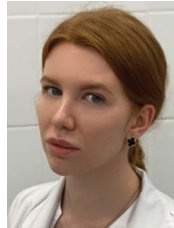


Сиртуины и их роль в старении органа зрения. Обзор литературы

Л.К. Мошетьова¹О.И. Абрамова¹К.И. Туркина¹М.К. Нурбеков³О.П. Дмитренко³, И.Н. Сабурин^{2,3}, С.А. Кочергин¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт молекулярной и персонализированной медицины
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
2-й Боткинский проезд, 7, корп. 2, Москва, 125284, Российская Федерация

³ ФГБОУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
ул. Балтийская, 8, Москва, 125315, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2020;17(3):330–335

Нарушение зрения у пожилых людей — это серьезная проблема, которая существенно влияет на качество жизни миллионов людей во всем мире. Масштабы этой проблемы становятся все более очевидными по мере старения населения и увеличения числа пожилых людей. Возрастная дегенерация желтого пятна (ВМД) является третьей по значимости причиной слепоты во всем мире и основной причиной потери зрения у лиц старше 60 лет. Ожидается, что к 2040 году ВМД затронет около 288 миллионов человек. ВМД является многофакторным заболеванием, имеющим прогрессирующий характер течения. Возникающие дистрофические изменения сетчатки не может обратить вспять ни один из ныне существующих методов лечения. Много исследований и усилий уже было приложено для выявления различных биомаркеров прогнозирования заболеваемости, лиц, подверженных риску, патогенетических механизмов данного заболевания, а также для поиска действенных способов лечения и профилактики. Основой патогенетических изменений, которые возникают при ВМД, является старение. Биомаркеры старения — это измеряемые показатели жизнедеятельности, которые качественно и количественно изменяются в зависимости от возраста организма. Метилирование ДНК — молекулярный механизм, являющийся потенциальным биомаркером старения. Сиртуины опосредованно участвуют в данном процессе, регулируя активность фермента DNMT1. В статье рассматриваются современные знания о механизмах, лежащих в основе действия сиртуинов (Sirtuins/SIRT), с акцентом на SIRT1. Анализ влияния на звенья патофизиологической цепочки действия сиртуинов может сказаться на предотвращении и лечении патологических изменений глаза, связанных с ВМД. В статье приведены источники литературы, содержащие результаты исследований по влиянию SIRT1 как маркера старения тканей организма. Учитывая эти данные, можно сказать, что SIRT1 служит привлекательным кандидатом для разработки терапевтических стратегий по предотвращению раннего старения тканей глаза, в частности такого возраст-ассоциированного заболевания, как возрастная макулярная дегенерация. Воздействие на генетические механизмы возникновения данного заболевания является перспективным направлением в его лечении.

Ключевые слова: сиртуины, гены старения, возрастная макулярная дегенерация, SIRT1, возраст-ассоциированные заболевания

Для цитирования: Мошетьова Л.К., Абрамова О.И., Туркина К.И., Нурбеков М.К., Дмитренко О.П., Сабурин И.Н., Кочергин С.А. Сиртуины и их роль в старении органа зрения. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2020;17(3):330–335. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-330-335>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует



Sirtuins and Their Role in the Aging Eye (Review)

L.K. Moshetova¹, O.I. Abramova¹, K.I. Turkina¹, M.K. Nurbekov³, O.P. Dmitrenko³, I.N. Saburina^{2,3}, S.A. Kochergin¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaja str., 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

² Research Institute of Molecular and Personalized Medicine of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
2nd Botkinsky passage, 7/2, Moscow 125284, Russian Federation

³ The Institute of General Pathology and Pathophysiology
Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2020;17(3):330-335

Visual impairment in elderly people is a serious problem that significantly affects the quality of life of millions of people around the world. The magnitude of this problem is becoming increasingly apparent as the population ages and the number of older people increases. Age-related macular degeneration (AMD) is the third leading cause of blindness worldwide and the main cause of vision loss in people over 60 years. It is expected that AMD will affect about 288 million people by 2040. AMD is a multifactorial disease with a progressive course. The arising dystrophic changes in the retina cannot be reversed by any of the known treatment methods. A lot of research and effort has already been invested in identifying various biomarkers for predicting the incidence rate, identifying people at risk, finding out the pathogenetic mechanisms of this disease, and finding effective methods of treatment and prevention.

Aging is the basis of pathological changes that occur during AMD. Aging biomarkers are measurable vital signs that qualitatively and quantitatively change with the age of the body. DNA methylation is a molecular mechanism that is a potential biomarker of aging. Sirtuins indirectly participate in this process, regulating the activity of the DNMT1 enzyme. The article discusses current knowledge of the mechanisms underlying the action of sirtuins (Sirtuins / SIRT), with an emphasis on SIRT1. Analysis of the pathophysiological action of sirtuins can affect the prevention and treatment of pathological eye changes associated with AMD. The article provides literature sources containing the results of studies of the effect of SIRT1 as a marker of aging in body tissues. SIRT1 is an attractive candidate for developing therapeutic strategies preventing early eye aging, in particular, age-associated diseases such as AMD. The impact on the genetic mechanisms of this disease is a promising direction in treatment.

Keywords: sirtuins, aging genes, age-related macular degeneration, SIRT1, age associated diseases

For citation: Moshetova L.K., Abramova O.I., Turkina K.I., Nurbekov M.K., Dmitrenko O.P., Saburina I.N., Kochergin S.A. Sirtuins and Their Role in the Aging Eye (Review). *Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3):330-335. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-330-335>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является прогрессирующим заболеванием сетчатки и основной причиной центральной слепоты или слабовидения среди пожилых людей [1]. Наиболее ранние сообщения о возрастной макулярной дегенерации (ВМД) в 1855 и 1868 годах связаны с наблюдением за друзьями, ассоциированными с потерей зрения [2]. За последнее время произошли значительные сдвиги в направлении генетических аспектов, связанных с развитием данного заболевания. Существует ряд доказательств, указывающих на возможную роль эпигенетических изменений, включая метилирование ДНК, модификацию гистонов и экспрессию некодирующей РНК, в этиологии ВМД. Недавно было продемонстрировано, что активность DNMT1, фермента, ответственного за поддержание метилирования ДНК, регулируется Sirtuin 1 (SIRT1) [3, 4]. Изучение сиртуинов является перспективным с точки зрения прицельного анализа патогенеза возрастной макулярной дегенерации с последующей возможностью внедрения их в качестве терапевтического агента.

КЛАСС СИРТУИНЫ

Семейство Sirtuin представляет собой высококонсервативное семейство NAD-зависимых деацетилаз III клас-

са, которые регулируют гистоновые белки в определенных остатках лизина, способствуя посттрансляционной модификации, которая приводит к «замалчиванию» хроматина и репрессии транскрипции. Негистоновые белки также являются мишенями для деацетилирования, которое модулирует их активность [5].

У человека возможно различить семь сиртуинов (SIRT1–7). Их каталитический домен состоит из 275 аминокислот и является общим для всех членов семьи [6].

Используя филогенетический анализ, семь сиртуинов млекопитающих (SIRT1–7) можно разделить на четыре класса: SIRT1–3 относятся к классу I, SIRT4 — к классу II, SIRT5 — к классу III, а SIRT6–7 — к классу IV [7].

Сиртуины млекопитающих также могут быть классифицированы в соответствии с их субклеточной локализацией. SIRT1 обнаруживается в ядре и цитозоле, SIRT6 — в ядре, а SIRT7, как сообщается, располагается непосредственно в ядрышке. SIRT2 сосредоточен преимущественно в цитоплазме [8], SIRT3, 4 и 5 — в митохондриях, что было подтверждено экспериментально [9].

Разнообразие в субклеточной локализации способствует изменчивым биологическим функциям отдельных членов семьи, интерес к которым возник после опубликованных Kaerberlein M. и соавт. результатов исследования, демонстрирующих способность

SIRT2 удлинять продолжительность жизни дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* до 70 % [10]. Дальнейшие исследования показали, что сверхэкспрессия сиртуина приводит к увеличению продолжительности жизни и у других модельных организмов, таких как *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster*, и даже высших организмов, таких как мыши [11]. Таким образом, исследования сиртуинов млекопитающих до настоящего времени были сосредоточены на их роли в старении и связанных со старением болезнях.

Существует множество дополнительных механизмов регуляции, которые способствуют активности и функциональной специфичности сиртуинов. Houtkooper и соавт. были описаны такие регуляторные механизмы, как транскрипционная регуляция, включая различные транскрипционные факторы, микро-РНК, посттрансляционную регуляцию, межбелковые взаимодействия, и регуляция с помощью малых молекул [8]. Учитывая известный факт, что стимулы окружающей среды, включая ограничение калорий, контролируют активность сиртуинов, их можно считать чувствительными к стрессу ферментами, которые управляют клеточной адаптацией [12].

Принимая в расчет разнообразие белков, контролируемых путем реакции ацетилирования лизина, можно говорить о том, что сиртуины являются одними из основных регуляторов клеточных активностей, включая восстановление ДНК, экспрессию генов, метаболизм, активность теломер, апоптоз, дифференцировку клеток жировой ткани, выработку глюкозы, чувствительность к инсулину, окисление жирных кислот, нейрогенез, воспаление и старение [13].

Процессы старения связаны с многочисленными изменениями на различных уровнях: органном, тканевом, а также клеточном. Увеличение повреждения ДНК с возрастом является результатом нарушения эффективности систем репарации ДНК. Считается, что повреждение ДНК — основная причина клеточного старения. Это касается как репликативного (критически короткие теломеры рассматриваются как разрывы двухцепочечной ДНК), так и стрессового (окислительного) старения. Повреждение ДНК связано с нормальным функционированием клеток, и при достаточной эффективности системы репарации продукты распада в клетке не накапливаются. Возрастное снижение способности восстанавливать ДНК вызывает увеличение накопления повреждений и, как следствие, старение клеток [6]. Связанное с сиртуином подавление клеточного старения в основном обеспечивается предотвращением истощения теломер и содействием восстановлению повреждения ДНК. Сиртуины играют жизненно важную роль в поддержании целостности генома, способствуя сохранению нормального состояния конденсации хроматина и реагируя на повреждение и восстановление ДНК [13].

Ford и соавт. было обнаружено, что SIRT7 является частью механизма транскрипции РНК и экспрессируется в ядрышках, где он может связываться с гистонами и позитивно регулировать транскрипцию ДНК [14]. Dryden и соавт. отмечали, что SIRT2 может транслоцироваться в ядро, где он участвует в регуляции клеточного цикла, а SIRT3, находящийся в ядре, транслоцируется в митохондрии в ответ на стресс, например такой, как повреждение ДНК [15, 16].

Обнаруженная изменчивость экспрессии сиртуинов в сетчатке подчеркивает их регуляторные функции в тканях глаза. Все сиртуины показали значительную суточную вариабельность в сетчатке. Уровни м-РНК сиртуинов, за исключением SIRT6, были повышены в темной фазе. Однако этот светочувствительный эффект отсутствует в мозге и печени, что позволяет предположить, что сиртуины могут регулироваться тканеспецифическим или органоспецифическим образом [17, 18].

SIRT1

SIRT1, относящийся к классу ядерных сиртуинов, лучше всего изучен в семействе. Он действует как регулятор транскрипции с целью подавления экспрессии генов путем стабилизации структуры хроматина. SIRT1 деацетилюет гистоны H3, H4 и H1 и более 50 негистоновых белков, включая DNMT1 (фактор, ответственный за метилирование ДНК), факторы транскрипции и белки репарации ДНК, регулирует экспрессию обратной транскриптазы теломер, необходимой для их удлинения, и поддерживает целостность теломер [19].

В дополнение к подавлению старения митотических клеток сиртуин модулирует старение стволовых клеток и необходим для поддержания их самообновления [20]. Считается, что он играет роль в поддержании эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) и, по-видимому, участвует в их развитии после дифференцировки. Действие SIRT1 варьирует в зависимости от условий окружающей среды: потеря SIRT1 в нормальных условиях не вызывает дифференцировку, однако в условиях окислительного стресса SIRT1 обеспечивает поддержание стволовых клеток [21, 22].

Сигнальные пути, которые регулируют функцию стволовых клеток, имеют решающее значение для нормального развития эмбрионов и гомеостаза тканей взрослых. Эти пути строго контролируются эпигенетической регуляцией, такой как метилирование ДНК и модификация гистонов [23]. Неудивительно, что сиртуины, в частности SIRT1, взаимодействуют с различными компонентами этих сигнальных сетей. Например, раннее эмбриональное развитие считается нормальным у большинства мышей, нокаутированных по сиртуинам, однако нокаут SIRT1 приводит к значительной летальности во время эмбриональной стадии или вскоре после рождения, обусловленной серьезными дефектами развития [21].

Учитывая, что баланс между дифференцировкой клеток и самообновлением имеет решающее значение для регенерации тканей, исследования выявили роль сиртуинов в качестве регуляторов дифференцировки в нескольких типах клеток. SIRT1 участвует в дифференцировке мышц, в условиях повреждения спинного или головного мозга способствует дифференцировке в сторону астроглиальной линии, а не нейрональной [24, 25]. Было показано также, что SIRT1 способен подавлять дифференцировку индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [12].

Суммарный эффект SIRT1 на клетки эндотелия контролирует рост сосудов и обеспечивает их защиту от атеросклероза и старения. Сиртуины являются сенсорами питательных веществ, реагируя на изменение количества и качества питания, при этом низкокалорийная диета стимулирует синтез SIRT. Ограничение калорийности пищевого рациона индуцирует ядерную локализацию SIRT1, что ассоциируется с повышением резистентности к ишемии [26].

Снижение SIRT1 с использованием фармакологических ингибиторов способствует возникновению процессов подобных старению в эндотелиальных клетках. Кроме того, фармакологическое ингибирование SIRT1 с использованием никотинамида усиливает образование и зрелых нервных клеток [27].

Некоторые исследования продемонстрировали снижение экспрессии SIRT1 во время процесса старения сетчатки, но усиление экспрессии SIRT1 обратило вспять дегенерацию сетчатки. Эти результаты позволяют предположить, что увеличение экспрессии SIRT1 может защитить нейроны сетчатки и сохранить зрительные функции [28]. Ряд исследований *in vitro* показал, что окислительный стресс, а также воспаление снижают функции SIRT1 и уровень метилирования в клетках пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). Данный факт частично подтверждает, что экспрессия SIRT1 снижалась в зависимости от возраста в клетках ПЭС и сетчатки при ВМД [29–31]. При этом экспрессия SIRT1 была выше в ПЭС и клетках сетчатки у пациентов с хорионеоваскулярной мембраной при экссудативной форме ВМД, чем в глазах доноров без ВМД. Ингибирование SIRT1 в клетках ПЭС коррелировало со значительно сниженной секрецией трех мощных проангиогенных цитокинов: ангиогенина, фактора роста тромбоцитов BB (PDGF-BB) и фактора роста эндотелия сосудов A [32, 33].

Репрессированный SIRT1 вызывает нарушение митохондриальной активности в ПЭС, такое же, которое наблюдается при ВМД [34].

Исследование Chen Z. и соавт. у китайцев продемонстрировало, что полиморфизм rs12778366 в промоторной области SIRT1 был значительно связан с ВМД в рецессивной и кодоминантной модели [35]. В мышинной модели светоиндуцированной дегенерации сетчатки активность SIRT1 сетчатки была значительно снижена [36].

Поиск фармацевтических и нутрицевтических активаторов сиртуина привел к идентификации нескольких соединений — активаторов сиртуина. Системное введение ресвератрола не только значительно восстанавливало активность SIRT1 сетчатки, но также восстанавливало гистологическое и функциональное повреждение сетчатки. Было доказано, что ресвератрол ингибирует ось передачи сигналов HIF-1 α /VEGF/VEGF-рецептор частично через SIRT1 [37]. Kang J.H. и соавт. обнаружили, что ресвератрол и его аналоги защищают клетки сетчатки и вызванного HEV-излучением фото-повреждения [38]. В исследовании Richer и соавт. сообщилось об улучшениях структуры и функции сетчатки у трех пациентов с ВМД, в течение длительного периода (от двух до трех лет) принимавших ресвератрол [39].

Роль SIRT1 была изучена и при таких офтальмологических заболеваниях, как увеиты, оптические невриты, катаракта, диабетическая ретинопатия, глаукома и дистрофии роговицы. SIRT1 способствует заживлению и защите регенераторной способности роговицы, посредством микро-РНК увеличивает жизнеспособность ганглиозных клеток сетчатки в условиях гипоксии, снижает воспаление путем подавления пролиферации Т-клеток, продукции провоспалительных цитокинов и инфильтрации лейкоцитов. SIRT1 может защищать пролиферативное прогрессирование диабетической ретинопатии, а уровень SIRT1 в водянистой влаге у пациентов со старческими изменениями хрусталика положительно коррелировал с тяжестью ядерной катаракты [40–43]. Однако ресвератрол был неспособен предотвратить потерю ганглиозных клеток после повреждения зрительного нерва в глазах мышей с нокаутом SIRT1. Этот факт подтверждает необходимость экспрессии SIRT1 для опосредованной ресвератролом нейропротекции [44].

Одним из проявлений патологических изменений при ВМД являются друзы. Считается, что амилоид-бета (A β) как известный компонент друз вызывает воспаление, способствующее развитию ВМД [45]. Активация SIRT1 ослабляла A β -индуцированное воспаление и была необходима для защиты клеток ПЭС [46]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что ресвератрол как активатор SIRT1 может ослаблять вызванную A β токсичность [47]. Таким образом, поддержание целостности барьера в ПЭС путем блокирования действия A β или активации SIRT1 может быть рассмотрено в качестве нового подхода к лечению ВМД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в научной литературе данные свидетельствуют о том, что сиртуины могут быть рассмотрены как один из ключей к разгадке процесса старения. Это основано на множестве функций, которые они регулируют.

Дальнейшие исследования корреляции SIRT1 и изменений при возрастной макулярной дегенерации могут открыть новые горизонты в лечении данного хронического

прогрессирующего заболевания. Хотя потенциальная защитная роль SIRT1 была продемонстрирована на многочисленных моделях глазных заболеваний *in vitro* и *in vivo*, но необходимы дополнительные подтверждения точного механизма и наиболее эффективного введения активаторов и ингибиторов SIRT1 при этих заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Al-Zamil W.M., Yassin S.A. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1313–1330. DOI: 10.2147/CIA.S143508
- De Jong P.T.V.M. Elusive drusen and changing terminology of amd. *Eye*. 2018;32:904–914. DOI: 10.1038/eye.2017.298
- Peng L., Yuan Z., Ling H., Fukasawa K., Robertson K., Olashaw N., Koomen J., Chen J., Lane W.S., Seto E. SIRT1 deacetylates the DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein and alters its activities. *Mol. Cell. Biol.* 2011;31:4720–4734. DOI: 10.1128/MCB.06147-11
- Kang H., Oka S., Lee D.Y., Park J., Aponte A.M., Jung Y.S., Bitterman J., Zhai P., He Y., Kooshapur H Sirt1 carboxyl-domain is an ATP-repressible domain that is transferable to other proteins. *Nat. Commun.* 2017;8:15560. DOI: 10.1038/ncomms15560
- Morigi M., Perico L., Benigni A. Sirtuins in Renal Health and Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(7):1799–1809. DOI: 10.1681/ASN.2017111218
- Grabowska W., Sikora E., Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*. 2017;18(4):447–476. DOI: 10.1007/s10522-017-9685-9
- Frye R.A. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;273(2):793–798. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3000
- Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(4):225–238. DOI: 10.1038/nrm3293
- Huang J.Y., Hirschev M.D., Shimazu T., Ho L., Verdin E. Mitochondrial sirtuins. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1804(8):1645–1651B. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.12.021
- Kaeblerlein M., McVey M., Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev.* 1999;13(19):2570–2580. DOI: 10.1101/gad.13.19.2570
- Kanfi Y., Naiman S., Amir G. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature*. 2012;483(7388):218–221. DOI: 10.1038/nature10815
- O'Callaghan C., Vassilopoulos A. Sirtuins at the crossroads of stemness, aging, and cancer. *Aging Cell*. 2017;16(6):1208–1218. DOI: 10.1111/acel.12685
- Lee S.H., Lee J.H., Lee H.Y., Min K.J. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Rep.* 2019;52(1):24–34. DOI: 10.5483/BMBRep.2019.52.1.290
- Ford E., Voit R., Liszt G., Magin C., Grummt I., Guarente L. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription. *Genes Dev.* 2006;20(9):1075–1080. DOI: 10.1101/gad.1399706
- Dryden S.C., Nahhas F.A., Nowak J.E., Goustin A.S., Tainsky M.A. Role for human SIRT2 NAD-dependent deacetylase activity in control of mitotic exit in the cell cycle. *Mol Cell Biol.* 2003;23(9):3173–3185. DOI: 10.1128/mcb.23.9.3173-3185.2003
- Scher M.B., Vaquero A., Reinberg D. SirT3 is a nuclear NAD⁺-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress. *Genes Dev.* 2007;21(8):920–928. DOI: 10.1101/gad.1527307
- Ban N., Ozawa Y., Inaba T. Light-dark condition regulates sirtuin mRNA levels in the retina. *Experimental Gerontology*. 2013;48(11):1212–1217. DOI: 10.1016/j.exger.2013.04.010
- Balaya S., Abu-Amero K.K., Kondkar A.A., Chalam K.V. Sirtuins Expression and Their Role in Retinal Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3187594. DOI: 10.1155/2017/3187594
- Lee Michan S., Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J*. 2007;404:1–13. DOI: 10.1042/BJ20070140
- Xu Z., Zhang L., Fei X., Yi X., Li W., Wang Q. The miR-29b-Sirt1 axis regulates self-renewal of mouse embryonic stem cells in response to reactive oxygen species. *Cell Signal*. 2014;26:1500–1505. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.03.010
- Han M.K., Song E.K., Guo Y., Ou X., Mantel C., Broxmeyer H.E. SIRT1 regulates apoptosis and Nanog expression in mouse embryonic stem cells by controlling p53 subcellular localization. *Cell Stem Cell*. 2008;2(3):241–251. DOI: 10.1016/j.stem.2008.01.002
- Calvanese V., Lara E., Suárez-Alvarez B. Sirtuin 1 regulation of developmental genes during differentiation of stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(31):13736–13741. DOI: 10.1073/pnas.1001399107
- Toh T.B., Lim J.J., Chow E.K. Epigenetics in cancer stem cells. *Mol Cancer*. 2017;16(1):29. DOI: 10.1186/s12943-017-0596-9
- Fulco M., Schiltz R.L., Lezli S. Sir2 regulates skeletal muscle differentiation as a potential sensor of the redox state. *Mol Cell*. 2003;12(1):51–62. DOI: 10.1016/s1097-2765(03)00226-0
- Prozoroski T., Schulze-Toppoff U., Glumm R. Sirt1 contributes critically to the redox-dependent fate of neural progenitors. *Nat Cell Biol*. 2008;10(4):385–394. DOI: 10.1038/ncb1700
- Быков А.Т., Дюжиков А.А., Мальяренко Т.Н. Современные представления о роли диеты и мышечных нагрузок в торможении старения и развития воз-
- растно-зависимых кардиоваскулярных заболеваний. *Медицинский журнал*. 2015;3:7–12. [Bykov A.T., Dyuzychikov A.A., Malyarenko T.N. Current views on age-related and dependent cardiovascular diseases. *Medical Journal = Medicinskij zhurnal*. 2015;3:7–12 (In Russ.).]
- Hu B., Guo Y., Chen C. Repression of SIRT1 promotes the differentiation of mouse induced pluripotent stem cells into neural stem cells. *Cell Mol Neurobiol*. 2014;34(6):905–912. DOI: 10.1007/s10571-014-0071-8
- Zeng Y., Yang K. Sirtuin 1 participates in the process of age-related retinal degeneration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;468(1–2):167–172. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.139
- Maugeri A., Mazzone M.G., Giuliano F., Vinciguerra M., Basile G., Barchitta M., Agodi A. Curcumin modulates DNA methyltransferases functions in a cellular model of diabetic retinopathy. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2018;2018:5407482. DOI: 10.1155/2018/5407482
- Maugeri A., Barchitta M., Mazzone M.G., Giuliano F., Basile G., Agodi A. Resveratrol modulates SIRT1 and DNMT functions and restores LINE-1 methylation levels in ARPE-19 cells under oxidative stress and inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:2118 DOI: 10.3390/ijms19072118
- Maugeri A., Barchitta M., Fallico M., Castellino N., Reibaldi M., Agodi A. Characterization of SIRT1/DNMTs Functions and LINE-1 Methylation in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med*. 2019;8(2):159. DOI: 10.3390/jcm8021059
- Maloney S.C., Anteka E., Granner T., Fernandes B., Lim L.A., Orellana M.E., Burnier M.N. Jr. Expression of SIRT1 in choroidal neovascular membranes. *Retina*. 2013. 33:862–866. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31826af556
- Cabral T., Mello LGM., Lima L.H. Retinal and choroidal angiogenesis: a review of new targets. *Int J Retina Vitreous*. 2017;3:31. DOI: 10.1186/s40942-017-0084-9
- Golestaneh N., Chu Y., Cheng S.K., Cao H., Poliakov E., Berinstein D.M. Repressed SIRT1/PGC-1 α pathway and mitochondrial disintegration in iPSC-derived RPE disease model of age-related macular degeneration. *J Transl Med*. 2016;14(1):344. DOI: 10.1186/s12967-016-1101-8
- Chen Z., Zhai Y., Zhang W., Teng Y., Yao K. Single Nucleotide Polymorphisms of the Sirtuin 1 (SIRT1) Gene are Associated with age-Related Macular Degeneration in Chinese Han Individuals: A Case-Control Pilot Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(49):e2238. DOI: 10.1097/MD.0000000000002238
- Kubota S., Kurihara T., Ebinuma M. Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation. *Am J Pathol*. 2010;177(4):1725–1731. DOI: 10.2353/ajpath.2010.10098
- Zhang H., He S., Spee C., Ishikawa K., Hinton D.R. SIRT1 mediated inhibition of VEGF/VEGFR2 signaling by Resveratrol and its relevance to choroidal neovascularization. *Cytokine*. 2015;76(2):549–552. DOI: 10.1016/j.cyt.2015.06.019
- Kang J.H., Choung S.Y. Protective effects of resveratrol and its analogs on age-related macular degeneration in vitro. *Arch Pharm Res*. 2016;39(12):1703–1715. DOI: 10.1007/s12272-016-0839-0
- Richer S., Patel S., Sockanathan S., Ulanski L.J., Miller L., Podella C. Resveratrol based oral nutritional supplement produces long-term beneficial effects on structure and visual function in human patients. *Nutrients*. 2014;6(10):4404–4420. DOI: 10.3390/nu6104404
- Zhou M., Luo J., Zhang H. Role of Sirtuin 1 in the pathogenesis of ocular disease (Review). *Int J Mol Med*. 2018;42(1):13–20. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3623
- Kondo A., Goto M., Mimura T., Matsubara M. Silent information regulator T1 in aqueous humor of patients with cataract. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:307–312. DOI: 10.2147/OPTH.S100213
- Zhang Y., Li H., Cao Y., Zhang M., Wei S. Sirtuin 1 regulates lipid metabolism associated with optic nerve regeneration. *Mol Med Rep*. 2015;12(5):6962–6968. DOI: 10.3892/mmr.2015.4286
- Liu S., Lin Y.U., Liu X. Protective effects of SIRT1 in patients with proliferative diabetic retinopathy via the inhibition of IL-17 expression. *Exp Ther Med*. 2016;11(1):257–262. DOI: 10.3892/etm.2015.2877
- Zuo L., Khan R.S., Lee V., Dine K., Wu W., Shindler K.S. SIRT1 promotes RGC survival and delays loss of function following optic nerve crush. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):5097–5102. DOI: 10.1167/iovs.13.12157
- Isas J.M., Luihl V., Johnson L.V. Soluble and mature amyloid fibrils in drusen deposits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(3):1304–1310. DOI: 10.1167/iovs.09-4207
- Cao L., Liu C., Wang F., Wang H. SIRT1 negatively regulates amyloid-beta-induced inflammation via the NF- κ B pathway. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46(8):659–669. DOI: 10.1590/1414-431X20132903
- Li F., Gong Q., Dong H., Shi J. Resveratrol, a neuroprotective supplement for Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des*. 2012;18:27–33. DOI: 10.2174/138161212798919075

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Мошетьева Лариса Константиновна
 доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой офтальмологии
 ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5899-2714>

ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Абрамова Ольга Игоревна
 аспирант кафедры офтальмологии
 ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6156-6126>

ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Туркина Ксения Ивановна
 кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
 ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4989-7467>

ФГБОУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
 Нурбеков Малик Кубанычбекович
 кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник
 ул. Балтийская, 8, Москва, 125315, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9383-8026>

ФГБОУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
 Дмитренко Ольга Павловна
 младший научный сотрудник
 ул. Балтийская, 8, Москва, 125315, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2067-0971>

НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 ФГБОУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
 Сабурина Ирина Николаевна
 доктор биологических наук, профессор
 2-й Боткинский проезд, 7, корп. 2, Москва, 125284, Российская Федерация
 ул. Балтийская, 8, Москва, 125315, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2014-2535>

ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 Кочергин Сергей Александрович
 доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
 ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-8913-822X>

ABOUT THE AUTHORS

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
 Moshetova Larisa K.
 MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Eye Diseases
 Barrikadnaja str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5899-2714>

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
 Abramova Olga I.
 postgraduate of Department of Eye Diseases
 Barrikadnaja str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6156-6126>

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
 Turkina Ksenia I.
 PhD, Assistant Professor of Department of Eye Diseases
 Barrikadnaja str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4989-7467>

The Institute of General Pathology and Pathophysiology
 Nurbekov Malik K.
 Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer
 Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9383-8026>

The Institute of General Pathology and Pathophysiology
 Dmitrenko Olga P.
 Research Assistant
 Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2067-0971>

The Institute of General Pathology and Pathophysiology
 Research Institute of Molecular and Personalized Medicine Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
 Saburina Irina N.
 Dr. of Biological Sciences, Professor
 Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315, Russian Federation
 2nd Botkinsky passage, 7/2, Moscow, 125284, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2014-2535>

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
 Kochergin Sergey A.
 MD, Professor of Department of Eye Diseases
 Barrikadnaja str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0002-8913-822X>