

К.А. Айтбаев¹, И.Т. Муркамилов^{*2,3}, Ж.А. Муркамилова³,
И.О. Кудайбергенова², Ф.А. Юсупов⁴

¹ — Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

² — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

³ — ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

⁴ — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКЦИИ: В ФОКУСЕ — АКТИВАЦИЯ СИРТУИНОВ

К.А. Aitbaev¹, I.T. Murkamilov^{*2,3}, Zh.A. Murkamilova³,
I.O. Kudaibergenova², F.A. Yusupov⁴

¹ — Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

² — I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

³ — SEI HPE Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴ — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Epigenetic Mechanisms of Cardioprotection: Focus is on Activation of Sirtuins

Резюме

Окислительный стресс является общим признаком старения и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая атеросклероз, сердечную недостаточность, гипертонию, сахарный диабет и другие заболевания сосудистой системы. В этой связи, в последние годы исследователи проявляют повышенный интерес к сиртуинам (SIRT) — адаптерам стресса и эпигенетическим ферментам, участвующим в клеточных механизмах контроля возрастных патологий, рака и ССЗ. Среди сиртуинов, которых у млекопитающих семь (SIRT1-SIRT7), кардиопротекторными, противовоспалительными, атеропротекторными и антивозрастными свойствами в наибольшей степени обладают SIRT1 и SIRT6. В данном обзоре мы представляем всесторонний анализ последних событий в области клеточных и молекулярных сигнальных путей, контролируемых двумя посттрансляционными модификаторами — SIRT1 и SIRT6, которые доказали свою ценность в качестве инструментов для ослабления воспаления и окислительного стресса на уровне сердечно-сосудистой системы. Более глубокое понимание эпигенетических механизмов, через которые оказывают своё кардиопротекторное действие SIRT1 и SIRT6, будет иметь широкие последствия и ускорит разработку селективных и эффективных фармакологических препаратов для модуляции сиртуинов с целью профилактики и лечения ССЗ.

Ключевые слова: SIRT1, SIRT6, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, старение сосудов, сердечно-сосудистые заболевания

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.05.2021 г.

Принята к публикации 09.09.2021 г.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А. и др. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКЦИИ: В ФОКУСЕ — АКТИВАЦИЯ СИРТУИНОВ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(6): 424-432. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-424-432

Abstract

Oxidative stress is a common sign of aging and cardiovascular disease (CVD), including atherosclerosis, heart failure, hypertension, diabetes mellitus and other diseases of the vascular system. In this regard, in recent years, researchers have shown increased interest in sirtuins (SIRT) — stress adapters and epigenetic enzymes involved in cellular mechanisms for controlling age-related pathologies, cancer and CVD. Among sirtuins, of which

*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

there are seven in mammals (SIRT1-SIRT7), SIRT1 and SIRT6 possess the most cardioprotective, anti-inflammatory, atheroprotective and anti-aging properties. In this review, we present a comprehensive analysis of the latest developments in the field of cellular and molecular signaling pathways controlled by two post-translational modifiers — SIRT1 and SIRT6, which have proven their worth as tools to reduce inflammation and oxidative stress at the level of the cardiovascular system. A deeper understanding of the epigenetic mechanisms through which SIRT1 and SIRT6 exert their cardioprotective effect will have widespread implications and will accelerate the development of selective and effective pharmacological agents for modulating sirtuins for the prevention and treatment of CVD.

Key words: *SIRT1, SIRT6, oxidative stress, endothelial dysfunction, vascular aging, cardiovascular disease*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2021

Accepted for publication on 09.09.2021

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Zh.A. et al. Damage of the Muscle System in Covid-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(6): 424-432. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-424-432

окЛПНП — окисленные липопротеины низкой плотности, ПЭК — предшественники в эндотелиальных клетках, CC3 — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, BCA — ATP-binding cassette subfamily A, ABCG — ANP-binding cassette subfamily G, Akt — protein kinase B, AMPK — AMP-activated protein kinase, Ang II — angiotensin II, ApoE — apolipoprotein E, AP-1 — activator protein 1, ATIR — angiotensin II type I receptor, Bcl-2 — B cell lymphoma 2, Bcl-xL — B cell lymphoma-extra large, CAT — catalase, CCR7 — C-C chemokine receptor 7, COL1A2 — collagen type 1, EC — endothelial cells, eNOS — endothelial nitric oxide synthase, EPCs — endothelial progenitor cells, ERR — estrogen-related receptors, ERK — extracellular signal-regulated kinase, FOXO — forkhead box O, I/R — ischemia-reperfusion, ICAM-1 — intercellular adhesion molecule-1, IGF — insulin-like growth factor, JNK — c-Jun N-terminal kinase, LKB1 — liver kinase B1, Lox-1 — lectin-like oxLDL receptor 1, LXR — liver X-receptor, MCP-1 — monocyte chemoattractant protein 1, MMP-9 — matrix metalloproteinase-9, MnSOD — manganese superoxide dismutase, NAD — nicotinamide adenine dinucleotide, NADPH — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NAMPT — nicotinamide phosphoribosyltransferase, NBS-1 — Nijmegen breakage syndrome-1, NFkB — nuclear factor-kappa B, NKG2D — natural-killer group 2 member D, NO — nitric oxide, NRF1 — nuclear respiratory factor1, PARP1 — poly-(ADP-ribose) polymerase 1, PGC-1 α — proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PI3K — phosphoinositide 3-kinases, PIP3 — phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PDK1 — 3-phosphoinositide-dependent kinase 1, PPAR- α — peroxisome proliferator-activated receptor coactivator- α , ROS — reactive oxygen species, SERCA2a — sarcoplasmic calcium ATPase, SIRT — sirtuin, SOD — superoxide dismutase, SREBP — sterol regulatory element-binding proteins, STAT3 — signal transducer and activator of transcription 3, TIMP3 — tissue inhibitor of metalloproteinase, TNFSF4 — tumor necrosis factor superfamily member 4, VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1

Введение

Сиртуины (SIRT), никотинамид-аденин-динуклеотид (НАД⁺) -зависимые деацетилирующие ферменты, впервые идентифицированные в дрожжах, относятся к гистондеацетилазам класса III. Все они имеют высоко консервативный НАД⁺ зависимый каталитический коровый домен, представленный 250-270 аминокислотными остатками. Млекопитающие обладают семью сиртуинами (SIRT1-SIRT7). SIRT1 локализуется в ядре и транслоцируется в цитозоль при особых условиях. Доказано, что и SIRT6 локализован не только в ядре, но и в цитозоле. SIRT2 находится преимущественно в цитозоле, SIRT3, SIRT4 и SIRT5 — в митохондриях, а SIRT7 является ядерным и ядрышковым. Кроме выполнения хорошо известной деацетилазной функции, сиртуины также функционируют в качестве моно-АДФ-рибозилтрансферазы, липоамидазы (SIRT4), гидролазы (SIRT6), демалонилазы, декротонилазы (SIRT3) и десукцинилазы (SIRT5).

Сиртуины регулируют важные молекулярные пути у эубактерий, архей и эукариот, а также позитивно влияют на продолжительность жизни. Они участвуют во множестве метаболических и гомеостатических процессов, в том числе глюконеогенезе, окислении жирных кислот, окислительном фосфорилировании, цикле мочевины и гомеостазе эндотелия. Накопленные данные свидетельствуют о том, что сиртуины, играя важнейшую роль в механизмах адаптации клеток к пищевым стрессам, являются не только важными

сенсорами энергетического статуса, но также противодействуют клеточным метаболическим стрессам, выполняя функции адаптеров стресса [1]. Они играют центральную роль в развитии возрастных метаболических расстройств, а также стрессоустойчивости [2]. Помимо модификаций гистонов, сиртуины непосредственно модулируют и негистоновые субстраты, в том числе ферменты репарации ДНК и другие факторы репарации. Интригующей является роль сиртуинов в поддержании сосудистого гомеостаза и развитии сердечно-сосудистых заболеваний (CC3). В эндотелиальных клетках (ECs, endothelial cells), SIRT1 уникально регулирует клеточную физиологию, контролируя эндотелиальный гомеостаз и функциональное состояние сосудов путем модулирования активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS, endothelial nitric oxide synthase), p53, рецептора ангиотензина II (Ang II) 1-го типа (AT1R, Ang II type 1 receptor) и транскрипционного фактора forkhead box O (FOXO) 1. SIRT2 участвует в ремоделировании сосудов вследствие артериальной гипертензии [3], тогда как SIRT3 контролирует системные уровни окислительного стресса и увеличивает выживаемость ECs в ответ на гипоксию [4]. SIRT4 и SIRT7 усугубляют гипертрофию сердца и негативно влияют на пролиферацию и миграцию ECs и гладкомышечных клеток сосудов (VSMCs, vascular smooth muscle cells) [5]. Недавно установлена кардио-защитная роль SIRT6 при развитии атеросклеротической бляшки [6].

В настоящем обзоре мы обсуждаем новые взгляды на клеточные и молекулярные сигналы, регулируемые SIRT1 при возникновении и развитии ССЗ, а также SIRT6 — при формировании атеросклеротической бляшки. В частности, мы освещаем их роль в защите от патологических процессов, опосредованных окислительным стрессом, в том числе от ишемических-реперфузионных (I/R, ischemia-reperfusion) повреждений сердца, ремоделирования артериальной стенки, воспаления, старения сосудов и атеросклероза.

Защитная роль SIRT1 и SIRT6 при атеросклерозе

Процессы старения тесно связаны с атеросклерозом, являющимся наиболее частой причиной смерти пожилых людей, а также сахарным диабетом, дислипидемией, метаболическим синдромом и гипертонией. Развитие атеросклероза стимулируется дефицитом SIRT1 в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и моноцитах/макрофагах, вследствие чего активируются такие процессы как окислительный стресс, воспаление, образование пенистых клеток и нарушение процессов аутофагии в сосудистой стенке. В свою очередь, чрезмерная аутофагия, стимулированная высокими уровнями воспаления или окислительного стресса, способствует снижению синтеза коллагена, истончению фиброзного колпачка и дестабилизации бляшки, рестенозу и развитию острого коронарного синдрома. В последние годы продемонстрирована также связь между SIRT6 и ранимостью атеросклеротической бляшки [6, 7].

Как показали результаты исследований, SIRT1 оказывает атеропротективный эффект за счет повышения уровня окиси азота (NO, nitric oxide), деградации серин-треонин киназы LKB1 (liver kinase B1), блокирования NF- κ B (nuclear factor-kappa B) — опосредованного воспалительного процесса, снижения интенсивности окислительного стресса и контроля аутофагии [8]. У аполипопротеин Е нокаутных (ApoE $-/-$) мышей эндотелийзависимая вазорелаксация, как правило, снижена, однако, если этих мышей скрестить с SIRT1-трансгенными (SIRT1-Tg) мышами, то у потомства, т.е. у SIRT1-Tg/ApoE($-/-$) мышей, эндотелийзависимая вазорелаксация значительно улучшается и сопровождается повышением аортального eNOS [9]. При этом, чрезмерная экспрессия эндотелиальной SIRT1 у этих мышей, наряду с активизацией экспрессии eNOS, предотвращает также экспрессию эндотелиальных адгезивных молекул и тормозит развитие аортальной бляшки в ответ на диету с высоким содержанием жиров [10].

Наряду с этими данными, об участии SIRT1 в предотвращении прогрессирования атеросклеротического поражения свидетельствует повышение активности eNOS аорты и экспрессия SIRT1 у гиперхолестеринемических мышей после перорального введения низких доз красного вина, как источника активатора SIRT1 ресвератрола [11]. Уровни и активность

SIRT1 были также существенно снижены в легких у склонных к атеросклерозу ApoE $-/-$ мышей, что служило причиной дисфункции эндотелия легких вследствие повышения ацетилирования и инактивации eNOS [12]. Более того, SIRT1 противодействовал образованию неоинтимы через подавление активности транскрипционного фактора AP-1 (activator protein 1) и снижение экспрессии циклина D1 и MMP-9 (matrix metalloproteinase 9) [13].

На уровне гладкомышечных клеток, SIRT1 защищает ДНК от повреждения и ингибирует атеросклероз, частично, за счёт активации восстановительного белка NBS-1 (Nijmegen breakage syndrome-1). Примечательно, что ApoE $-/-$ мыши, экспрессирующие в клетках гладкой мускулатуры неактивные усеченные SIRT1 (Dex4), демонстрируют прогрессирующий атеросклероз и признаки ранимости бляшки (относительно небольшую толщину фиброзного колпачка и дегенерацию меди). У пациентов СД 2 типа атеросклеротические бляшки, как правило, характеризуются повышенной активностью MMP9 и сниженной экспрессией тканевого ингибитора металлопротеиназы 3 (TIMP3, tissue inhibitor of metalloproteinase 3). Как было показано, эти изменения в атеросклеротических бляшках ассоциируются со значительно сниженными уровнями SIRT1 [14]. В частности, в гладкомышечных клетках, избыточная экспрессия SIRT1 повышала активность промотора гена TIMP3, тогда как ингибирование активности SIRT1 снижало экспрессию TIMP3. Важно отметить, что в гладкомышечных клетках SIRT1 поддерживает синтез коллагена и предотвращает процесс дестабилизации и разрушения бляшки путем содействия ядерному вытеснению и протеасомальной деградации активности транскрипционного фактора X-box (RFX5, regulatory factor X5), ослабляя, таким образом, его связывание с промотором гена коллагена I (COL1A2) [14]. В ответ на атеропротекторное пульсирующее напряжение сдвига, корегулирование AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase) и SIRT1 с помощью CaMKKb (Ca²⁺ + / калмодулин-зависимая протеинкиназа киназа b), способствует развитию атерозащитного фенотипа. В предлагаемом клеточном механизме, AMPK и SIRT1 действуют в цитоплазме согласованно для активации eNOS, тем самым стимулируя NO-опосредованные противовоспалительные эффекты через подавление белка хемотаксиса моноцитов -1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1), адгезивных молекул VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) и E-селектина. Кроме того, в ядре AMPK и SIRT1 активируют PGC1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 alpha), вызывая повышение уровня антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (SOD, superoxide dismutase) и каталазы (CAT, catalase) [15]. AMPK / NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)-oxidase / Akt (serine/threonine protein kinase B) / eNOS сигнальный путь также модулируется кверцетином, антиоксидантом, который активирует SIRT1 и подавляет эндотелиальные окислительные повреждения, вызванные окисленными липопротеинами

низкой плотности (окЛПНП) [16]. Подобно кверцетину, ресвератрол снижает воспаление сосудов эндотелия и вызванные окЛПНП повреждения путем повышения активностей AMPK / SIRT1 или cAMP-PRKA (serine/threonine protein kinase)-AMPK-SIRT1 сигнального пути [17]. В частности, окЛПНП ингибируют аутофагический поток через механизм, включающий окЛПНП-индуцированную SIRT1-зависимую лизосомальную дисфункцию [18].

Атеропротективный эффект SIRT1 также обеспечивается через тонкую модуляцию старения предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК) и миграции фибробластов адвентиции [19]. В частности, в ПЭК, никотинамид фосфорибозилтрансфераза (NAMPT, nicotinamide phosphoribosyltransferase), скорость-лимитирующий фермент в NAD⁺ биосинтетическом пути, ослабляет окЛПНП-индуцированное старение посредством повышения экспрессии SIRT1 через канал PI3K (phosphoinositide 3-kinases) / Akt / ERK (extracellular signal-regulated kinases) [19]. В мононуклеарных клетках периферической крови у лиц с метаболическим синдромом, зависимое от высокой глюкозы и пальмитата повреждение SIRT1 связано с сокращением NAMPT экспрессии, последующим истощением клеточного НАД⁺ и повышенной генерацией активных форм кислорода (АФК).

Ключевым событием в атерогенезе является инфильтрация макрофагов моноцитного происхождения в субэндотелиальное пространство. Поглощение окЛПНП через лектин-подобные рецепторы Lox-1 определяет накопление холестерина в макрофагах и последующее образование пенистых клеток. SIRT1 + / + ApoE^{-/-} — / — мыши показали сниженные темпы образования пенистых клеток и поглощения окЛПНП, которые сопровождалась спадом экспрессии рецепторов Lox-1 через NF- κ B сигнальный путь [20]. Соответственно, повышенные уровни экспрессии SIRT1 и сниженные — Lox-1 наблюдались и в стимулированных окЛПНП эндотелиальных клетках пупочной вены человека, подвергнутых воздействию гинкголида В (биологически активный терпеновый лактон, содержащийся в растении Гинкго билоба) — ингибитора фактора активации тромбоцитов с противовоспалительными свойствами [21]. Интересно, что Lox-1 регулирование образования тромба *in vivo* зависело от степени активации окЛПНП. В частности, на низких уровнях окЛПНП, Lox-1 активировал защитный путь SIRT1, тогда как на более высоких уровнях окЛПНП, он переключался на тромбогенный ERK1 / 2-зависимый путь [22].

SIRT1 контролирует образование пенистых клеток путем деацетилирования и активации X-рецептора печени (LXR, liver X-receptor), который, в свою очередь, стимулирует активность члена 1 подсемейства А (ABCA1) АТФ-связывающей кассеты и члена 1 подсемейства G (ABCG1) АТФ-связывающей кассеты, а также С-С рецептора хемокина 7 (CCR7), способствуя, тем самым, обратному транспорту холестерина и замедлению образования пенистых клеток [23].

SIRT6 подавляет синтез триглицеридов (ТГ) и метаболизм жиров, способствует β -окислению жирных кислот и поддерживает низкие уровни холестерина ЛПНП через деацетилирование гистона H3 в позиции лизина 9 (H3K9) в промоторе нескольких генов, участвующих в этих метаболических процессах [24]. При пищевом стрессе, SIRT6 позитивно модулируется с помощью SIRT1 через образование комплекса SIRT1 / FOXO3a / ядерный респираторный фактор 1 (NRF1) на промоторе SIRT6, который, в свою очередь, отрицательно регулирует синтез ТГ, липогенез и гликолиз [24]. Соответственно, SIRT6-опосредованное деацетилирование гистонов подавляет транскрипцию пропротеин-конвертазы субтилизин / kexin типа 9 (PCSK9) и регуляторов транскрипции SREBP (sterol regulatory element-binding proteins) 1 и 2. В частности, SIRT6 и FOXO3 могут координировать регулирование гомеостаза холестерина через FOXO3-опосредованный рекрутмент SIRT6 на промотор гена *SREBP1/2*, где он деацетилирует гистон H3 в позициях лизина 9 (H3K9) и 56 (H3K56) и способствует репрессивному состоянию хроматина [25]. Кроме того, SIRT6 регулирует метаболизм холестерина через подавление липогенных транскрипционных факторов холестерина SREBP1 и SREBP2 и их целевых генов, ингибирование расщепления SREBP1 / SREBP2 в их активные формы и активацию фермента AMPK, который фосфорилирует и ингибирует SREBP1 [26].

Недавно появились результаты *ex vivo* и *in vivo* исследований, в которых показано прямое участие SIRT6 в развитии атеросклеротической бляшки у пациентов с диабетом и на животных моделях атеросклероза [6]. Так, в каротидных атеросклеротических бляшках пациентов с диабетом 2 типа экспрессия SIRT6 была снижена по сравнению с бляшками от недиабетических пациентов [6]. Кроме того, снижение экспрессии белка SIRT6 в этих атеросклеротических бляшках было связано с уменьшением интерстициального содержания коллагена и повышенными уровнями окислительного стресса, провоспалительного цитокина NF- κ B и MMP-9 [6]. Все эти молекулярные события, характеризующие фенотип атеросклеротической каротидной бляшки у пациентов с бессимптомным диабетом 2 типа, положительно модулируются при помощи терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, нового класса антигипергликемических агентов, демонстрирующих плейотропные эффекты на функцию артериальной стенки.

Вследствие этого, краткосрочное воздействие *in vitro* на EPCs (endothelial progenitor cells) и ECs высокой глюкозой индуцировало подавление SIRT6 и повышение NF- κ B [6]. Исследования *in vivo* на животных моделях атеросклероза подтвердили роль SIRT6 как отрицательного регуляторного фактора в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Так, экспрессия гена и белка SIRT6 подавлялась в атеросклеротических бляшках ApoE^{-/-} мышей, вскармливаемых диетой с высоким содержанием холестерина. В частности, у SIRT6 нокдаун ApoE^{-/-} мышей были обнаружены

нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, увеличенный размер и повышенная уязвимость бляшки, о чем свидетельствовали увеличение некротического региона ядра, накопление макрофагов и снижение содержания коллагена.

Кроме того, SIRT6 гетерозиготные (SIRT6 +/-) мыши демонстрировали увеличение экспрессии лиганда члена D группы 2 натуральных киллеров (NKG2D) на макрофагах и ECs, которые способствовали активации киллерных клеток и повышению уровня воспалительных цитокинов. Наконец, еще одно ключевое доказательство атеропротективной роли SIRT6 вытекает из наблюдения, где SIRT6 +/- / ApoE -/- мыши, находившиеся на диете с высоким содержанием жиров, показывали впечатляюще ускоренное развитие атеросклеротического поражения вместе с увеличением экспрессии провоспалительного цитокина VCAM-1.

Анализ потенциальных таргетных генов SIRT6 показал, что SIRT6 связывается с промотором проатерогенного гена члена 4 суперсемейства фактора некроза опухоли (TNFSF4, tumor necrosis factor superfamily member 4), где он деацетилюет гистон H3 в позиции лизина 9 (H3K9), что приводит к SIRT6-зависимому подавлению транскрипции TNFSF4 в ECs. Однако, все еще предстоит выяснить, способна ли чрезмерная экспрессия SIRT6 и/или его модуляция специфическими активаторами подавить воспаление сосудов и замедлить развитие атеросклеротической бляшки. Совсем недавно было показано, что SIRT6 защищает от атеросклероза путем снижения образования пенистых клеток через аутофагия-зависимый путь [27]. В условиях окЛПНП, SIRT6 снижает образование пенистых клеток макрофагов через индукцию аутофагии и оттока холестерина. В частности, избыточная экспрессия SIRT6 в пенистых клетках увеличивала уровни ABCA1 и ABCG1, активировала отток холестерина, и редуцировала уровни miR-33. Более того, трансфекция miR-33 в клетки с чрезмерной экспрессией SIRT6, снижала образование пенистых клеток и приводила к обратной индукции потока аутофагии.

SIRT1 и SIRT6 при болезнях сердца

SIRT1 и SIRT6 играют разноплановые роли в поддержании функции сердца, особенно в отношении защиты его от окислительного и ишемически-реперфузионного (I/R) повреждений, а также гипертрофических стимулов. Так, SIRT1, являющийся важнейшим участником патогенеза сердечной недостаточности и регуляции электрической активности сердца, был предложен в качестве инструмента для прогноза частоты новых случаев инфаркта миокарда.

В сердечной ткани SIRT1 отрицательно регулирует проапоптотические белки Bax (BCL-2-associated X protein) и положительно — экспрессию антиапоптотического белка B-клеточной крупноклеточной лимфомы (Bcl-xL, B-cell lymphoma-xL) через активацию FOXO. Важно отметить, что SIRT1 оказывает защитный

эффект путем специфического контроля ацетилирования и транскрипционной активности p53 в кардиомиоцитах. При хронической модели диабета 1 типа снижение сердечного уровня SIRT1 связано с пониженным уровнем сердечной Ca-АТФазы саркоплазматического ретикулула (SERCA2a, cardiac sarcoplasmic calcium ATPase) [28]. Совсем недавно, Prola et al. сообщили, что SIRT1 защищает кардиомиоциты от стресса эндоплазматического ретикулула (ER, endoplasmic reticulum) через физическое взаимодействие и деацетилирование эукариотического белкового фактора инициации трансляции 2α (eIF2α, eukaryotic translation initiation factor 2α) в позициях лизина 141 (K141) и 143 (K143) [29]. Напротив, ингибирование SIRT1 индуцирует ядерную фрагментацию и расщепление каспазы-3, а SIRT1-дефицитные мыши обнаруживают аномальное развитие сердца и пренатальную летальность [30]. SIRT6 играет полезные роли при сердечной недостаточности и контроле сердечного фиброза — патологического состояния, критического в развитии сердечной недостаточности [31]. Так, SIRT6 отрицательно регулирует дифференцировку сердечных фибробластов в миофибробласты, а его истощение повышает пролиферацию сердечных фибробластов и накопление внеклеточного матрикса, а также стимулирует гены, связанные с адгезией и фиброзом через NF-κB сигнальный путь [31].

Окислительные и ишемически-реперфузионные (I/R) повреждения

SIRT1 по-разному реагирует на различные сердечные стрессы. Так, экспрессия этого белка повышается во время перегрузки давлением, недостатке питательных веществ, физических упражнениях и остром ишемическом preconditionировании, тогда как она снижается на фоне I/R повреждения. SIRT1 защищает кардиомиоциты от опосредованного окислительным стрессом повреждения через активацию CAT и MnSOD путем деацетилирования и активации PGC-1α и FOXO [32].

Экспрессия SIRT1 снижается в ткани сердца после I/R, тогда как чрезмерная экспрессия SIRT1 улучшает восстановление функции после I/R повреждения через повышение MnSOD, тиоредоксина-1 (Trx1) и Bcl-xL, а также снижение активности проапоптотического белка Bax [32]. Активация SIRT1 с помощью ресвератрола ослабляет I/R повреждение сердца путем увеличения фосфорилирования ERK и уменьшения p38 и уровня экспрессии JNK (c-Jun N-terminal kinase). Кроме того, экзогенное применение никотинамида мононуклеотида защищает сердце от I/R повреждения посредством имитации кардиозащитного эффекта ишемического preconditionирования и сверхэкспрессии NAMPT, т.е. через механизм, зависящий от SIRT1. Напротив, в сердечных миоцитах, аутофагический поток нарушается при снижении NAMPT, вероятно, заодно с SIRT1 сигнальным путём.

Однако эффект SIRT1 против окислительного стресса в сердце зависит от его концентрации. Фактически, на исходном уровне, высокий уровень сердечной экспрессии SIRT1 у мышей, наоборот, индуцирует окислительный стресс посредством дисрегуляции митохондриальной функции. Сердца самцов крыс линии Wistar-Kyoto, подвергнутые I / R, проявляли повышенный апоптоз кардиомиоцитов, расщепление каспазы 3, преходящее повышение SIRT1, увеличение экспрессии FOXO1 и связывание с промоторным регионом SIRT1, подавление экспрессии SIRT6 и AMPK-зависимую редукцию содержания НАД⁺, отображая сложную молекулярную сеть в защите сердца во время I / R [33]. Более того, у диабетических мышей, усиленный ресвератролом аутофагический поток препятствовал повреждению миокарда от оксидативного стресса через путь SIRT1/FOXO1/Rab7 [34].

Защита, оказываемая SIRT6 от сердечного I/R, включает активацию FOXO3 AMPK-зависимым образом с последующим образованием комплекса с FOXO3 в ядре. Как и SIRT1, комплекс SIRT6-FOXO3 усиливает транскрипцию FOXO-зависимых антиоксидантных генов (MnSOD и CAT) для противодействия повреждению вследствие I/R [35]. Кроме того, сверхэкспрессия SIRT6 защищает кардиомиоциты от гипоксического стресса, путём активации AMPK, повышения Bcl2, подавления активности NFkB, и уменьшения клеточных уровней ROS (reactive oxygen species) [36]. SIRT6 непосредственно связывается с PARP1 (poly-[ADP-ribose] polymerase 1) и увеличивает его поли-ADP-рибозилазную активность, тем самым стимулируя восстановление двухнитевого разрыва при окислительном стрессе [37]. Поскольку чрезмерная PARP1-активация может истощить уровни NAD⁺ в кардиомиоцитах, важно ограничить чрезмерную активацию SIRT6 в сердце, чтобы оптимизировать его кардиозащитные эффекты.

Наконец, SIRT6 защищает также от повреждения, индуцированного гипоксией / реоксигенацией путем снижения индуцированного гипоксией апоптоза и митохондриальных дефектов через подавление и транслокацию субъединицы p65 фактора NF-kB [38].

Гипертрофия сердца

Как SIRT1, так и SIRT6 защищают сердце от гипертрофии, хотя SIRT1 демонстрирует и противоположные эффекты в зависимости от взаимодействия с другими факторами и тяжести стресса [39]. Перегрузка давлением в сердце вызывает сердечную гипертрофию и недостаточность через повышение комплекса PPAR-α (peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-α)-SIRT1, подавление эстроген-связанных рецепторов (ERR, estrogen-related receptors) транскрипционного пути [39]. Кроме того, SIRT1-зависимая активация AKT усугубляет сердечную гипертрофию. В частности, SIRT1-опосредованное деацетилирование как домена плекстриновой гомологии (PH) Akt, так и его выходящей киназы PDK1(3-phosphoinositide-dependent

kinase 1) облегчает их взаимодействие с фосфатидилинозитолом -3,4,5- трисфосфата (PIP3, phosphatidylinositol -3,4,5- trisphosphate) в плазматической мембране, где PDK1 фосфорилирует и активирует Akt, вызывая гипертрофию сердца. SIRT1-дефицитные сердца демонстрируют сниженную активацию Akt и более слабое развитие гипертрофии сердца в ответ на физические упражнения и стимуляцию Ang II.

В кардиомиоцитах новорожденных крыс, ингибирование SIRT6-зависимого NF-kB подавляет гипертрофию кардиомиоцитов, а сверхэкспрессия SIRT6 дикого типа ослабляет Ang II-индуцированную гипертрофию сердца [40]. Интересно отметить, что сверхэкспрессия никотинамид мононуклеотид аденилил трансферазы 2 (Nmnat2) препятствовала развитию Ang II-индуцированной гипертрофии сердца. Среди всех сиртуинов, повышенные уровни мРНК, в ответ на стимуляцию Ang II, наблюдались для SIRT6 и SIRT1 с преобладанием роли SIRT6 [40]. Соответственно, новый ингибитор PARP1, AG-690/11026014, соединение, способное предотвращать Ang II-индуцированную гипертрофию кардиомиоцитов, отменяет истощение клеточной активности NAD⁺ и SIRT6 деацетилазы. Важно отметить, что при нормальных условиях, SIRT6 блокирует экспрессию генов, связанных с сигналами IGF (insulin-like growth factor), ответственных за сердечную недостаточность путем деацетилирования H3 на Lys-9 (H3K9) и подавления активности c-Jun. Напротив, редукция экспрессии SIRT6 в сердце при патологическом стрессе, приводящая к развитию сердечной гипертрофии, фиброзу и сердечной недостаточности, была связана с увеличением ацетилирования H3K9 на промоторах IGF-сигнальных генов и c-Jun-опосредованной транскрипционной активацией.

Ослабление передачи сигналов Akt через SIRT6-зависимую активацию FOXO3 также способствует проаутофагическому эффекту SIRT6 в подавлении индуцированного изопротеренолом гипертрофии сердца. Совсем недавно защитная роль SIRT6 при гипертрофии кардиомиоцитов была подтверждена наблюдением, где супрессия переносчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3), критическая для развития сердечной гипертрофии и сердечной недостаточности, принимала участие в передаче сигналов, которые опосредуют защитный эффект SIRT6 [41].

Фармакологические модуляторы SIRT1 и SIRT6 в доклинических и клинических условиях

На сегодняшний день интенсивные исследования были сфокусированы на модуляции SIRT1 и SIRT6 с использованием фармакологических и натуральных пищевых соединений, а также miRs [42]. Активация SIRT1 производными ресвератрола, таким как BTM-0512, показала положительное влияние на индуцированную высокой глюкозой дисфункцию ECs [43]. Согласно этим результатам, 8-недельные мыши-самцы линии

C57BL/6, получавшие ресвератрол, демонстрировали менее выраженное развитие инсулиновой резистентности и стресса эндоплазматической сети, вызванные высококалорийной диетой, через увеличение экспрессии SIRT1 и реверсирование экспрессии адипокинов как в подкожные, так и висцеральные жировые ткани. Другое соединение, икариин, важный активный компонент *Herba Epimedii* (Горянка крупноцветковая), также действуя как активатор SIRT6 и ингибитор NF- κ B, показал потенциальную эффективность при лечении ССЗ [44].

Как уже широко освещалось [42], в настоящее время проводятся и завершены клинические испытания (<http://clinicaltrials.gov>) по исследованию безопасности, эффективности, фармакодинамики, и фармакокинетики натуральных и синтетических соединений, способных модулировать SIRT1 и SIRT6 при некоторых заболеваниях, включая сердечно-сосудистые, воспалительные, метаболический синдром, резистентность к инсулину, диабет 2 типа и ожирение. В этом отношении, клиническая оценка фармакологических активаторов SIRT1 (SRT1720, SRT3025, SRT2104 и SRT501), привела к предотвращению метаболических заболеваний, снижению формирования атеросклеротических бляшек, улучшению липидного профиля у курильщиков сигарет, и улучшенной толерантности к глюкозе у пациентов с диабетом 2 типа [45]. Кроме того, результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с атеросклерозом сонной артерии показали, что лечение метформином ослабляет состояние воспаления в мононуклеарных клетках периферической крови через индукцию SIRT1, p65, а также блокаду NF- κ B [46].

И всё же проблема контроля активностей SIRT1 и SIRT6 конкретными соединениями с целью защиты от ССЗ остается не совсем решённой, и предстоит ещё долгий путь, прежде чем модуляторы сиртуинов найдут терапевтическое применение. Это связано с тем, что клинические оценки по SIRT6 всё ещё ограничены, а клинические результаты по эффективности модуляторов SIRT1 носят противоречивый характер. Тем не менее, исследования по сиртуин-модуляции фармакологическими соединениями не потеряли сегодня своей значимости и проводятся довольно интенсивно. Так, недавно было синтезировано соединение сульфонилмочевины (G004), которое оказывало положительное влияние на гипергликемию и атеросклероз, действуя на ось SIRT1/eNOS, а новый ингибитор PARP1 (poly [ADP-ribose] polymerase 1) AG-690/11026014 продемонстрировал защитные эффекты на индуцированное Ang II ремоделирование мышцы сердца путем восстановления активности SIRT1 в сердечных тканях [47].

Среди натуральных пищевых веществ, способных модулировать SIRT1 и SIRT6, эрготионеин, как было показано, предотвращает индуцированные высокой глюкозой эндотелиальное старение посредством модуляции SIRT1/p66shc (одна из изоформ белка SHC1) и SIRT6/NF- κ B [48]. Наконец, недавно идентифицированный ингибитор SIRT6, соединение 1 (2,4-диоксо-N-(4-(пиридин-3-илокси)фенил)-1,2,3,4-

тетрагидрохиназолин-6-сульфонамид), испытанный на мышинной модели диабета типа 2, способствовал снижению уровней инсулина, ТГ и холестерина в плазме и улучшал гликемический контроль за счет увеличения экспрессии переносчиков глюкозы GLUT (glucose transporter) 1 и GLUT4 в мышцах и повышения активности гликолитического пути [49].

Выводы и будущие направления

В последние несколько лет приобретают актуальность исследования роли SIRT1 и SIRT6 сигнальных путей в защите от ССЗ. Благоприятное воздействие этих соединений на воспаление, сосудистое старение, контроль гомеостаза глюкозы, атеросклероз и сердечные заболевания находятся в процессе интенсивных исследований и непрерывно открываются новые мишени внутри сложных структур [50]. В этой связи, обобщая достижения в изучении роли SIRT1 и SIRT6 сигналов в защите от ССЗ, можно заключить, что они связаны с установлением:

- зависимости активностей SIRT1 и SIRT6 от клеточного редокс-состояния. Данный факт указывает на то, что антиоксидантные соединения обладают сильным потенциалом для защиты от ССЗ, которые действуют на оси SIRT1/FOXO, оси SIRT1/NF- κ B, оси SIRT1/p66Shc и оси SIRT6/NF κ B;
- антиатерогенной роли SIRT6 *in vivo*, которая делает этот сиртуин потенциально новой мишенью в предотвращении атеросклероза;
- эффективности синтетических активаторов SIRT1 с хорошей переносимостью и биодоступностью у людей, которые преодолевают лимит низкой биодоступности ресвератрола.
- перекрытия регуляторных механизмов, включая факторы транскрипции и miR, такие как NF- κ B и miR-34a, что указывает на регуляторное взаимодействие между этими сиртуинами.

В целом, среди механизмов, контролируемых этими сиртуинами, последние данные, связывающие SIRT6 с развитием атеросклеротической бляшки и его ранимостью с помощью NF- κ B/NKG2D (natural-killer group 2 member D) свидетельствуют о том, что контроль воспалительных путей при ССЗ является весьма важным, особенно для SIRT1 и SIRT6. В то же время, в равной степени являются важными клеточные механизмы, влияющие на внутриклеточный уровень глутатиона в условиях окислительного стресса, который, как представляется, имеет решающее значение для контроля как SIRT1, так и SIRT6.

Хотя эти сиртуины контролируют механизмы, ответственные за долговечность и стабильность генома, делая их привлекательными с точки зрения полезной роли в контексте возрастных болезней, взаимовлияния между сигналами SIRT1 и SIRT6 наглядно свидетельствуют о необходимости понимания совокупности их молекулярных мишеней для достижения

высокоспецифичной и селективной модуляции на кардиоваскулярном уровне. Как было показано в данном обзоре, обсуждение одновременно сигнальных путей SIRT1 и SIRT6 в защите от ССЗ, а также наличие общих молекулярных мишеней свидетельствуют о том, что эти сиртуины могут действовать синергически.

Полное раскрытие всего комплекса сигнальных путей SIRT1 и SIRT6, включая их возможные связи в клеточных механизмах сосудистого старения и ССЗ, остается ключевой задачей в этой области, наряду с более глубоким пониманием редокс-регуляции этих сиртуинов. В этой связи, перспективы будущих исследований будут связаны с ожидаемым картированием эпигенома при болезнях человека, которое позволит идентифицировать эпигенетические мишени, специфичные для конкретного заболевания или стадии заболевания. Что же касается сегодняшнего дня, то использование пищевых антиоксидантных соединений, а также выбор здорового образа жизни, включая умеренные физические упражнения и ограничение калорийности, могут быть важными инструментами для контроля состояний клеточного окислительного стресса, вызывающих старение сосудов и сердечно-сосудистые заболевания.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Айтбаев К.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): редактирование текста Муркамилов И.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): анализ полученных данных, написание текста

Муркамилова Ж.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): сбор материала, анализ результатов

Кудайбергенова И.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): редактирование текста

Юсупов Ф.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): анализ полученных данных, написание текста

Contribution of Authors:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Aitbaev K.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): text editing

Murkamilov I.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): analysis of the received data, writing text

Murkamilova Zh.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): collection of material, analysis of the data

Kudaibergenova I.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): text editing

Yusupov F.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): analysis of the received data, writing text

Список литературы/ References:

- Kazantsev AG and Outeiro TF. Editorial on special topic: sirtuins in metabolism, aging, and disease. *Front Pharmacol*. 2012; 3: 71. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00071>
- Elilib B and Kilic U. High Levels of SIRT1 as a Protective Mechanism Against Disease-Related Conditions. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 614. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00614>
- Hashimoto-Komatsu A, Hirase T, Asaka M et al. Angiotensin II induces microtubule reorganization mediated by a deacetylase SIRT2 in endothelial cells. *Hypertens Res*. 2011; 34: 949–956. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.64>
- Kumar S and Lombard DB. Mitochondrial sirtuins and their relationships with metabolic disease and cancer. *Antioxid Redox Signal*. 2015; 22(12): 1060–1077. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.6213>
- Bindu S, Pillai VB, and Gupta MP. Role of sirtuins in regulating pathophysiology of the heart. *Trends Endocrinol Metab*. 2016; 27(8): 563–573. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.04.015>
- Balestrieri ML, Rizzo MR, Barbieri M, et al. Sirtuin 6 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of incretin treatment. *Diabetes*. 2015; 64(4): 1395–1406. <https://doi.org/10.2337/db14-1149>
- de Nigris F, Balestrieri ML, and Napoli C. Targeting cMyc, Ras and IGF cascade to treat cancer and vascular disorders. *Cell Cycle*. 2006; 5: 1621–1628. <https://doi.org/10.4161/cc.5.15.3138>
- Lee IH. Mechanisms and disease implications of sirtuin-mediated autophagic regulation. *Exp. Mol. Med*. 2019; 51: 102. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0302-7>
- Arunachalam G, Sundar IK, Hwang JW et al. Emphysema is associated with increased inflammation in lungs of atherosclerosis-prone mice by cigarette smoke: implications in comorbidities of COPD. *J Inflamm (Lond)*. 2010; 7: 34. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-34>
- Zhang QJ, Wang Z, Chen HZ, et al. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc Res*. 2008; 80: 191–199. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn224>
- Napoli C, Balestrieri ML, Sica V, et al. Beneficial effects of low doses of red wine consumption on perturbed shear stress-induced atherogenesis. *Heart Vessels*. 2008; 23(2): 124–133. <https://doi.org/10.1007/s00380-007-1015-8>
- Arunachalam G, Yao H, Sundar IK, Caito S, and Rahman I. SIRT1 regulates oxidant- and cigarette smoke-induced eNOS acetylation in endothelial cells: role of resveratrol. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 393: 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.01.080>
- Li L, Zhang HN, Chen HZ, et al. SIRT1 acts as a modulator of neointima formation following vascular injury in mice. *Circ Res*. 2011; 108: 1180–1189. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.10.043>
- Cardellini M, Menghini R, Martelli E, et al. TIMP3 is reduced in atherosclerotic plaques from subjects with type 2 diabetes and increased by SirT1. *Diabetes*. 2009; 58: 2396–2401. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.10.043>
- Wen L, Chen Z, Zhang F, et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase beta phosphorylation of Sirtuin 1 in endothelium is atheroprotective. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110: 26:E2420–E2427. <https://doi.org/10.1073/pnas.1309354110>
- Hung CH, Chan SH, Chu PM et al. Quercetin is a potent anti-atherosclerotic compound by activation of SIRT1 signaling under oxLDL stimulation. *Mol Nutr Food Res*. 2015; 59(10): 1905–1917. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500144>
- Chen ML, Yi L, Jin X, et al. Resveratrol attenuates vascular endothelial inflammation by inducing autophagy through the cAMP signaling pathway. *Autophagy*. 2013; 9(12): 2033–2045. <https://doi.org/10.4161/auto.26336>
- Zhang Y, Sun J, Yu X, et al. SIRT1 regulates accumulation of oxidized LDL in HUVEC via the autophagy-lysosomal pathway. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2016; 122: 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.12.005>

19. Ming GF, Tang YJ, Hu K, et al. Visfatin attenuates the ox-LDL-induced senescence of endothelial progenitor cells by upregulating SIRT1 expression through the PI3K/Akt/ERK pathway. *Int J Mol Med*. 2016; 38(2): 643–649. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2633>
20. Stein S, Lohmann C, Schafer N, et al. SIRT1 decreases Lox-1-mediated foam cell formation in atherogenesis. *Eur Heart J*. 2010; 31(18): 2301–2309. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq107>
21. Ma L, Liu X, Zhao Y, et al. Ginkgolide B reduces LOX-1 expression by inhibiting Akt phosphorylation and increasing Sirt1 expression in oxidized LDL-stimulated human umbilical vein endothelial cells. *PLoS One*. 2013; 8(9):e74769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074769>
22. Akhmedov A, Camici GG, Reiner MF, et al. Endothelial LOX-1 activation differentially regulates arterial thrombus formation depending on oxLDL Levels: role of the Oct-1/ SIRT1 and ERK1/2 pathways. *Cardiovasc Res*. 2017; 113(5): 498–507. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx015>
23. Li X, Zhang S, Blander G, et al. SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. *Mol Cell*. 2007; 28(1): 91–106. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.07.032>
24. Kim HS, Xiao C, Wang RH, et al. Hepatic-specific disruption of SIRT6 in mice results in fatty liver formation due to enhanced glycolysis and triglyceride synthesis. *Cell Metab*. 2010; 12(3): 224–236. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.06.009>
25. Tao R, Xiong X, Depinho RA, et al. Hepatic SREBP-2 and cholesterol biosynthesis are regulated by FoxO3 and Sirt6. *J Lipid Res*. 2013; 54(10): 2745–2753. <https://doi.org/10.1194/jlr.M039339>
26. Elhanati S, Kanfi Y, Varvak A, et al. Multiple regulatory layers of SREBP1/2 by SIRT6. *Cell Rep*. 2013; 4(5): 905–912. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.08.006>
27. He J, Zhang G, Pang Q, et al. SIRT6 reduces macrophage foam cell formation by inducing autophagy and cholesterol efflux under ox-LDL condition. *FEBS J*. 2017; 284(9): 1324–1337. <https://doi.org/10.1111/febs.14055>
28. Sulaiman M, Matta MJ, Sunderesan NR, et al. Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarcoplasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 298(3):H833–H843. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00418.2009>
29. Prola A, Silva JP, Guilbert A, et al. SIRT1 protects the heart from ER stress-induced cell death through eIF2a deacetylation. *Cell Death Differ*. 2017; 24(2): 343–356. <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.138>
30. Cheng HL, Mostoslavsky R, Saito S, et al. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(19): 10794–10799. <https://doi.org/10.1073/pnas.1934713100>
31. Tian K, Liu Z, Wang J, et al. Sirtuin-6 inhibits cardiac fibroblasts differentiation into myofibroblasts via inactivation of nuclear factor κ B signaling. *Transl Res*. 2015; 165(3): 374–386. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.08.008>
32. Hsu CP, Zhai P, Yamamoto T, et al. Silent information regulator 1 protects the heart from ischemia/reperfusion. *Circulation*. 2010; 122(21): 2170–2182. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958033>
33. Cattelan A, Ceolotto G, Bova S, et al. NAD(+)-dependent SIRT1 deactivation has a key role on ischemia-reperfusion-induced apoptosis. *Vasc Pharmacol*. 2015; 70: 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.02.004>
34. Wang B, Yang Q, Sun YY, et al. Resveratrol-enhanced autophagic flux ameliorates myocardial oxidative stress injury in diabetic mice. *J Cell Mol Med*. 2014; 18(8): 1599–1611. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12312>
35. Wang XX, Wang XL, Tong MM, et al. SIRT6 protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by augmenting FoxO3a-dependent antioxidant defense mechanisms. *Basic Res Cardiol*. 2016; 111(2): 13. <https://doi.org/10.1007/s00395-016-0531-z>
36. Maksin-Matveev A, Kanfi Y, Hochhauser E, et al. Sirtuin 6 protects the heart from hypoxic damage. *Exp Cell Res*. 2015; 330(1): 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.07.013>
37. Mao Z, Hine C, Tian X, et al. SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1. *Science*. 2011; 332:6036:1443–1446. <https://doi.org/10.1126/science.1202723>
38. Cheng MY, Cheng YW, Yan J, et al. SIRT6 suppresses mitochondrial defects and cell death via the NF- κ B pathway in myocardial hypoxia/reoxygenation induced injury. *Am J Transl Res*. 2016; 8(11): 5005–5015. PMID: 27904701
39. Oka S, Alcendor R, Zhai P, et al. PPAR α -Sirt1 complex mediates cardiac hypertrophy and failure through suppression of the ER transcriptional pathway. *Cell Metab*. 2011; 14(5): 598–611. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.10.001>
40. Cai Y, Yu SS, Chen SR, et al. Nmnat2 protects cardiomyocytes from hypertrophy via activation of SIRT6. *FEBS Lett*. 2012; 586(6): 866–874. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.02.014>
41. Zhang X, Li W, Shen P, et al. STAT3 suppression is involved in the protective effect of SIRT6 against cardiomyocyte hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016; 68(3): 204–214. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000404>
42. Vitiello M, Zullo A, Servillo L, et al. Multiple pathways of SIRT6 at the crossroads in the control of longevity, cancer, and cardiovascular diseases. *Ageing Res Rev*. 2017; 35: 301–311. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.008>
43. Yuan Q, Chen L, Xiang DX, et al. Effect of resveratrol derivative BTM-0512 on high glucose-induced dysfunction of endothelial cells: role of SIRT1. *Can J Physiol Pharmacol*. 2011; 89:10:713–722. <https://doi.org/10.1139/y11-069>
44. Chen Y, Sun T, Wu J, et al. Icaritin intervenes in cardiac inflammaging through upregulation of SIRT6 enzyme activity and inhibition of the NF- κ B pathway. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 895976. <https://doi.org/10.1155/2015/895976>
45. Venkatasubramanian S, Noh RM, Daga S, et al. Cardiovascular effects of a novel SIRT1 activator, SRT2104, in otherwise healthy cigarette smokers. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: 3:e000042. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000042>
46. Xu W, Deng YY, Yang L, et al. Metformin ameliorates the proinflammatory state in patients with carotid artery atherosclerosis through sirtuin 1 induction. *Transl Res*. 2015; 166:5:451–458. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.002>
47. Feng GS, Zhu CG, Li ZM, et al. Synthesis of the novel PARP-1 inhibitor AG-690/11026014 and its protective effects on angiotensin II-induced mouse cardiac remodeling. *Acta Pharmacol Sin*. 2017; 38:5:638–650. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.159>
48. Servillo L, D'Onofrio N, and Balestrieri ML. Ergothioneine antioxidant function: from chemistry to cardiovascular therapeutic potential. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017; 69:4:183–191. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000464>
49. Sociali G, Magnone M, Ravera S, et al. Pharmacological Sirt6 inhibition improves glucose tolerance in a type 2 diabetes mouse model. *The FASEB Journal*. 2017; 31:7:3138–3149. <https://doi.org/10.1096/fj.201601294R>
50. Kane AE and Sinclair DA. Sirtuins and NAD+ in the Development and treatment of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2018; 123(7):868–885. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312498>