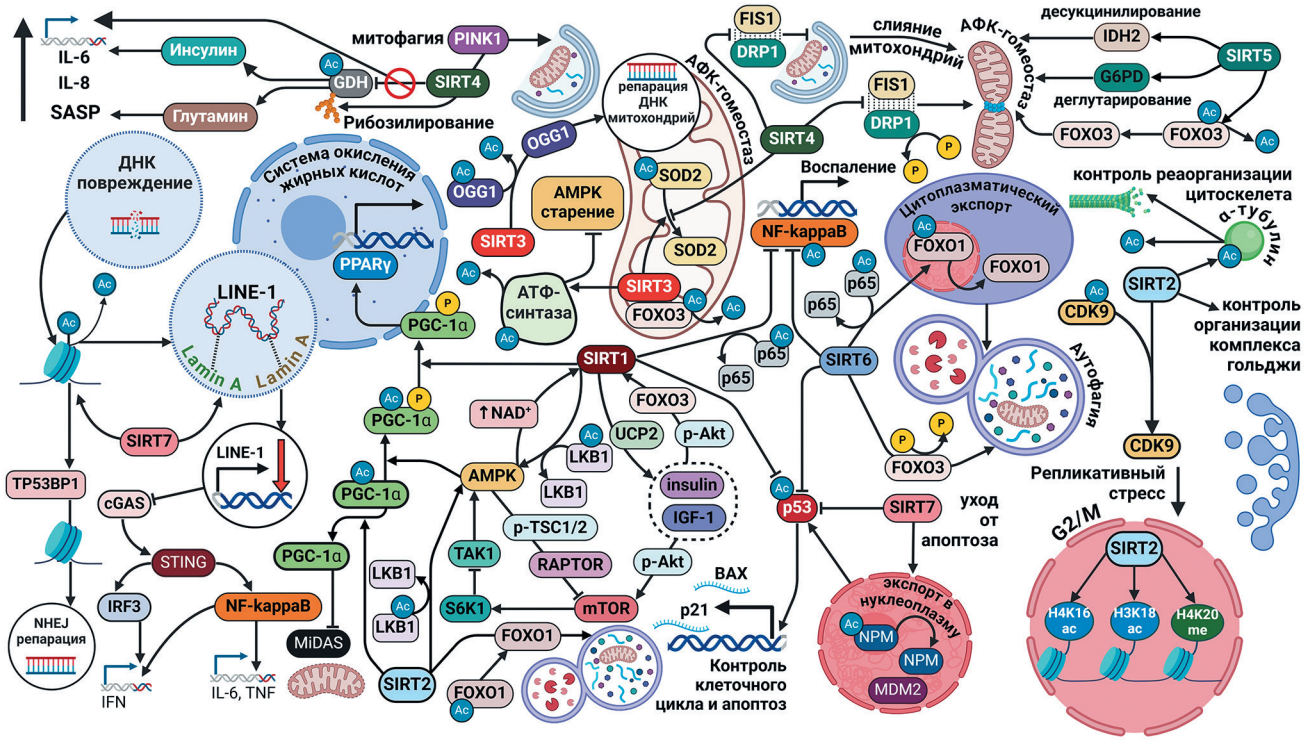

Рис. 2. Основные механизмы сиртуин-зависимой модуляции процессов клеточного старения.
IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста; LKB1 – регуляторная киназа AMPK; PPARγ – гамма-рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами; GDH – глутаматдегидрогеназа; FOXO3 – белок ForkheadboxO3; p65 – субъединица фактора транскрипции NF-ϰB; p-Akt – серин/треонинпротеинкиназа; UCP2 – разобщающий белок 2; BAX – регулятор апоптоза; S6K1 – рибосомальный белок S6-киназа бета-1; TAK1 – TGF-бета-активированная киназа 1; IDH2 – изоцитратдегидрогеназа 2; CDK9 – циклин-зависимая киназа 9; NPM – нуклеофосмин; NAD^+ – никотинамидадениндинуклеотид; RAPTOR – регуляторно-ассоциированный белок mTOR; p-TSC1/2 – белки туберозного склероза 1/2; PGC-1α – коактиватор 1-альфа пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора гамма; Ac – ацетилированные субстраты для деацетилазной активности сиртуинов.

Сиртуины (SIRT1–SIRT7) являются ключевыми регуляторами клеточного старения, метаболического гомеостаза, репарации ДНК и стресс-ответов. SIRT1 активирует PGC-1α, усиливая митохондриальный биогенез и окисление жирных кислот, а также подавляет воспаление через модуляцию NF-ϰB. SIRT3 и SIRT5 контролируют митохондриальный антиоксидантный ответ через активацию SOD2 и IDH2. SIRT6 регулирует воспаление, репарацию ДНК и процессы аутофагии через модуляцию NF-ϰB и CDK9. SIRT2 контролирует клеточный цикл, реорганизацию цитоскелета и репликативный стресс. SIRT4 подавляет GDH и участвует в митохондриальной репарации, тогда как SIRT7 поддерживает гомеостаз ядерного ДНК и регулирует апоптоз через факторы p53 и NPM. Все сиртуины взаимодействуют с ключевыми сигнальными путями, включая AMPK, mTOR, FOXO, инсулиновый сигналинг и факторы репарации ДНК, обеспечивая координированный ответ на клеточный стресс и продление клеточной жизнеспособности.

непосредственно деацетилирует RB1 в комплексе RB1/E2F1, стимулируя клеточный цикл и пролиферацию [95], и напрямую деацетилирует RelA/p65-субъединицу комплекса NF-κB, подавляя экспрессию провоспалительных цитокинов [96] (табл. 1).

SIRT1-опосредованный контроль клеточного старения может быть реализован посредством регуляции сигнального каскада SIRT1/KEAP1/NRF2/HO-1 [97]. Альтернативный сигнальный каскад SIRT1/AKT/NRF2 обеспечивает ингибирование клеточного старения, обусловленного окислительным стрессом [98]. Стимулирование митофагии, связанное с эстроген-опосредованной активацией сигнального каскада SIRT1/LKB1/AMPK, снижает митохондриальную дисфункцию [99]. SIRT1 деацетилирует и активирует транскрипционные факторы семейства FOXO, обеспечивая дополнительные механизмы контроля клеточного старения [52, 92]. В частности, деацетилирование FOXO1 стимулирует транскрипционную активность FOXO1 и обеспечивает индукцию аутофагии [100]. Аналогично, SIRT1 стимулирует связывание FOXO3 с промотором гена *MAP1LC3B (LC3B)*, кодирующего белок аутофагии, и регулирует клеточное старение [101]. С другой стороны, стимулирование MAP1LC3B может способствовать клеточному старению, обусловленному цитоплазматическими фрагментами хроматина, так как MAP1LC3B связывается с ламином B1 и содействует деградации ядра [102].

В отличие от SIRT1 и SIRT7, SIRT6 распознает и непосредственно связывается с двухцепочечными разрывами ДНК [103]. SIRT6 кодируется геном, расположенным на хромосоме 19 в положении p13.3 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/51548), и преимущественно функционирует как

Таблица 1. Сиртуины и их функциональная роль

Название	Локализация в клетке	Функция
SIRT1	Ядро	Деацетилирование гистонов H1, H3 и H4; деацетилирование негистоновых белков: p53, Ku70, FOXO1, FOXO3, FOXO4, FOXO6, PGC-1α, PPARγ и NF-κB
SIRT2	Цитоплазма, ядро	Деацетилирование α-тубулина, FOXO1, кератина 8, HIF-1α, NRF2, p65, LKB1, CDK9, G6PD и CDH1; деацетилирование гистонов H3 и H4
SIRT3	Митохондрии	Деацетилирование PDC, AceCS2, LCAD, MCAD, VLCAD; кротонилирование гистона H4
SIRT4	Митохондрии	АДФ-рибозилирование GDH (инактивация); деацетилирование GDH (активация) и MCD
SIRT5	Митохондрии	Демалонилирование GAPDH; десукцинилирование PKM2, VLCAD и HMGCS2
SIRT6	Ядро	АДФ-рибозилирование SIRT6 и PARP1; деацилазная активность в отношении TNF-α, R-Ras2, гистонов H2 и H3; деацетилазная активность гистона H3, KAP1, PGC-1α, TRF2, GCN5, SNF2H и PKM2
SIRT7	Ядро	Деацетилирование гистонов H2A/H2B и H3; десукцинилирование H3; деацилазная активность в отношении H3; деглутарилирование H4; декротонилирование PHF5A; АДФ-рибозилирование p53, ELK4 и PARP1; деацетилирование рибосомной РНК

Примечание. p53 – белок-супрессор опухолевого роста; Ku70 – субъединица Ku аутоантигена P70; FOXO1 (3, 4, 6) – белок Forkhead Box Protein O1, O3, O4, O6; PGC-1α – коактиватор 1-альфа пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора гамма; PPARγ – гамма-рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами; NF-κB – ядерный фактор каппа B; HIF-1α – фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа; NRF2 – ядерный фактор эритроидного происхождения 2; p65 – субъединица фактора транскрипции NF-κB; LKB1 – киназа печени B1; CDK9 – циклин-зависимая киназа 9; G6PD – рибосомальный белок S6-киназа бета-1; CDH1 – эпителиальный кадгерин; PDC – пируватдегидрогеназный комплекс; AceCS2 – ацетил-КоА-синтетаза 2; LCAD – длинноцепочечная ацил-КоА-дегидрогеназа; MCAD – среднецепочечная ацил-КоА-дегидрогеназа; VLCAD – очень длинноцепочечная ацил-КоА-дегидрогеназа; GDH – глутаматдегидрогеназа; MCD – малонил-КоА-декарбоксилаза; GAPDH – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа; PKM2 – изофермент пируваткиназы M2; HMGCS2 – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА синтаза 2; PARP1 – поли [АДФ-рибоза] полимераза 1; TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа; R-Ras2 – связанный с Ras белок; KAP1 – KRAB-ассоциированный белок 1; TRF2 – фактор связывания теломерных повторов 2; GCN5 – гистоновая ацетилтрансфераза; SNF2H – гомолог белка, не ферментирующего сукрозу 2; PHF5A – белок 5A с PHD пальцевидным доменом; ELK4 – ETS-домен-содержащий белок Elk-4.

деацетилаза, моно-АДФ-рибозилтрансфераза и обладает активностью фермента, удаляющего длинноцепочечные жирные кислоты (далее LCFAD-активность) [104, 105]. SIRT6 является хроматин-ассоциированным белком, обеспечивающим стабильность генома и организацию митоза [50, 52]. Дефицит SIRT6 существенно увеличивает геномную нестабильность и обеспечивает повышенную вероятность развития тяжелых метаболических нарушений и воспалительных заболеваний [103].

Ключевыми субстратами SIRT6 являются транскрипционные факторы FOXO1 и FOXO3, гистон H3, NF-κB, NRF2 (NFE2 like bZIP transcription factor 2) и p53 [103]. SIRT6-опосредованная модуляция активности NF-κB обеспечивает транскрипционную регуляцию генов, связанных с клеточным старением [52, 106]. SIRT6 способствует цитоплазматическому экспорту FOXO1 путем деацетилирования [107]. В условиях возрастной ишемии миокарда SIRT6-опосредованное деацетилирование стимулирует транскрипционную активность FOXO1, тем самым усиливает аутофагию и противодействует клеточному старению [108]. Более того, в условиях ишемии SIRT6 усиливает аутофагию путем прямого дефосфорилирования FOXO3 [109]. В кардиомиоцитах и клетках легких SIRT6 ингибирует транскрипционную активность p53 и противодействует клеточному старению [110], активирует теломеразную транскриптазу (TERT) [111].

SIRT7 кодируется геном, расположенным на хромосоме 17q25.3 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/51547). SIRT7 локализуется преимущественно в ядрышке [112] и связан с активными генами рибосомальной ДНК (рДНК), регулируя их экспрессию путем взаимодействия с гистонами и РНК-полимеразой I [113]. Стабильность рибосомальной ДНК является определяющим фактором клеточного старения у млекопитающих [113, 114]. Формирование гетерохроматиновой структуры областей рДНК является основным SIRT7-зависимым механизмом сохранения стабильности генома [115]. Это, совместно со способностью SIRT7 регулировать активность транскрипционных факторов и РНК-полимераз, определяет механизм активации транскрипции рДНК [116].

Субклеточная локализация SIRT7 может меняться на фоне различных клеточных состояний. В частности, состояние клеточного старения делает возможным его цитоплазматическую локализацию [117]. Транслокация SIRT7 может происходить за счет AMPK-зависимого фосфорилирования, которое обеспечивает REGγ-зависимое субклеточное перемещение и деградацию SIRT7 [118].

Вместе с тем SIRT7 обладает способностью регулировать фолдинг митохондриальных белков и контролировать митохондриальный метаболизм [119]. В условиях энергетического стресса SIRT7 регулирует транскрипцию генов митохондриальных рибосомальных белков, снижая фолдинг-опосредованный митохондриальный стресс [120].

SIRT7 препятствует развитию стресса эндоплазматического ретикулума, подавляя транскрипционную активностьMYC[121]. Стресс-зависимое SIRT7-опосредованное деацетилирование нуклеофосмина (NPM)стимулирует его перемещение из ядрышка в нуклеоплазму и обеспечивает связывание NPM и E3-убиквитинлигазы MDM2, стабилизируя p53 [122]. SIRT7 активирует p53 путем прямого деацетилирования p300/CBP-ассоциированного фактора (PCAF), усиливая PCAF-зависимую деградацию MDM2 [123]. С другой стороны, прямое SIRT7-опосредованное деацетилирование p53 также является одним из потенциальных механизмов ухода от апоптотической элиминации сенесцентных клеток [124].

Посредством деацетилирования гистона H3K18Ac SIRT7 стимулирует рекрутирование TP53BP1 в области поврежденной ДНК, активируя негомологичную репарацию ДНК (NHEJ), и тем самым препятствует клеточному старению [125]. Деацетилирование гистона H3K18Ac стимулирует связывание ретротранспозонов LINE-1 с ламином A/C на периферии ядра и таким образом препятствует клеточному старению, подавляя экспрессию LINE-1 [52, 126]. Дефицит SIRT7 стимулирует повышенную экспрессию LINE-1 и активирует провоспалительный сигнальный каскад cGAS-STING, усиливая признаки клеточного старения [127]. Эти данные не только подтверждают крайне выраженную ситуативность стресс-индуцированных реакций SIRT7, но и расширяют ее до общих механизмов развития возрастных заболеваний.

2.2. Цитоплазматический сиртуин (SIRT2)

Вышеописанные ядерные сиртуины могут изменять свою локализацию в зависимости от физиологического контекста. Чаще всего они перемещаются в цитоплазму. Однако среди всех сиртуинов только SIRT2 обладает преобладающей цитоплазматической локализацией и выполняет специфическую роль тубулиндеацетилазы [128]. SIRT2 кодируется геном, расположенным на хромосоме 19q13.2 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/22933). Несмотря на преимущественно цитоплазматическую локализацию, SIRT2 демонстрирует ситуативную ядерную транслокацию в процессе перехода G2/M-фазы клеточного цикла [129]. Основной ядерной мишенью SIRT2 являются гистоновые метки H4K16ac, H3K18ac и H4K20me [130]. SIRT2 регулирует широкий спектр посттрансляционных модификаций, включающих кротонилирование, бензоилирование и миристоилирование [131].

В течение клеточного цикла SIRT2 связывается с такими структурами, как центросомы и митотическое веретено [128].

Дефицит SIRT2 стимулирует геномную нестабильность [132], его ингибирование влечет остановку клеточного цикла, вызванную подавлением экспрессии CDK6 и CDK4 [133]. SIRT2 крайне важен для прохождения контрольных точек клеточного цикла, так как он обладает возможностью деацетилировать CDK9 и тем самым регулировать реакцию репликационного стресса [134]. Таким образом, основными физиологическими функциями SIRT2 являются контроль динамики микротрубочек и хроматиновых меток, обеспечение прогресса клеточного цикла и регуляция экспрессии генов, а также повторная сборка ядерной оболочки [135].

Цитоплазматические функции SIRT2, которые, помимо контроля динамики микротрубочек, включают регуляцию формирования структуры Гольджи по окончании митоза, также указывают на его первостепенное значение в этом процессе [136]. Принимая во внимание его функциональные особенности, более корректным будет определить его как «митотический сиртуин». Клеточное старение реорганизует цитоскелет и увеличивает ацетилирование α-тубулина [137], тогда как SIRT2 является ключевой деацетилазой α-тубулина [128] и таким образом обладает способностью препятствовать клеточному старению. Это подтверждается тем, что дефицит SIRT2 стимулирует экспрессию p21 (CDKN1A) и p53 – ключевых факторов ареста клеточного цикла – и одновременно с этим усиливает SASP [138].

Помимо вышеуказанных регуляторных функций, SIRT2 контролирует метаболические сигнальные каскады клеток, способствует активации AMPK путем деацетилирования киназы LKB1 [131], что может значительно уменьшить митохондриальную дисфункцию, и снизить таким образом окислительный стресс и клеточное старение [99]. Одним из ключевых регуляторов митохондриальной активности является коактиватор 1α пролифератор-активируемого рецептора γ (PGC1α), ацетилирование которого оказывает ключевое влияние на стресс-индуцированное старение [139]. SIRT2-опосредованное деацетилирование PGC1α препятствует данному сценарию развития клеточного старения [140]. Посредством деацетилирования FOXO1, SIRT2 стимулирует репрессивное взаимодействие FOXO1 с PPARγ и ингибирует аутофагию [141]. Взаимодействие SIRT2 и белков семейства FOX играет особое значение для клеточного старения [142]. Увеличение транскрипционной активности FOXO3 посредством его SIRT2-опосредованного деацетилирования снижает окислительный стресс [143].

2.3. Митохондриальные сиртуины (SIRT3, SIRT4, SIRT5)

SIRT3 является ключевым представителем группы митохондриальных сиртуинов и кодируется геном, расположенным на хромосоме 11p15.5 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23410). *SIRT3* интенсивно экспрессируется в тканях с высоким содержанием митохондрий, способен регулировать активность электронно-транспортной цепи, поддерживать базальный уровень АТФ и обеспечивать антиоксидантную активность [144]. Основной функцией SIRT3 является поддержание структурной целостности митохондрий, контроль их функций и регуляция общего митохондриального гомеостаза клеток [38, 52, 145]. Деацетилазная активность SIRT3 обеспечивает поддержание синтеза АТФ при дисфункции митохондрий, регулируя динамическую активацию субъединиц ATP5O и ATP5A1 митохондриальной АТФ-синтазы [146]. Это способствует восстановлению баланса АМФ/АТФ и противостоит AMPK-зависимому клеточному старению [65].

Будучи ключевым митохондриальным регулятором, SIRT3 также тесно связан с механизмами клеточного старения и несомненно играет важную роль в молекулярном патогенезе многофакторных возраст-ассоциированных заболеваний [147]. Высокий уровень SIRT3 способствует нормализации митохондриального гомеостаза, предотвращает окислительный стресс и апоптоз [148].

SIRT3 деацетилирует ядерный белок репарации Ku70 (DNA-dependent ATP-dependent helicase) и предотвращает апоптоз, опосредованный митохондриальной транслокацией регулятора апоптоза BAX (BCL2 associated X, apoptosis regulator), в ответ на окислительное повреждение [149]. С другой стороны, SIRT3 способен препятствовать уклонению сенесцентных клеток от апоптоза посредством активации киназы гликогенсинтазы-3β (GSK-3β), содействуя апоптозу [150]. Это указывает на характерную для сиртуинов ситуативную активность в рамках формирования состояния клеточного старения. В ответ на окислительный стресс SIRT3 деацетилирует 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазу 1 (OGG1) и таким образом способствует репарации митохондриальной ДНК [151]. SIRT3 снижает продукцию АФК путем деацетилирования FOXO3A, который активирует экспрессию каталазы и основного митохондриального антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы 2 (SOD2) [152]. Снижая ацетилирование LKB1, SIRT3 стимулирует сигнальный каскад аутофагии AMPK/mTOR, удаляя поврежденные митохондрии [153]. SIRT3 поддерживает митохондриальный гомеостаз, обеспечивая p53/PARKIN-опосредованный механизм митофагии в ответ на окислительное повреждение митохондрий [154].

SIRT4 обладает деацетилазной активностью, однако он в первую очередь известен как NAD-зависимая АДФ-рибозилтрансфераза [155]. Данный митохондриальный сиртуин кодируется геном *SIRT4*, расположенным на хромосоме 12q24.23-q24.31 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23409). SIRT4 ингибирует β-окисление жирных кислот и ограничивает метаболизм глутамина [156]. Активность митохондриального SIRT4 имеет ключевое значение для регуляции клеточного метаболизма. Непосредственно SIRT4-опосредованное АДФ-рибозилирование ингибирует активность глутаматдегидрогеназы (GDH) и таким образом контролирует метаболизм глутамина, а также обладает возможностью подавлять синтез инсулина [157]. Регулируя метаболизм инсулина, SIRT4 является важным элементом метаболического контроля и восстановления аберрантного метаболизма сенесцентных клеток [158]. В случае возрастных нарушений метаболического каскада SIRT4/GDH наблюдается интенсификация транскрипционной активности IL-6 и IL-8, стимулирующих дальнейшее развитие SASP [159].

SIRT4 подавляет SIRT3-опосредованное деацетилирование SOD2, усиливая накопление митохондриальных АФК [160]. Парадоксально, но SIRT4 также обладает способностью снижать накопление АФК и предотвращать развитие митохондриальной дисфункции, стимулируя PINK1-зависимую митофагию [161]. Более того, SIRT4 взаимодействует с ГТФазой OPA1 (OPA1 mitochondrial dynamin like GTPase), тем самым подавляет митофагию и нарушает баланс цикла слияния и деления митохондрий [162]. Слияние и чрезмерная скученность митохондрий являются особенностью сенесцентных клеток [68]. Соответственно SIRT4 может стимулировать слияние митохондрий через угнетение связывания белков FIS1 и DRP1 [163].

SIRT5 – белок митохондриального матрикса [164], кодируется геном *SIRT5*, локализованным на хромосоме 6p23 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23408). SIRT5 обладает менее выраженной деацетилазной активностью, катализирует демалонилирование, десукцинилирование и деглутарилирование митохондриальных ферментов молекулярных каскадов гликолиза, окисления жирных кислот и цикла мочевины [165]. SIRT5 десукцинилирует изоцитратдегидрогеназу 2 (IDH2) и деглутарирует глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (G6PD), замедляя окислительное повреждение митохондрий [166].

Все вышеуказанное является механической основой SIRT5-опосредованной регуляции развития возрастных заболеваний, включая сердечно-сосудистые [90] и нейродегенеративные [38, 52, 165]. Как правило, сиртуины обладают способностью регулировать статус ацетилирования одного или нескольких представителей семейства факторов транскрипции FOX, и SIRT5 не является исключением из данного правила и катализирует деацетилирование FOXO3, снижает негативные эффекты окислительного стресса [167]. SIRT5 усиливает экспрессию генов ферментов антиоксидантной защиты, усиливая активность NRF2 [165].

3. Ассоциация полиморфных вариантов генов сиртуинов с возраст ассоциированными заболеваниями и продолжительностью жизни

В настоящее время проведен ряд исследований связи полиморфных вариантов генов сиртуинов с продолжительностью жизни человека и возраст-ассоциированными заболеваниями (см. табл. 2).

Установлено, что полиморфные локусы генов *SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT5, SIRT6* ассоциируют с продолжительностью жизни и долголетием в различных популяциях и этнических выборках [168–176]. Описан вклад полиморфных вариантов генов сиртуинов в развитие различных многофакторных заболеваний: сердечно-сосудистых [177, 178], болезни Альцгеймера [179, 180], ожирения, избыточного веса и сахарного диабета 2-го типа [181–185], хронической обструктивной болезни легких [186–188]. Подробный анализ исследований по ассоциации полиморфных локусов генов сиртуинов с возраст-ассоциированными заболеваниями и долголетием резюмирован в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение молекулярных механизмов, связанных с клеточным старением, становится ключевым направлением научных исследований, позволяющим выделить общие биологические процессы, составляющие молекулярный патогенез широкого спектра многофакторных возраст-ассоциированных заболеваний. Сиртуины контролируют множество сигнальных путей и процессов, включая репарацию ДНК, метаболизм свободных радикалов, поддержание функции митохондрий, процессы митофагии и аутофагии. Одной из важных особенностей функционирования сиртуинов является выраженная ситуативность стресс-индуцированных реакций, которая позволяет им динамически адаптироваться к клеточным стрессам и управлять механизмами защиты. Сиртуины активируются в ответ на стрессовые воздействия, предотвращая накопление сенесцентных клеток.

Анализ фундаментальных и клинических исследований подтверждает ключевую роль сиртуинов в процессах клеточного старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний, формируя новый теоретический взгляд на сиртуины как компоненты единого континуума биологического старения. Сиртуины оказывают влияние не только на клеточные процессы, но и на всю регуляторную сеть, связанную с развитием

Таблица 2. Ассоциация полиморфных вариантов генов сиртуинов с возраст-ассоциированными заболеваниями, продолжительностью жизни и долголетием

Ген	Полиморфный локус	Патологический или физиологический признак	Ссылка
SIRT1	rs2273773 C>T	Повышенное диастолическое и систолическое давление	[189]
	rs932658 C>A	Возрастное дегенеративное заболевание клапанов сердца	[190]
	rs1467568 A>G	Атеросклероз сонной артерии	[191]
		Снижение риска ишемической болезни легких	[192]
	rs2236319 A>G	Болезнь Альцгеймера	[193]
	rs2394443 C>G	Возрастное дегенеративное заболевание клапанов сердца	[190]
	rs3740051 A>G	Болезнь Паркинсона	[194]
		Возрастное дегенеративное заболевание клапанов сердца	[190]
	rs3740053 A>G	Возрастное дегенеративное заболевание клапанов сердца	[190]
		Ишемическая болезнь сердца	[177]
		Снижение продолжительности жизни	[168]
		Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний	[195]
	rs3818291 G>A	Ишемическая болезнь сердца	[196]
	rs3818292 A>G	Болезнь Паркинсона	[194]
		Инфаркт миокарда	[197]
	rs4746720 T>C	Ишемическая болезнь сердца	[177]
		Инфаркт миокарда	[197]
	rs7069102 C>G	Снижение продолжительности жизни	[168]
		Риск преждевременного инфаркта миокарда	[198]
		Инфаркт миокарда	[197]
		Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний	[192]
		Ишемическая болезнь сердца	[199]
		Увеличение продолжительности жизни	[200]
	rs12242965 C>T	Риск развития ишемической болезни сердца у пациентов с диабетом 2-го типа	[196]
	rs12413112 G>A	Ишемическая болезнь сердца	[192]
	rs12778366 T>C	Болезнь Паркинсона	[201]
		Продолжительность жизни и смертность	[202]
	rs16924934 A>G	Риск развития ишемической болезни сердца у пациентов с диабетом 2-го типа	[196]
SIRT2	rs2015 T>G	Болезнь Альцгеймера	[203]
		Болезнь Паркинсона	[201]
	rs2241703 G>A	Болезнь Альцгеймера	[203]
		Болезнь Паркинсона	[204]
	rs10410544 T>A	Изменение форсированной жизненной емкости легких	[188]
		Риск развития деменции	[205]
		Болезнь Альцгеймера	[206]
	rs45592833 G>T	Продолжительность жизни человека	[207]

Таблица 2. Окончание

Ген	Полиморфный локус	Патологический или физиологический признак	Ссылка
SITR3	rs511744 T>A	Продолжительность жизни человека	[175]
	rs536715 C>T	Болезнь Альцгеймера	[208]
		Артериальная гипертензия	[209]
	rs4758633 A>C	Продолжительность жизни	[210]
	rs4980329 C>A	Площадь атеросклеротических бляшек	[211]
		Продолжительность жизни	[212]
	rs11246020 C>A	Метаболический синдром	[213]
	rs11555236 C>A	Продолжительность жизни	[214]
	rs12363280 C>A	Площадь атеросклеротических бляшек	[210]
	rs28365927 G>A	Ишемическая болезнь сердца	[177]
SIRT4	rs2261612 A>G	Дилатационная кардиомиопатия	[213]
SIRT5	rs3757261 C>T	Продолжительность жизни	[214]
	rs4712047 A>G	Продолжительность жизни	[175]
	rs9370232 G>A	Артериальная гипертензия	[209]
SIRT6	rs350845 A>C	Болезнь Паркинсона	[194]
	rs107251 T>C	Ишемическая болезнь сердца	[177]
		Болезнь Паркинсона	[194]
		Площадь атеросклеротических бляшек	[210]
		Снижение продолжительности жизни	[175]
	rs350843 A>C	Болезнь Паркинсона	[194]
	rs350844 A>C	Ишемическая болезнь сердца	[177]
		Болезнь Паркинсона	[194]
	rs350846 C>A	Ишемическая болезнь сердца	[177]
		Болезнь Паркинсона	[194]
	rs352493 C>G	Тяжесть ишемической болезни сердца	[215]
	rs3760905 G>A	Формирование атеросклеротических бляшек	[209]
	rs3760908 A>C	Тяжесть ишемической болезни сердца	[215]

Примечание. Для гена *SIRT7* не выявлено значимых ассоциаций.

возраст-ассоциированных заболеваний, тем самым обеспечивая связь между механизмами старения и патофизиологией различных заболеваний. Актуализация роли сиртуинов в этом контексте открывает перспективы для создания новых терапевтических стратегий, направленных на улучшение здоровья в пожилом возрасте и увеличение продолжительности жизни.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-25-00019, https://rscf.ru/project/23-25-00019.

Рисунки и схемы выполнены с использованием онлайн-инструмента «Scientific Imageand Illustration Software BioRender», https://biorender.com. Для цитирования: рисунок 1 создан с помощью BioRender, В.А. Маркеловым (2025), https://BioRender.com/r71x323; рисунок 2 создан с помощью BioRender В.А. Маркеловым (2025), https://BioRender.com/i04y198.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Department of economic and social affairs, Wilmoth J.R., United nations department of economic and social affairs et al.* World social report 2023: leaving no one behind in an ageing world. UN, 2023. 149 p.
2. *Franceschi C., Garagnani P., Morsiani C. et al.* The continuum of aging and age-related diseases: Common mechanisms but different rates // Front. in Medicine. 2018. V. 5. https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00061
3. *Li Y., Tian X., Luo J. et al.* Molecular mechanisms of aging and anti-aging strategies // Cell Communication and Signaling. 2024. V. 22. № 1. P. 285. https://doi.org/10.1186/s12964-024-01663-1
4. *Evangelou K., Vasileiou P.V.S., Papaspyropoulos A. et al.* Cellular senescence and cardiovascular diseases: moving to the "heart" of the problem // Physiol. Rev. 2023. V. 103. № 1. P. 609–647. https://doi.org/10.1152/physrev.00007.2022
5. *Klapp V., Álvarez-Abril B., Leuzzi G. et al.* The DNA damage response and inflammation in cancer // Cancer Discovery. 2023. V. 13. № 7. P. 1521–1545. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-1220
6. *Wu X., Zhou X., Wang S. et al.* DNA damage response (DDR): A link between cellular senescence and human cytomegalovirus // Virology J. 2023. V. 20. № 1. P. 250. https://doi.org/10.1186/s12985-023-02203-y
7. *Xu D., Liu L., Zhao Y. et al.* Melatonin protects mouse testes from palmitic acid – induced lipotoxicity by attenuating oxidative stress and DNA damage in a SIRT1-dependent manner // J. Pineal Res. 2020. V. 69. № 4. https://doi.org/10.1111/jpi.12690
8. *Imai S., Guarente L.* NAD^+ and sirtuins in aging and disease // Trends in Cell Biology. 2014. V. 24. № 8. P. 464–471. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.04.002
9. *Covarrubias A.J., Perrone R., Grozio A., Verdin E.* NAD^+ metabolism and its roles in cellular processes during ageing // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2021. V. 22. № 2. P. 119–141. https://doi.org/10.1038/s41580-020-00313-x
10. *Carrico C., Meyer J.G., He W. et al.* The mitochondrial acylome emerges: Proteomics, regulation by sirtuins, and metabolic and disease implications // Cell Metabolism. 2018. V. 27. № 3. P. 497–512. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.01.016
11. *Wang J., Song X., Tan G. et al.* NAD^+ improved experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating SIRT1 to inhibit PI3K/Akt/mTOR signaling pathway // Aging (Albany NY). 2021. V. 13. № 24. P. 25931. https://doi.org/10.18632/aging.203781
12. *Kida Y., Goligorsky M.S.* Sirtuins, cell senescence, and vascular aging // Canadian J. Cardiol. 2016. V. 32. № 5. P. 634–641. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.11.022
13. *Gámez-García A., Vazquez B.N.* Nuclear sirtuins and the aging of the immune system // Genes. 2021. V. 12. № 12. https://doi.org/10.3390/genes12121856
14. *Roger L., Tomas F., Gire V.* Mechanisms and regulation of cellular senescence // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 23. https://doi.org/10.3390/ijms222313173
15. *Krizhanovsky V., Yon M., Dickins R.A. et al.* Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis // Cell. 2008. V. 134. № 4. P. 657–667. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.049
16. *Zhang L., Pitcher L.E., Yousefzadeh M.J. et al.* Cellular senescence: A key therapeutic target in aging and diseases // J. Clin. Invest. 2022. V. 132. № 15. https://doi.org/10.1172/JCI158450
17. *Pizzul P., Rinaldi C., Bonetti D.* The multistep path to replicative senescence onset: zooming on triggering and inhibitory events at telomeric DNA // Front. in Cell and Development. Biol. 2023. V. 11. https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1250264
18. *Савицкий Д.В., Линькова Н.С., Кожевникова Е.О. и др.* Сиртуины и хемокины – маркеры репликативного и индуцированного старения эндотелиоцитов человека // Acta Biomedica Scientifica. 2022. Т. 7. № 5–2. С. 12–20. https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.5-2.2
19. *Galli M., Frigerio C., Longhese M.P. et al.* The regulation of the DNA damage response at telomeres: Focus on kinases // Biochem. Soc. Transactions. 2021. V. 49. № 2. P. 933–943. https://doi.org/10.1042/BST20200856
20. *Yamashita S., Ogawa K., Ikei T. et al.* SIRT1 prevents replicative senescence of normal human umbilical cord fibroblast through potentiating the transcription of human telomerase reverse transcriptase gene // Bioch. Biophys. Res. Communications. 2012. V. 417. № 1. P. 630–634. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.12.021
21. *Gorgoulis V., Adams P.D., Alimonti A. et al.* Cellular senescence: defining a path forward // Cell. 2019. V. 179. № 4. P. 813–827. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005
22. *Mao Z., Ke Z., Gorbunova V. et al.* Replicatively senescent cells are arrested in G1 and G2 phases // Aging (Albany NY). 2012. V. 4. № 6. P. 431. https://doi.org/10.18632/aging.100467
23. *Morisaki H., Ando A., Nagata Y. et al.* Complex mechanisms underlying impaired activation of Cdk4 and Cdk2 in replicative senescence: Roles of p16, p21, and cyclin D1 // Experim. Cell Res. 1999. V. 253. № 2. P. 503–510. https://doi.org/10.1006/excr.1999.4698

24. *Berthet C., Klarmann K.D., Hilton M.B. et al.* Combined loss of Cdk2 and Cdk4 results in embryonic lethality and Rb hypophosphorylation // Developmental Cell. 2006. V. 10. № 5. P. 563–573. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2006.03.004
25. *Wang F., Li Z., Zhou J. et al.* SIRT1 regulates the phosphorylation and degradation of P27 by deacetylating CDK2 to promote T-cell acute lymphoblastic leukemia progression // J. Experim. & Clin. Cancer Res. 2021. V. 40. P. 1–16. https://doi.org/10.1186/s13046-021-02071-w
26. *Krenning L., Feringa F.M., Shaltiel I.A. et al.* Transient activation of p53 in G2 phase is sufficient to induce senescence // Mol. Cell. 2014. V. 55. № 1. P. 59–72. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.05.007
27. *Baker D.J., Childs B.G., Durik M. et al.* Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan // Nature. 2016. V. 530. № 7589. P. 184–189. https://doi.org/10.1038/nature16932
28. *Chua K.F., Mostoslavsky R., Lombard D.B. et al.* Mammalian SIRT1 limits replicative life span in response to chronic genotoxic stress // Cell Metabolism. 2005. V. 2. № 1. P. 67–76. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.06.007
29. *Yin J., Lu X.T., Hou M.L. et al.* Sirtuin1-p53: A potential axis for cancer therapy // Biochem. Pharmacology. 2023. V. 212. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115543
30. *Bloom S.I., Tucker J.R., Lim J. et al.* Aging results in DNA damage and telomere dysfunction that is greater in endothelial versus vascular smooth muscle cells and is exacerbated in atheroprone regions // Geroscience. 2022. V. 44. № 6. P. 2741–2755. https://doi.org/10.1007/s11357-022-00681-6
31. *Sanokawa-Akakura R., Akakura S., Ostrakhovitch E.A. et al.* Replicative senescence is distinguishable from DNA damage-induced senescence by increased methylation of promoter of rDNA and reduced expression of rRNA // Mechanisms Ageing and Development. 2019. V. 183. https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.111149
32. *Swift M.L., Sell C., Azizkhan-Clifford J.* DNA damage-induced degradation of Sp1 promotes cellular senescence // Geroscience. 2022. V. 44. № 2. P. 683–698. https://doi.org/10.1007/s11357-021-00456-5
33. *Menolfi D., Zha S.* ATM, DNA-PKcs and ATR: Shaping development through the regulation of the DNA damage responses // Genome Instability & Disease. 2021. V. 1. P. 47–68. https://doi.org/10.1007/s42764-019-00003-9
34. *Sharma A., Almasan A.* Autophagy and PTEN in DNA damage-induced senescence // Adv. in Cancer Res. 2021. V. 150. P. 249–284. https://doi.org/10.1016/bs.acr.2021.01.006
35. *Mao Z., Tian X., Van Meter M. et al.* Sirtuin 6 (SIRT6) rescues the decline of homologous recombination repair during replicative senescence // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2012. V. 109. № 29. P. 11800–11805. https://doi.org/10.1073/pnas.1200583109
36. *Criscione S.W., Teo Y.V., Neretti N.* The chromatin landscape of cellular senescence // Trends in Genet. 2016. V. 32. № 11. P. 751–761. https://doi.org/10.1016/j.tig.2016.09.005
37. *Chansard A., Pobega E., Caron P. et al.* Imaging the response to DNA damage in heterochromatin domains // Front. in Cell and Development. Biol. 2022. V. 10. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.920267
38. *Samoilova E.M., Romanov S.E., Chudakova D.A. et al.* Role of sirtuins in epigenetic regulation and aging control // Vavilov J. Genet. and Breeding. 2024. V. 28. № 2. P. 215. https://doi.org/10.18699/vjgb-24-26
39. *Vaquero A., Scher M., Lee D. et al.* Human SirT1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin // Mol. Cell. 2004. V. 16. № 1. P. 93–105. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.08.031
40. *Tu Z., Zhuang X., Yao Y.G. et al.* BRG1 is required for formation of senescence-associated heterochromatin foci induced by oncogenic RAS or BRCA1 loss // Mol. and Cell. Biol. 2013. V. 33. № 9. P. 1819–1829. https://doi.org/10.1128/MCB.01744-12
41. *Narita M., Nūnez S., Heard E. et al.* Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence // Cell. 2003. V. 113. № 6. P. 703–716. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00401-x
42. *Sulli G., Di Micco R., di Fagagna F.A.* Crosstalk between chromatin state and DNA damage response in cellular senescence and cancer // Nat. Rev. Cancer. 2012. V. 12. № 10. P. 709–720. https://doi.org/10.1038/nrc3344
43. *Kosar M., Bartkova J., Hubackova S. et al.* Senescence-associated heterochromatin foci are dispensable for cellular senescence, occur in a cell type-and insult-dependent manner and follow expression of p16ink4a // Cell Cycle. 2011. V. 10. № 3. P. 457–468. https://doi.org/10.4161/cc.10.3.14707
44. *Di Micco R., Sulli G., Dobreva M. et al.* Interplay between oncogene-induced DNA damage response and heterochromatin in senescence and cancer // Nat. Cell Biol. 2011. V. 13. № 3. P. 292–302. https://doi.org/10.1038/ncb2170
45. *Olan I., Handa T., Narita M.* Beyond SAHF: An integrative view of chromatin compartmentalization during senescence // Current Opinion In Cell Biology. 2023. V. 83. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2023.102206
46. *Sadaie M., Salama R., Carroll T. et al.* Redistribution of the Lamin B1 genomic binding profile affects rearrangement of heterochromatic domains and SAHF formation during senescence // Genes & Development. 2013. V. 27. № 16. P. 1800–1808. https://doi.org/10.1101/gad.217281.113

47. *Lv T., Wang C., Zhou J. et al.* Mechanism and role of nuclear laminin B1 in cell senescence and malignant tumors // Cell Death Discovery. 2024. V. 10. № 1. P. 269. https://doi.org/10.1038/s41420-024-02045-9
48. *Swanson E.C., Manning B., Zhang H., Lawrence J.B.* Higher-order unfolding of satellite heterochromatin is a consistent and early event in cell senescence // J. Cell Biol. 2013. V. 203. № 6. P. 929–942. https://doi.org/10.1083/jcb.201306073
49. *De Cecco M., Criscione S.W., Peterson A.L. et al.* Transposable elements become active and mobile in the genomes of aging mammalian somatic tissues // Aging (Albany NY). 2013. V. 5. № 12. P. 867. https://doi.org/10.18632/aging.100621
50. *Tasselli L., Xi Y., Zheng W. et al.* SIRT6 deacetylates H3K18ac at pericentric chromatin to prevent mitotic errors and cellular senescence // Nat. Structural & Mol. Biol. 2016. V. 23. № 5. P. 434–440. https://doi.org/10.1038/nsmb.3202
51. *De Cecco M., Ito T., Petrashen A.P. et al.* L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation // Nature. 2019. V. 566. № 7742. P. 73–78. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0784-9
52. *Пухальская А.Э., Кветной И.М., Инькова Н.С. и др.* Сиртуины и старение // Успехи физиол. наук. 2022. Т. 53. № 1. С. 16–27. https://doi.org/10.31857/S0301179821040056
53. *Diao Z., Ji Q., Wu Z. et al.* SIRT3 consolidates heterochromatin and counteracts senescence // Nucl. Acids. Res. 2021. V. 49. № 8. P. 4203–4219. https://doi.org/10.1093/nar/gkab161
54. *Zhou Z., Zhang X., Lei X. et al.* Sensing of cytoplasmic chromatin by cGAS activates innate immune response in SARS-CoV-2 infection // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2021. V. 6. № 1. P. 382. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00800-3
55. *Wang T., Liu W., Shen Q. et al.* Combination of PARP inhibitor and CDK4/6 inhibitor modulates cGAS/STING-dependent therapy-induced senescence and provides "one–two punch" opportunity with anti-PD-L1 therapy in colorectal cancer // Cancer Sci. 2023. V. 114. № 11. P. 4184–4201. https://doi.org/10.1111/cas.15961
56. *Li Y., Cui J., Liu L. et al.* mtDNA release promotes cGAS-STING activation and accelerated aging of postmitotic muscle cells // Cell Death & Disease. 2024. V. 15. № 7. P. 523. https://doi.org/10.1038/s41419-024-06863-8
57. *Sun Y., Xu L., Li Y. et al.* Mitophagy defect mediates the aging-associated hallmarks in Hutchinson–Gilford progeria syndrome // Aging Cell. 2024. V. 23. № 6. https://doi.org/10.1111/acel.14143
58. *Wiley C.D., Campisi J.* The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention // Nat. Metabolism. 2021. V. 3. № 10. P. 1290–1301. https://doi.org/10.1038/s42255-021-00483-8
59. *Sturm Á., Sharma H., Bodnár F. et al.* N6-methyladenine progressively accumulates in mitochondrial DNA during aging // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24. № 19. https://doi.org/10.3390/ijms241914858
60. *Vizioli M.G., Liu T., Miller K.N. et al.* Mitochondria-to-nucleus retrograde signaling drives formation of cytoplasmic chromatin and inflammation in senescence // Genes & Development. 2020. V. 34. № 5–6. P. 428–445. https://doi.org/10.1101/gad.331272.119
61. *Wenz T.* Mitochondria and PGC-1α in aging and age-associated diseases // J. Aging Res. 2011. V. 2011. https://doi.org/10.4061/2011/810619
62. *Jin Q., Zhang Y., Cui Y. et al.* PGC 1α-mediates mitochondrial damage in the liver by Inhibiting the mitochondrial respiratory chain as a non-cholinergic mechanism of repeated low-level soman exposure // Biol. and Pharmaceutical Bulletin. 2023. V. 46. № 4. P. 563–573. https://doi.org/10.1248/bpb.b22-00633
63. *Ye B., Pei Y., Wang L. et al.* NAD^+ supplementation prevents STING – induced senescence in $CD8^+$ T cells by improving mitochondrial homeostasis // J. Cell. Biochemistry. 2024. V. 125. № 3. https://doi.org/10.1002/jcb.30522
64. *Drake J.C., Wilson R.J., Laker R.C. et al.* Mitochondria-localized AMPK responds to local energetics and contributes to exercise and energetic stress-induced mitophagy // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2021. V. 118. № 37. https://doi.org/10.1073/pnas.2025932118
65. *Morsczeck C., Reck A., Reichert T.E.* Changes in AMPK activity induces cellular senescence in human dental follicle cells // Experim. Gerontology. 2023. V. 172. https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.112071
66. *Pei S., Minhajuddin M., Adane B. et al.* AMPK/FIS1-mediated mitophagy is required for self-renewal of human AML stem cells // Cell Stem Cell. 2018. V. 23. № 1. P. 86–100. https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.05.021
67. *Zeng K., Yu X., Mahaman Y.A.R. et al.* Defective mitophagy and the etiopathogenesis of Alzheimer's disease // Translational Neurodegeneration. 2022. V. 11. № 1. P. 32. https://doi.org/10.1186/s40035-022-00305-1
68. *Mai S., Klinkenberg M., Auburger G. et al.* Decreased expression of Drp1 and Fis1 mediates mitochondrial elongation in senescent cells and enhances resistance to oxidative stress through PINK1 // J. Cell Sci. 2010. V. 123. № 6. P. 917–926. https://doi.org/10.1242/jcs.059246
69. *Tong M., Mukai R., Mareedu S. et al.* Distinct roles of DRP1 in conventional and alternative mitophagy in obesity cardiomyopathy // Circulation Res. 2023. V. 133. № 1. P. 6–21. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.322512

70. *Huang W., Xie W., Zhong H. et al.* Cytosolic p53 inhibits parkin-mediated mitophagy and promotes acute liver injury induced by heat stroke // Front. in Immunology. 2022. V. 13. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.859231

71. *Zhang F., Peng W., Zhang J. et al.* P53 and parkin co-regulate mitophagy in bone marrow mesenchymal stem cells to promote the repair of early steroid-induced osteonecrosis of the femoral head // Cell Death & Disease. 2020. V. 11. № 1. P. 42. https://doi.org/10.1038/s41419-020-2238-1

72. *Wiley C.D., Velarde M.C., Lecot P. et al.* Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype // Cell Metabolism. 2016. V. 23. № 2. P. 303–314. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.11.011

73. *García-Macia M., Santos-Ledo A., Caballero B. et al.* Selective autophagy, lipophagy and mitophagy, in the harderian gland along the oestrous cycle: A potential retrieval effect of melatonin // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 18597. https://doi.org/10.1038/s41598-019-54743-5

74. *Amin S., Liu B., Gan L.* Autophagy prevents microglial senescence // Nat. Cell Biol. 2023. V. 25. № 7. P. 923–925. https://doi.org/10.1038/s41556-023-01168-y

75. *Young A.R.J., Narita M., Narita M.* Spatio-temporal association between mTOR and autophagy during cellular senescence // Autophagy. 2011. V. 7. № 11. P. 1387–1388. https://doi.org/10.4161/auto.7.11.17348

76. *Kang C., Elledge S.J.* How autophagy both activates and inhibits cellular senescence // Autophagy. 2016. V. 12. № 5. P. 898–899. https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1121361

77. *Zhou J., Chen H., Du J. et al.* Glutamine availability regulates the development of aging mediated by mTOR signaling and autophagy // Front. in Pharmacology. 2022. V. 13. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.924081

78. *Gao J.W., Shi H., Gao F.P. et al.* Inhibition of OLR1 reduces SASP of nucleus pulposus cells by targeting autophagy-GATA4 axis // J. Gerontology. Series A: Biol. Sci. and Med. Sci. 2024. https://doi.org/10.1093/gerona/glae204

79. *Ellison-Hughes G.M.* Senescent cells: Targeting and therapeutic potential of senolytics in age-related diseases with a particular focus on the heart // Expert Opinion on Therapeutic Targets. 2020. V. 24. № 9. P. 819–823. https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1798403

80. *Cuollo L., Antonangeli F., Santoni A., Soriani A.* The senescence-associated secretory phenotype (SASP) in the challenging future of cancer therapy and age-related diseases // Biology. 2020. V. 9. № 12. https://doi.org/10.3390/biology9120485

81. *Zhao X., Lu J., Zhang C. et al.* Methamphetamine induces cardiomyopathy through GATA4/NF-κB/SASP axis-mediated cellular senescence // Toxicol. and Applied Pharmacology. 2023. V. 466. https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116457

82. *Acosta J.C., O'Loghlen A., Banito A. et al.* Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence // Cell. 2008. V. 133. № 6. P. 1006–1018. https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.038

83. *Ortiz-Montero P., Londoño-Vallejo A., Vernot J.P.* Senescence-associated IL-6 and IL-8 cytokines induce a self-and cross-reinforced senescence/inflammatory milieu strengthening tumorigenic capabilities in the MCF-7 breast cancer cell line // Cell Communication and Signaling. 2017. V. 15. № 1. P. 1–18. https://doi.org/10.1186/s12964-017-0172-3

84. *Xu M., Tchkonia T., Ding H. et al.* JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2015. V. 112. № 46. P. E6301–E6310. https://doi.org/10.1073/pnas.1515386112

85. *Chou L.Y., Ho C.T., Hung S.C.* Paracrine senescence of mesenchymal stromal cells involves inflammatory cytokines and the NF-κB pathway // Cells. 2022. V. 11. № 20. https://doi.org/10.3390/cells11203324

86. *Molofsky A.V., Slutsky S.G., Joseph N.M. et al.* Increasing p16INK4a expression decreases forebrain progenitors and neurogenesis during ageing // Nature. 2006. V. 443. № 7110. P. 448–452. https://doi.org/10.1038/nature05091

87. *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. V. 13. № 19. P. 2570–2580. https://doi.org/10.1101/gad.13.19.2570

88. *Ziętara P., Dziewięcka M., Augustyniak M.* Why is longevity still a scientific mystery? Sirtuins – past, present and future // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 24. № 1. https://doi.org/10.3390/ijms24010728

89. *Chen H., Liu X., Zhu W. et al.* SIRT1 ameliorates age-related senescence of mesenchymal stem cells via modulating telomere shelterin // Front. Aging Neurosci. 2014. V. 6. https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00103

90. *Loganathan C., Kannan A., Panneerselvam A. et al.* The possible role of sirtuins in male reproduction // Mol. and Cell. Biochemistry. 2021. V. 476. P. 2857–2867. https://doi.org/10.1007/s11010-021-04116-2

91. *Zhang X., Ameer F.S., Azhar G., Wei J.Y.* Alternative splicing increases sirtuin gene family diversity and modulates their subcellular localization and function // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 2. https://doi.org/10.3390/ijms22020473

92. *Matsushima S., Sadoshima J.* The role of sirtuins in cardiac disease // Am. J. Physiology-Heart and Circu-

latory Physiol. 2015. V. 309. № 9. P. H1375–H1389. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00053.2015

93. *Chen C., Zhou M., Ge Y. et al.* SIRT1 and aging related signaling pathways // Mechanisms Ageing and Development. 2020. V. 187. https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111215
94. *Van der Horst A., Tertoolen L.G., de Vries-Smits L.M. et al.* FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSir2SIRT1 // J. Biol. Chem. 2004. V. 279. № 28. P. 28873–28879. https://doi.org/10.1074/jbc.M401138200
95. *Jablonska B., Gierdalski M., Chew L.J. et al.* Sirt1 regulates glial progenitor proliferation and regeneration in white matter after neonatal brain injury // Nat. Communications. 2016. V. 7. № 1. https://doi.org/10.1038/ncomms13866
96. *Zhao K., Zhang H., Yang D.* SIRT1 exerts protective effects by inhibiting endoplasmic reticulum stress and NF-κB signaling pathways // Front. in Cell and Development. Biol. 2024. V. 12. https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1405546
97. *Yu X., Li Y., Mu X.* Effect of quercetin on PC12 alzheimer's disease cell model induced by Aβ25-35 and its mechanism based on Sirtuin1/Nrf2/HO-1 pathway // BioMed Res. Int. 2020. V. 2020. № 1. https://doi.org/10.1155/2020/8210578
98. *Zhao Y., Jiang Q., Zhang X. et al.* l-Arginine alleviates LPS-induced oxidative stress and apoptosis via activating SIRT1-AKT-nrf2 and SIRT1-FOXO3a signaling pathways in C2C12 myotube cells // Antioxidants. 2021. V. 10. № 12. P. 1957.
99. *Jin D., Zhao Y., Sun Y. et al.* Jiedu tongluo baoshen formula enhances renal tubular epithelial cell autophagy to prevent renal fibrosis by activating SIRT1/LKB1/AMPK pathway // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023. V. 160. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114340
100. *Zhu L., Duan W., Wu G. et al.* Protective effect of hydrogen sulfide on endothelial cells through Sirt1-FoxO1-mediated autophagy // Ann. Translational Med. 2020. V. 8. № 23. https://doi.org/10.21037/atm-20-3647
101. *Yan D., Yang Y., Lang J. et al.* SIRT1/FOXO3-mediated autophagy signaling involved in manganese-induced neuroinflammation in microglia // Ecotoxicology and Environmental Safety. 2023. V. 256. https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114872
102. *Qi X., Zheng S., Ma M. et al.* Curcumol suppresses CCF-mediated hepatocyte senescence through blocking LC3B–lamin B1 interaction in alcoholic fatty liver disease // Front. in Pharmacology. 2022. V. 13. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.912825
103. *Meng F., Qian M., Peng B. et al.* Synergy between SIRT1 and SIRT6 helps recognize DNA breaks and potentiates the DNA damage response and repair in humans and mice // eLife. 2020. V. 9. https://doi.org/10.7554/eLife.55828
104. *Guo Z., Li P., Ge J., Li H.* SIRT6 in aging, metabolism, inflammation and cardiovascular diseases // Aging and Disease. 2022. V. 13. № 6. P. 1787. https://doi.org/10.14336/AD.2022.0413
105. *Dong X.C.* Sirtuin 6A key regulator of hepatic lipid metabolism and liver Health // Cells. 2023. V. 12. № 4. https://doi.org/10.3390/cells12040663
106. *Zhang N., Li Z., Mu W. et al.* Calorie restriction-induced SIRT6 activation delays aging by suppressing NF-κB signaling // Cell Cycle (Georgetown, Tex.). 2016. V. 15. № 7. P. 1009–1018. https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1152427
107. *Zhang P., Tu B., Wang H. et al.* Tumor suppressor p53 cooperates with SIRT6 to regulate gluconeogenesis by promoting FoxO1 nuclear exclusion // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2014. V. 111. № 29. P. 10684–10689. https://doi.org/10.1073/pnas.1411026111
108. *Li X., Liu L., Jiang W. et al.* SIRT6 protects against myocardial ischemia–reperfusion injury by attenuating aging-related CHMP2B accumulation // J. Cardiovascular Translational Res. 2022. V. 15. № 4. P. 740–753. https://doi.org/10.1007/s12265-021-10184-y
109. *Lu J., Sun D., Liu Z. et al.* SIRT6 suppresses isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through activation of autophagy // Translational Res. 2016. V. 172. P. 96–112. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.03.002
110. *Cao Y., Peng T., Ai C. et al.* Inhibition of SIRT6 aggravates p53-mediated ferroptosis in acute lung injury in mice // Heliyon. 2023. V. 9. № 11. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22272
111. *Li L., Zhang H., Chen B. et al.* BaZiBuShen alleviates cognitive deficits and regulates Sirt6/NRF2/HO-1 and Sirt6/P53-PGC-1α-TERT signaling pathways in aging mice // J. Ethnopharmacology. 2022. V. 282. https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114653
112. *Tarighi S., Kumari P., Vaquero A. et al.* The SIRT7-nucleolus connection in cancer: ARF enters the fray // Mol. & Cell. Oncology. 2024. V. 11. № 1. https://doi.org/10.1080/23723556.2024.2381287
113. *Ford E., Voit R., Liszt G. et al.* Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription // Genes & Development. 2006. V. 20. № 9. P. 1075–1080. https://doi.org/10.1101/gad.1399706
114. *Kasselimi E., Pefani D.E., Taraviras S., Lygerou Z.* Ribosomal DNA and the nucleolus at the heart of aging // Trends in Biochem. Sci. 2022. V. 47. № 4. P. 328–341. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2021.12.007
115. *Kumari P., Tarighi S., Braun T., Ianni A.* SIRT7 acts as a guardian of cellular integrity by controlling nucleolar and extra-nucleolar functions // Genes. 2021. V. 12. № 9. https://doi.org/10.3390/genes12091361

116. *Raza U., Tang X., Liu Z., Liu B.* SIRT7: The seventh key to unlocking the mystery of aging // Physiol. Reviews. 2024. V. 104. № 1. P. 253–280. https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2022

117. *Kiran S., Chatterjee N., Singh S. et al.* Intracellular distribution of human SIRT 7 and mapping of the nuclear/nucleolar localization signal // FEBS J. 2013. V. 280. № 14. P. 3451–3466. https://doi.org/10.1111/febs.12346

118. *Sun L., Fan G., Shan P. et al.* Regulation of energy homeostasis by the ubiquitin-independent REGγ proteasome // Nat. Communications. 2016. V. 7. № 1. https://doi.org/10.1038/ncomms12497

119. *Mohrin M., Shin J., Liu Y. et al.* Stem cell aging. A mitochondrial UPR-mediated metabolic checkpoint regulates hematopoietic stem cell aging // Science. 2015. V. 347. № 6228. P. 1374–1377. https://doi.org/10.1126/science.aaa2361

120. *Liu J.P., Chen R.* Stressed SIRT7: Facing a crossroad of senescence and immortality // Clin. Experim. Pharmacol. and Physiol. 2015. V. 42. № 6. P. 567–569. https://doi.org/10.1111/1440-1681.12423

121. *Shin J., He M., Liu Y. et al.* SIRT7 represses Myc activity to suppress ER stress and prevent fatty liver disease // Cell Reports. 2013. V. 5. № 3. P. 654–665. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.10.007

122. *Ianni A., Kumari P., Tarighi S. et al.* SIRT7-dependent deacetylation of NPM promotes p53 stabilization following UV-induced genotoxic stress // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2021. V. 118. № 5. https://doi.org/10.1073/pnas.2015339118

123. *Lu Y.F., Xu X.P., Lu X.P. et al.* SIRT7 activates p53 by enhancing PCAF-mediated MDM2 degradation to arrest the cell cycle // Oncogene. 2020. V. 39. № 24. P. 4650–4665. https://doi.org/10.1038/s41388-020-1305-5

124. *Zhao J., Wozniak A., Adams A. et al.* SIRT7 regulates hepatocellular carcinoma response to therapy by altering the p53-dependent cell death pathway // J. Experim. & Clin. Cancer Res. 2019. V. 38. P. 1–16. https://doi.org/10.1186/s13046-019-1246-4

125. *Vazquez B.N., Thackray J.K., Simonet N.G. et al.* SIRT7 promotes genome integrity and modulates non-homologous end joining DNA repair // EMBO J. 2016. V. 35. № 14. P. 1488–1503. https://doi.org/10.15252/embj.201593499

126. *Vazquez B.N., Thackray J.K., Simonet N.G. et al.* SIRT7 mediates L1 elements transcriptional repression and their association with the nuclear lamina // Nucl. Acids. Res. 2019. V. 47. № 15. P. 7870–7885. https://doi.org/10.1093/nar/gkz519

127. *Bi S., Liu Z., Wu Z. et al.* SIRT7 antagonizes human stem cell aging as a heterochromatin stabilizer // Protein & Cell. 2020. V. 11. № 7. P. 483–504. https://doi.org/10.1007/s13238-020-00728-4

128. *North B.J., Verdin E.* Interphase nucleo-cytoplasmic shuttling and localization of SIRT2 during mitosis // PloS One. 2007. V. 2. № 8. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000784

129. *Rack J.G.M., VanLinden M.R., Lutter T. et al.* Constitutive nuclear localization of an alternatively spliced sirtuin-2 isoform // J. Mol. Biol. 2014. V. 426. № 8. P. 1677–1691. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.10.027

130. *Chen X., Lu W., Wu D.* Sirtuin 2 (SIRT2): Confusing roles in the pathophysiology of neurological disorders // Front. in Neuroscience. 2021. V. 15. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.614107

131. *Zhu C., Dong X., Wang X. et al.* Multiple roles of SIRT2 in regulating physiological and pathological signal transduction // Genet. Research. 2022. V. 2022. P. e38. https://doi.org/10.1155/2022/9282484

132. *Serrano L., Martínez-Redondo P., Marazuela-Duque A. et al.* The tumor suppressor SirT2 regulates cell cycle progression and genome stability by modulating the mitotic deposition of H4K20 methylation // Genes & Development. 2013. V. 27. № 6. P. 639–653. https://doi.org/10.1101/gad.211342.112

133. *Kim H.W., Kim S.A., Ahn S.G.* Sirtuin inhibitors, EX527 and AGK2, suppress cell migration by inhibiting HSF1 protein stability // Oncology Reports. 2016. V. 35. № 1. P. 235–242. https://doi.org/10.3892/or.2015.4381

134. *Zhang H., Park S.H., Pantazides B.G. et al.* SIRT2 directs the replication stress response through CDK9 deacetylation // Proc. the Nat. Acad. Sci. USA. 2013. V. 110. № 33. P. 13546–13551. https://doi.org/10.1073/pnas.1301463110

135. *Zhang X., Brachner A., Kukolj E. et al.* SIRT2 deacetylates GRASP55 to facilitate post-mitotic Golgi assembly // J. Cell Sci. 2019. V. 132. № 21. https://doi.org/10.1242/jcs.232389

136. *Carmona B., Marinho H.S., Matos C.L. et al.* Tubulin post-translational modifications: the elusive roles of acetylation // Biology. 2023. V. 12. № 4. https://doi.org/10.3390/biology12040561

137. *Moujaber O., Fishbein F., Omran N. et al.* Cellular senescence is associated with reorganization of the microtubule cytoskeleton // Cell. and Mol. Life Sci. 2019. V. 76. P. 1169–1183. https://doi.org/10.1007/s00018-018-2999-1

138. *Park S.Y., Chung M.J., Son J.Y. et al.* The role of sirtuin 2 in sustaining functional integrity of the liver // Life Sci. 2021. V. 285. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119997

139. *Kim S.B., Heo J.I., Kim H., Kim K.S.* Acetylation of PGC1α by histone deacetylase 1 down-regulation is implicated in radiation-induced senescence of brain endothelial cells // J. Gerontology. Series A. Biol. Sci. and Med. Sci. 2019.

V. 74. № 6. P. 787–793.
https://doi.org/10.1093/gerona/gly167

140. *Krishnan J., Danzer C., 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. V. 26. № 3. P. 259–270. https://doi.org/10.1101/gad.180406.111
141. *Ng F., Tang B.L.* Sirtuins' modulation of autophagy // J. Cell. Physiol. 2013. V. 228. № 12. P. 2262–2270. https://doi.org/10.1002/jcp.24399
142. *Wang Z., Yu T., Huang P.* Post-translational modifications of FOXO family proteins // Mol. Med. Rep. 2016. V. 14. № 6. P. 4931–4941. https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5867
143. *Wang F., Nguyen M., Qin F.X., Tong Q.* SIRT2 deacetylates FOXO3a in response to oxidative stress and caloric restriction // Aging Cell. 2007. V. 6. № 4. P. 505–514. https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00304.x
144. *Yu W., Dittenhafer-Reed K.E., Denu J.M.* SIRT3 protein deacetylates isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) and regulates mitochondrial redox status // J. Biol. Chem. 2012. V. 287. № 17. P. 14078–14086. https://doi.org/10.1074/jbc.M112.355206
145. *Oppedisano F., Nesci S., Spagnoletta A.* Mitochondrial sirtuin 3 and role of natural compounds: the effect of post-translational modifications on cellular metabolism // Crit. Rev. in Biochem. and Mol. Biol. 2024. V. 59. № 3–4. P. 1–22. https://doi.org/10.1080/10409238.2024.2377094
146. *Koentges C., Cimolai M.C., Pfeil K. et al.* Impaired SIRT3 activity mediates cardiac dysfunction in endotoxemia by calpain-dependent disruption of ATP synthesis // J. Mol. and Cell. Cardiol. 2019. V. 133. P. 138–147. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.06.008
147. *Silaghi C.N., Farcaș M., Crăciun A.M.* Sirtuin 3 (SIRT3) pathways in age-related cardiovascular and neurodegenerative diseases // Biomedicines. 2021. V. 9. № 11. https://doi.org/10.3390/biomedicines9111574
148. *Xin T., Lu C.* SirT3 activates AMPK-related mitochondrial biogenesis and ameliorates sepsis-induced myocardial injury // Aging (Albany NY). 2020. V. 12. № 16. P. 16224. https://doi.org/10.18632/aging.103644
149. *Sundaresan N.R., Samant S.A., Pillai V.B. et al.* SIRT3 is a stress-responsive deacetylase in cardiomyocytes that protects cells from stress-mediated cell death by deacetylation of Ku70 // Mol. and Cell. Biol. 2008. V. 28. № 20. P. 6384–6401. https://doi.org/10.1128/MCB.00426-08
150. *Song C.L., Tang H., Ran L.K. et al.* Sirtuin 3 inhibits hepatocellular carcinoma growth through the glycogen synthase kinase-3β/BCL2-associated X protein-dependent apoptotic pathway // Oncogene. 2016. V. 35. № 5. P. 631–641. https://doi.org/10.1038/onc.2015.121
151. *Cheng Y., Ren X., Gowda A.S. et al.* Interaction of Sirt3 with OGG1 contributes to repair of mitochondrial DNA and protects from apoptotic cell death under oxidative stress // Cell Death & Disease. 2013. V. 4. № 7. P. e731–e731. https://doi.org/10.1038/cddis.2013.254
152. *Rangarajan P., Karthikeyan A., Lu J. et al.* Sirtuin 3 regulates Foxo3a-mediated antioxidant pathway in microglia // Neuroscience. 2015. V. 311. P. 398–414. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.10.048
153. *Zhang M., Deng Y.N., Zhang J.Y. et al.* SIRT3 protects rotenone-induced injury in SH-SY5Y cells by promoting autophagy through the LKB1-AMPK-mTOR pathway // Aging and Disease. 2018. V. 9. № 2. P. 273. https://doi.org/10.14336/AD.2017.0517
154. *Li Y., Ma Y., Song L. et al.* SIRT3 deficiency exacerbates p53/Parkin-mediated mitophagy inhibition and promotes mitochondrial dysfunction: Implication for aged hearts // Int. J. Mol. Med. 2018. V. 41. № 6. P. 3517–3526. https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3555
155. *Kumar S., Lombard D.B.* Mitochondrial sirtuins and their relationships with metabolic disease and cancer // Antioxidants & Redox Signaling. 2015. V. 22. № 12. P. 1060–1077. https://doi.org/10.1089/ars.2014.6213
156. *Min Z., Gao J., Yu Y.* The roles of mitochondrial SIRT4 in cellular metabolism // Front. in Endocrinology 2019. V. 9. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00783
157. *Haigis M.C., Mostoslavsky R., Haigis K.M. et al.* SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic β cells // Cell. 2006. V. 126. № 5. P. 941–954. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.057
158. *Jeong S.M., Xiao C., Finley L.W. et al.* SIRT4 has tumor-suppressive activity and regulates the cellular metabolic response to DNA damage by inhibiting mitochondrial glutamine metabolism // Cancer Cell. 2013. V. 23. № 4. P. 450–463. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.02.024
159. *Sun X., Li Q., Tang Y. et al.* Epigenetic activation of secretory phenotypes in senescence by the FOXQ1-SIRT4-GDH signaling // Cell Death & Disease. 2023. V. 14. № 7. P. 481. https://doi.org/10.1038/s41419-023-06002-9
160. *Luo Y.X., Tang X., An X.Z. et al.* SIRT4 accelerates Ang II-induced pathological cardiac hypertrophy by inhibiting manganese superoxide dismutase activity // Europ. Heart J. 2017. V. 38. № 18. P. 1389–1398. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw138
161. *Lin S., Wu B., Hu X., Lu H.* Sirtuin 4 (Sirt4) downregulation contributes to chondrocyte senescence and osteoarthritis via mediating mitochondrial dysfunction

// Int. J. Biol. Sci. 2024. V. 20. № 4. P. 1256. https://doi.org/10.7150/ijbs.85585

162. *Lang A., Anand R., Altinoluk-Hambüchen S. et al.* SIRT4 interacts with OPA1 and regulates mitochondrial quality control and mitophagy // Aging (Albany NY). 2017. V. 9. № 10. P. 2163. https://doi.org/10.18632/aging.101307
163. *Fu L., Dong Q., He J. et al.* SIRT4 inhibits malignancy progression of NSCLCs, through mitochondrial dynamics mediated by the ERK-Drp1 pathway // Oncogene. 2017. V. 36. № 19. P. 2724–2736. https://doi.org/10.1038/onc.2016.425
164. *Du J., Zhou Y., Su X. et al.* Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase // Science. 2011. V. 334. № 6057. P. 806–809. https://doi.org/10.1126/science.1207861
165. *Kumar S., Lombard D.B.* Functions of the sirtuin deacylase SIRT5 in normal physiology and pathobiology // Crit. Rev. in Biochem. and Mol. Biol. 2018. V. 53. № 3. P. 311–334. https://doi.org/10.1080/10409238.2018.1458071
166. *Bhatt D.P., Mills C.A., Anderson K.A. et al.* Deglutarylation of glutaryl-CoA dehydrogenase by deacylating enzyme SIRT5 promotes lysine oxidation in mice // J. Biol. Chem. 2022. V. 298. № 4. https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101723
167. *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 and Chaperones. 2015. V. 20. № 5. P. 805–810. https://doi.org/10.1007/s12192-015-0599-7
168. *Zhang W.G., Bai X.J., Chen X.M.* SIRT1 variants are associated with aging in a healthy Han Chinese population // Clin. Chim. Acta. Int. J. Clin. Chem. 2010. V. 411. № 21–22. P. 1679–1683. https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.030
169. *Kim S., Bi X., Czarny-Ratajczak M. et al.* Telomere maintenance genes SIRT1 and XRCC6 impact age-related decline in telomere length but only SIRT1 is associated with human longevity // Biogerontology. 2012. V. 13. № 2. P. 119–131. https://doi.org/10.1007/s10522-011-9360-5
170. *Crocco P., Montesanto A., Passarino G., Rose G.* Polymorphisms falling within putative miRNA target sites in the 3' UTR region of SIRT2 and DRD2 genes are correlated with human longevity // J. Gerontology. Series A: Biol. Sci. and Med. Sci. 2016. V. 71. № 5. P. 586–592. https://doi.org/10.1093/gerona/glv058
171. *Joseph A.M., Adhihetty P.J., Buford T.W. et al.* The impact of aging on mitochondrial function and biogenesis pathways in skeletal muscle of sedentary high-and low-functioning elderly individuals // Aging Cell. 2012. V. 11. № 5. P. 801–809. https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00844.x
172. *Donlon T.A., Morris B.J., Chen R. et al.* Analysis of polymorphisms in 59 potential candidate genes for association with human longevity // J. Gerontology. Series A. Biol. Sci. and Med. Sci. 2018. V. 73. № 11. P. 1459–1464. https://doi.org/10.1093/gerona/glx247
173. *Hirvonen K., Laivuori H., Lahti J. et al.* SIRT6 polymorphism rs117385980 is associated with longevity and healthy aging in Finnish men // BMC Med. Genet. 2017. V. 18. P. 1–5. https://doi.org/10.1186/s12881-017-0401-z
174. *You L.I., Qin J., Wei X. et al.* Association of SIRT6 gene polymorphisms with human longevity // Iranian J. Public Health. 2016. V. 45. № 11. P. 1420.
175. *TenNapel M.J., Lynch C.F., Burns T.L.* SIRT6 minor allele genotype is associated with > 5-year decrease in lifespan in an aged cohort // PLoS One. 2014. V. 9. № 12. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115616
176. *Kilic U., Gok O., Erenberk U. et al.* A remarkable age-related increase in SIRT1 protein expression against oxidative stress in elderly: SIRT1 gene variants and longevity in human // PloS One. 2015. V. 10. № 3. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117954
177. *Song X., Wang H., Wang C. et al.* Association of sirtuin gene polymorphisms with susceptibility to coronary artery disease in a North Chinese population // BioMed. Res. Int. 2022. V. 2022. № 1. https://doi.org/10.1155/2022/4294008
178. *Nasiri M., Rauf M., Kamfiroozie H. et al.* SIRT1 gene polymorphisms associated with decreased risk of atherosclerotic coronary artery disease // Gene. 2018. V. 672. P. 16–20. https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.117
179. *Camporez D., Belcavello L., Almeida J.F.F. et al.* Positive association of a Sirt1 variant and parameters of oxidative stress on Alzheimer's disease // Neurological Sci. 2021. V. 42. № 5. P. 1843–1851. https://doi.org/10.1007/s10072-020-04704-y
180. *Wei W., Xu X., Li H. et al.* The SIRT2 polymorphism rs10410544 and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis // Neuromolecular Med. 2014. V. 16. P. 448–456. https://doi.org/10.1007/s12017-014-8291-0
181. *Figarska S.M., Vonk J.M., Boezen H.M.* SIRT1 polymorphism, long-term survival and glucose tolerance in the general population // PLoS One. 2013. V. 8. № 3. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058636
182. *Zillikens M.C., van Meurs J.B., Rivadeneira F. et al.* SIRT1 genetic variation is related to BMI and risk of obesity // Diabetes. 2009. V. 58. № 12. P. 2828–2834. https://doi.org/10.2337/db09-0536
183. *Liu T., Yang W., Pang S. et al.* Functional genetic variants within the SIRT2 gene promoter in type 2 diabetes mellitus // Diabetes Res. and Clin. Practice. 2018. V. 137. P. 200–207. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.01.012

184. *Zheng X., Li J., Sheng J. et al.* Haplotypes of the mutated SIRT2 promoter contributing to transcription factor binding and type 2 diabetes susceptibility // Genes. 2020. V. 11. № 5. https://doi.org/10.3390/genes11050569

185. *Kurylowicz A.* In search of new therapeutic targets in obesity treatment: sirtuins // Int. J. Mol. Sci. 2016. V. 17. № 4. https://doi.org/10.3390/ijms17040572

186. *Kalemci S., Edgunlu T.G., Kara M. et al.* Sirtuin gene polymorphisms are associated with chronic obstructive pulmonary disease in patients in Muğla province // Kardiochirurgia i torakochirurgia polska = Polish J. Cardio-Thoracic Surgery. 2014. V. 11. № 3. P. 306. https://doi.org/10.5114/kitp.2014.45682

187. *Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Markelov V.A. et al.* Role of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and sirtuin genes in chronic obstructive pulmonary disease development // Vavilov J. Genet. and Breeding. 2023. V. 27. № 5. P. 512. https://doi.org/10.18699/VJGB-23-62

188. *Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Aznabaeva Y.G. et al.* Associations of the NRF2/KEAP1 pathway and antioxidant defense gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease // Gene. 2019. V. 692. P. 102–112. https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.12.061

189. *Kovanen L., Donner K., Partonen T.* SIRT1 polymorphisms associate with seasonal weight variation, depressive disorders, and diastolic blood pressure in the general population // PloS One. 2015. V. 10. № 10. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141001

190. *Song Z.P., Li J.R., Gao R. et al.* Association between single nucleotide polymorphism in promoter region of SIRT1 gene and senile degenerative heart valvular disease // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2020. V. 100. № 13. P. 991–996. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20190716-01575

191. *Huang J., Sun L., Liu M. et al.* Association between SIRT1 gene polymorphisms and longevity of populations from Yongfu region of Guangxi // Chinese J. Med. Genet. 2013. V. 30. № 1. P. 55–59. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.01.013

192. *Nasiri M., Rauf M., Kamfiroozie H. et al.* SIRT1 gene polymorphisms associated with decreased risk of atherosclerotic coronary artery disease // Gene. 2018. V. 672. P. 16–20. https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.05.117

193. *Helisalmi S., Vepsäläinen S., Hiltunen M. et al.* Genetic study between SIRT1, PPARD, PGC-1alpha genes and Alzheimer's disease // J. Neurology. 2008. V. 255. № 5. P. 668–673. https://doi.org/10.1007/s00415-008-0774-1

194. *Maszlag-Török R., Boros F.A., Vécsei L., Klivényi P.* Gene variants and expression changes of SIRT1 and SIRT6 in peripheral blood are associated with Parkinson's disease // Sci. Reports. 2021. V. 11. № 1. P. 10677. https://doi.org/10.1038/s41598-021-90059-z

195. *Kuningas M., Putters M., Westendorp R.G. et al.* SIRT1 gene, age-related diseases, and mortality: the Leiden 85-plus study // J. Gerontology. Series A: Biol. Sci. and Med. Sci. 2007. V. 62. № 9. P. 960–965. https://doi.org/10.1093/gerona/62.9.960

196. *Wang Y., Tong L., Gu N. et al.* Association of sirtuin 1 gene polymorphisms with the risk of coronary heart disease in Chinese Han patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Res. 2022. V. 2022. https://doi.org/10.1155/2022/8494502

197. *Cheng J., Cho M., Cen J.M. et al.* A tagSNP in SIRT1 gene confers susceptibility to myocardial infarction in a Chinese Han population // PloS One. 2015. V. 10. № 2. P. e0115339. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115339

198. *Yamac A.H., Uysal O., Ismailoglu Z. et al.* Premature myocardial infarction: genetic variations in SIRT1 affect disease susceptibility // Cardiol. Res. and Practice. 2019. V. 2019. № 1. https://doi.org/10.1155/2019/8921806

199. *Dardano A., Lucchesi D., Garofolo M. et al.* SIRT1 rs7896005 polymorphism affects major vascular outcomes, not all-cause mortality, in Caucasians with type 2 diabetes: A 13-year observational study // Diabetes/Metabolism Res. and Reviews. 2022. V. 38. № 4. https://doi.org/10.1002/dmrr.3523

200. *Kim S., Bi X., Czarny-Ratajczak M. et al.* Telomere maintenance genes SIRT1 and XRCC6 impact age-related decline in telomere length but only SIRT1 is associated with human longevity // Biogerontology. 2012. V. 13. № 2. P. 119–131. https://doi.org/10.1007/s10522-011-9360-5

201. *Chen X., Mai H., Chen X. et al.* Rs2015 polymorphism in miRNA target site of sirtuin2 gene is associated with the risk of Parkinson's disease in Chinese Han population // BioMed Res. Int. 2019. V. 2019. https://doi.org/10.1155/2019/1498034

202. *Albani D., Mazzuco S., Chierchia A. et al.* The SIRT1 promoter polymorphic site rs12778366 increases IL-6 related human mortality in the prospective study «Treviso Longeva (TRELONG)» // Int. J. Mol. Epidemiol. and Genet. 2015. V. 6. № 1. P. 20–26.

203. *Shen Y., Chen L., Zhang S., Xie L.* Correlation between SIRT2 3'UTR gene polymorphism and the susceptibility to Alzheimer's disease // J. Mol. Neuroscience: MN. 2020. V. 70. № 6. P. 878–886. https://doi.org/10.1007/s12031-020-01513-y

204. *Wang Y., Cai Y., Huang H. et al.* MiR-486-3p influences the neurotoxicity of a-synuclein by targeting

the SIRT2 gene and the polymorphisms at target sites contributing to Parkinson's disease // Cell.r Physiol. and Biochem. Int. J. Experim. Cell. Physiol., Biochem., and Pharmacol. 2018. V. 51. № 6. P. 2732–2745. https://doi.org/10.1159/000495963

205. *Cacabelos R., Carril J.C., Cacabelos N. et al.* Sirtuins in Alzheimer's disease: SIRT2-related genophenotypes and implications for pharmacoepigenetics // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 5. https://doi.org/10.3390/ijms20051249
206. *Wei W., Xu X., Li H. et al.* The SIRT2 polymorphism rs10410544 and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis // Neuromol. Med. 2014. V. 16. P. 448–456. https://doi.org/10.1007/s12017-014-8291-0
207. *Crocco P., Montesanto A., Passarino G., Rose G.* Polymorphisms falling within putative miRNA target sites in the 3' UTR region of SIRT2 and DRD2 genes are correlated with human longevity // J. Gerontology Series A: Biol. Sci. and Med. Sci. 2016. V. 71. № 5. P. 586–592. https://doi.org/10.1093/gerona/glv058
208. *Polito L., Kehoe P.G., Davin A. et al.* The SIRT2 polymorphism rs10410544 and risk of Alzheimer's disease in two Caucasian case-control cohorts // Alzheimer's & Dementia: J. Alzheimer's Association. 2013. V. 9. № 4. P. 392–399. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.02.003
209. *Dong C., Della-Morte D., Wang L. et al.* Association of the sirtuin and mitochondrial uncoupling protein genes with carotid plaque // PloS One. 2011. V. 6. № 11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027157
210. *Dong C., Della-Morte D., Cabral D. et al.* Sirtuin/uncoupling protein gene variants and carotid plaque area and morphology // Int. J. Stroke: Official J. Int. Stroke Society. 2015. V. 10. № 8. P. 1247–1252. https://doi.org/10.1111/ijs.12623
211. *Albani D., Ateri E., Mazzuco S. et al.* Modulation of human longevity by SIRT3 single nucleotide polymorphisms in the prospective study «Treviso Longeva (TRELONG)» // Age (Dordrecht, Netherlands). 2014. V. 36. № 1. P. 469–478. https://doi.org/10.1007/s11357-013-9559-2
212. *Hirschey M.D., Shimazu T., Jing E. et al.* SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome // Mol. Cell. 2011. V. 44. № 2. P. 177–190. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.07.019
213. *Zhong Y., Shen C., Peng Y. et al.* Analysis of SIRT4 gene single-nucleotide polymorphisms in a Han Chinese population with dilated cardiomyopathy // Biomarkers in Medicine. 2022. V. 16. № 1. P. 11–21. https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0363
214. *Sebastiani P., Riva A., Montano M. et al.* Whole genome sequences of a male and female supercentenarian, ages greater than 114 years // Front. in Genetics. 2012. V. 2. https://doi.org/10.3389/fgene.2011.00090
215. *Tang S.S., Xu S., Cheng J. et al.* Two tagSNPs rs352493 and rs3760908 within SIRT6 gene are associated with the severity of coronary artery disease in a Chinese Han population // Disease Markers. 2016. V. 2016. https://doi.org/10.1155/2016/1628041

The Role of Sirtuins in Cellular Senescence and the Development of Age-Associated Diseases

V. A. Markelov[1, 2], L. Z. Akhmadishina[1, 3], O. V. Kochetova[1, 2], V. V. Erdman[1, 2], G. F. Korytina [1, 2, *]

[1] *Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*
[2] *Bashkir State Medical University, Ufa, 450008 Russia*
[3] *Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, 450064 Russia*

**e-mail: guly_kory@mail.ru*

The increasing proportion of the older age group population is an Irreversible global trend. There is an increasing number of studies that support the hypotheses that age-associated diseases and geriatric conditions share a common set of basic biological mechanisms. Numerous endogenous molecules counteract cellular senescence mechanisms. Several anti-aging molecules have been identified to date and their role has been evaluated in the pathophysiology of various diseases. NAD-dependent protein deacetylases and ADP-ribosyl transferases from the sirtuin family are considered as potential factors affecting cellular senescence processes. Sirtuins are involved in antioxidant and oxidative stress responses, regulation of mitochondrial function, DNA damage repair, and metabolism. Sirtuins and associated signaling pathways of the cellular senescence regulatory network have a significant impact on the development of age-associated diseases. Review presents the results of a comprehensive analysis of the results of fundamental and clinical studies in order to actualize the role of sirtuins in cellular senescence and the development of age-associated diseases. Data on the mechanisms of cellular senescence, the function of sirtuins (SIRT1-7), their interaction with key regulators of cellular senescence signaling pathways, and the association of polymorphic variants of sirtuin genes with multifactorial diseases and longevity are presented.

Keywords: sirtuins, cellular senescence, cell cycle, repair, age associated diseases, longevity.