ОБЗОРЫ

УДК 612.015.348:612.67

СИРТУИНЫ И СОСУДИСТОЕ СТАРЕНИЕ

[1,2]Чаулин А.М., [1]Григорьева Ю.В.

[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;
[2]ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

В условиях современного развития молекулярно-генетических технологий и методов белкового анализа постоянно обнаруживаются новые белковые молекулы, которые могут выполнять важные регуляторные функции, использоваться в качестве биомаркеров и мишеней для разработки новых препаратов. Значительное внимание исследователей сосредоточено на изучении процессов сосудистого старения, которое тесным образом связано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В последнее время активно исследуется роль белков сиртуинов (SIRT) в регуляции сосудистого старения. На данный момент идентифицировано семь различных типов белков сиртуинов (от SIRT1 до SIRT7), среди которых наиболее изученным является SIRT1. Данные белки сиртуины в значительных количествах экспрессируются в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, а также моноцитах и макрофагах и выполняют, как правило, антивозрастную и противоатеросклеротическую функцию. В настоящей статье суммированы данные о роли всех представителей семейства сиртуинов в сосудистом старении и потенциальном участии в развитии ССЗ. Подробно обсуждаются результаты основных экспериментальных и клинических исследований, посвященные взаимосвязи сиртуинов с сосудистым старением, и рассматриваются основные молекулярные процессы, посредством которых белки сиртуины регулируют процессы сосудистого старения.

Ключевые слова: сиртуины, сосудистое старение, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз

SIRTUINS AND VASCULAR AGING

[1,2]Chaulin A.M., [1]Grigoreva Yu.V.

[1]Samara State Medical University, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;
[2]Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

In the context of modern development of molecular genetic technologies and methods of protein analysis, new protein molecules are constantly being discovered that can perform important regulatory functions, be used as biomarkers and targets for the development of new drugs. Considerable attention of researchers is focused on studying the processes of vascular aging, which is closely related to the development of cardiovascular diseases (CVD). recently, the role of sirtuin proteins (SIRT) in the regulation of vascular aging has been actively investigated. Currently, seven different types of sirtuin proteins have been identified (from SIRT1 to SIRT7), among which SIRT1 is the most studied. These sirtuin proteins are expressed in significant amounts in endothelial cells, vascular smooth muscle cells, as well as monocytes and macrophages, and usually perform anti-aging and anti-atherosclerotic functions. This article summarizes data on the role of all members of the sirtuin family in vascular aging and potential participation in the development of CVD. The results of the main experimental and clinical studies on the relationship of sirtuins with vascular aging are discussed in detail, and the main molecular processes by which sirtuin proteins regulate vascular aging are considered.

Keywords: sirtuins, vascular aging, cardiovascular diseases, atherosclerosis

Белки сиртуины (SIRT, от английского sirtuins или Silent Information Regulator 2 proteins, SIR2) представляют собой класс белков, которые обладают никотинамидадениндинуклеотидной (NAD^+)-зависимой активностью деацетилазы или активностью аденозиндифосфат (АДФ)-рибозилтрансферазы. У млекопитающих идентифицировано семь белков SIRT, от SIRT1, наиболее изученного в отношении его роли в старении сосудов, до SIRT7. Они имеют разную тканевую и субклеточную локализацию [1]: SIRT1 и SIRT2 экспрессируются как в ядре, так и в цитоплазме. SIRT3, SIRT4 и SIRT5 являются митохондриальными, тогда как SIRT6 и SIRT7 локализованы в ядре. Это означает, что белки SIRT выполняют множество клеточных функций. Первоначальные исследования показали, что белок SIR2 способствует увеличению продолжительности жизни дрожжей, мух и червей, что стало первым доказательством того, что SIRT оказывает антивозрастное действие [2, 3]. Однако влияние белков SIRT на продолжительность жизни у млекопитающих неясно. У мышей чрезмерная экспрессия SIRT1, ближайшего гомолога млекопитающих SIR2, не повлияла на продолжительность жизни, в то время как уровень экспрессии SIRT6 оказывал положительное влияние на продолжительность жизни [4]. Более того, не было об-

наружено генетической ассоциации между полиморфизмами SIRT1 и продолжительностью жизни у людей [5]. Напротив, другие исследования ясно показали, что белки SIRT регулируют различные клеточные функции и реакции на стрессорные факторы и что белки SIRT защищают от возрастных заболеваний (сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, нейродегенеративных заболеваний и рака) [6, 7].

Сосудистое старение состоит из процесса старения эндотелиальных клеток, а также гладкомышечных клеток сосудов (VSMC). Существует два типа клеточного старения: репликативное старение и преждевременное старение, вызванное стрессом (SIPS). Большинство клеток, включая эндотелиальные клетки и VSMC в культуре перестают пролиферировать после ограниченного числа удвоений (т.е. предел Хейфлика), который определяет продолжительность жизни каждого типа клеток и обычно требует недель или месяцев пассирования (разделения) в культуре. Прекращение клеточного деления вызывает остановку роста клеток, что называется репликативным старением и является следствием истощения теломер. Некоторые стрессы, такие как окислительный стресс и повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), вызывают аналогичную остановку роста клеток всего за несколько дней, называемую SIPS. Интересно, что укорочение теломер не является существенным для SIPS. Хорошо известно, что два типа старения эндотелиальных клеток и VSMC участвуют в процессе развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8, 9]. Стареющие клетки изменяют свою морфологию и паттерн экспрессии генов, что нарушает основные клеточные функции [10]. Эти изменения вызывают дисфункциональный сосудистый фенотип, который усиливает воспаление, тромбоз и атеросклероз с нарушением вазорелаксации, ангиогенеза и регенерации сосудов, что способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель обзора заключается в описании роли белков SIRT в процессе старения сосудов и сердечно-сосудистых заболеваний. Понимание конкретной роли определенных белков SIRT в данных процессах в перспективе будет иметь большое значение для лабораторной диагностики (возможности использования в качестве ранних биомаркеров атеросклероза и ССЗ), так и для разработки новых терапевтических средств, регулирующих уровни SIRT, для лечения и профилактики ССЗ [11–13]. По ходу данного обзора последовательно рассматривается роль всех известных белков сиртуинов в сосудистом старении.

SIRT1

Среди семейства SIRT белок SIRT1 является наиболее изученным и в настоящее время считается наиболее важным фактором, участвующим в сосудистом гомеостазе и различных заболеваниях, в том числе сердечно-сосудистых. SIRT1 модулирует множество молекулярных сигнальных путей в различных типах сосудистых клеток. необходимых для функционирования сосудов.

SIRT1 в эндотелиальных клетках. Белок SIRT1 экспрессируется на высоком уровне в эндотелиальных клетках, как в их ядре, так и в цитоплазме [14]. Одно из первых исследований, связывающее SIRT1 с эндотелиальными клетками, показало, что экспрессия SIRT1 положительно регулируется эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS). Последующие исследования показали, что SIRT1 деацетилирует и активирует eNOS в цитоплазме, что указывает на то, что SIRT1 и eNOS взаимно регулируются петлей положительной обратной связи. Хорошо известно, что eNOS генерирует оксид азота (NO), газообразную сигнальную молекулу, которая вызывает расслабление сосудов, ингибирование пролиферации VSMC, антитромботические и антиоксидантные эффекты [8, 14]. У мышей старение снижает эндотелиальную экспрессию SIRT1, активность eNOS и эндотелиально-зависимую вазорелаксацию, тогда как эндотелиальная сверхэкспрессия SIRT1 проявляет противоположные эффекты [14], подразумевая, что SIRT1 противодействует старению сосудов. SIRT1 деацетилирует и инактивирует p53, с помощью которых SIRT1 противодействует репликативному старению и SIPS. В эндотелиальных клетках SIRT1 блокирует индуцированный перекисью водорода (H_2O_2) SIPS посредством деацетилирования p53 [15]. В дополнение к p53, эндотелиальный SIRT1, как было показано, негативно регулирует фактор транскрипции семейства forkhead box protein (FOXO1), внутриклеточный домен Notch [16] и ингибитор-1 активатора плазминогена (PAI-1) [17], все из которых нарушают ангиогенез и вызывают старение эндотелиальных клеток [17, 18]. Отдельно SIRT1 предотвращает экспрессию молекул эндотелиальной адгезии, таких как молекула внутриклеточной адгезии (ICAM)-1 и молекула адгезии сосудистых клеток (VCAM)-1, подавляя NF-κB [19], где SIRT1 деацетилирует и ингибирует субъединицу RelA/p65 NF-κB [20]. Следовательно, SIRT1 ингибирует связывание

моноцитов с эндотелиальными клетками, а также трансмиграцию моноцитов в артериальную стенку, что указывает на противовоспалительные эффекты в эндотелиальных клетках.

Дефицит SIRT1 в эндотелии вызывает подавление матриксной металлопротеиназы-14 (MMP-14), что, в свою очередь, увеличивает активность перекрестно-сшивающего фермента коллагена, трансглутаминазу-2, которая обычно расщепляется MMP-14 [21]. Эти данные показывают, что эндотелиальный SIRT1 противодействует старению эндотелия и последующему фиброзу тканей. Что касается сердечного повреждения, у мутантных мышей усугубляется сердечная диастолическая дисфункция и происходит разрежение сердечных капилляров во время старения, а также повышается артериальное давление [22], что является фактором риска развития атеросклероза и ССЗ.

SIRT1 в клетках гладких мышц сосудов. Исследование с использованием образцов человека показало, что связанная со старением потеря SIRT1 в VSMC вызывает нарушение реакции на стресс и усиление старения [23]. VSMC-специфическая сверхэкспрессия SIRT1 ингибирует пролиферацию и миграцию VSMC, гипертензию, образование неоинтимы после артериального повреждения, приводя к устойчивости к атеросклерозу [24, 25]. Другое исследование с использованием VSMC-специфичных неактивных мышей Sirt1 показало, что SIRT1 защищает от повреждения ДНК, медиальной дегенерации, преждевременного старения VSMCs и атеросклероза [26]. Никотинамидфосфорибозилтрансфераза (NAMPT) является ключевым ферментом, который способствует доступности NAD+ для белков SIRT [27]. Заметное снижение активности NAMPT предшествует репликативному старению VSMC, тогда как избыточная экспрессия NAMPT в стареющих VSMC придает устойчивость к окислительному стрессу и задерживает их старение посредством усиленного деацетилирования p53 с помощью SIRT1 [27]. В целом SIRT1 защищает от старения VSMC.

SIRT1 в моноцитах/макрофагах. Пенистые клетки – это нагруженные липидами макрофаги, происходящие из циркулирующих моноцитов. После трансмиграции в интиму артерий эти вторгающиеся провоспалительные макрофаги дифференцируются в пенистые клетки после массивного поглощения окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), вызывая атеросклероз [7, 9]. В макрофагах SIRT1 ингибирует NF-κB посредством деацетилирования субъединицы RelA/p65 и подавляет экспрессию провоспалительных молекул, таких как фактор некроза опухоли-α и интерлейкин (IL)-1β [28]. Кроме того, SIRT1 снижает поглощение окисленных ЛПНП за счет ингибирования NF-κB и предотвращает образование пенистых клеток, а также атеросклероз у мышей [29]. Более того, макрофагальный SIRT1 усиливает отток холестерина от макрофагов к липопротеинам высокой плотности (HDL), предотвращая чрезмерное накопление холестерина в макрофагах [30]. Таким образом, макрофагальный SIRT1 противодействует воспалению сосудов, атеросклерозу и косвенно предотвращает старение сосудов.

SIRT2

По данным экспериментального исследования полная потеря SIRT2 у мышей не вызвала никаких аномалий в базовых условиях, за исключением канцерогенеза из-за ускоренного митоза [31]. Однако по данным другого исследования у мышей с дефицитом SIRT2 обнаруживается заметная защита от ишемического повреждения сердца за счет блокирования некроза кардиомиоцитов [32]. SIRT2 деацетилирует рецептор-взаимодействующий белок (RIP)-1, способствуя некрозу клеток [32]. В соответствии с этим в культуре фармакологическое ингибирование SIRT2 защищает эндотелиальные клетки от индуцированной H_2O_2 гибели клеток [33], предполагая, что SIRT2 усугубляет сердечно-сосудистые заболевания. Хотя также сообщалось, что SIRT2 увеличивает продолжительность жизни мышей [34]. Учитывая столь противоречивые результаты, необходимы дальнейшие исследования для определения конкретной роли SIRT2 в сосудистом старении.

SIRT3

Мыши, лишенные SIRT3, имеют нормальный фенотип в базовых условиях, несмотря на высокую степень ацетилирования митохондриальных белков. Напротив, у SIRT3-нулевых мышей развивается сердечная гипертрофия с интерстициальным фиброзом после различных гипертрофических стимулов, поскольку SIRT3 деацетилирует и активирует FOXO3, который увеличивает транскрипцию антиоксидантных генов, супероксиддисмутазы марганца и каталазы, что приводит к подавлению генерации активных форм кислорода (ROS) в стимулированных клетках. У мышей, нулевых по SIRT3, ROS способствует гипертрофическому сигнальному пути, управляемому белками RAS [35]. В культуре клеток гипоксия стимулирует экспрессию SIRT3 и за-

висимую от SIRT3 передачу антиоксидантных сигналов в эндотелиальных клетках, что сохраняет функцию митохондрий, а также поддерживает выживание эндотелия [36]. SIRT3 защищает эндотелиальные клетки в культуре от H_2O_2- или ангиотензин II-индуцированных SIPS посредством деацетилирования FOXO3 [37]. Более того, дефицит SIRT3 индуцирует пролиферативный фенотип гладкомышечных клеток в легочной артерии с митохондриальной дисфункцией, что приводит к ремоделированию сосудов и легочной гипертензии у грызунов и пациентов [38]. Потеря SIRT3 также способствует развитию метаболического синдрома, группы факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. У мышей стареющие почки имеют снижение экспрессии SIRT3 на 50% по сравнению с молодыми почками [39]. У мышей и людей низкая экспрессия SIRT3 пагубна для долголетия [40]. В целом SIRT3 защищает от старения сосудов у грызунов и людей.

SIRT4 и SIRT5

Помимо SIRT3, в митохондриях локализуются белки SIRT4 и SIRT5. SIRT4 преимущественно действует как АДФ-рибозилтрансфераза, тогда как SIRT5 действует как десукцинилаза и демалонилаза со слабой деацетилазной активностью [1]. Мыши с полным дефицитом SIRT4 и SIRT5 развивались нормально и не имели каких-либо грубых и сосудистых аномалий, указывая на второстепенную роль этих белков в сосудистом гомеостазе и старении. В эксперименте на эндотелиальных клетках *in vitro* было продемонстрировано, что сверхэкспрессия SIRT4 ингибирует ядерную транслокацию NF-κB, которая повышает экспрессию IL-1β, IL-6 и ICAM-1 [41]. В настоящее время полностью не выяснено, защищают ли SIRT4 и SIRT5 от сосудистого старения, и необходимы дальнейшие исследования для уточнения.

SIRT6

SIRT6 – ассоциированный с хроматином белок, который стабилизирует геномы и теломеры. Таким образом, SIRT6 предотвращает преждевременное старение клеток. SIRT6-нулевые мыши имеют фенотип преждевременного старения, тогда как самцы, но не самки мышей со сверхэкспрессией SIRT6 имеют более длительную продолжительность жизни с кардиозащитой против гипоксии [3, 5, 42]. Эндотелиальные клетки высоко экспрессируют SIRT6, а дефицит эндотелиального SIRT6 ускоряет репликативное старение [43]. Недавно сообщалось, что SIRT6 отрицательно регулирует образование нестабильных атеросклеротических бляшек у пациентов с диабетом [44]. Кроме того, SIRT6 подавляет сердечную гипертрофию и сердечную недостаточность, контролируя передачу сигналов инсулиноподобного фактора роста (IGF)-Akt на уровне хроматина через c-Jun, стресс-зависимый фактор транскрипции, и деацетилирование гистона H3 по лизину 9 (H3K9) [45]. Путем репрессии транскрипции пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), играющей одну из ключевых ролей в патогенезе атеросклероза [8, 46, 47], SIRT6 предотвращает деградацию печеночных рецепторов LDL и снижает уровень холестерина LDL в плазме крови у мышей [48], что может предотвратить атерогенез. В совокупности SIRT6 обладает профилактическим действием на сосудистое старение.

SIRT7

SIRT7 – единственный белок SIRT, локализованный преимущественно в ядрышках. SIRT7-дефицитные мыши имеют сниженную продолжительность жизни, и у них развивается сердечная гипертрофия с выраженным интерстициальным фиброзом. SIRT7 снижает апоптоз миокарда за счет эффективного деацетилирования p53, что указывает на антивозрастной эффект SIRT7 [49]. SIRT7-нулевые мыши имеют нарушенные ангиогенные ответы после ишемического повреждения задних конечностей экспериментальных животных. Нокаут SIRT7 в эндотелиальных клетках также нарушает функцию эндотелия [50]. Хотя эти результаты предполагают, что SIRT7 противодействует старению сосудов за счет повышения устойчивости к стрессу, необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить роль SIRT7 в предотвращении сосудистого старения.

Заключение

Основываясь на упомянутых выше данных, можно прийти к выводу, что белки SIRT преимущественно обладают защитной ролью против сосудистого старения и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний у грызунов и людей. Однако данных, показывающих прямую причинно-следственную связь между активностью SIRT и сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью среди здорового и больного населения, пока недостаточно. Среди белков семейства SIRT на данный момент наиболее перспективным считается SIRT1. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли SIRT в сосудистом старении, что будет фундаментом на пути улучшения ранней лабораторной диагностики, а также

лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы

1. Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. Nat Rev Mol Cell Biol. 2012. Vol. 13. No. 4. P. 225–238.

2. Bishop N.A., Guarente L. Genetic links between diet and lifespan: shared mechanisms from yeast to humans. Nature reviews. Genetics. 2007. Vol. 8. P. 835–844.

3. Michan S., Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. The Biochemical journal. 2007. Vol. 404. P. 1–13.

4. Kanfi Y., Naiman S., Amir G., Peshti V., Zinman G., Nahum L., Bar-Joseph Z., Cohen H.Y. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. Nature. 2012. Vol. 483. No. 7388. P. 218–221.

5. Flachsbart F., Croucher P.J., Nikolaus S., Hampe J., Cordes C., Schreiber S., Nebel A. Sirtuin 1 (SIRT1) sequence variation is not associated with exceptional human longevity. Exp Gerontol. 2006. Vol. 41. No. 1. P. 98–102.

6. Guarente L., Franklin H. Epstein Lecture: Sirtuins, aging, and medicine. The New England journal of medicine. 2011. Vol. 364. P. 2235–2244.

7. Чаулин А.М., Милютин И.Н., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: распространенность, факторы риска и диагностика // Врач. 2020. Т. 31. № 9. С. 28–34.

8. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Ч. 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. № 2. С. 34–41.

9. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 5. [Электронный ресурс]. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=30101 (дата обращения: 21.11.2020). DOI: 10.17513/spno.30101.

10. Van Deursen J.M. The role of senescent cells in ageing. Nature. 2014. Vol. 509. P. 439–446.

11. Чаулин А.М. Участие пропротеинконвертазы субтилизин кексин типа 9 в патогенезе атеросклероза // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2020. Т. 1. № 53. С. 111–128.

12. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. 2019. Т. 59. № 11. С. 66–75.

13. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность: хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания // Практическая медицина. 2020. Т. 18. № 1. С. 26–31.

14. Donato A.J., Magerko K.A., Lawson B.R., Durrant J.R., Lesniewski L.A., Seals D.R. SIRT-1 and vascular endothelial dysfunction with ageing in mice and humans. The Journal of physiology. 2011. Vol. 589. P. 4545–4554.

15. Tang Y., Zhao W., Chen Y., Zhao Y., Gu W. Acetylation is indispensable for p53 activation. Cell. 2008. Vol. 133. P. 612–626.

16. Guarani V., Deflorian G., Franco C.A., Krüger M., Phng L.K., Bentley K., Toussaint L., Dequiedt F., Mostoslavsky R., Schmidt M.H.H., Zimmermann B., Brandes R.P., Mione M., Westphal C.H., Braun T., Zeiher A.M., Gerhardt H., Dimmeler S., Potente M. Acetylation-dependent regulation of endothelial Notch signalling by the SIRT1 deacetylase. Nature. 2011. Vol. 473. P. 234–238.

17. Wan Y.Z., Gao P., Zhou S., Zhang Z.Q., Hao D.L., Lian L.S., Li Y.J., Chen H.Z., Liu D.P. SIRT1-mediated epigenetic downregulation of plasminogen activator inhibitor-1 prevents vascular endothelial replicative senescence. Aging cell. 2014. Vol. 13. P. 890–899.

18. Liu Z.J., Tan Y., Beecham G.W., Seo D.M., Tian R., Li Y., Vazquez-Padron R.I., Pericak-Vance M., Vance J.M., Goldschmidt-Clermont P.J., Livingstone A.S., Velazquez O.C. Notch activation induces endothelial cell senescence and pro-inflammatory response: implication of Notch signaling in atherosclerosis. Atherosclerosis. 2012. Vol. 225. P. 296–303.

19. Stein S., Schafer N., Breitenstein A., Besler C., Winnik S., Lohmann C., Heinrich K., Brokopp C.E., Handschin C., Landmesser U., Tanner F.C., Lüscher T.F., Matter C.M. SIRT1 reduces endothelial activation without affecting vascular function in ApoE−/− mice. Aging. 2010. Vol. 2. P. 353–360.

20. Yeung F., Hoberg J.E., Ramsey C.S., Keller M.D., Jones D.R., Frye R.A., Mayo M.W. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. The EMBO journal. 2004. Vol. 23. P. 2369–2380.

21. Vasko R., Xavier S., Chen J., Lin C.H., Ratliff B., Rabadi M., Maizel J., Tanokuchi R., Zhang F., Cao J., Goligorsky M.S. Endothelial sirtuin 1 deficiency perpetrates nephrosclerosis through downregulation of matrix metalloproteinase-14: relevance to fibrosis of vascular senescence. Journal of the American Society of Nephrology:JASN. 2014. Vol. 25. P. 276–291.

22. Maizel J., Xavier S., Chen J., Lin C.H., Vasko R., Goligorsky M.S. Sirtuin 1 ablation in endothelial cells is associated with impaired angiogenesis and diastolic dysfunction. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 2014. Vol. 307. P. H1691–1704.

23. Thompson A.M., Wagner R., Rzucidlo E.M. Age-related loss of SirT1 expression results in dysregulated human vascular smooth muscle cell function. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 2014. Vol. 307. P. H533–541.

24. Li L., Zhang H.N., Chen H.Z., Gao P., Zhu L.H., Li H.L., Lv X., Zhang Q.J., Zhang R., Wang Z., She Z.G., Zhang R., Wei Y.S., Du G.H., Liu D.P., Liang C.C. SIRT1 acts as a modulator of neointima formation following vascular injury in mice. Circulation research. 2011. Vol. 108. P. 1180–1189.

25. Gao P., Xu T.T., Lu J., Li L., Xu J., Hao D.L., Chen H.Z., Liu D.P. Overexpression of SIRT1 in vascular smooth muscle cells attenuates angiotensin II-induced vascular remodeling and hypertension in mice. Journal of molecular medicine (Berlin, Germany) 2014. Vol. 92. P. 347–357.

26. Gorenne I., Kumar S., Gray K., Figg N., Yu H., Mercer J., Bennett M. Vascular smooth muscle cell sirtuin 1 protects against DNA damage and inhibits atherosclerosis. Circulation. 2013. Vol. 127. P. 386–396.

27. Van der Veer E., Ho C., O'Neil C., Barbosa N., Scott R., Cregan S.P., Pickering J.G. Extension of human cell lifespan by nicotinamide phosphoribosyltransferase. The Journal of biological chemistry. 2007. Vol. 282. P. 10841–10845.

28. Schug T.T., Xu Q., Gao H., Peres-da-Silva A., Draper D.W., Fessler M.B., Purushotham A., Li X. Myeloid deletion of SIRT1 induces inflammatory signaling in response to environmental stress. Molecular and cellular biology. 2010. Vol. 30. P. 4712–4721.

29. Stein S., Lohmann C., Schafer N., Hofmann J., Rohrer L., Besler C., Rothgiesser K.M., Becher B., Hottiger M.O., Borén J., McBurney M.W., Landmesser U., Lüscher T.F., Matter C.M. SIRT1 decreases Lox-1-mediated foam cell formation in atherogenesis. European heart journal. 2010. Vol. 31. P. 2301–2309.

30. Li X., Zhang S., Blander G., Tse J.G., Krieger M., Guarente L. SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. Molecular cell. 2007. Vol. 28. P. 91–106.

31. Kim H.S., Vassilopoulos A., Wang R.H., Lahusen T., Xiao Z., Xu X., Li C., Veenstra T.D., Li B., Yu H., Ji J., Wang X.W., Park S.H., Cha Y.I., Gius D., Deng C.X. SIRT2 maintains genome integrity and suppresses tumorigenesis through regulating APC/C activity. Cancer cell. 2011. Vol. 20. P. 487–499.

32. Narayan N., Lee I.H., Borenstein R., Sun J., Wong R., Tong G., Fergusson M.M., Liu J., Rovira I.I., Cheng H.L.,

Wang G., Gucek M., Lombard D., Alt F.W., Sack M.N., Murphy E., Cao L., Finkel T. The NAD-dependent deacetylase SIRT2 is required for programmed necrosis. Nature. 2012. Vol. 492. P. 199–204.

33. Liu J., Wu X., Wang X., Zhang Y., Bu P., Zhang Q., Jiang F. Global Gene Expression Profiling Reveals Functional Importance of Sirt2 in Endothelial Cells under Oxidative Stress. International journal of molecular sciences. 2013. Vol. 14 P. 5633–5649.

34. North B.J., Rosenberg M.A., Jeganathan K.B., Hafner A.V., Michan S., Dai J., Baker D.J., Cen Y., Wu L.E., Sauve A.A., van Deursen J.M., Rosenzweig A., Sinclair D.A. SIRT2 induces the checkpoint kinase BubR1 to increase lifespan. The EMBO journal. 2014. Vol. 33. P. 1438–1453.

35. Sundaresan N.R., Gupta M., Kim G., Rajamohan S.B., Isbatan A., Gupta M.P. Sirt3 blocks the cardiac hypertrophic response by augmenting Foxo3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice. The Journal of clinical investigation. 2009. Vol. 119. P. 2758–2771.

36. Tseng A.H., Wu L.H., Shieh S.S., Wang D.L. SIRT3 interactions with FOXO3 acetylation, phosphorylation and ubiquitinylation mediate endothelial cell responses to hypoxia. The Biochemical journal. 2014. Vol. 464. P. 157–168.

37. Tseng A.H., Shieh S.S., Wang D.L. SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage. Free radical biology & medicine. 2013. Vol. 63. P. 222–234.

38. Paulin R., Dromparis P., Sutendra G., Gurtu V., Zervopoulos S., Bowers L., Haromy A., Webster L., Provencher S., Bonnet S., Michelakis E.D. Sirtuin 3 deficiency is associated with inhibited mitochondrial function and pulmonary arterial hypertension in rodents and humans. Cell metabolism. 2014. Vol. 20. P. 827–839.

39. Lin C.H., Chen J., Ziman B., Marshall S., Maizel J., Goligorsky M.S. Endostatin and kidney fibrosis in aging: a case for antagonistic pleiotropy? American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 2014. Vol. 306. P. H1692–1699.

40. Albani D., Ateri E., Mazzuco S., Ghilardi A., Rodilossi S., Biella G., Ongaro F., Antuono P., Boldrini P., Di Giorgi E., Frigato A., Durante E., Caberlotto L., Zanardo A., Siculi M., Gallucci M., Forloni G. Modulation of human longevity by SIRT3 single nucleotide polymorphisms in the prospective study «Treviso Longeva (TRELONG)». Age (Dordrecht, Netherlands) 2014. Vol. 36. P. 469-478.

41. Tao Y., Huang C., Huang Y., Hong L., Wang H., Zhou Z., Qiu Y. SIRT4 Suppresses Inflammatory Responses in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. Cardiovascular toxicology. 2015. Vol. 15. P. 217–223.

42. Maksin-Matveev A., Kanfi Y., Hochhauser E., Isak A., Cohen H.Y., Shainberg A. Sirtuin 6 protects the heart from hypoxic damage. Experimental cell research. 2015. Vol. 330. P. 81–90.

43. Cardus A., Uryga A.K., Walters G., Erusalimsky J.D. SIRT6 protects human endothelial cells from DNA damage, telomere dysfunction, and senescence. Cardiovascular research. 2013. Vol. 97. P. 571–579.

44. Balestrieri M.L., Rizzo M.R., Barbieri M., Paolisso P., D'Onofrio N., Giovane A., Siniscalchi M., Minicucci F., Sardu C., D'Andrea D., Mauro C., Ferraraccio F., Servillo L., Chirico F., Caiazzo P., Paolisso G., Marfella R. Sirtuin 6 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of incretin treatment. Diabetes. 2015. Vol. 64. P. 1395–1406.

45. Sundaresan N.R., Vasudevan P., Zhong L., Kim G., Samant S., Parekh V., Pillai V.B., Ravindra P.V., Gupta M., Jeevanandam V., Cunningham J.M., Deng C.X., Lombard D.B., Mostoslavsky R., Gupta M.P. The sirtuin SIRT6 blocks IGF-Akt signaling and development of cardiac hypertrophy by targeting c-Jun. Nature medicine. 2012. Vol. 18. P. 1643–1650.

46. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Ч. 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 2. С. 45–57.

47. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Ч. 2 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 4. С. 24–35.

48. Tao R., Xiong X., DePinho R.A., Deng C.X., Dong X.C. FoxO3 transcription factor and Sirt6 deacetylase regulate low density lipoprotein (LDL)-cholesterol homeostasis via control of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (Pcsk9) gene expression. The Journal of biological chemistry. 2013. Vol. 288. P. 29252-29259.

49. Vakhrusheva O., Smolka C., Gajawada P., Kostin S., Boettger T., Kubin T., Braun T., Bober E. Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice. Circulation research. 2008. Vol. 102. P. 703–710.

50. Araki S., Izumiya Y., Rokutanda T., Ianni A., Hanatani S., Kimura Y., Onoue Y., Senokuchi T., Yoshizawa T., Yasuda O., Koitabashi N., Kurabayashi M., Braun T., Bober E., Yamagata K., Ogawa H. Sirt7 Contributes to Myocardial Tissue Repair by Maintaining Transforming Growth Factor-β Signaling Pathway. Circulation. 2015. Vol. 132. No. 12. P. 1081–1093.