

СИРТУИНЫ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.М. Самойлова^{1, 2, 3}, А.А. Иванова⁴, П.П. Лактионов^{3, 5}, В.А. Кальсин^{1, 2, 4}, С.Е. Романов^{3, 5}

¹ Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта, Москва, Российская Федерация

² Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Российская Федерация

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

⁵ Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Прогрессирующее снижение физиологических функций в процессе старения приводит к различным болезням, которые ложатся тяжёлым бременем на пациентов, их семьи и общество в целом. В связи с ростом средней продолжительности жизни проблемы профилактики и лечения возрастных заболеваний становятся всё более актуальными. В рамках исследований молекулярных механизмов старения значительное внимание уделяется небольшому семейству НАД⁺-зависимых деацетилаз и деацилаз, названных сиртуинами. Эти белки вовлечены в регуляцию множества внутриклеточных процессов, а нарушение их функций играет важную роль в развитии различных заболеваний, таких как нарушения метаболизма, патологии сердечно-сосудистой системы и иных внутренних органов, болезни опорно-двигательного аппарата, нейродегенерация. Интересно отметить, что активность сиртуинов в той или иной мере поддаётся модуляции под воздействием фармакологических средств, что делает их перспективной мишенью в профилактике и терапии возрастных заболеваний. Цель настоящего обзора — обобщить влияние сиртуинов на развитие и патогенез нейродегенеративных заболеваний, включая зарегистрированные клинические исследования фармакологических препаратов, воздействующих на активность сиртуинов.

Ключевые слова: сиртуины; болезнь Альцгеймера; болезнь Паркинсона; ресвератрол; кверцетин; НАД.

Для цитирования:

Самойлова Е.М., Иванова А.А., Лактионов П.П., Кальсин В.А., Романов С.Е. Сиртуины в патогенетической терапии нейродегенеративных заболеваний. *Клиническая практика*. 2024;15(1):75–90. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624496>

Поступила 13.12.2023

Принята 05.03.2024

Опубликована online 25.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Сиртуины (**sir two proteins**, sirtuins) представляют собой семейство никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺)-зависимых деацетилаз, обнаруженных у всех исследованных организмов (от бактерий до позвоночных) и получивших своё название от первого обнаруженного представителя — белка Sir2 дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, ответственного за подавление транскрипции путём деацетилирования гистонов [1]. У человека и млекопитающих известно семь белков-сиртуинов размером от 250 до 750 аминокислотных остатков, обозначенных SIRT1–SIRT7 [2]. Консервативная коровая область белков-сиртуинов содержит активный центр и включает большой домен с укладкой Россмана,

ответственный за связывание НАД⁺, и малый домен, состоящий из цинксвязывающего и спирального модулей [3]. Концевые области белков определяют связывание с субстратами, различаются по длине и строению, а также могут содержать сигналы клеточной локализации и посттрансляционных модификаций [4]. Сиртуины человека демонстрируют разную внутриклеточную локализацию, что послужило основой классификации сиртуинов на ядерные (SIRT1/6/7), цитоплазматические (SIRT2) и митохондриальные (SIRT3/4/5) [5]. Однако клеточная локализация сиртуинов может изменяться в зависимости от стадии клеточного цикла, типа клеток и внешних воздействий [6–8]. Кроме того, обнаруживаются новые сплайс-изоформы сиртуи-

SIRTUINS IN THE PATHOGENETIC THERAPY OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

E.M. Samoilova^{1, 2, 3}, A.A. Ivanova⁴, P.P. Laktionov^{3, 5}, V.A. Kalsin^{1, 2, 4}, S.E. Romanov^{3, 5}

¹ Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

⁴ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

⁵ Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The progressive decline in the physiological functions during aging leads to various diseases that place a heavy burden on patients, their families and the society as a whole. Due to the increasing average life expectancy, the problems of prevention and treatment of age-related diseases are becoming more and more relevant. As a part of the research on the regulation of the aging program, considerable attention has been focused on a small family of NAD⁺-dependent deacetylases and deacylases called sirtuins. These proteins are involved in the regulation of numerous intracellular processes, and disruption of their functions plays an important role in the development of various diseases, such as metabolic disorders, pathologies of the cardiovascular system and other organs, musculoskeletal diseases, and neurodegeneration. It is interesting to note that the activity of sirtuins can be modulated to some extent under the influence of pharmacological agents, which makes them promising targets for the prevention and therapy of age-related diseases. The aim of the current review is to summarize the effects of sirtuins on the development and pathogenesis of neurodegenerative diseases, taking into account the reported clinical trials on the pharmacologic agents affecting the sirtuins' activity.

Keywords: sirtuins; Alzheimer's disease; Parkinson disease; resveratrol; quercetin; NAD.

For citation:

Samoilova EM, Ivanova AA, Laktionov PP, Kalsin VA, Romanov SE. Sirtuins in the pathogenetic therapy of neurodegenerative diseases. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):75–90.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract624496>

Submitted 13.12.2023

Revised 05.03.2024

Published online 25.03.2024

нов, которые могут быть лишены сигналов клеточной локализации и обладать специализированными функциями [9, 10].

Основной функцией сиртуинов является удаление посттрансляционных модификаций остатков лизина в белках. При этом все сиртуины, за исключением SIRT5, проявляют активность в отношении ацетильной модификации [11]. В отличие от других белков, SIRT5 специализируется на удалении малонильной, сукцинильной и глутарильной модификации лизина, что делает данный белок деацилазой [12, 13]. Деацилазная активность также проявляется белком SIRT4, который может удалять остатки биотина, глутарила, липоильную группу и др. [14, 15]. В свою очередь, белок SIRT6 может удалять миристильную и пальмитильную модификации в белках [16, 17]. Для сиртуинов SIRT4/6/7 описана также АДФ-рибозилтрансферазная активность, в резуль-

тате которой аденозиндифосфатрибоза из НАД⁺ переносится на остаток аргинина в белках-мишенях [18–20]. Более подробную информацию о структуре и внутриклеточных функциях белков-сиртуинов можно найти в ряде подробных обзоров [21, 22].

Семейство белков-сиртуинов играет важную роль в контроле метаболизма, воспаления, ответа на стресс, апоптоза, пролиферации, влияет на эпигенетические механизмы регуляции генной экспрессии, а также иные процессы, нарушения в которых наблюдаются в ходе старения [23]. С учётом вовлечённости в регуляцию такого многообразия процессов неудивительно, что сиртуины участвуют в патогенезе различных заболеваний, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания внутренних органов, метаболические расстройства, нарушения опорно-двигательного аппарата и нейродегенеративные заболевания [22]. Как пра-

вило, сиртуинам приписывают протективные свойства, хотя есть и исключение в виде SIRT2 [24–28]. Важно отметить, что активность сиртуинов изменяется с возрастом, а в ряде случаев оценка уровня их экспрессии даже предлагается в качестве маркеров старения или отдельных нейродегенеративных патологий. В частности, пониженный уровень SIRT1 может служить диагностическим критерием для ранней диагностики болезни Альцгеймера [29]. Кроме того, уровни белков SIRT1 и SIRT3 в сыворотке значительно снижены у пациентов со старческой немощностью [30]. В свою очередь, SIRT2 может служить маркером клеточного старения, так как его уровень повышается в клетках при необратимой утрате способности к делению [31].

В представленном обзоре мы обобщили роль сиртуинов в патогенезе таких распространённых возрастных нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Как показывают результаты экспериментов в модельных системах, изменение активности сиртуинов считается перспективным направлением в профилактике и лечении этих заболеваний, поэтому также мы будем рассматривать текущее состояние исследований, направленных на возможную фармакологическую коррекцию активности сиртуинов в терапии указанных заболеваний.

РОЛЬ СИРТУИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера является распространённым нейродегенеративным заболеванием, которое выражается в ослаблении когнитивных функций и связано с мисфолдингом, нейровоспалением и нарушением сигнальных путей [32]. Патологические изменения клеток головного мозга при болезни Альцгеймера включают отложение пептидов бета-амилоида (A β) вне нейронов (т.е. сенильные, или A β -бляшки) и внутринейрональное накопление аномальной формы тау-белка (т.е. нейрофибриллярных клубков, NFT) [33, 34]. Для объяснения возможных причин заболевания были предложены четыре основные конкурирующие гипотезы: амилоидная, холинэргическая, инфекционная и тау-гипотеза.

Согласно амилоидной гипотезе, базовой причиной заболевания являются отложения A β . Токсичные пептиды из 37–49 аминокислот — A β — возникают в результате протеолитического расщепления β - и γ -секретазами большого трансмембранного гликопротеина, называемого белком-предшественником амилоида (amyloid precursor protein, APP) [35].

Вместе с тем трансмембранный гликопротеин APP постоянно присутствует в нейронах, однако его расщепление не всегда приводит к продукции амилоидогенных пептидов. Белок SIRT1 активирует рецептор ретиноевой кислоты β (retinoic acid receptor β , RAR β) в клеточной линии нейробластомы мыши N2a, дезинтегрин и металлопротеазу ADAM10, являющуюся α -секретазой, расщепляющую APP с образованием неамилоидогенного растворимого APP α (sAPP α) [36, 37]. Напротив, SIRT2 играет негативную роль в патогенезе болезни Альцгеймера. Было показано, что SIRT2 деацетирует и вызывает индукцию ретикулон-4B (reticulon-4B, RTN4B), который необходим для активации β -секретазы 1 и участвует в продукции амилоида [38]. С другой стороны, SIRT2 деацетирует белок APP по лизинам 132 и 134, усиливая его амилоидогенные свойства [40]. В свою очередь, ингибирование SIRT2 снижает продукцию A β и когнитивный дефицит в модели болезни Альцгеймера у мышей [38, 39].

Фосфорилирование и ацетилирование тау-белка играет важную роль в тау-индуцированной нейродегенерации при болезни Альцгеймера [37, 40]. Ацетилирование предотвращает деградацию фосфорилированного тау-белка и, следовательно, способствует его накоплению и повышению токсичности [41–44]. Белок SIRT1 может подавлять накопление гиперфосфорилированного тау-белка путём его деацетилирования у трансгенных мышей tauP301S [45]. Другое исследование показало, что SIRT1 деацетирует Beclin-1 — белок клеточной системы аутофагии, что в свою очередь стимулирует аутофагию при болезни Альцгеймера [46]. Кроме SIRT1, SIRT6 также предотвращает гиперфосфорилирование тау-белка посредством повышенной активации киназы GSK3 α/β [47]. Было показано, что сверхэкспрессия SIRT1 может уменьшать дисфункцию митохондрий и повреждение нейронов за счёт того, что регулирует активность Rho-ассоциированной киназы ROCK1 и снижает накопление A β [48]. При этом SIRT2 деацетирует α -тубулин, увеличивая тем самым фосфорилирование тау-белка и снижение аутофагии при болезни Альцгеймера [49]. Поэтому логичным шагом кажется использование активаторов SIRT1 и ингибиторов SIRT2 для уменьшения выраженности симптомов при болезни Альцгеймера. Так, показано, что ресвератрол подавляет A β -индуцированный апоптоз нейронов через активацию SIRT1 [48]. В другом исследовании лечение ресвератролом улучшило обучение и память и подавило апоптоз нервных

клеток в мышинной модели болезни Альцгеймера [50]. Аналогичным образом было обнаружено, что ресвератрол снижает уровни A β и улучшает обучение и память у мышей APP/PS1 AD [51]. Более того, показано, что активация SIRT1 способствует деградации A β в первичных астроцитах [52].

Предполагается, что возникновению и прогрессированию болезни Альцгеймера способствуют многочисленные факторы, однако именно окислительный стресс в последнее время считается одним из наиболее весомых этиологических и патогенетических факторов старения в целом и развития нейродегенеративных заболеваний и болезни Альцгеймера в частности [53]. Во многих случаях окислительный стресс способствует усилению регуляции генов, связанных с митохондриальным метаболизмом, а образующиеся активные формы кислорода (АФК) вызывают повреждения митохондриальной ДНК и других митохондриальных компонентов, вызывая дисфункцию митохондрий [54]. Другие молекулярные пути, такие как синтез и фолдинг белка [55] или аутофагия [56], также могут быть связаны с нарушениями окислительно-восстановительного гомеостаза. Таким образом, окислительный стресс как часть нейровоспаления активно участвует в развитии болезни Альцгеймера [57, 58]. Например, p53 — белок-супрессор опухоли и фактор транскрипции — транслоцируется во внутренний митохондриальный матрикс в нормальных условиях и в ответ на повреждение ДНК [59, 60]. Митохондриальный p53 образует ингибирующий комплекс с Bcl2 и Bcl-xL, что приводит к высвобождению цитохрома из митохондрий в цитозоль и активации каспаз [61], а транслокация p53 в митохондрии изменяет потенциал митохондриальной мембраны [62]. Однако A β гиперактивирует транскрипционную активность p53 при болезни Альцгеймера, делая нормальный для клеток сигнальный каскад p53 патогенным при болезни Альцгеймера [63]. Противостоит этому распространённый в мозге митохондриальный SIRT3, который оказывает ряд эффектов на функцию митохондрий, наиболее значимым из которых является подавление окислительного стресса [64, 65]. Используя систему совместного культивирования микроглии и нейральных стволовых клеток, было продемонстрировано, что A β -индуцированная активация микроглии приводит к накоплению АФК за счёт подавления SIRT3 и антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы марганца (manganese superoxide dismutase, MnSOD) в нейральных ство-

ловых клетках. Сверхэкспрессия SIRT3 в нейральных стволовых клетках обеспечивает защиту от микроглиальной цитокининдуцированной гибели нейронов [66]. Кроме того, снижение уровня SIRT3 приводит к p53-опосредованной митохондриальной дисфункции и повреждению нейронов при болезни Альцгеймера [58]. Также SIRT3 защищает нейроны от патологии A β и эксайтотоксичности, вероятно, за счёт деацетилирования многочисленных белков и нормализации функциональной активности митохондрий [25]. Белки SIRT1 и SIRT3 могут противодействовать окислительному стрессу и посредством деацетилирования транскрипционного фактора FOXO3A, который приводит к активации антиоксидантной активности MnSOD [67, 68].

РОЛЬ СИРТУИНОВ В РАЗВИТИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Болезнь Паркинсона является распространённым возрастзависимым двигательным расстройством. Болезнь Паркинсона характеризуется прогрессирующей потерей центральных дофаминергических нейронов чёрной субстанции и появлением телец Леви, которые представляют собой цитоплазматические эозинфильные включения аномальных белковых агрегатов пресинаптического белка альфа-синуклеина [69]. Этиологическими предпосылками болезни Паркинсона считаются как генетические, так и экологические факторы [70]. Исследования последних десятилетий выявили несколько белков, связанных с патогенезом болезни Паркинсона, включая SNCA (PARK1), LRRK2 (PARK8), паркин (PARK2), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7) и ATP13A2 (PARK9) [71, 72]. Мутации генов, кодирующих эти белки, при болезни Паркинсона тесно связаны с митохондриальными нарушениями и клеточным окислительным стрессом, приводящим к повреждению нейронов в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [72]. Вместе с тем генетические формы болезни Паркинсона составляют лишь около 10% всех случаев [73, 74]. Наряду с этим воздействие окружающей среды признано важным фактором, способствующим развитию идиопатической болезни Паркинсона. Согласно эпидемиологическим данным, воздействие факторов окружающей среды коррелирует с повышенным риском развития болезни Паркинсона [75].

Предполагается, что митохондриальная дисфункция и окислительный стресс могут играть центральную роль в нейродегенерации и гибели дофаминергических нейронов, вызванных воздей-

ствием внешних факторов [76]. В основе механизма может лежать ингибирование комплекса I цепи переноса электронов, что в свою очередь увеличивает количество АФК [77, 78]. Чёрная субстанция по сравнению с другими областями мозга более склонна к дисфункции митохондриального комплекса I, что является результатом генерации АФК в дофаминергических нейронах [79]. Следовательно, функция митохондрий, особенно её сохранение или усиление, представляет особый интерес в качестве потенциальной терапевтической мишени при болезни Паркинсона.

Среди всех сиртуинов позвоночных SIRT3 играет наиболее значимую роль в биогенезе митохондрий [64, 65]. Белок SIRT3 экспрессируется на относительно высоких уровнях в тканях с высокой окислительной способностью, включая ткани головного мозга [64, 65]. Активация SIRT3 оказывает нейропротекторное действие при болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваниях [80, 81]. Так, SIRT3, активированный икарином (icariin, ICA) — природным флавоноидным глюкозидом, оказывает нейропротекторное действие на дофаминергические нейроны в индуцированных ротеноном крысиных и клеточных моделях болезни Паркинсона [82]. Фармакологически повышенные уровни SIRT3 могут противодействовать альфа-синуклеининдуцированной митохондриальной дисфункции за счёт снижения количества олигомеров альфа-синуклеина и нормализации митохондриальной биоэнергетики [83]. Кроме того, возрастзависимое повышение уровня митохондриального окислительного стресса является одним из основных факторов потери дофаминергических нейронов чёрной субстанции при болезни Паркинсона, в том числе за счёт усиления ацетилирования и снижения активности MnSOD, что связано со снижением функции SIRT3 [81].

Белок SIRT1 регулирует активность транскрипционного коактиватора PGC-1 α , который является одним из ключевых регуляторов митохондриального биогенеза [84]. Кроме того, активация SIRT1 защищает клетки нейробластомы SH-SY5Y от токсического действия ротенона посредством подавления транскрипционного фактора NF- κ B [85]. Активация SIRT1 ресвератролом приводит также к деацетилированию ассоциированного с микротрубочками белка LC3, что в свою очередь вызывает деградацию альфа-синуклеина аутофагией в индуцированной 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином (MPTP) мышинной модели болезни Паркинсона [86].

Вместе с тем накопление альфа-синуклеина способствует нарушению регуляции функции митохондрий и снижению экспрессии SIRT1 [87, 88]. В отличие от описанного выше нейропротекторного воздействия SIRT1 и SIRT3, белок SIRT2 деацетилюет альфа-синуклеин по остаткам лизина 6 и 10, вызывая повышенную токсичность, а ингибирование SIRT2 защищает от гибели дофаминергических клеток на модели болезни Паркинсона [89, 90].

Вовлечённость сиртуинов в патогенез болезни Паркинсона подтверждается и молекулярно-генетическими данными. Так, была изучена ассоциация полиморфизма генов *SIRT1* и *SIRT2* с риском развития болезни Паркинсона в популяции китайских ханьцев [91]. Два полиморфизма — *rs12778366* и *rs2015* — были связаны с риском развития болезни Паркинсона, причём полиморфизм *rs2015* нарушал сайт узнавания регуляторной миРНК miR-8061 в составе 3'UTR *SIRT2* и был ассоциирован с повышенной экспрессией *SIRT2*.

МОДУЛЯТОРЫ СИРТУИНОВ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРИ БОЛЕЗНЯХ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ПАРКИНСОНА

Принимая во внимание, что сиртуины человека вовлечены в регуляцию широкого круга процессов, ответственных за развитие множества патологических состояний, внимание исследователей по всему миру нацелено на поиск методов фармакологической модуляции этих белков. С одной стороны, поскольку сиртуины являются НАД⁺-зависимыми ферментами, их активность может быть изменена путём модуляции метаболизма НАД⁺. С другой стороны, поскольку все реакции, осуществляемые сиртуинами, приводят к расщеплению НАД⁺ с высвобождением никотинамида, данное соединение может служить неконкурентным ингибитором сиртуинов. Наконец, за последние 20 лет было обнаружено почти четыре десятка малых молекул, способных модулировать активность сиртуинов и обладающих потенциальной терапевтической ценностью. Модуляторы сиртуинов являются предметом множества обзорных статей [92, 93], поэтому чтобы отразить достигнутый успех в области клинического значения сиртуинов в лечении болезней Альцгеймера и Паркинсона, далее будут рассматриваться только те из них, которые исследовались в рамках клинических испытаний по данным заболеваниям и были зарегистрированы в международной базе ClinicalTrials.gov (табл. 1) [94].

Таблица 1 / Table 1

Клинические испытания модуляторов сиртуинов в исследованиях болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, зарегистрированные в базе ClinicalTrials.gov по состоянию на декабрь 2023 года / Clinical trials of sirtuin modulators in Alzheimer's disease and Parkinson's disease trials registered at ClinicalTrials.gov as of December 2023

| Соединение | Идентификатор | Дата начала/завершения | Фаза | Статус | Состояние | Цель | Величина выборки; возраст (n; лет) | Режим лечения | Результаты |
|---------------------|---------------|---------------------------|---------------|------------------|--|--|------------------------------------|---|--|
| Никотинамид-рибозид | NCT03568968 | 2020-05-15/ 2024-12-31 | Фаза 2 | Набор участников | БП | Замедление БП | 400; >35 | 500 мг 2 раза/день 52 нед | Не поданы |
| | NCT02942888 | 2017-11-30/ 2021-08-16 | Не присвоена | Завершено | Лёгкие когнитивные нарушения | Влияние НР на уровни НАД ⁺ и функцию мозга пациентов с лёгкими когнитивными нарушениями | 46; >65 | 250 мг-1 г в день 10 нед | Не поданы |
| | NCT05589766 | 2023-01-23/ 2024-12-31 | Фаза 2 | Набор участников | БП | Определение оптимальной биологической дозы НР у лиц с БП | 80; 40-100 | 1-2 г/день 12 нед | Не поданы |
| | NCT04430517 | 2022-03-02/ 2025-04-30 | Ранняя фаза 1 | Набор участников | Лёгкие когнитивные нарушения/лёгкая форма БА | Изучить влияние НР на энергетический метаболизм мозга, окислительный стресс и когнитивные функции у людей с лёгкими когнитивными нарушениями и лёгкой деменцией в связи с БА | 50; 55-89 | 250 мг НР 2 раза/день 12 нед | Не поданы |
| | NCT05344404 | 2022-04-29/ 2022-07-01 | Не присвоена | Завершено | БП | Определение безопасности и переносимости НР лиц с БП | 20; >35 | 3000 мг/день 4 нед | Не поданы |
| | NCT03816020 | 2019-03-09/ 2020-02-10 | Не присвоена | Завершено | БП | Эффект приёма НР на симптомы, связанные с БП | 30; >18 | 500 мг 2 раза/день 4 нед | Употребление НР является потенциальной нейропротекторной терапией при БП [102] |
| | NCT05617508 | 2022-11-22/ 2024-12-31 | Не присвоена | Набор участников | БА | Определение оптимальной дозы НР у пациентов с БА | 80; 50-85 | 1-3 г ежедневно в течение 12 недель | Не поданы |

Таблица 1 / Table 1

Продолжение /
Continued

| Соединение | Идентификатор | Дата начала/ завершения | Фаза | Статус | Состояние | Цель | Величина выборки; возраст (n; лет) | Режим лечения | Результаты |
|---|---------------|---------------------------|------------------|--|-------------------------------------|--|------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Никотиновая кислота (ниацин, витамин В3), предшественник никотинамида | NCT03061474 | 2017-07-12/ 2022-08-30 | Фаза 2 | Завершено | БА/ слабые когнитивные нарушения | Проверить, может ли В3 снизить фосфорилирование тау у людей с лёгкими когнитивными нарушениями или лёгкой БА | 46; >50 | 1,5 г 2 раза/день до 47 нед | Выложены в открытый доступ |
| | NCT00580931 | 2008-01/ 2014-07 | Фаза 1 Фаза 2 | Завершено | БА | Исследовать безопасность и эффективность В3 при лечении БА | 50; 50-95 | 1,5 г 2 раза/день 6 мес | Отсутствуют в открытом доступе |
| | NCT03808961 | 2020-01-01/ 2024-04-01 | Не присвоена | Активно, рекрутинг не проводится | БП | Исследовать эффект 18-месячного приёма В3 на воспаление, моторные функции и немоторные симптомы у больных БП | 7; >35 | 100 мг 2 раза/день до 18 мес | Не поданы |
| Ресвератрол | NCT01504854 | 2012-05/ 2014-03 | Фаза 2 | Завершено | БА | Исследовать влияние ресвератрола на маркеры развития БА | 119; >50 | 0,5-1,5 г 1 раз/день до 12 мес | Ресвератрол снижает уровень ММР9 в спинномозговой жидкости, модулирует нейровоспаление и индуцирует адаптивный иммунитет [110] |
| | NCT00743743 | 2008-09/ 2010-12 | Фаза 3 | Завершено в связи с увольнением главного исследователя | БА | Оценка влияния ресвератрола на когнитивные функции и поведение у пациентов с БА лёгкой и средней степени тяжести | Нет данных; 50-90 | 215 мг ежедневно 52 нед | Не поданы |

Таблица 1 / Table 1

Продолжение /
Continued

| Соединение | Идентификатор | Дата начала/завершения | Фаза | Статус | Состояние | Цель | Величина выборки; возраст (n; лет) | Режим лечения | Результаты |
|-------------------------------|---------------|------------------------|--------|-----------|-----------|---|------------------------------------|--|--|
| Транс-ресвератрол (BIA 6-512) | NCT00678431 | 2008-01/2011-06 | Фаза 3 | Завершено | БА | Замедление прогрессии БА смесью ресвератрола, глюкозы и малата | 27; 50–90 | Смесь 5 г декстрозы, 5 г малата и 5 мг ресвератрола + стакан 8 унций виноградного сока 2 раза/день 1 год | Низкие пероральные дозы ресвератрола безопасны и хорошо переносятся. Интерпретация влияния на траектории клинических исходов остаётся неопределённой [120] |
| | NCT03093389 | 2005-05-11/2005-07-29 | Фаза 1 | Завершено | БП | Исследовать переносимость и безопасность приёма многократных доз BIA 6-512 у здоровых добровольцев | 40; 18–45 | 25 мг, 50 мг, 100 мг и 150 мг 6 раз/день | Не поданы |
| | NCT03095105 | 2006-01-24/2006-03-02 | Фаза 1 | Завершено | БП | Сравнение фармакокинетического профиля BIA 6-512 у здоровых пожилых и молодых людей после однократного и повторного перорального приёма | 25; >40 | От 1 до 8 доз 200 мг BIA 6-512 каждые 8 ч | Не поданы |
| | NCT03094156 | 2006-04-26/2006-07-11 | Фаза 1 | Завершено | БП | Изучение влияния многократных доз BIA 6-512 на фармакокинетику леводопы | 39; 18–45 | 25, 50, 75 или 100 мг (3 раза/день 5 дней) + однократная доза 200/50 мг леводопы/бенсеразида в сочетании с 200 мг энтакапона | Не поданы |

Таблица 1 / Table 1

Продолжение /
Continued

| Соединение | Идентификатор | Дата начала/ завершения | Фаза | Статус | Состояние | Цель | Величина выборки; возраст (n; лет) | Режим лечения | Результаты |
|--|---------------|---------------------------|------------------|------------------|-----------|--|------------------------------------|---|------------|
| | NCT03095092 | 2005-05-23/ 2005-07-07 | Фаза 1 | Завершено | БП | Изучение влияния приёма пищи на фармакокинетику однократной дозы 400 мг BIA 6-512 у здоровых добровольцев | 24; 18–45 | 400 мг однократно натощак или после завтрака | Не поданы |
| | NCT03097211 | 2006-07-17/ 2006-10-20 | Фаза 1 | Завершено | БП | Изучение влияния многократных доз BIA 6-512 на фармакокинетику леводопы | 38; 18–45 | 25, 50, 75 или 100 мг (3 раза/день (5 дней) + однократная доза 200/50 мг леводопы/ бенсеразида в сочетании со 150 мг небикапона | Не поданы |
| β-никотин-амидмоно-нуклеотид (MIB-626) | NCT03091543 | 2004-05-04/ 2004-07-23 | Фаза 1 | Завершено | БП | Изучение переносимости, безопасности и фармакокинетики однократных доз BIA 6-512 и их влияния на фармакокинетику леводопы при комбинированном применении | 20; 18–45 | Однократная доза 25, 50, 100 или 200 мг BIA 6-512 + 100/25 мг леводопы/ бенсеразида | Не поданы |
| | NCT05040321 | 2021-12-01/ 2024-12-01 | Фаза 1 Фаза 2 | Набор участников | БА | Определение фармакокинетики и физиологических эффектов активатора сиртуинов MIB-626 при БА | 50; 55–85 | 500 мг MIB-626 2 раза/день перорально | Не поданы |

Таблица 1 / Table 1

Окончание /
Ending

| Соединение | Идентификатор | Дата начала/ завершения | Фаза | Статус | Состояние | Цель | Величина выборки; возраст (n; лет) | Режим лечения | Результаты |
|---------------|---------------|---------------------------|------------------|-----------------------|--|--|------------------------------------|---|--|
| Кверцетин (Q) | NCT04063124 | 2020-02-14/ 2023-01-30 | Фаза 1 Фаза 2 | Завершено | БА | Исследование фармакокинетики комбинации дазатиниба + Q | 5; >65 | 6 циклов приёма дазатиниба + Q в течение 2 дней с перерывом 14 дней | Лечение дазатинибом + кверцетином хорошо переносится пациентами [18] |
| | NCT04785300 | 2022-07-06/ 2023-12 | Фаза 1 Фаза 2 | Запись по приглашению | БА/ лёгкие когнитивные нарушения | Оценка безопасности и возможности совместного использования дазатиниба и Q у пациентов с лёгкими когнитивными нарушениями или БА | 20; >55 | 6 циклов приёма 100 мг дазатиниба + 1000 мг Q 2 дня подряд с перерывом 13 дней | Не поданы |
| | NCT04685590 | 2021-12-22/ 2023-01 | Фаза 1 Фаза 2 | Набор участников | БА с ранним началом/ лёгкие когнитивные нарушения | Оценка безопасности, применимости и эффективности комбинации дазатиниба и Q у пожилых людей с лёгкими амнестическими когнитивными нарушениями или ранней стадией БА с тау-позитивным результатом ПЭТ | 48; >65 | 6 циклов приёма дазатиниба + Q в течение 2 дней с перерывом 13 дней | Не поданы |

Примечание. БП — болезнь Паркинсона; БА — болезнь Альцгеймера; НР — никотинамидрибозид; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография; Q — кверцетин.
Note. БП — Parkinson's disease; БА — Alzheimer's disease; НР — nicotinamidriboside; ПЭТ — positron emission tomography; Q — quercetin.

Никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺) является субстратом во всех реакциях, опосредованных сиртуинами. Вместе с тем это соединение известно, в первую очередь, как важнейший кофермент окислительно-восстановительных реакций [95]. Показано, что с возрастом концентрация НАД⁺ в клетках снижается, и такое снижение приводит к падению активности сиртуинов в тканях модельных животных [96–98]. Понижение уровня НАД⁺ в ходе старения было описано в некоторых тканях человека, включая мозг и спинномозговую жидкость [99–101]. Это даёт механистическую основу для объяснения роли сиртуинов в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Неудивительно, что восполнение НАД⁺ путём дополнения рациона его предшественниками, такими как никотинамидрибозид (НР) и никотинамидмононуклеотид (НМН), рассматривается в качестве возможной стратегии при лечении болезней Альцгеймера и Паркинсона. По состоянию на декабрь 2023 года на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрировано семь клинических испытаний, в которых проверяются безопасность и эффективность НР у пациентов с этими нейродегенеративными заболеваниями (см. табл. 1). Из них завершены 3 исследования, но только в одном результаты приведены в публикации, и сделан вывод о потенциальной нейропротекторной функции НР при болезни Паркинсона [102]. Кроме того, лекарство под названием MIB-626, пероральная форма микрокристаллического β-никотинамидмононуклеотида (химический вариант НМН [103]), исследуется на предмет фармакокинетики и физиологических эффектов у пациентов с болезнью Альцгеймера, однако завершение работы планируется только в 2024 году.

Ресвератрол (3,5,4'-тригидрокси-стильбен) [104] — природный растительный полифенол, обнаруженный при исследовании кардиопротекторного действия умеренного употребления вина [105]. Пионерные исследования продемонстрировали способность ресвератрола активировать SIRT1, а затем его действие было распространено на SIRT3 и SIRT5 [104, 106, 107]. Вместе с тем в настоящее время ведутся дебаты относительно того, являются ли сиртуины прямой мишенью ресвератрола в организме человека и модельных животных [108]. Хотя консенсус и не достигнут, важно отметить, что синергичные активации сиртуинов эффекты ресвератрола могут достигаться посредством множества независимых механизмов. Например, помимо сиртуинов, ресвератрол действует на широкий спектр

белков, включая ядерный фактор NF-κB, который является нативной мишенью SIRT1 [109]. Как бы то ни было, несмотря на имеющиеся противоречия, ресвератрол продолжает рассматриваться в качестве модулятора активности сиртуинов. По состоянию на декабрь 2023 года на сайте ClinicalTrials.gov было зарегистрировано 209 клинических исследований ресвератрола, из которых в 17 продолжается набор пациентов [94]. Что касается нейродегенеративных заболеваний, в трёх клинических испытаниях второй и третьей фазы проверялись безопасность и эффективность длительного (до 1 года) ежедневного применения высоких доз (до 1,5 г/сут) ресвератрола у пациентов с диагностированной болезнью Альцгеймера. Ключевым результатом можно считать то, что ресвератрол безопасен и хорошо переносится. Кроме того, в клиническом испытании NCT01504854 (до 1,5 г ресвератрола ежедневно в течение года) удалось показать, что препарат снижает уровень металлопротеиназы MMP9 — маркера нейродегенерации — в спинномозговой жидкости, модулирует нейровоспаление и индуцирует адаптивный иммунитет [110]. Ключевым недостатком ресвератрола является низкая биодоступность, поскольку соединение плохо усваивается при пероральном приёме. Эта проблема решается, в частности, путём комбинации с различными добавками или применением очищенной транс-изоформы ресвератрола (коммерческое название BIA 6-512). Последний вариант рассматривался на предмет совместимости и фармакокинетики в пяти клинических испытаниях первой фазы, в которых данный препарат применялся совместно с лекарствами против болезни Паркинсона. К сожалению, ни в одном из исследований результаты не представлены в открытом доступе. Поскольку эти исследования проводились почти 20 лет назад, можно предположить отсутствие существенного эффекта транс-ресвератрола при терапии болезни Паркинсона.

Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагидроксифлавонол, Q) — природный флавоноид, присутствующий во многих видах фруктов и овощей. Кверцетин был описан в качестве активатора SIRT1 практически одновременно с ресвератролом [104]. Обнаружено, что связанное с SIRT1 действие кверцетина противодействует фиброзу почек, дегенерации межпозвоночных дисков и диабетической энцефалопатии [111–113]. По состоянию на декабрь 2023 года зарегистрировано 97 клинических испытаний кверцетина. Вместе с тем исследования нейродегенеративных заболеваний сосредоточены на сенолитических свойствах квер-

цетина, т.е. на его способности снижать жизнеспособность старых (сенесцентных) клеток, неспособных к делению и продуцирующих провоспалительные факторы [114]. Было показано, что комбинация кверцетина с дазатинибом, другим препаратом, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве противоопухолевого средства при хроническом миелолейкозе и остром лимфобластном лейкозе [115], избирательно элиминирует старые клетки и демонстрирует многообещающие результаты в ряде клинических испытаний [116]. Особенность лечения сенолитиками заключается в том, что старые клетки накапливаются медленно, поэтому приём препаратов проводится короткими курсами с относительно большим перерывом. Как показано в табл. 1, в настоящий момент проводятся клинические испытания комбинации препаратов кверцетина с дазатинибом у пациентов с болезнью Альцгеймера. Применение сенолитиков в данном случае мотивировано исследованиями, связывающими накопление гиперфосфорилированного тау-белка с процессом клеточного старения [117]. Из трёх клинических испытаний завершено NCT04063124, в котором проверялись безопасность и фармакокинетика кверцетина с дазатинибом. Исследователи утверждают о хорошей переносимости соединений, однако в экспериментальную группу входило только 5 человек [118]. Вместе с тем важно отметить, что хотя сиртуины и считаются мишенями кверцетина, его сенолитические свойства, скорее всего, обусловлены плеiotропными эффектами нежели специфичным действием на сиртуины [116], хотя некоторые работы показывают, что способность кверцетина препятствовать старению и вызывать гибель старых клеток связана с повышением активности SIRT1 [111, 119].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет демонстрируют важную роль отдельных сиртуинов в развитии болезни Альцгеймера и Паркинсона. Белки SIRT1 и SIRT3 обладают выраженными нейропротекторными функциями, тогда как SIRT2 выступает их антагонистом. Участие сиртуинов в регуляции ключевых ферментов и клеточных процессов, вовлечённых в продукцию и деградацию aberrантных белков в нейронах, делает сиртуины привлекательной мишенью для терапии. Несмотря на значительные усилия по поиску соединений, способных управлять активностью сиртуинов, лишь

несколько типов препаратов достигли клинических испытаний. Важно отметить, что все исследуемые соединения обладают выраженным плеiotропным механизмом действия, поэтому на данный момент сложно сделать вывод о вкладе сиртуинов в их эффект. Можно предположить, что потенциал модуляции активности сиртуинов в подходах к терапии нейродегенеративных заболеваний ещё не исчерпан, поскольку большинство клинических испытаний не завершены, и ведётся активный поиск новых сенолитиков и индукторов сиртуинов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 22-74-10123.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. *Е.М. Самойлова, А.А. Иванова, В.А. Кальсин* — анализ литературы, написание статьи; *С.Е. Романов* — анализ литературы, написание статьи, подготовка и описание табличных материалов; *П.П. Лактионов* — экспертиза и корректура статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The research was supported by Russian Science Foundation (project No. 22-74-10123).

Competing interests. The authors of this article confirmed that there is no conflict of interest.

Authors' contribution. *E.M. Samoilova, A.A. Ivanova, V.A. Kalsin* — literature analysis, article writing; *S.E. Romanov* — literature analysis, writing, preparation and characterization of table data; *P.P. Laktionov* — expertise and proofreading. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Imai S, Armstrong CM, Kaeberlein M, Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature*. 2000;403(6771): 795-800. doi: 10.1038/35001622

2. Frye RA. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;273(2):793-798. doi: 10.1006/bbrc.2000.3000
3. Moniot S, Schutkowski M, Steegborn C. Crystal structure analysis of human Sirt2 and its ADP-ribose complex. *J Struct Biol.* 2013;182(2):136-143. doi: 10.1016/j.jsb.2013.02.012
4. Feldman JL, Dittenhafer-Reed KE, Denu JM. Sirtuin catalysis and regulation. *J Biol Chem.* 2012;287(51):42419-42427. doi: 10.1074/jbc.R112.378877
5. Michishita E, Park JY, Burneskis JM, et al. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT Proteins. *Mol Biol Cell.* 2005;16(10):4623-4635. doi: 10.1091/mbc.e05-01-0033
6. North BJ, Verdin E. Interphase nucleo-cytoplasmic shuttling and localization of SIRT2 during mitosis. *PLoS One.* 2007;2(8):e784. doi: 10.1371/journal.pone.0000784
7. Scher MB, Vaquero A, Reinberg D. SirT3 is a nuclear NAD⁺-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress. *Genes Dev.* 2007;21(8):920-928. doi: 10.1101/gad.1527307
8. Bai W, Zhang X. Nucleus or cytoplasm? The mysterious case of SIRT1's subcellular localization. *Cell Cycle.* 2016;15(24):3337-3338. doi: 10.1080/15384101.2016.1237170
9. Du Y, Hu H, Hua C, et al. Tissue distribution, subcellular localization, and enzymatic activity analysis of human SIRT5 isoforms. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;503(2):763-769. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.06.073
10. Piracha ZZ, Saeed U, Kim J, et al. An alternatively spliced sirtuin 2 isoform 5 inhibits hepatitis B virus replication from cccDNA by repressing epigenetic modifications made by histone lysine methyltransferases. *J Virol.* 2020;94(16):e00926-20. doi: 10.1128/JVI.00926-20
11. Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL, Boeke JD. The biochemistry of sirtuins. *Annu Rev Biochem.* 2006;75(1):435-465. doi: 10.1146/annurev.biochem.74.082803.133500
12. Du J, Zhou Y, Su X, et al. Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase. *Science.* 2011;334(6057):806-809. doi: 10.1126/science.1207861
13. Tan M, Peng C, Anderson KA, et al. Lysine glutarylation is a protein posttranslational modification regulated by SIRT5. *Cell Metab.* 2014;19(4):605-617. doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.014
14. Laurent G, German NJ, Saha AK, et al. SIRT4 coordinates the balance between lipid synthesis and catabolism by repressing malonyl CoA decarboxylase. *Mol Cell.* 2013;50(5):686-698. doi: 10.1016/j.molcel.2013.05.012
15. Mathias RA, Greco TM, Oberstein A, et al. Sirtuin 4 is a lipamidase regulating pyruvate dehydrogenase complex activity. *Cell.* 2014;159(7):1615-1625. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.046
16. Jiang H, Khan S, Wang Y, et al. SIRT6 regulates TNF- α secretion through hydrolysis of long-chain fatty acyl lysine. *Nature.* 2013;496(7443):110-113. doi: 10.1038/nature12038
17. Zhang X, Spiegelman NA, Nelson OD, et al. SIRT6 regulates Ras-related protein R-Ras2 by lysine defatty-acylation. *Elife.* 2017;6:e25158. doi: 10.7554/eLife.25158
18. Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM, et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic β cells. *Cell.* 2006;126(5):941-954. doi: 10.1016/j.cell.2006.06.057
19. Van Meter M, Kashyap M, Rezazadeh S, et al. SIRT6 represses LINE1 retrotransposons by ribosylating KAP1 but this repression fails with stress and age. *Nat Commun.* 2014;5(1):5011. doi: 10.1038/ncomms6011
20. Simonet NG, Thackray JK, Vazquez BN, et al. SirT7 auto-ADP-ribosylation regulates glucose starvation response through mH2A1. *Sci Adv.* 2020;6(30):eaaz2590. doi: 10.1126/sciadv.aaz2590
21. Lin H. The enzymatic activities of sirtuins. In: *Introductory review on sirtuins in biology, aging, and disease.* Elsevier; 2018. P. 45-62. doi: 10.1016/b978-0-12-813499-3.00004-6
22. Wu QJ, Zhang TN, Chen HH, et al. The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):402. doi: 10.1038/s41392-022-01257-8
23. Wątroba M, Szukiewicz D. The role of sirtuins in aging and age-related diseases. *Adv Med Sci.* 2016;61(1):52-62. doi: 10.1016/j.advms.2015.09.003
24. She DT, Wong LJ, Baik SH, Arumugam TV. SIRT2 inhibition confers neuroprotection by downregulation of FOXO3a and mapk signaling pathways in ischemic stroke. *Mol Neurobiol.* 2018;55(12):9188-9203. doi: 10.1007/s12035-018-1058-0
25. Perone I, Ghena N, Wang J, et al. Mitochondrial SIRT3 deficiency results in neuronal network hyperexcitability, accelerates age-related A β pathology, and renders neurons vulnerable to A β toxicity. *Neuromolecular Med.* 2023;25(1):27-39. doi: 10.1007/s12017-022-08713-2
26. Godoy JA, Zolezzi JM, Braidy N, Inestrosa NC. Role of Sirt1 during the ageing process: Relevance to protection of synapses in the brain. *Mol Neurobiol.* 2014;50(3):744-756. doi: 10.1007/s12035-014-8645-5
27. Jung ES, Choi H, Song H, et al. p53-dependent SIRT6 expression protects A β 42-induced DNA damage. *Sci Rep.* 2016;6(1):25628. doi: 10.1038/srep25628
28. Diaz-Cañestro C, Merlini M, Bonetti NR, et al. Sirtuin 5 as a novel target to blunt blood-brain barrier damage induced by cerebral ischemia/reperfusion injury. *Int J Cardiol.* 2018;260:148-155. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.060
29. Kumar R, Chaterjee P, Sharma PK, et al. Sirtuin1: A promising serum protein marker for early detection of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2013;8(4):e61560. doi: 10.1371/journal.pone.0061560
30. Kumar R, Mohan N, Upadhyay AD, et al. Identification of serum sirtuins as novel noninvasive protein markers for frailty. *Aging Cell.* 2014;13(6):975-980. doi: 10.1111/ace1.12260
31. Anwar T, Khosla S, Ramakrishna G. Increased expression of SIRT2 is a novel marker of cellular senescence and is dependent on wild type p53 status. *Cell Cycle.* 2016;15(14):1883-1897. doi: 10.1080/15384101.2016.1189041
32. Scheltens P, de Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021;397(10284):1577-1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4
33. Hanseeuw BJ, Betensky RA, Jacobs HI, et al. Association of amyloid and tau with cognition in preclinical alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2019;76(8):915-924. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1424
34. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
35. Chen G, Xu T, Yan Y, et al. Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(9):1205-1235. doi: 10.1038/aps.2017.28
36. Lee HR, Shin HK, Park SY, et al. Cilostazol suppresses β -amyloid production by activating a disintegrin and metalloproteinase 10 via the upregulation of SIRT1-coupled retinoic acid receptor- β . *J Neurosci Res.* 2014;92(11):1581-1590. doi: 10.1002/jnr.23421
37. Guo J, Cheng J, North BJ, Wei W. Functional analyses of major cancer-related signaling pathways in Alzheimer's disease etiology. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2017;1868(2):341-358. doi: 10.1016/j.bbcan.2017.07.001
38. Wang Y, Yang J, Hong TT, et al. RTN4B-mediated suppression of Sirtuin 2 activity ameliorates β -amyloid pathology and cognitive impairment in Alzheimer's disease mouse model. *Aging Cell.* 2020;19(8):e13194. doi: 10.1111/ace1.13194
39. Bai N, Li N, Cheng R, et al. Inhibition of SIRT2 promotes APP acetylation and ameliorates cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice. *Cell Rep.* 2022;40(2):111062. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111062
40. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(1):22-35. doi: 10.1038/nrn.2015.1
41. Min SW, Cho SH, Zhou Y, et al. Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy. *Neuron.* 2010;67(6):953-966. doi: 10.1016/j.neuron.2010.08.044

42. Cohen TJ, Guo JL, Hurtado DE, et al. The acetylation of tau inhibits its function and promotes pathological tau aggregation. *Nat Commun.* 2011;2(1):252. doi: 10.1038/ncomms1255
43. Min SW, Chen X, Tracy TE, et al. Critical role of acetylation in tau-mediated neurodegeneration and cognitive deficits. *Nat Med.* 2015;21(10):1154-1162. doi: 10.1038/nm.3951
44. Tracy TE, Sohn PD, Minami SS, et al. Acetylated tau obstructs KIBRA-mediated signaling in synaptic plasticity and promotes tauopathy-related memory loss. *Neuron.* 2016;90(2):245-260. doi: 10.1016/j.neuron.2016.03.005
45. Min SW, Sohn PD, Li Y, et al. SIRT1 deacetylates tau and reduces pathogenic tau spread in a mouse model of tauopathy. *J Neurosci.* 2018;38(15):3680-3688. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2369-17.2018
46. Esteves AR, Filipe F, Magalhães JD, et al. The role of beclin-1 acetylation on autophagic flux in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2019;56(8):5654-5670. doi: 10.1007/s12035-019-1483-8
47. Kaluski S, Portillo M, Besnard A, et al. Neuroprotective functions for the histone deacetylase SIRT6. *Cell Rep.* 2017;18(13):3052-3062. doi: 10.1016/j.celrep.2017.03.008
48. Feng X, Liang N, Zhu D, et al. Resveratrol inhibits β -amyloid-induced neuronal apoptosis through regulation of SIRT1-ROCK1 signaling pathway. *PLoS One.* 2013;8(3):e59888. doi: 10.1371/journal.pone.0059888
49. Esteves AR, Palma AM, Gomes R, et al. Acetylation as a major determinant of microtubule-dependent autophagy: Relevance to Alzheimer's and Parkinson disease pathology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(8):2008-2023. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.11.014
50. Wang X, Ma S, Yang B, et al. Resveratrol promotes hUC-MSCs engraftment and neural repair in a mouse model of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res.* 2018;339:297-304. doi: 10.1016/j.bbr.2017.10.032
51. Cao K, Dong YT, Xiang J, et al. The neuroprotective effects of SIRT1 in mice carrying the APP/PS1 double-transgenic mutation and in SH-SY5Y cells over-expressing human APP670/671 may involve elevated levels of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Aging (Albany NY).* 2020;12(2):1792-1807. doi: 10.18632/aging.102713
52. Li MZ, Zheng LJ, Shen J, et al. SIRT1 facilitates amyloid beta peptide degradation by upregulating lysosome number in primary astrocytes. *Neural Regen Res.* 2018;13(11):2005. doi: 10.4103/1673-5374.239449
53. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2018;14:450-464. doi: 10.1016/j.redox.2017.10.014
54. Bhat AH, Dar KB, Anees S, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases: A mechanistic insight. *Biomed Pharmacother.* 2015;74:101-110. doi: 10.1016/j.biopha.2015.07.025
55. Eletto D, Chevet E, Argon Y, Appenzeller-Herzog C. Redox controls UPR to control redox. *J Cell Sci.* 2014;127(Pt 17):3649-3658. doi: 10.1242/jcs.153643
56. Peña-Oyarzun D, Bravo-Sagua R, Diaz-Vega A, et al. Autophagy and oxidative stress in non-communicable diseases: A matter of the inflammatory state? *Free Radic Biol Med.* 2018;124:61-78. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.084
57. Llanos-González E, Henares-Chavarino AA, Pedrero-Prieto CM, et al. Interplay between mitochondrial oxidative disorders and proteostasis in Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2020;13:1444. doi: 10.3389/fnins.2019.01444
58. Lee J, Kim Y, Liu T, et al. SIRT3 deregulation is linked to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Aging Cell.* 2018;17(1):e12679. doi: 10.1111/accel.12679
59. Marchenko ND, Zaika A, Moll UM. Death signal-induced localization of p53 protein to mitochondria. *J Biol Chem.* 2000;275(21):16202-16212. doi: 10.1074/jbc.275.21.16202
60. Mahyar-Roemer M, Fritzsche C, Wagner S, et al. Mitochondrial p53 levels parallel total p53 levels independent of stress response in human colorectal carcinoma and glioblastoma cells. *Oncogene.* 2004;23(37):6226-6236. doi: 10.1038/sj.onc.1207637
61. Mihara M, Erster S, Zaika A, et al. p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria. *Mol Cell.* 2003;11(3):577-590. doi: 10.1016/s1097-2765(03)00050-9
62. Zhao Y, Chaiswing L, Velez JM, et al. p53 translocation to mitochondria precedes its nuclear translocation and targets mitochondrial oxidative defense protein-manganese superoxide dismutase. *Cancer Res.* 2005;65(9):3745-3750. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3835
63. Ohyagi Y, Asahara H, Chui DH, et al. Intracellular A β 42 activates p53 promoter: A pathway to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2005;19(2):255-257. doi: 10.1096/fj.04-2637fje
64. Ansari A, Rahman MS, Saha SK, et al. Function of the SIRT3 mitochondrial deacetylase in cellular physiology, cancer, and neurodegenerative disease. *Aging Cell.* 2017;16(1):4-16. doi: 10.1111/accel.12538
65. Meng H, Yan WY, Lei YH, et al. SIRT3 regulation of mitochondrial quality control in neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:313. doi: 10.3389/fnagi.2019.00313
66. Jiang DQ, Wang Y, Li MX, et al. SIRT3 in neural stem cells attenuates microglia activation-induced oxidative stress injury through mitochondrial pathway. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:7. doi: 10.3389/fncel.2017.00007
67. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science.* 2004;303(5666):2011-2015. doi: 10.1126/science.1094637
68. Rangarajan P, Karthikeyan A, Lu J, et al. Sirtuin 3 regulates Foxo3a-mediated antioxidant pathway in microglia. *Neuroscience.* 2015;311:398-414. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.048
69. Braak H, del Tredici K. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the wheat from the chaff. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(s1):S71-S85. doi: 10.3233/JPD-179001
70. Gerlach M, Double KL, Ben-Shachar D, et al. Neuromelanin and its interaction with iron as a potential risk factor for dopaminergic neurodegeneration underlying Parkinson's disease. *Neurotox Res.* 2003;5(1-2):35-44. doi: 10.1007/BF03033371
71. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(1):a008888-a008888. doi: 10.1101/cshperspect.a008888
72. Kim C, Alcalay R. Genetic forms of Parkinson's disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):135-146. doi: 10.1055/s-0037-1601567
73. Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):795-808. doi: 10.1136/jnnp-2019-322338
74. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(1):1-12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002
75. Nandipati S, Litvan I. Environmental exposures and Parkinson's disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(9):881. doi: 10.3390/ijerph13090881
76. Trancikova A, Tsika E, Moore DJ. Mitochondrial dysfunction in genetic animal models of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal.* 2012;16(9):896-919. doi: 10.1089/ars.2011.4200
77. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res.* 2017;39(1):73-82. doi: 10.1080/01616412.2016.1251711
78. Stajic D, Selakovic D, Jovicic N, et al. The role of galectin-3 in modulation of anxiety state level in mice. *Brain Behav Immun.* 2019;78:177-187. doi: 10.1016/j.bbi.2019.01.019
79. Chinta SJ, Andersen JK. Redox imbalance in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1780(11):1362-1367. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.02.005
80. Anamika KA, Acharjee P, Acharjee A, Trigun SK. Mitochondrial SIRT3 and neurodegenerative brain disorders. *J Chem Neuroanat.* 2019;95:43-53. doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.11.009
81. Shi H, Deng HX, Gius D, et al. Sirt3 protects dopaminergic neurons from mitochondrial oxidative stress. *Hum Mol Genet.* 2017;26(10):1915-1926. doi: 10.1093/hmg/ddx100
82. Zeng R, Wang X, Zhou Q, et al. Icaritin protects rotenone-induced neurotoxicity through induction of SIRT3. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;379:114639. doi: 10.1016/j.taap.2019.114639

83. Park JH, Burgess JD, Farooqi AH, et al. Alpha-synuclein-induced mitochondrial dysfunction is mediated via a sirtuin 3-dependent pathway. *Mol Neurodegener.* 2020;15(1):5. doi: 10.1186/s13024-019-0349-x
84. Uittenbogaard M, Chiaramello A. Mitochondrial biogenesis: A therapeutic target for neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases. *Curr Pharm Des.* 2014;20(35):5574-5593. doi: 10.2174/1381612820666140305224906
85. Singh P, Hanson PS, Morris CM. SIRT1 ameliorates oxidative stress induced neural cell death and is down-regulated in Parkinson's disease. *BMC Neurosci.* 2017;18(1): 46. doi: 10.1186/s12868-017-0364-1
86. Guo YJ, Dong SY, Cui XX, et al. Resveratrol alleviates MPTP-induced motor impairments and pathological changes by autophagic degradation of α -synuclein via SIRT1-deacetylated LC3. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(10):2161-2175. doi: 10.1002/mnfr.201600111
87. Valdinocci D, Simões RF, Kovarova J, et al. Intracellular and intercellular mitochondrial dynamics in Parkinson's disease. *Front Neurosci.* 2019;13:930. doi: 10.3389/fnins.2019.00930
88. Tang BL. Sirt1 and the mitochondria. *Mol Cells.* 2016;39(2):87-95. doi: 10.14348/molcells.2016.2318
89. De Oliveira RM, Vicente Miranda H, Francelle L, et al. The mechanism of sirtuin 2--mediated exacerbation of alpha-synuclein toxicity in models of Parkinson disease. *PLoS Biol.* 2017;15(3):e2000374. doi: 10.1371/journal.pbio.2000374
90. Outeiro TF, Kontopoulos E, Altmann SM, et al. Sirtuin 2 inhibitors rescue α -synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease. *Science.* 2007;317(5837):516-519. doi: 10.1126/science.1143780
91. Chen X, Mai H, Cai Y, 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;2019:1498034. doi: 10.1155/2019/1498034
92. Carafa V, Rotili D, Forgione M, et al. Sirtuin functions and modulation: From chemistry to the clinic. *Clin Epigenetics.* 2016;8(1):61. doi: 10.1186/s13148-016-0224-3
93. Wang Y, He J, Liao M, et al. An overview of sirtuins as potential therapeutic target: Structure, function and modulators. *Eur J Med Chem.* 2019;161:48-77. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.028
94. Tse T, Williams RJ, Zarin DA. Reporting "basic results" in ClinicalTrials.gov. *Chest.* 2009;136(1):295-303. doi: 10.1378/chest.08-3022
95. Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, Verdin E. NAD+ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):119-141. doi: 10.1038/s41580-020-00313-x
96. Ramsey KM, Mills KF, Satoh A, Imai S. Age-associated loss of Sirt1-mediated enhancement of glucose-stimulated insulin secretion in beta cell-specific Sirt1-overexpressing (BESTO) mice. *Aging Cell.* 2008;7(1):78-88. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00355.x
97. Gomes AP, Price NL, Ling AJ, et al. Declining NAD+ induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell.* 2013;155(7):1624-1638. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.037
98. Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell.* 2013;153(7):1448-1460. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.027
99. Bagga P, Hariharan H, Wilson NE, et al. Single-voxel 1H MR spectroscopy of cerebral nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+) in humans at 7T using a 32-channel volume coil. *Magn Reson Med.* 2020;83(3):806-814. doi: 10.1002/mrm.27971
100. Zhu XH, Lu M, Lee BY, et al. In vivo NAD assay reveals the intracellular NAD contents and redox state in healthy human brain and their age dependences. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(9):2876-2881. doi: 10.1073/pnas.1417921112
101. Guest J, Grant R, Mori TA, Croft KD. Changes in oxidative damage, inflammation and [NAD(H)] with age in cerebrospinal fluid. *PLoS One.* 2014;9(1):e85335. doi: 10.1371/journal.pone.0085335
102. Brakedal B, Dölle C, Riemer F, et al. The NAD(P)K study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. *Cell Metab.* 2022;34(3):396-407.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2022.02.001
103. Pencina KM, Lavu S, dos Santos M, et al. MIB-626, an oral formulation of a microcrystalline unique polymorph of β -nicotinamide mononucleotide, increases circulating nicotinamide adenine dinucleotide and its metabolome in middle-aged and older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2023;78(1):90-96.
104. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature.* 2003;425(6954):191-196. doi: 10.1038/nature01960
105. Bertelli AA, Giovannini L, Giannesi D, et al. Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine. *Int J Tissue React.* 1995;17(1):1-3.
106. Chen T, Li J, Liu J, et al. Activation of SIRT3 by resveratrol ameliorates cardiac fibrosis and improves cardiac function via the TGF- β /Smad3 pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;308(5):H424-H434. doi: 10.1152/ajpheart.00454.2014
107. Gertz M, Nguyen GT, Fischer F, et al. A molecular mechanism for direct sirtuin activation by resveratrol. *PLoS One.* 2012;7(11):e49761. doi: 10.1371/journal.pone.0049761
108. Pezzuto JM. Resveratrol: Twenty years of growth, development and controversy. *Biomol Ther (Seoul).* 2019;27(1):1-14. doi: 10.4062/biomolther.2018.176
109. Ren Z, Wang L, Cui J, et al. Resveratrol inhibits NF- κ B signaling through suppression of p65 and I κ B kinase activities. *Pharmazie.* 2013;68(8):689-694.
110. Moussa C, Hebron M, Huang X, et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):1. doi: 10.1186/s12974-016-0779-0
111. Liu T, Yang Q, Zhang X, et al. Quercetin alleviates kidney fibrosis by reducing renal tubular epithelial cell senescence through the SIRT1/PINK1/mitophagy axis. *Life Sci.* 2020;257:118116. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118116
112. Hu T, Lu X, Shi J, et al. Quercetin protects against diabetic encephalopathy via SIRT1/NLRP3 pathway in db/db mice. *J Cell Mol Med.* 2020;24(6):3449-3459. doi: 10.1111/jcmm.15026
113. Dong J, Zhang X, Zhang L, et al. Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: A mechanism including AMPK α 1/SIRT1. *J Lipid Res.* 2014;55(3):363-374. doi: 10.1194/jlr.M038786
114. Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nat Cell Biol.* 2013;15(8):978-990. doi: 10.1038/ncb2784
115. Keating GM. Dasatinib: A review in chronic myeloid leukaemia and Ph+ acute lymphoblastic leukaemia. *Drugs.* 2017;77(1):85-96. doi: 10.1007/s40265-016-0677-x
116. Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: The path to the clinic. *Nat Med.* 2022;28(8):1556-1568. doi: 10.1038/s41591-022-01923-y
117. Musi N, Valentine JM, Sickora KR, et al. Tau protein aggregation is associated with cellular senescence in the brain. *Aging Cell.* 2018;17(6):e12840. doi: 10.1111/acer.12840
118. Gonzales MM, Garbarino VR, Kautz TF, et al. Senolytic therapy in mild Alzheimer's disease: A phase 1 feasibility trial. *Nat Med.* 2023;29(10):2481-2488. doi: 10.1038/s41591-023-02543-w
119. Zoico E, Nori N, Darra E, et al. Senolytic effects of quercetin in an in vitro model of pre-adipocytes and adipocytes induced senescence. *Sci Rep.* 2021;11(1):23237. doi: 10.1038/s41598-021-02544-0

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Романов Станислав Евгеньевич, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 630090, Новосибирск, ул. Ляпунова, д. 1;
ORCID: 0000-0002-5989-5756;
eLibrary SPIN: 3387-6944;
e-mail: s.romanov@g.nsu.ru

Соавторы:

Самойлова Екатерина Михайловна;
ORCID: 0000-0002-0485-6581;
eLibrary SPIN: 3014-6243;
e-mail: samoyket@gmail.com

Иванова Алина Андреевна;
ORCID: 0009-0009-5266-9201;
e-mail: Alina.iva2000@mail.ru

Лактионов Петр Павлович, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0003-2174-6496;
eLibrary SPIN: 7579-3460;
e-mail: laktionov@mcb.nsc.ru

Кальсин Владимир Анатольевич;
ORCID: 0000-0003-2705-3578;
eLibrary SPIN: 1046-8801;
e-mail: vkalsin@mail.ru

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Stanislav E. Romanov, PhD;
address: 1 Lyapunova street, 630090 Novosibirsk, Russia;
ORCID: 0000-0002-5989-5756;
eLibrary SPIN: 3387-6944;
e-mail: s.romanov@g.nsu.ru

Co-authors:

Ekaterina M. Samoilova;
ORCID: 0000-0002-0485-6581;
eLibrary SPIN: 3014-6243;
e-mail: samoyket@gmail.com

Alina A. Ivanova;
ORCID: 0009-0009-5266-9201;
e-mail: Alina.iva2000@mail.ru

Petr P. Laktionov, PhD;
ORCID: 0000-0003-2174-6496;
eLibrary SPIN: 7579-3460;
e-mail: laktionov@mcb.nsc.ru

Vladimir A. Kalsin;
ORCID: 0000-0003-2705-3578;
eLibrary SPIN: 1046-8801;
e-mail: vkalsin@mail.ru