

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092

Гребнев Д.Ю.^{1,2}, Маклакова И.Ю.^{1,2}, Султанова Д.А.¹

Роль белка сиртуина-3 в лечении фиброза печени

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, Екатеринбург, Россия, ул. Репина, д. 3;²ГАОУ СО «Институт медицинских клеточных технологий», 620026, Екатеринбург, Россия, ул. Карла Маркса, д. 22а

Представлен обзор по НАД⁺-зависимой деацетилазе сиртуин-3 (SIRT3) – белке, обладающем антиоксидантной способностью, высокой метаболической активностью и потенциальной возможностью его использовании при лечении фиброза печени. Приводятся сведения о структуре, локализации и молекулярных мишенях SIRT3, обсуждаются механизмы воздействия SIRT3 на фиброз печени. В частности SIRT3 рассматривается как потенциальная терапевтическая мишень при лечении фиброза печени, однако данный аспект требует более детального изучения. В обзоре рассмотрены также механизмы нарушений в органах при подавлении активности SIRT3. Показана возможность приостановления развития фиброза и в других органах, таких как почки, легкие, сердце путем снижения уровня АФК и увеличения активности антиоксидантных ферментов через SIRT3-зависимые молекулярные пути.

Ключевые слова: сиртуины; SIRT3; фиброз печени; супероксиддисмутаза; TGF-β; АФК**Для цитирования:** Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Султанова Д.А. Роль белка сиртуина-3 при лечении фиброза печени.*Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(4): 157-165.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.157-165

Для корреспонденции: Маклакова Ирина Юрьевна, e-mail: makliu@mail.ru**Участие авторов.** Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Султанова Д.А. – все авторы внесли равный вклад в подготовку и написание данной статьи. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.04.2022

Принята к печати 27.10.2022

Опубликована 15.12.2022

Grebnev D.Yu.^{1,2}, Maklakova I.Yu.^{1,2}, Sultanova D.A.¹

The role of the Sirtuin 3 protein in the treatment of liver fibrosis

¹Ural State Medical University, ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russian Federation;²Institute of Medical Cell Technologies, ul. K. Marksa 22a, Ekaterinburg, 620026, Russian Federation

Abstract. The article presents a review of reports on NAD⁺-dependent deacetylase, Sirtuin-3 (SIRT3), as a protein with antioxidant capability, high metabolic activity, and a potential use in the treatment of liver fibrosis. Information about the SIRT3 structure, localization, molecular targets, and mechanisms of the action on liver fibrosis is provided. In the absence of effective treatment, continuous progression of liver fibrosis disturbs the normal structure and function of the liver, which can eventually lead to the development of cirrhosis. The mortality from cirrhosis as the terminal liver fibrosis ranks the 9th worldwide among all causes of death and the 6th among people of the most active working age. It has been demonstrated that oxidative stress caused by imbalanced formation and elimination of reactive oxygen species (ROS) is a trigger mechanism for hepatic fibrogenesis. Increased activity of certain antioxidant enzymes can suppress oxidative stress and, thus, delay the development of liver fibrosis. Studies have shown that the SIRT3 deficiency increases ROS and aggravates liver damage, while the SIRT3 activation contributes to attenuation of liver fibrosis. It was reported that SIRT3 may be a potential therapeutic target in the treatment of liver fibrosis, although this requires more detailed study. This review addresses the mechanisms of disorders in organs associated with the impaired SIRT3 activity. A possibility is shown to stop the development of fibrosis also in other organs, such as the kidneys, lungs, and heart, by limiting ROS and activating the antioxidant enzymes through SIRT3-dependent molecular pathways.

Keywords: Sirtuins; SIRT 3; liver fibrosis; superoxide dismutase; TGF-β; ROS

For citation: Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Sultanova D.A. The role of sirtuin 3 protein in the treatment of liver fibrosis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(4): 157-165. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.157-165

Author's contribution: all of the authors contributed equally to the preparation and writing of this article. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors

For correspondence: *Maklakova Irina Yurievna*, doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Normal Physiology Ural State Medical University, e-mail: makliu@mail.ru

Information about the authors:

Grebnev D.Y., <https://orcid.org/0000-0002-5698-8404>

Maklakova I.Y., <https://orcid.org/0000-0002-6895-7947>

Sultanova D.A., <https://orcid.org/0000-0002-2832-2525>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 18.04.2022

Accepted 27.10.2022

Published 15.12.2022

Список сокращений:

НАД+ – Никотинамидадениндинуклеотид

SIRT3 – Сиртуин 3

АФК – активные формы кислорода

CAT – каталаза

MnSOD2 – супероксиддисмутаза 2

Gpx – глутатионпероксидаза

PGC-1α – γ-коактиватор-1α, активируемый пролифератором пероксисом

АДФ – Аденозиндифосфат

АТФ – Аденозинтрифосфат

АсеС2 – Ацетил-КоА-синтаза 2

IDH2 – изоцитратдегидрогеназа

НАДФН – Никотинамидадениндинуклеотидфосфат

GSH – Глутатион восстановленный

GSSG – Глутатион окисленный

GSK3β – киназу-3β гликогенсинтазы

MPTP – митохондриальная Ca²⁺-зависимая пора

MDA – малонового диальдегида

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β1

GR – Глутатионредуктаза

Gpx – Глутатионпреоксидаза

CCl4 – четыреххлористый углерод

NMN – никотинамидмононуклеотид

A-SMA – α-гладкомышечный актин

Введение

Сиртуины (silencer information regulator) – семейство белков, которые стали в последние десятилетия объектом изучения многих ученых в связи с их важной ролью в контроле клеточного цикла, метаболических процессах, митохондриальном гомеостазе, старении. Эти белки вырабатываются повсеместно, но больше всего в органах и тканях с высокой метаболической активностью. Белки сиртуины имеют различную внутриклеточную локализацию. SIRT 1,6,7 млекопитающих находятся в ядре, SIRT 2 – преимущественно в цитоплазме, SIRT 3,4,5 – в митохондриях. Сиртуины могут действовать как АДФ-рибозилтрансферазы или белковые деацетилазы, ферментативная активность которых зависит от никотинамидадениндинуклеотида (НАД+), что определяет их роль в клеточных метаболических процессах [1-3]. Их активация происходит при низкоэнергетических состояниях либо при определенных стрессах, когда в клетке увеличивается соотношение НАД+/НАДН и снижается уровень никотинамида,

а также при воздействии эндогенных белков, участвующих в трансдукции и транскрипции сигналов, и ряда микроРНК [1]. Что касается данной статьи, то она направлена на изучение структуры, функции, молекулярных мишеней SIRT3, его роли при патологии печени. Изменения ацетилирования, которые регулирует SIRT3, нужны для поддержания функции митохондрий в различных тканях. Митохондрии играют важнейшую роль в синтезе энергии, метаболизме, апоптозе и внутриклеточной передаче сигналов [3,4]. Из всех 7 видов сиртуинов только SIRT3 регулирует синтез клеткой ферментов, обладающих антиоксидантным действием: каталазы (CAT), супероксиддисмутазы 2 (MnSOD2), глутатионпероксидазы (Gpx) [3,5]. В ряде работ были использованы нокаутные по SIRT3 мыши для оценки метаболических функции [1, 2, 5, 6]. При этом было выявлено, что в клетках этих мышей был повышен уровень АФК и нарушено клеточное дыхание. Нокаутированные мыши были склонны к развитию ожирения, резистентны к инсулину, склонны к прогрессированию хронических повреждений печени. Учитывая

увеличение количества заболеваний печени, в последнее десятилетие появляется все больше работ, посвященных фармакологической активации SIRT3 при фиброзе и других хронических повреждениях печени [7]. В данной работе обобщены данные, демонстрирующие антиоксидантные свойства SIRT3 при фиброзе печени с акцентом на молекулярные механизмы. В статье рассмотрены общие вопросы строения, локализации, молекулярные мишени SIRT3, а также процессы, возникающие в организме, при ингибировании этого белка.

Локализация SIRT3 в тканях и клетках млекопитающих. У млекопитающих белок SIRT3 экспрессируется во многих тканях. В исследованиях, проведенных на мышцах, выявили, что больше всего SIRT3 содержится в печени, головном мозге, бурой жировой ткани, сердце, мышцах и почках, в меньшей степени в легких, яичниках и селезенке [3].

Считается, что SIRT3 локализован внутри клетки в митохондриальном матриксе и активируется после расщепления его сигнальной последовательности [1, 3, 8]. Однако другие исследования [1, 9] ставят под сомнение исключительно митохондриальную локализацию SIRT3. Эти различия возникают из-за того, что SIRT3 как у мышей, так и у людей имеет две изоформы – короткую и полную. Ряд исследователей сообщают, что полная форма SIRT3 находится только в митохондриях [10], другие – что в сердце данная изоформа может быть расположена в ядре, митохондриях и цитоплазме [9]. Короткая форма, которая теряет 142 концевых остатка NH_2 , присутствует как в митохондриях, так и в ядре, цитоплазме [9]. Однако в исследовании Соорег Н.М. и др. проводили клонирование различных экспрессионных конструкций SIRT3, при определении субклеточной локализации SIRT3 методами иммунофлуоресценции, вестерн-блоттинга и внутриклеточного фракционирования SIRT3 не был обнаружен в ядре, поэтому можно утверждать, что SIRT3 локализован в митохондриях [11].

Роль SIRT3 в митохондриальном биогенезе. SIRT3 расположен во внутренней мембране митохондрий вместе с цепью переноса электронов [12] и играет важную роль в регуляции функции митохондрий [13]. Митохондрии являются высокодинамичными органеллами и проходят постоянные циклы деления и слияния, которые зависят от наличия питательных веществ в клетке [14]. При недостатке питания происходит слияние митохондрий, которое опосредуется динамин-1-подобный белком, и увеличивается выработка АТФ, при избытке же, наоборот, митохондрии делятся, что ведет к снижению потребления кислорода и продукции АТФ. Таким образом, эти 2 процесса поддерживают го-

меостаз в митохондриях. При индукции SIRT3 при голодании или стрессе, активируется процесс слияния, и подавляется деление митохондрий [10]. Эндогенный регулятор SIRT3 – рецептор γ -коактиватор-1 α , активируемый пролифератором пероксисом (PGC-1 α), участвует в адаптивном термогенезе в скелетных мышцах и буром жире, глюконеогенезе в печени, митохондриальном биогенезе, а также является мощным регулятором метаболизма АФК [12]. Сверхэкспрессия PGC-1 α в клетках скелетных мышц приводит к увеличению расхода энергии и биогенеза митохондрий. В исследовании X. Kong и др. [12] была оценена роль PGC-1 α в отношении влияния SIRT3 на биогенез митохондрий. Сверхэкспрессия SIRT3 приводила к увеличению содержания митохондриальной ДНК в клетке в 1,7 раза, в то время как нокаут эндогенного SIRT3 не изменял содержание базальной митохондриальной ДНК. Кроме того, нокаут эндогенного mSIRT3 снижал индуцированную PGC-1 α митохондриальный биогенеза. Это демонстрирует важную роль SIRT3 в биогенезе митохондрий. У SIRT3-нокаутных мышей происходит гиперацетилирование митохондриального белка и снижение базальных уровней АТФ в различных тканях [15].

Молекулярные мишени SIRT3. Осуществляя метаболические процессы, SIRT3 регулирует выработку многих митохондриальных белков путем обратимого деацетилирования. Первой идентифицированной мишенью белка SIRT3 является Ацетил-КоА-синтаза 2 (AceCS2) – фермент, который является катализатором процесса образования Ацетил-КоА из ацетата [16]. Ацетил-КоА в свою очередь является одним из главных регуляторов биосинтеза жирных кислот и холестерина. Также SIRT3 активирует MnSOD2, снижая, таким образом, митохондриальный супероксид. MnSOD2 – это первичный митохондриальный антиоксидантный фермент, который преобразует $2 \text{O} \cdot^{-2}$ в H_2O_2 , далее превращающуюся в воду под действием фермента каталазы. SIRT3 непосредственно деацетирует MnSOD2 в митохондриях, значительно увеличивая его способность улавливать АФК [17]. SIRT3 также деацетирует изоцитратдегидрогеназу (IDH2), повышая ее активность. Увеличение активности IDH2 за счет SIRT3-опосредованного деацетилирования повышает уровень НАДФН, что, в свою очередь, может увеличивать активность глутатионредуктазы для восстановления GSH из GSSG [10]. В печени, как и в других органах, SIRT3 может увеличивать клиренс АФК для защиты от окислительного повреждения путем влияния на MnSOD2 и CAT за счет деацетилирования и активации FOXO3a [18]. Кроме деацетилирования, SIRT3 также регулирует фосфорилирование CDK1, по-

вышая тем самым активность MnSOD2 через CDK1-опосредованное фосфорилирование [19]. SIRT3 регулирует передачу сигналов ERK-CREB для активации BNIP3, тем самым увеличивая митотическую устойчивость к неалкогольной жировой болезни печени, регулируемую BNIP3 [20]. Также SIRT3, ингибируя повреждение митохондрий и апоптоз за счет деацетилирования и снижения активности Ku70, восстанавливает гепатоциты и снижает выраженность фиброза [21]. Получены данные, свидетельствующие, что SIRT3 деацетилюя киназу-3β гликогенсинтазы (GSK3β), увеличивает ферментативную активность данной киназы и, таким образом, блокирует способность таких факторов, как Smad3, c-Jun и β-катенин стимулировать фиброз [22]. На клеточной линии EJ-p53 было показано, что SIRT3 ингибирует активность p53, тем самым приводя к замедлению роста и старения [23].

Появляется все больше данных о том, что митохондриальная Ca²⁺-зависимая пора (mPTP) способствует митохондриальной дисфункции с возрастом. Резкий запуск mPTP приводит к апоптозу, а медленное открытие способствует набуханию митохондрий, деполаризации мембраны и разрушению дефектных мито-

хондрий путем аутофагии. SIRT3 деацетилюет регуляторный компонент mPTP, циклофилин D (CypD), способствуя предотвращению нарушений функций митохондрий [24]. Также SIRT3 деацетилюет такие ключевые метаболические ферменты, как сукцинатдегидрогеназа [25], пируватдегидрогеназа и глутаматдегидрогеназа [3]. Интересно, что SIRT3 способен деацетилировать свою субъединицу E1α, увеличивая собственную ферментативную активность [26] (рис.1).

Подавление активности SIRT3 в органах и его последствия. Дефицит SIRT3 вызывает повышение уровня АФК и геномную нестабильность, что приводит к митохондриальной дисфункции, которая в свою очередь способствует нарушению работы различных органов [5, 27, 28]. В исследовании Tuagi A. и др. были изучены эффекты гиперацетилирования митохондриального белка головного мозга у мышей с нокаутом SIRT3, содержащихся на западной диете. Было выявлено, что дефицит SIRT3 у мышей приводит к митохондриальной дисфункции, вызывает снижение регуляции нескольких метаболических путей, включая окисление жирных кислот, окислительное фосфорилирование и цикл трикарбоновых кислот.

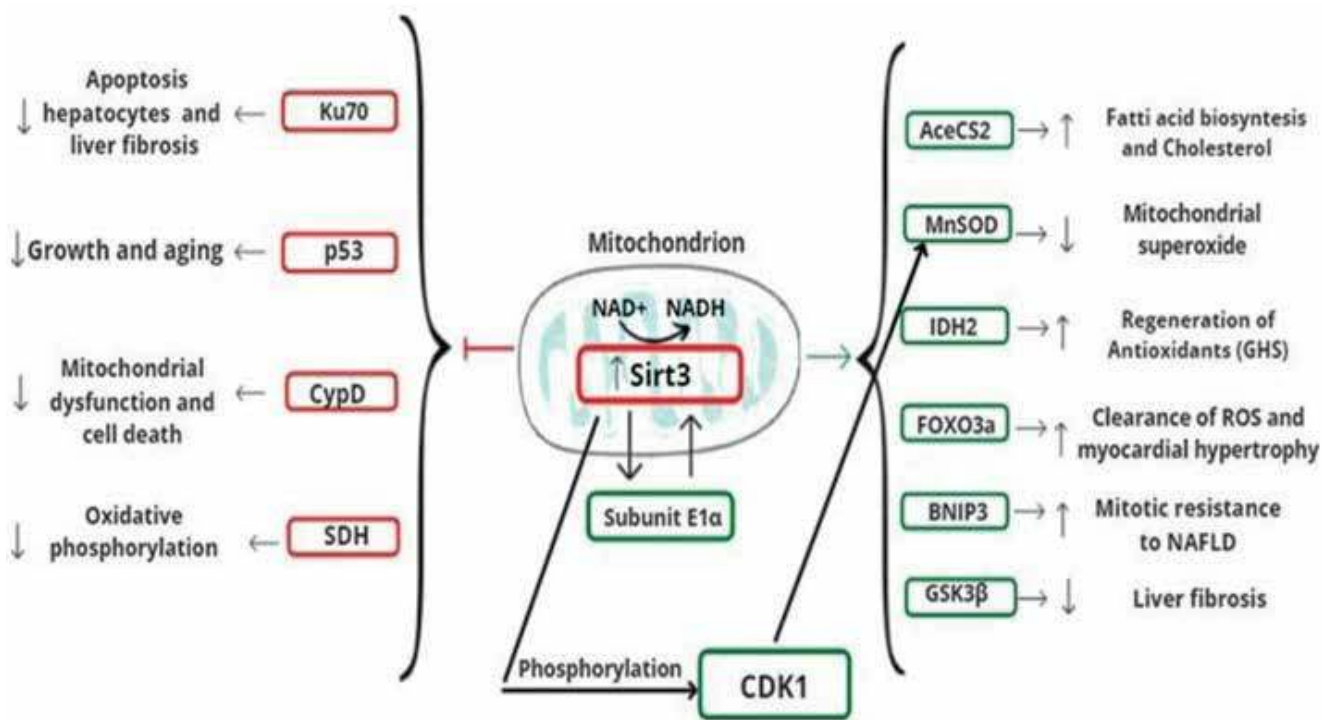


Рис. 1. Молекулярные мишени SIRT3.

Fig. 1. Molecular targets of SIRT3.

В головном мозге наблюдались гипертрофия микроваскуляры и повышение уровня IL-1 β , которые являются маркерами нейроинфекции [29]. S. Yang и др. изучали возможное участие SIRT3 в заживлении диабетических ран. Мышам дикого типа и SIRT3-нокаутным мышам вводили стрептозоцин, в исследованиях *in vitro* фибробласты кожи мыши подвергали воздействию глюкозы [30]. По полученным данным дефицит SIRT3 снижал скорость заживления, ухудшал кровоснабжение и экспрессию VEGF. Также был повышен уровень супероксида, малонового диальдегида (MDA), снижена общая антиоксидантная способность, активность MnSOD2 [30]. У SIRT3-нокаутных мышей была обнаружена сверхэкспрессия протеинкиназы 3 и каспазы 3 как *in vitro*, так и *in vivo*. В целом, недостаток SIRT3 замедляет заживление кожных ран при диабете, это может быть связано с митохондриальной дисфункцией, усилением окислительного стресса и некроптоза.

В следующем исследовании было показано, что дефицит SIRT3 способствует прогрессированию индуцированного ангиотензином II почечного фиброза, что сопровождается усиленным синтезом коллагена I [31]. У SIRT3-нокаутных мышей увеличивалось количество почечных перитонов, в которых обнаружилось повышение продукции TGF- β 1, с дальнейшей их дифференцировкой в фибробласты. Нехватка SIRT3 способствовала увеличению образования АФК, производных НАДФН-оксидазы после введения ангиотензина II [31].

В работе, посвященной лечению фиброза печени, вызванного окислительным стрессом, было выявлено, что истощение SIRT3 ослабляло стимулирующий эффект Витаферина А на активность CAT, глутатионредуктазы (GR), GPx и MnSOD2 как в активированных звездчатых клетках печени Ито (*in vitro*), так и при фиброзе печени [5]. У SIRT3-нокаутных мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, происходит накопление триглицеридов в печени, что подтверждается увеличением экспрессии интегрального мембранного белка CD36 и рецепторов липопротеинов низкой плотности (VLDLR) в печеночных клетках посредством Nrf2-зависимого механизма [32].

Роль SIRT3 при ионизирующем излучении была изучена LoBianco F.V. и др. [33]. В данном исследовании десятидневные самцы мышей SIRT3 $^{-/-}$ и SIRT3 $^{+/+}$ подвергались облучению печени в дозе 24 Гр. Было обнаружено значительное увеличение экспрессии мРНК TGF- β , IL-1 β и IL-6, а также маркеров фиброза - проколлагена 1, α -SMA у мышей SIRT3 $^{-/-}$, что свидетельствует о стойкой воспалительной реакции и непрерывном прогрессировании повреждения печени через 6 мес в отсутствие SIRT3.

Недостаток SIRT3 приводит к ацетилированию и инактивации многих митохондриальных белков, которые имеют решающее значение для целостности митохондрий [6]. У SIRT3-нокаутных мышей может развиваться спонтанный фиброз и в легких в результате повышенного ацетилирования GSK3 β , что приводит к усилению синтеза TGF- β 1 [22]. Cheng Y. и др. было обнаружено, что OGG1 -8-оксогуанин-ДНК-гликозилаза 1, фермент репарации ДНК, является мишенью деацетилирования SIRT3, что играет важную роль в восстановлении повреждения митохондриальной ДНК (мтДНК) [34]. Таким образом, истощение SIRT3 в альвеолярных эпителиальных клетках увеличивает ацетилирование остатков OGG1 – K338 и K341, тем самым снижая активность ферментов эксцизионной репарации мтДНК, способствуя повреждению и апоптозу альвеолярных эпителиоцитов [27].

Представляет интерес двойственное влияние SIRT3 на развитие рака. SIRT3 может выступать как в роли промотора, так и в роли супрессора опухоли в зависимости от типа клетки и опухоли, а также наличия различных стимулов стресса или гибели клеток [1].

Механизмы SIRT3-зависимого влияния на фиброз печени. Несмотря на то, что восприимчивость тканей к фиброзу различна, можно отметить общие характеристики в развитии этого процесса на клеточном и молекулярном уровнях, которые включают дегенерацию клеток, лейкоцитарную инфильтрацию, пролиферацию клеток с фибробластоподобным действием. Одним из основных факторов, способствующих фиброзу тканей, является активация передачи сигналов трансформирующего фактора роста (TGF). TGF-семейство состоит из 3 лигандов: TGF-1, -2 и -3, которые синтезируются в качестве неактивных предшественников. Активированный TGF связывается с мембранными рецепторами и запускает серию зависимых от фосфорилирования сигнальных каскадов, которые завершаются активацией семейства транскрипционных факторов Smad (**рис. 2**) [35]. Эти факторы регулируют экспрессию генов, которые приводят к трансформации перисинусоидальных клеток печени Ито в миофибробласты и индукции фиброза [5, 35]. Одной из сигнальных киназ, которая препятствует передаче сигналов TGF, является GSK3 β . GSK3 β – это серин/треонинкиназа, которая регулирует широкий спектр клеточных функций [6]. Деацетилирование и активация GSK3 β с помощью SIRT3 снижает экспрессию генов фиброза в печени [6, 22]. Эта модификация увеличивает ферментативную активность киназы и, таким образом, блокирует способность таких факторов как Smad3 и c-Jun β -катенин стимулировать экспрессию фиброзных генов [22].

Окислительный стресс, вызванный дисбалансом между образованием и удалением АФК, которые усиливают выработку лейкоцитами провоспалительных цитокинов, является триггером фиброгеназа печени. АФК индуцируют фиброз печени через AKT-mTOR и ERK1/2 сигнальные пути, в то время как SIRT3 уменьшает фиброз печени путем удаления АФК, воздействуя прямым путем через MnSOD2, а также косвенным путем через IDH2 [36]. Деацетилирование FOXO3 также снижает уровень клеточных АФК за счет усиления активности антиоксидантных ферментов MnSOD2 и CAT, что также способствует уменьшению фиброза печени [37]. При фиброзе печени снижается выработка AMPK и карнитинпальмитоилтрансферазы 1A (CPT-1A), способствуя активации липогенеза и снижения окисления жирных кислот. SIRT3 увеличивает экспрессию AMPK, которая ингибирует синтез жирных кислот, стимулируя окисление жирных кислот путем повышения экспрессии CPT-1A [38]. SIRT3 может связываться и деацетилировать преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3 (STAT3) для ингибирования регулируемого STAT3-NFATc2 фиброза печени [39].

SIRT3 как терапевтическая мишень при фиброзе печени. Дисфункция SIRT3, являющегося основным регулятором митохондриального метаболизма и энергетики, тесно связана с возникновением и развитием различных заболеваний. Активация SIRT3 является эффективным способом лечения многих заболеваний [33]. Один из наиболее важных терапевтических подходов нацелен на увеличение митохондриального уровня

НАД+ или других активаторов SIRT3. Рацион, состоящий из таких продуктов питания, как мясо, молочные продукты, яйца, орехи и другие, обеспечивает достаточное поступление триптофана и ниацина, которые стимулируют биосинтез НАД+ de novo, стимулируя тем самым активацию сиртуинов [40].

Другим способом усиления синтеза НАД+ является «Путь спасения НАД+»: никотинамидфосфорилтрансфераза (NAMPT) превращает никотинамид (NAM) в никотинамидмононуклеотид (NMN) для биосинтеза НАД+ в клетках млекопитающих. Таким образом, добавление NMN или увеличение экспрессии повышают уровень НАД+ [41].

Никотинамид рибозид, являющийся предшественником НАД+ можно применять в качестве пищевой добавки для поддержания высокого соотношения НАД+/НАДН [42]. Экзогенный НАД+ также используется для ослабления фиброза печени. В настоящее время еще нет данных об агонисте SIRT3, но есть ряд положительных модуляторов, продемонстрировавших благоприятные терапевтические эффекты [4]. К тому же большинство этих соединений получают из натуральных веществ. Хонокиол (2-(4-гидрокси-3-проп-2-2-енилфенил)-4-проп-2-енилфенол) является одним из наиболее изученных активаторов SIRT3 и представляет собой натуральный лигнан, полученный из коры магнолии [43]. В предыдущих исследованиях было показано, что Хонокиол оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, антибактериальное, противоопухолевое и нейропротекторное действие [43, 44]. Имеются данные о том, что антифибротические эф-

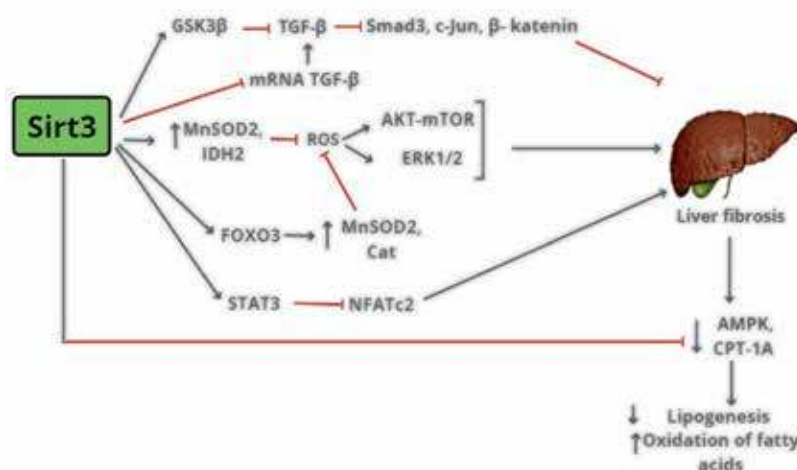


Рис. 2. Основные механизмы влияния SIRT3 при фиброзе печени.

Fig. 2. The main mechanisms of the effect of SIRT3 in liver fibrosis.

фекты Хонокиола у крыс с фиброзом печени связаны с подавлением путей передачи сигналов TGF- β /Smad и MAPK [23]. Таким же образом Хонокиол тормозит развитие фиброза почек [44].

Силибин – еще один активатор SIRT3, обладает гепатопротекторным, антиоксидантным, иммуномодулирующим действием [45]. Более того, известно, что силибин препятствует превращению перисинусоидальных клеток печени Ито в миофибробласты, предотвращая отложение коллагена и развитие фиброза печени [46]. Применение куркумина при фиброзе печени, вызванном перевязкой желчного протока у крыс, снижало повреждение печени [2]. В ряде исследований подтвердили, что он обладает антиоксидантным, противовоспалительным и противораковым действиями [45, 47]. Исходя из данных работ, можно заключить, что куркумин может увеличивать активность SIRT3, индуцируя AMPK и повышая уровень НАД+. Также было показано, что лечение куркумином повышало экспрессию MnSOD и IDH2 в фиброзной печени [2, 45].

Совсем недавно было проведено исследование, в котором было выявлено, что Витаферин А – стероидный лактон, полученный из травяного растения *Withania somnifera*, оказывает мощное антифибротическое действие SIRT3-зависимым путем [5]. У SIRT3-нокаутных мышей стимулирующий эффект Витаферина А на активность CAT, GR, GPx, HO-1 и MnSOD был существенно ниже как в активированных клетках печени Ито, так и в фиброзной печени, что дает возможность предположить, что SIRT3 опосредует окислительный стресс в основном за счет повышения активности митохондриальных антиоксидантных ферментов.

Есть сведения, что кофеин увеличивал превращение АДФ в АТФ и активировал путь цАМФ/CREB/SIRT3/AMPK/ACC в печени, снижая фиброзирование печени [48]. Целастрол – пентациклический тритерпен, получаемый из *Tripterygium Wilfordii* и обладающий мощным противовоспалительным действием, подавлял воспаление в печени крыс и секрецию воспалительных факторов *in vitro*, тормозя прогрессирование фиброза печени [49]. Данный эффект Целастрола обусловлен снижением активности воспаления путем передачи сигналов AMPK-SIRT3 как в перисинусоидальных клетках печени Ито, так и в фиброзной печени [49].

В исследовании Y. Wang и др. [50] было обнаружено, что γ -мангостин – один из основных ксантонов мангостина, снижает трансформацию перисинусоидальных клеток печени Ито (LX-2) человека в миофибробласты, а также препятствует у мышей, прогрессированию фиброза печени вызванного четыреххлористым углеродом (CCl₄). γ -Мангостин уменьшал экспрессию колла-

гена I и α -гладкомышечного актина (α -SMA) в клетках LX-2 дозозависимым путем. Кроме того, γ -ман ингибировал активность NAD(P)H-оксидазы путем активации SIRT3, что приводило к снижению внутриклеточного окислительного стресса в клетках LX-2. У мышей с фиброзом печени γ -ман усиливал экспрессию SIRT3 и снижал экспрессию белка 1-й группы высокой подвижности хроматина (HMGB1), что приводило к уменьшению накопления коллагена I и α -SMA в печени [50].

Важным аспектом в регулировании экспрессии SIRT3 являются физическая активность и ограничение калорийности пищи [51]. Уровень НАД+ значительно увеличивался при голодании, что способствовало активации SIRT3. Экспрессия мРНК SIRT3 увеличивалась в печени, скелетных мышцах и жировой ткани мышей содержащихся на диете с 30% ограничением калорийности. Известно, что при старении экспрессия SIRT3 снижается [25]. Метаболический стресс, вызванный физическими упражнениями, способствует увеличению соотношения НАД+/НАДН, которое обеспечивает повышенный уровень субстрата для SIRT3 [51].

Заключение

Накопление научных данных постепенно раскрывает биологические функции SIRT3, что создает предпосылки его использования в медицине. Исследования, проведенные в последние десятилетия, показали, что роль SIRT3 при многих заболеваниях связана с эффектом снижения уровня АФК. SIRT3 активирует свои субстраты, такие как супероксиддисмутаза, изоцитратдегидрогеназа, пируватдегидрогеназа путем деацетилирования, инактивируя тем самым избыток АФК. Ингибирование окислительного стресса помогает контролировать также и прогрессирование фиброза печени. SIRT3 регулируя цикл трикарбоновых кислот, окислительное фосфорилирование, метаболизм жирных кислот и аминокислот обеспечивает поддержание гомеостаза митохондрий, что в итоге способствует повышению жизнеспособности клеток. Таким образом, SIRT3 был предложен как многообещающая мишень при многих заболеваниях человека, а ряд низкомолекулярных соединений, нацеленных на SIRT3, продемонстрировал терапевтические эффекты при фиброзе печени.

Литература

(п.п. 1–39; 41–51 см. References)

40. Фефелова Ю.А., Сергеева Е.Ю., Новикова Л.В., Климина Г.М. Влияние характера питания на SIRTUIN1-опосредованное изменение метаболических процессов. *Вопросы питания*. 2016; 85(4): 5-13.

References

1. Chen Y., Fu L.L., Wen X., Wang X.Y., Liu J., Cheng Y., et al. Sirtuin-3 (SIRT3), a therapeutic target with oncogenic and tumor-suppressive function in cancer. *Cell Death and Disease*. 2014; 5(1047): 2048-57. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.14>
2. Chenari S., Safari F., Moradi A. Curcumin enhances liver SIRT3 expression in the rat model of cirrhosis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2017; 20(12): 1306-11. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2017.9609>
3. Nogueiras R., Habegger K.M., Chaudhary N., Finan B., Banks A.S., Dietrich M.O., et al. Sirtuin 1 and Sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. *Physiological Reviews*. 2012; 92: 1479–514. <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2011>
4. Giblin W., Lombard D.B. Sirtuins, Healthspan, and Longevity in Mammals. *Handbook of the Biology of Aging*. 2016; 83-132. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411696-5.00003-4>
5. Gu J., Chen C., Wang J., Chen T., Yao W., Yan T., et al. Withaferin A Exerts Preventive Effect on Liver Fibrosis through Oxidative Stress Inhibition in a Sirtuin 3-Dependent Manner. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020; <https://doi.org/10.1155/2020/2452848>
6. Liu D., Gu Y., Pang Q., Han Q., Li A., Wu W., et al. Vitamin C inhibits lipid deposition through GSK-3 β /mTOR signaling in the liver of zebrafish. *Fish Physiology and Biochemistry*. 2019; 46(1): 383-94. <https://doi.org/10.1007/s10695-019-00727-1>
7. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*. 2019; 70(1): 151-71. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
8. Marcus J.M., Andrabi S.A. SIRT3 Regulation Under Cellular Stress: Making Sense of the Ups and Downs. *Frontiers in Neuroscience*. 2018; 12(799). <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00799>
9. He W., Newman J.C., Wang M.Z., Ho L., Verdin E. Mitochondrial sirtuins: regulators of protein acylation and metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2012; 23(9): 467–76. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.07.004>
10. Parodi-Rullán R.M., Chapa-Dubocq X.R., Javadov S. Acetylation of Mitochondrial Proteins in the Heart: The Role of SIRT3. *Frontiers in Physiology*. 2018; 9(1094). <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01094>
11. Cooper H.M., Spelbrink J.N. The human SIRT3 protein deacetylase is exclusively mitochondrial. *Biochemical Journal*. 2008; 411(2): 279-85. <https://doi.org/10.1042/BJ20071624>
12. Kong X., Wang R., Xue Y., Liu X., Zhang H., Chen Y., et al. Sirtuin 3, a new target of PGC-1 α , plays an important role in the suppression of ROS and mitochondrial biogenesis. *PLoS One*. 2010; 5(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011707>
13. Hao M., Wan-Yu Y., Yu-Hong L., Zheng W., Ye-Ye H., Lian-Kun S., Jue-Pu Z. SIRT3 Regulation of Mitochondrial Quality Control in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019; 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00313>
14. Kincaid B., Bossy-Wetze E. Forever young: SIRT3 a shield against mitochondrial meltdown, aging, and neurodegeneration. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2013; 13(48). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00048>
15. Treviño-Saldaña N., García-Rivas G. Regulation of Sirtuin-Mediated Protein Deacetylation by Cardioprotective Phytochemicals. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017; 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/1750306>
16. Martínez-Pastor B., Mostoslavsky R. Sirtuins, metabolism, and cancer. *Frontiers in pharmacology*. 2012; 3(22). <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00022>
17. Boyle K., Newsom S., Janssen R., Lappas M., Friedman J. Skeletal Muscle MnSOD, Mitochondrial Complex II, and SIRT3 Enzyme Activities Are Decreased in Maternal Obesity During Human Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013; 98(10): 1601-1609. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1943>
18. Silaghi C.N., Farcaș M., Crăciun A.M. Sirtuin 3 (SIRT3) Pathways in Age-Related Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Biomedicine*. 2021;9(11):1574. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9111574>
19. Liu R., Fan M., Candas D., Qin L., Zhang X., Eldridge A., et al. CDK1-Mediated SIRT3 Activation Enhances Mitochondrial Function and Tumor Radioresistance. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2015; 14(9):2090-2102. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0017>
20. Li R., Xin T., Li D., Wang C., Zhu H., Zhou H. Therapeutic effect of Sirtuin 3 on ameliorating nonalcoholic fatty liver disease: The role of the ERK-CREB pathway and Bnip3-mediated mitophagy. *Redox Biology*. 2018; 18: 229-43. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.07.011>
21. Liu J., Li D., Zhang T., Tong Q., Ye R.D., Lin L. SIRT3 protects hepatocytes from oxidative injury by enhancing ROS scavenging and mitochondrial integrity. *Cell Death Disease*. 2017; 8(10): 3158. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.564>
22. Sundaresan N.R., Bindu S., Pillai V.B., Samant S., Pan Y., Huang J.Y., et al. SIRT3 Blocks Aging-Associated Tissue Fibrosis in Mice by Deacetylating and Activating Glycogen Synthase Kinase 3 β . *Molecular and Cellular Biology*. 2015; <https://doi.org/10.1128/MCB.00586-15>
23. Li S., Banck M., Mujtaba S., Zhou M.M., Sugrue M.M., Walsh M.J. p53-Induced Growth Arrest Is Regulated by the Mitochondrial SIRT3 Deacetylase. *PLOS One*. 2010;5(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010486>
24. Sun F., Si Y., Bao H., Xu Y., Pan X., Zeng L., Jing L. Regulation of Sirtuin 3-Mediated Deacetylation of Cyclophilin D Attenuated Cognitive Dysfunction Induced by Sepsis-Associated Encephalopathy in Mice. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2017; 37(8): 1457-64. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0476-2>
25. Zhang J., Xiang H., Liu J., Chen Y., He R.R., Liu B. Mitochondrial Sirtuin 3: New emerging biological function and therapeutic target. *Theranostics*. 2020; 10(18): 8315-42. <https://doi.org/10.7150/thno.45922>
26. Ozden O., Park S.H., Wagner B.A., Song H.Y., Zhu Y., Vassilopoulos A., et al. SIRT3 deacetylates and increases pyruvate dehydrogenase activity in cancer cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014; 76: 63-172. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.08.001>
27. Jablonski R. P., Kim S.J., Cheres P., Williams D.B., Morales-Nebreda L., Cheng Y., et al. SIRT3 deficiency promotes lung fibrosis by augmenting alveolar epithelial cell mitochondrial DNA damage and apoptosis. *FASEB Journal*. 2017; 31(6): 2520-32. <https://doi.org/10.1096/fj.201601077R>
28. Pham Tho X., Bae M., Kim Mi-Bo, Lee Yo, Hu S. Nicotinamide riboside, an NAD⁺ precursor, attenuates the development of liver fibrosis in a diet-induced mouse model of liver fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Basis of Disease*. 2019; 1865(9): 2451–63. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis>

29. Tyagi A., Nguyen C.U., Chong T., Michel C.R., Fritz K.S., Reisdorph N., et al. SIRT3 deficiency-induced mitochondrial dysfunction and inflammasome formation in the brain. *Scientific Reports*. 2018; 8(1): 17547. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35890-7>
30. Yang S., Xu M., Meng G., Lu Y. SIRT3 deficiency delays diabetic skin wound healing via oxidative stress and necroptosis enhancement. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020; 24: 4415–27. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15100>
31. Feng X., Su H., He X., Chen J., Zeng H. SIRT3 Deficiency Sensitizes Angiotensin-II-Induced Renal Fibrosis. *Cells*. 2020; 9(11):2510. <https://doi.org/10.3390/cells9112510>
32. Barroso E., Rodríguez-Rodríguez R., Zarei M., Pizarro-Degado J., Planavila A., Palomer X., et al. SIRT3 deficiency exacerbates fatty liver by attenuating the HIF1 α -LIPIN 1 pathway and increasing CD36 through Nrf2. *Cell Communication and Signaling*. 2020; 18(147): 383–96. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00640-8>
33. LoBianco F.V., Krager Kimberly J., Carter Gwendolyn S., Alam S., Yuan Yo., Lavoie E.G., et al. The Role of Sirtuin 3 in Radiation-Induced Long-Term Persistent Liver Injury. *Antioxidants*. 2020; 9(5): 409. <https://doi.org/10.3390/antiox9050409>
34. Cheng Y., Ren X., Gowda A.S., Shan Y., Zhang L., Yuan Y.S., et al. Interaction of SIRT3 with OGG1 contributes to repair of mitochondrial DNA and protects from apoptotic cell death under oxidative stress. *Cell Death and Disease*. 2013; 4(7). <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.254>
35. Chaikuad A., Bullock A.N. Structural Basis of Intracellular TGF- β Signaling: Receptors and Smads. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2016; 8(11). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022111>
36. Maiti G.P., Sinha S., Mahmud H., Boysen J., Mendez M.T., Vesely S.K., Holter-Chakrabarty J., Kay N.E., Ghosh A.K. SIRT3 overexpression and epigenetic silencing of catalase regulate ROS accumulation in CLL cells activating AXL signaling axis. *Blood Cancer Journal*. 2021; 11(93). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00484-6>
37. Tseng Anne H.H., Shieh Shy., Wang Danny L. SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013; 63: 222–34 <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.002>
38. Chenari S., Safari F., Moradi A. Curcumin enhances liver SIRT3 expression in the rat model of cirrhosis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2017; 20: 1306–11. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2017.9609>
39. Guo X., Yan F., Li J., Zhang C., Bu P. SIRT3 attenuates AngII-induced cardiac fibrosis by inhibiting myofibroblasts transdifferentiation via STAT3-NFATc2 pathway. *American Journal of Translational Research*. 2017; 9(7): 3258–69.
40. Fefelova Yu.A., Sergeeva E.Yu., Novikova L.V., Klimina G.M. Influence of the nature of nutrition on SIRTUIN 1-mediated change in metabolic processes. *Voprosy pitaniya*. 2016; 85(4): 5–13. (In Russian.). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00045>
41. Hong W., Mo F., Zhang Z., Huang M., Wei X. Nicotinamide Mononucleotide: A Promising Molecule for Therapy of Diverse Diseases by Targeting NAD⁺ Metabolism. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020; 8(246). <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00246>
42. Cantó C., Houtkooper R.H., Pirinen E., Youn D.Y., Oosterveer M.H., Cen Y., et al The NAD⁺ precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity. *Cell Metabolism*. 2012; 15(6): 838–47. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.022>
43. Xu D., Zeng W., Han X., Qian T., Sun J., Qi F., Liu C., Wang Q., Jin H. Honokiol protects against epidural fibrosis by inhibiting fibroblast proliferation and extracellular matrix overproduction in rats post laminectomy. *International Journal of Molecular Medicine*. 2020; 46: 2057–68. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4765>
44. Maha G. E., Mantawy E. M., Gad A. M., Fawzy H. M., El-Demerdash E. Mechanistic aspects of antifibrotic effects of honokiol in con A-induced liver fibrosis in rats: Emphasis on TGF- β /SMAD/MAPK signaling pathways. *Journal Pre-proof*. 2019; 1(240): 651–89. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117096>
45. Ali S.O., Darwish H.A., Ismail N.A. Modulatory effects of curcumin, silybin-phytosome and alpha-R-lipoic acid against thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. *Chemico-Biological Interactions*. 2014; 216: 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.03.009>
46. Hellerbrand C., Schattenberg J., Peterburs P., Lechner A., Brignoli R. (2016). The potential of silymarin for the treatment of hepatic disorders. *Clinical Phytoscience*. 2016; 2. <https://doi.org/10.1186/s40816-016-0019-2>
47. Wang R., Zhang J.Y., Zhang M., Zhai M.G., Di S.Y., Han Q.H., et al. Curcumin attenuates IR-induced myocardial injury by activating SIRT3. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2018; 22(4): 1150–60. https://doi.org/10.26355/eurev_201802_14404
48. Zhang S.J., Li Y.F., Wang G.E., Tan R.R., Tsoi B., Mao G.W., et al. Caffeine ameliorates high energy diet-induced hepatic steatosis: Sirtuin 3 acts as a bridge in the lipid metabolism pathway. *Food function*. 2015; 6(8): 2578–87. <https://doi.org/10.1039/c5fo00247h>
49. Wang Y., Li C., Gu J., Chen C., Duanmu J., Miao J., et al. Celastrol exerts anti-inflammatory effect in liver fibrosis via activation of AMPK-SIRT3 signalling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020; 24(1): 941–53. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14805>
50. Wang A., Zhou F., Li D., Lu J., Wang Y., Li L γ -Mangostin alleviates liver fibrosis through Sirtuin 3-superoxide-high mobility group box 1 signaling axis. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2019; 363: 142–53. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.11.011>
51. Vargas-Ortiz K., Pérez-Vázquez V., Macías-Cervantes M. H. Exercise and Sirtuins: A Way to Mitochondrial Health in Skeletal Muscle. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(11): 2717–28. <https://doi.org/10.3390/ijms20112717>

Сведения об авторах:

Гребнев Дмитрий Юрьевич, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ст. науч. сотр. ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» Россия, e-mail: dr-grebnev77@mail.ru;

Маклакова Ирина Юрьевна, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; ст. науч. сотр. ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» Россия, e-mail: makliu@mail.ru;

Султанова Диана Асламовна, студент 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, e-mail: dina.s01@mail.ru