

Г.Ф. Корицина, В.А. Маркелов, Л.З. Ахмадишина,
Ю.Г. Азнабаева, О.В. Кочетова, А.П. Ларкина,
Н.Н. Хуснутдинова, С.М. Измайлова, Н.Ш. Загидуллин,
Т. В. Викторова

ГЕНЫ НАД-ЗАВИСИМЫХ ДЕАЦЕТИЛАЗ СЕМЕЙСТВА СИРТУИНОВ И РИСК РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.03

УДК 575:599.9

Проведен анализ вклада генов сиртуинов (*SIRT2*, *SIRT1*, *SIRT3*, *SIRT6*) в риск развития различных фенотипов ХОБЛ. В результате проведенного исследования нами выявлены значимые ассоциации полиморфных вариантов генов *SIRT1* (rs3818292), *SIRT3* (rs536715) и *SIRT6* (rs107251) с развитием обоих фенотипов ХОБЛ. Специфическим маркером развития фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями является локус rs3782116 гена *SIRT3*. Полученные данные подтверждают гипотезу о существенной роли НАД-зависимых протеин-деацетилаз из семейства сиртуинов и механизмов клеточного старения в формировании наследственной предрасположенности к развитию ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сиртуины, окислительный стресс.

The contribution of sirtuin genes (*SIRT2*, *SIRT1*, *SIRT3*, *SIRT6*) to the risk of developing various COPD phenotypes was analyzed. As a result of the study, we have identified significant associations of polymorphic variants of genes *SIRT1* (rs3818292), *SIRT3* (rs536715) and *SIRT6* (rs107251) with the development of both COPD phenotypes. The rs3782116 locus of the *SIRT3* gene is a specific marker for the development of the COPD phenotype with frequent exacerbations. The obtained results indicate the contribution of NAD-dependent deacetylase genes of sirtuin family and cellular senescence mechanisms to COPD development.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; sirtuins; oxidative stress

КОРЫТИНА Гульназ Фаритовна – д.б.н., доцент, гл.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, проф. Башкирского ГМУ Минздрава России, Уфа, guly_kory@mail.ru, ORCID 0000-0002-1695-5173; **МАРКЕЛОВ Виталий Андреевич** – очный аспирант ИБГ УФИЦ РАН, м.н.с. Ин-та фундам. медицины Башкирского ГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0002-0663-7219, marckelov.vitalick2017@yandex.ru; **АХМАДИШИНА Лейсан Зинуровна** – к.б.н., н.с. ИБГ УФИЦ РАН, ORCID 0000-0003-0043-5090, l.akhmadishina@gmail.org; **АЗНАБАЕВА Юлия Геннадиевна** – к.м.н., доцент, завуч кафедры Башкирского ГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0002-1518-774X, 3251251@gmail.com; **КОЧЕТОВА Ольга Владимировна** – к.б.н., с.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, ORCID 0000-0002-2944-4428, olga_mk78@mail.ru; **ЛАРКИНА Анастасия Павловна** – м.н.с. ИБГ УФИЦ РАН, ORCID 0009-0003-0710-6705, larina030300@gmail.com; **ХУСНУТДИНОВА Наталья Николаевна** – к.б.н., н.с. ИБГ УФИЦ РАН, ORCID 0000-0003-4127-078X, natalia.smirnova17@mail.ru; **ИЗМАЙЛОВА Светлана Михайловна** – к.б.н., доцент Башкирского ГМУ Минздрава России, izmailovas73@mail.ru ORCID 0009-0004-0130-9410; **ЗАГИДУЛЛИН Науфаль Шамилович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Башкирского ГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0003-2386-6707, znaufal@mail.ru; **ВИКТОРОВА Татьяна Викторовна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Башкирского ГМУ Минздрава России, ORCID 0000-0001-8900-2480, t_vict@mail.ru.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – многофакторное хроническое гетерогенное воспалительное заболевание респираторной системы с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и легочной паренхимы [6]. ХОБЛ свойственно развитие системных эффектов, которые обуславливают развитие тяжелых осложнений, дополнительно отягчающих течение болезни у отдельных пациентов. ХОБЛ является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [6]. Курение – наиболее изученный, но не единственный фактор риска ХОБЛ; заболевание развивается в результате сложного взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов [4, 6]. Для лучшего понимания механизмов взаимосвязи между ними необходимо проведение дальнейших исследований молекулярного патогенеза ХОБЛ. На данный момент все чаще обсуждается еще один аспект патогенеза ХОБЛ – это нарушение регуляции стрессовых реакций, препятствующих клеточному старению [4]. Окислительный стресс является ключевым фактором ускоренного клеточного старения [8]. Многие эндогенные молекулы противодействуют механиз-

мам клеточного старения, и в качестве потенциальных факторов, замедляющих старение, рассматриваются НАД-зависимые протеин-деацетилазы из семейства сиртуинов [15]. Недостаточность сиртуинов рассматривается как один из механизмов ускоренного старения легких при ХОБЛ [4, 10]. Сиртуины принимают участие в образовании и функционировании митохондрий, защите мтДНК от повреждений и, таким образом, могут играть ключевую роль в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний [5].

Целью настоящего исследования является анализ вклада генов НАД-зависимых деацетилаз семейства сиртуинов (*SIRT2*, *SIRT1*, *SIRT3*, *SIRT6*) в риск развития различных фенотипов ХОБЛ.

Материалы и методы исследования. В работе использовали образцы ДНК неродственных индивидов, татар по этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан. Исследование одобрено комитетом по этике ИБГ УНЦ РАН (протоколы No.17 от 07.12.2010, No.19 от 01.11.2022). От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Группа боль-

ных включала 621 индивида, из них 539 мужчин (86,79%) и 82 женщины (13,21%). Курильщиков и бывших курильщиков 510 чел. (82,13%), некурящих 111 (17,87%). Индекс курения у курильщиков и бывших курильщиков составил $45,34 \pm 23,84$ пачки/лет. С целью выявления генетических маркеров, ассоциированных с фенотипами ХОБЛ, проводили сравнение группы контроля и пациентов, дифференцированных по современной классификации [7], которая включала интегральную оценку фенотипа ХОБЛ с учетом количества обострений в год, результатов специализированных опросников: оценочный тест по ХОБЛ (CAT - COPD Assessment Test), шкала оценки одышки медицинского исследовательского совета (MRC - Medical Research Council Dyspnea Scale) и показателей исследования функции внешнего дыхания. Было выделено два фенотипа: 1-я группа - тяжелая форма ХОБЛ с частыми обострениями (N=331), средний возраст составил $65,39 \pm 10,01$ года; 2-я группа - больные ХОБЛ со стабильным течением заболевания (N=290), средний возраст $65,03 \pm 8,17$ года. Группа контроля включала 624 индивидов (из них 555 мужчин (88,94%) и 69 женщин (11,06%)), средний возраст составил $59,67 \pm 12,31$, курильщики и бывшие курильщики - 526 (84,29%) и некурящие - 98 (15,71%); индекс курения у курильщиков составлял $38,75 \pm 24,87$ пачек/лет.

Подробное описание критериев включения и исключения из групп исследования описано нами ранее [2]. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием фенольно-хлороформной экстракции. Для нашего исследования были выбраны следующие полиморфные локусы: *SIRT1* (rs3758391, rs3818292), *SIRT2* (rs10410544), *SIRT3* (rs3782116, rs536715), *SIRT6* (rs107251). Полиморфные варианты генов анализировали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени коммерческими наборами с флуоресцентной детекцией (<https://www.oligos.ru>, ООО "ДНК-Синтез", Россия) на приборе BioRad CFX96™ («Bio-Rad Laboratories», Inc, USA). Подробно методы анализа описаны нами ранее [2].

Статистическую обработку данных проводили, используя пакеты прикладных программ IBM SPSS Статистика 22.0. Подробное описание стандартных методов статистического анализа приведено нами ранее [2].

Результаты и обсуждение. В табл. 1 представлены данные по ча-

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов сиртуинов в исследованных группах

Ген, полиморфный локус	Генотипы, аллели	ХОБЛ, абс. (%)	Контроль, абс. (%)	P
Тяжелая форма ХОБЛ с частыми обострениями (N=331)				
<i>SIRT2</i> rs10410544 T>C	CC/CT/TT	144/134/53 (43,50/40,48/16,01)	254/271/99 (40,71/43,43/15,87)	0,653
	C/T	422/240 (63,75/36,25)	779/469 (62,42/37,58)	0,602
<i>SIRT1</i> rs3758391 T>C	TT/TC/CC	104/131/96 (31,42/39,58/29,00)	168/294/162 (26,92/47,12/25,96)	0,081
	T/C	339/323 (51,21/48,79)	630/618 (50,48/49,52)	0,799
<i>SIRT1</i> rs3818292 A>G	AA/AG/GG	175/144/12 (52,87/43,50/3,63)	375/213/36 (60,10/34,13/5,77)	0,011
	A/G	494/168 (74,62/25,38)	963/285 (77,16/22,84)	0,236
<i>SIRT3</i> rs3782116 G>A	GG/GA/AA	165/118/48 (49,85/35,65/14,50)	239/287/98 (38,30/45,99/15,71)	0,002
	G/A	448/214 (67,67/32,33)	765/483 (61,30/38,70)	0,007
<i>SIRT3</i> rs536715 G>A	GG/GA/AA	222/73/36 (67,07/22,05/10,88)	324/249/51 (51,92/39,90/8,17)	0,00001
	G/A	517/145 (78,10/21,90)	897/351 (71,88/28,13)	0,004
<i>SIRT6</i> rs107251 C>T	CC/CT/TT	212/86/33 (64,05/25,98/9,97)	333/243/48 (53,37/38,94/7,69)	0,00001
	C/T	510/152 (77,04/22,96)	909/339 (72,84/27,16)	0,052
Больные ХОБЛ со стабильным течением заболевания (N=290)				
<i>SIRT2</i> rs10410544 T>C	CC/CT/TT	128/116/46 (44,14/40,00/15,86)	254/271/99 (40,71/43,43/15,87)	0,575
	C/T	372/208 (64,14/35,86)	779/469 (62,42/37,58)	0,512
<i>SIRT1</i> rs3758391 T>C	TT/TC/CC	81/133/76 (27,93/45,86/26,21)	168/294/162 (26,92/47,12/25,96)	0,930
	T/C	295/285 (50,86/49,14)	630/618 (50,48/49,52)	0,919
<i>SIRT1</i> rs3818292 A>G	AA/AG/GG	148/129/13 (51,03/44,48/4,48)	375/213/36 (60,10/34,13/5,77)	0,01
	A/G	425/155 (73,28/26,72)	963/285 (77,16/22,84)	0,08
<i>SIRT3</i> rs3782116 G>A	GG/GA/AA	129/111/50 (44,48/38,28/17,24)	239/287/98 (38,30/45,99/15,71)	0,097
	G/A	369/211 (63,62/36,38)	765/483 (61,30/38,70)	0,368
<i>SIRT3</i> rs536715 G>A	GG/GA/AA	201/76/13 (69,31/26,21/4,48)	324/249/51 (51,92/39,90/8,17)	0,00001
	G/A	478/102 (82,41/17,59)	897/351 (71,88/28,13)	0,00001
<i>SIRT6</i> rs107251 C>T	CC/CT/TT	184/75/31 (63,45/25,86/10,69)	333/243/48 (53,37/38,94/7,69)	0,00001
	C/T	443/137 (76,38/23,62)	909/339 (72,84/27,16)	0,121

Примечание. P – значимость различий между группами по частотам аллелей и генотипов (тест χ^2 на гомогенность выборок).

Таблица 2

Результаты анализа ассоциации полиморфных локусов генов сиртуинов с развитием ХОБЛ в группах, дифференцированных по фенотипу заболевания

Ген, полиморфный локус	Редкий аллель	N	Генотип, модель	OR _{adj} (CI95%)	P _{adj}	P _{cor-FDR}
Тяжелая форма ХОБЛ с частыми обострениями (N=331)						
<i>SIRT1</i> rs3818292 A>G	G	955	AA AG+GG доминантная	1,00 1,35 (1,01-1,81)	0,046	0,046
			AA+GG AG	1,00 1,49 (1,10-2,00)	0,0097	0,0125
<i>SIRT3</i> rs3782116 G>A	A	955	GG GA+AA доминантная	1,00 0,63 (0,46-0,86)	0,0034	0,0068
			AA+GG AG	1,00 0,66 (0,48-0,90)	0,0088	0,0125
			лог-аддитивная	0,77 (0,62-0,97)	0,022	0,0244
<i>SIRT3</i> rs536715 G>A	A	955	GG GA+AA доминантная	1,00 0,53 (0,39-0,72)	0,00001	0,000033
			AA+GG AG	1,00 0,43 (0,30-0,59)	0,00001	0,000033
			лог-аддитивная	0,74 (0,59-0,94)	0,01	0,0125
<i>SIRT6</i> rs107251 C>T	T	955	CC CT+TT доминантная	1,00 0,65 (0,48-0,86)	0,003	0,0068
			CC+TT CT	1,00 0,55 (0,40-0,75)	0,00001	0,000033
Больные ХОБЛ со стабильным течением заболевания (N=290)						
<i>SIRT1</i> rs3818292 A>G	G	914	AA AG+GG доминантная	1,00 1,45 (1,08-1,96)	0,015	0,015
			AA+GG AG	1,00 1,54 (1,14-2,08)	0,0055	0,007
<i>SIRT3</i> rs536715 G>A	A	914	GG GA+AA доминантная	1,00 0,48 (0,35-0,66)	0,00001	0,000035
			AA+GG AG	1,00 0,53 (0,38-0,75)	0,0002	0,00035
			лог-аддитивная	0,55 (0,42-0,72)	0,00001	0,000035
<i>SIRT6</i> rs107251 C>T	T	914	CC CT+TT доминантная	1,00 0,66 (0,48-0,89)	0,0061	0,0071
			CC+TT CT	1,00 0,54 (0,39-0,75)	0,0002	0,00035

Примечание. Приведены информативные модели, полученные в результате лог-регрессионного анализа; N - количество индивидов, включенных в регрессионный анализ; P_{adj} - значимость для теста отношения правдоподобия лог-регрессионной модели с учетом возраста, пола, статуса и индекса курения; P_{cor-FDR} - значимость после поправки на множественное тестирование FDR (False Discovery Rate); OR_{adj} - отношение шансов с учетом соответствующих факторов; CI 95% - 95% доверительный интервал для OR; аддитивная модель на дозу редкого аллеля - увеличение дозы редкого аллеля в ряду: гомозигота по частому аллелю (0) - гетерозигота (1) - гомозигота по редкому аллелю (2).

стотам аллелей и генотипов генов *SIRT1* (rs3758391, rs3818292), *SIRT2* (rs10410544), *SIRT3* (rs3782116, rs536715), *SIRT6* (rs107251) в группах больных ХОБЛ с различными фенотипами заболевания и контрольной группе.

Выявлены статистически значимые различия между группами больных с тяжелой формой ХОБЛ и контролем для полиморфных локусов генов *SIRT3* (rs3782116, rs536715) и частот генотипов генов *SIRT1* (rs3818292) и *SIRT6* (rs107251). В табл. 2 представлены статистически значимые ассоциации исследованных полиморфных локусов с развитием данного фенотипа ХОБЛ.

Установлена ассоциация локуса *SIRT1* (rs3818292) с тяжелой формой ХОБЛ в доминантной модели (P_{adj} = 0,046, OR = 1,35), риск развития заболевания возрастал у носителей гетерозиготного генотипа AG (P_{adj} = 0,0097, OR = 1,49). Локусы rs3782116 и rs536715 гена *SIRT3* также ассоциировались с тяжелой формой ХОБЛ; так, для rs3782116 статистически значимой была ассоциация в доминантной (P_{adj} = 0,0034, OR = 0,63) и аддитивной (P_{adj} = 0,022, OR = 0,77) моделях и с гетерозиготным генотипом AG (P_{adj} = 0,0088, OR = 0,66). Наиболее значимые ассоциации были установлены для локуса rs536715 в доминантной модели (P_{adj} = 0,00001, OR = 0,53) с гетерозиготным генотипом AG (P_{adj} = 0,00001, OR = 0,43) и локуса *SIRT6* (rs107251) с гетерозиготным генотипом CT (P_{adj} = 0,00001, OR = 0,55).

Ассоциация развития фенотипа ХОБЛ со стабильным течением установлена с локусами *SIRT1* (rs3818292) в доминантной модели (P_{adj} = 0,015, OR = 1,45) и гетерозиготным генотипом AG (P_{adj} = 0,0055, OR = 1,54). Наиболее значимой в данной группе являлась ассоциация локуса гена *SIRT3* (rs536715) в доминантной (P_{adj} = 0,00001, OR = 0,48) и аддитивной (P_{adj} = 0,0002, OR = 0,55) моделях и с гетерозиготным генотипом AG (P_{adj} = 0,0002, OR = 0,53). Локус *SIRT6* (rs107251) ассоциировал с развитием фенотипа ХОБЛ со стабильным течением в доминантной модели (P_{adj} = 0,0061, OR = 0,66), значимой была ассоциация и с гетерозиготным генотипом CT локуса *SIRT6* (rs107251) (P_{adj} = 0,0002, OR = 0,54) (табл. 2).

SIRT1 является наиболее изученным членом семейства сиртуинов млекопитающих, играет важную роль в сигнальных путях, вовлеченных в клеточное старение и гибель клеток [5]. *SIRT1* деацетирует многие клю-

чевые регуляторные белки и факторы транскрипции, участвующие в репарации ДНК, воспалении, экспрессии антиоксидантных генов и клеточном старении [14]. Ранее было показано,

что уровень *SIRT1* снижен в периферических легочных и циркулирующих мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с ХОБЛ [12]. Нами установлено, что риск развития

обоих фенотипов ХОБЛ выше у гетерозиготных носителей локуса *SIRT1* (rs3818292).

SIRT3 является основной митохондриальной деацетилазой, регулирующей работу многих ферментов, вовлеченных в энергетический метаболизм, компоненты дыхательной цепи, цикл трикарбоновых кислот, кетогенез и бета-окисление жирных кислот [15]. *SIRT3* может напрямую контролировать продукцию активированных форм кислорода, деацетилируя марганцевую супероксиддисмутазу, основной митохондриальный антиоксидантный фермент [13]. *SIRT3* играет про- и антиапоптотическую роль при различных патологических состояниях [15]. Нами изучена ассоциация двух функциональных полиморфизмов гена *SIRT3* (rs3782116 и rs536715) с различными фенотипами ХОБЛ. Ассоциация с развитием тяжелой формы ХОБЛ с частыми обострениями установлена для обоих полиморфных локусов, тогда как при ХОБЛ со стабильным течением заболевания ассоциация была показана только с локусом rs536715. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что наиболее специфическим маркером развития фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями является локус rs3782116 гена *SIRT3*. Имеются данные по ассоциации локусов гена *SIRT3* с заболеваниями, в патогенезе которых окислительный стресс и клеточное старение играют ключевую роль [11].

Локус *SIRT6* (rs107251) был связан с развитием обоих фенотипов ХОБЛ. *SIRT6* проявляет активность АДФ-рибозилтрансферазы и гистондеацетилазы и играет роль в репарации ДНК [9]. В работе [3] было показано снижение уровня *SIRT6* в эпителиальных клетках дыхательных путей пациентов

с ХОБЛ, вызванное воздействием сигаретного дыма. Установлена ассоциация локусов гена *SIRT6* с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые часто являются коморбидной патологией при ХОБЛ и имеют сходные патогенетические механизмы, связанные с окислительным стрессом и клеточным старением [1].

Заключение. В результате проведенного исследования нами выявлены значимые ассоциации полиморфных вариантов генов *SIRT1* (rs3818292), *SIRT3* (rs536715) и *SIRT6* (rs107251) с развитием различных фенотипов ХОБЛ. Специфическим маркером развития фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями является локус rs3782116 гена *SIRT3*. Полученные данные подтверждают гипотезу о существенной роли НАД-зависимых протеин-деацетилаз из семейства сиртуинов и механизмов клеточного старения в формировании наследственной предрасположенности к развитию ХОБЛ.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда No. 23-25-00019, <https://rscf.ru/project/23-25-00019/> с использованием оборудования ЦКП "Биомика" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН).

Литература

1. Association of Sirtuin Gene Polymorphisms with Susceptibility to Coronary Artery Disease in a North Chinese Population / X. Song [et al.] // Biomed. Res. Int. 2022. Vol. 2022. P. 4294008. doi: 10.1155/2022/4294008.
2. Associations of the NRF2/KEAP1 pathway and antioxidant defense gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease / G.F. Korytina [et al.] // Gene. 2019. No. 692. P. 102-112. doi: 10.1016/j.gene.2018.12.061.
3. Autophagy induction by *SIRT6* through attenuation of insulin-like growth factor signaling is involved in the regulation of human bronchial epithelial cell senescence / N. Takasaka [et al.] //

J. Immunol. 2014. Vol. 192. No.3. P. 958-968. doi: 10.4049/jimmunol.1302341.

4. Barnes P.J., Baker J., Donnelly L.E. Cellular Senescence as a Mechanism and Target in Chronic Lung Diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019. Vol. 200. No.5. P. 556-564. doi: 10.1164/rccm.201810-1975TR.

5. Finkel T., Deng C.X., Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins // Nature. 2009. Vol. 460. No.7255. P. 587-591. doi: 10.1038/nature08197.

6. Genetic Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Insights from COPDGene / M.F. Ragland [et al.] // Am J. Respir. Crit. Care Med. 2019. Vol. 200. No. 6. P. 677-690. doi: 10.1164/rccm.201808-1455SO.

7. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 report [электронный ресурс]. Доступ по ссылке <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>

8. Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD // Chest. 2013. T.144. No.1. P. 266-273. doi: 10.1378/chest.12-2664

9. Kugel S., Mostoslavsky R. Chromatin and beyond: the multitasking roles for *SIRT6* // Trends Biochem. Sci. 2014. Vol. 39. No.2. P. 72-81. doi:10.1016/j.tibs.2013.12.002.

10. Roles of sirtuin family members in chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Zhang [et al.] // Respir. Res. 2022. Vol. 23. No.1. P.66. doi: 10.1186/s12931-022-01986-y.

11. *SIRT3*: A New Regulator of Cardiovascular Diseases / W. Sun [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. 2018. Vol. 2018. P. 7293861. doi: 10.1155/2018/7293861.

12. *SIRT1*, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Rajendrasozhan [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. Vol. 177. No.8. P. 861-870. doi: 10.1164/rccm.200708-1269OC.

13. *Sirt3* Impairment and SOD2 Hyperacetylation in Vascular Oxidative Stress and Hypertension / A.E. Dikalova [et al.] // Circ. Res. 2017. Vol. 121. No.5. P. 564-574. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.310933.

14. *SIRT1* negatively regulates amyloid-beta-induced inflammation via the NF- κ B pathway / L. Cao [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. 2013. Vol. 46. No.8. P. 659-669. doi: 10.1590/1414-431X20132903.

15. The sirtuin family in health and disease / Q.J. Wu [et al.] // Signal Transduct. Target Ther. 2022. Vol. 7. No.1. P. 402. doi: 10.1038/s41392-022-01257-8.