

ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE

СИРТУИНЫ И ХЕМОКИНЫ – МАРКЕРЫ РЕПЛИКАТИВНОГО И ИНДУЦИРОВАННОГО СТАРЕНИЯ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Савицкий Д.В.¹,
Линькова Н.С.^{1,2,3},
Кожевникова Е.О.¹,
Козлов К.Л.^{1,4},
Пальцева Е.М.⁵,
Кветная Т.В.¹

¹ АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» (197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, Россия)

² Академия постдипломного образования, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России (125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91, Россия)

³ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия)

⁴ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Россия)

⁵ ФГБУ «Российская академия наук» (119991, г. Москва, Ленинский пр., 14, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Линькова Наталья Сергеевна,
e-mail: miauu@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Одним из факторов патогенеза атеросклероза и других ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний является индуцированное старение эндотелия. В связи с этим актуальной задачей молекулярной биологии и медицины является поиск молекул, влияющих на процесс старения эндотелиоцитов сосудов.

Цель работы. Оценить экспрессию *Sirt-1,3,6* и хемокинов *IL-4*, *CXCL11* при репликативном и индуцированном старении эндотелиоцитов человека.

Методы. Исследование проведено на первичной культуре изолированных эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVES, human umbilical vein endothelial cells). HUVES культивировали в условиях репликативного (естественного) и индуцированного липополисахаридом старения. Синтез *Sirt-1,3,6*, *IL-4*, *CXCL11* оценивали методом вестерн-блот анализа.

Результаты. Выявлено снижение синтеза *Sirt-1,3,6* в 1,6–1,8 раза ($p < 0,05$) в условиях репликативного старения HUVES. Индуцированное старение эндотелиоцитов характеризуется более выраженным уменьшением синтеза *Sirt-1,3,6* – в 1,7–3,4 раза ($p < 0,05$). При репликативном и индуцированном старении HUVES синтез *CXCL11* возрастает соответственно в 1,4 и 3,4 раза ($p < 0,05$). При индуцированном старении HUVES синтез *IL-4* повышается в 4,7 раза ($p < 0,05$), а при репликативном старении эндотелиоцитов этот показатель не изменяется.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что сиртуины и хемокины играют важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции, наблюдаемой при естественном и индуцированном старении.

Ключевые слова: HUVES, сиртуины, хемокины, эндотелиальная дисфункция, старение

Для цитирования: Савицкий Д.В., Линькова Н.С., Кожевникова Е.О., Козлов К.Л., Пальцева Е.М., Кветная Т.В. Сиртуины и хемокины – маркеры репликативного и индуцированного старения эндотелиоцитов человека. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 12-20. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.2

Статья поступила: 06.04.2022

Статья принята: 10.10.2022

Статья опубликована: 08.12.2022

SIRTUINS AND CHEMOKINES AS MARKERS OF REPLICATIVE AND INDUCED SENESENCE OF HUMAN ENDOTHELIOCYTES

Savitskiy D.V.¹,
Linkova N.S.^{1, 2, 3},
Kozhevnikova E.O.¹,
Kozlov K.L.^{1, 4},
Paltseva E.M.⁵,
Kvetnaia T.V.¹

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology (Dynamo ave. 3, Saint Petersburg 197110, Russian Federation)

² Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, FMBA of Russia (Volokolamskoye highway 91, Moscow 125371, Russian Federation)

³ Belgorod State National Research University (Pobedy str. 85, Belgorod 308015, Russian Federation)

⁴ Kirov Military Medical Academy (Akademika Lebedeva str. 6, Saint Petersburg 194044, Russian Federation)

⁵ Russian Academy of Sciences (Leninskiy ave. 14, Moscow 119991, Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia S. Linkova,
e-mail: miayy@yandex.ru

ABSTRACT

Background. One of the factors of the pathogenesis of atherosclerosis and other cardiovascular diseases is induced endothelial senescence. In this regard, the urgent task of molecular biology and medicine is the search for molecules that affect the process of vascular endotheliocytes senescence.

The aim. To assess the expression of Sirt-1,3,6 and chemokines IL-4, CXCL11 in the replicative and induced senescence of human endotheliocytes.

Materials and methods. The study was conducted on the primary culture of isolated human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). HUVECs were cultured under conditions of replicative (natural) and lipopolysaccharide induced senescence.

Results. The synthesis of Sirt-1,3,6, IL-4 and CXCL11 was evaluated using western blot analysis. We revealed a decrease in Sirt-1,3,6 synthesis by 1.6–1.8 times ($p < 0.05$) in the conditions of HUVEC replicative senescence. Induced senescence of endotheliocytes is characterized by a more pronounced decrease (1.7–3.4 times; $p < 0.05$) in the Sirt-1,3,6 synthesis. CXCL11 synthesis increases by 1.4 times ($p < 0.05$) in replicative and by 3.4 times ($p < 0.05$) in induced HUVEC senescence. IL-4 synthesis increases by 4.7 times in conditions of induced HUVEC senescence and doesn't have changes in replicative senescence of endotheliocytes.

Conclusion. These data obtained indicate that sirtuins and chemokines play an important role in the development of endothelial dysfunction observed in natural and induced senescence.

Key words: HUVEC, sirtuins, chemokines, endothelial dysfunction, senescence

Received: 06.04.2022
Accepted: 10.10.2022
Published: 08.12.2022

For citation: Savitskiy D.V., Linkova N.S., Kozhevnikova E.O., Kozlov K.L., Paltseva E.M., Kvetnaia T.V. Sirtuins and chemokines as markers of replicative and induced senescence of human endotheliocytes. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 12-20. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.2

ОБОСНОВАНИЕ

Старение является фактором риска, нарушающим сердечно-сосудистый гомеостаз. Выделяют два типа клеточного старения: репликативное и преждевременное, вызванное стрессом. Возрастная эволюция эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов может служить одним из пусковых факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. Сенесцентные эндотелиоциты и моициты отличаются по морфологии и паттерну экспрессии генов от клеток молодого организма. Этот процесс характеризуется дисфункциональным фенотипом клеток сосудов, который приводит к развитию воспалительных реакций атеросклеротическому поражению сосудов, нарушению тонуса сосудов, васкулогенеза и эндотелиальной дисфункции. Всё это также может являться причиной сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Наиболее распространёнными в мире причинами летальности являются атеросклероз и другие сердечно-сосудистые заболевания, развивающиеся на его фоне: инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца. Основными факторами риска патогенеза атеросклеротического поражения сосудов считают гипертоническую болезнь, сахарный диабет, нарушение обмена холестерина и липопротеидов. В настоящее время в качестве ещё одного фактора риска развития атеросклероза стали выделять старение [5, 6]. В связи с этим атеросклероз можно рассматривать как патологию, характеризующуюся молекулярно-клеточным старением организма. В связи с этим актуальным вопросом молекулярной биологии и медицины является оценка роли сигнальных молекул в старении эндотелия в норме и при патологии.

Известно, что вазопротекторными белками, предотвращающими старение эндотелиоцитов, являются сиртуины-1,3,6 (Sirt-1,3,6) [7–16]. Sirt-1 является одним из факторов, участвующих в поддержании гомеостаза и геропротекции клеток сердечно-сосудистой системы [7], ингибирует NF- κ B и подавляет экспрессию провоспалительных молекул (интерлейкин (IL) 1 β , TNF- α), предотвращая образование атеросклеротических бляшек [8, 9]. Sirt-3 защищает эндотелиальные клетки от окислительного стресса, приводящего к их ускоренному старению [12]. Снижение синтеза Sirt-3 активирует патологическую пролиферацию и дисфункцию митохондрий гладкомышечных клеток сосудов. Этот механизм лежит в основе ремоделирования сосудов при гипертензии [13]. Недостаток экспрессии Sirt-3 может приводить к возникновению метаболического синдрома, который является фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Уменьшение синтеза Sirt-6 в эндотелиоцитах приводит к их ускоренному старению [16]. Sirt-6 предотвращает образование нестабильных атеросклеротических бляшек у пациентов с сахарным диабетом [15] и обладает антиатерогенными свойствами [11].

Хемокины CXCL11 и IL-4 участвуют в патогенезе атеросклероза и другой ассоциированной с возрастом сердечно-сосудистой патологии [17–22]. Известно, что IL-4 присутствует в высоких концентрациях в крови и тканях пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, включая атеросклероз. IL-4 повышает экспрессию IL-6 в эндотелии сосудов посредством NOX-опосредованной генерации активных форм кислорода [20]. Экспрессия IL-4 повышается в крови при инфаркте миокарда, остром коронарном синдроме и нестабильной стенокардии [17, 19]. Таким образом, в литературе имеются данные о том, что хемокины и сиртуины играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с возрастом. Однако участие этих сигнальных молекул в ускоренном и естественном старении эндотелиоцитов до сих пор не изучено.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить экспрессию Sirt-1,3,6 и хемокинов IL-4, CXCL11 при репликативном и индуцированном старении эндотелиоцитов человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объекта исследования использована первичная культура первичных эндотелиоцитов пупочной вены человека (HUVEC, human umbilical vein endothelial cells). Клетки выращивали в CO₂-инкубаторе (Binder, Германия) при температуре 37 °C в среде, содержащей DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium), 10 % фетальной бычьей сыворотки, 1 % смеси пенициллина и стрептомицина. Питательную среду заменяли каждые 2 суток. Когда клетки составляли 85–90 % монослоя, их пассировали в отношении 1:3. Жизнеспособность клеток оценивали с использованием MTS-теста. Репликативное старение клеток проводили с помощью их пассирования до 18-го пассажа. Пассаж, соответствующий «старым» культурам, был определён экспериментально по снижению жизнеспособности клеток в соответствии с ранее описанной методикой [23], что согласуется с данными исследования [24]. Контролем служили «молодые» клетки 3-го пассажа. Индуцированной моделью клеточного старения явилось применение липополисахарида. Липополисахарид повышает активность каспазы-1 в HUVEC и эндотелиальных клетках почечных клубочков [25, 26]. На 3-м пассаже клетки в концентрации 6×10^6 на одну лунку 6-луночного планшета выращивали в течение 12 ч. Затем в течение 6 суток проводили инкубацию с липополисахаридом в концентрации 0,5 мкг/мл [27]. Контрольные культуры клеток выращивали в тех же условиях без добавления липополисахарида.

Для проведения вестерн-блот анализа белок изолировали из клеток HUVEC с использованием RIPA-буфера. Белки экстрагировали из клеток HUVEC с помо-

щью набора Extraction Kit (BestBio BB-3102, Китай). Концентрацию исследуемых белков измеряли с помощью BCA™ Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Белок выделяли методом электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия и переносили на PVDF-мембраны. Неспецифическое связывание белка на PVDF-мембранах блокировали в 5%-м растворе обезжиренного молока в растворе Tris-буфера при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем проводили инкубацию с первичными антителами при 4 °C: anti-CXCL11, anti-IL4, anti-Sirt1, anti-Sirt3, anti-Sirt6 (Abcam, США) и anti-β-actin (Abcam, США). Все первичные антитела разводили в соотношении 1:1000. После этого PVDF-мембраны промывали TBST-буфером (Tris Buffered Saline with Tween-20: 10 mM Трис-HCl, 150 mM NaCl, 0,1% Tween-20, pH = 7,5) 3 раза по 5 минут и проводили инкубацию со вторичными антителами (1:8000, Abcam, США) при комнатной температуре в течение 2 часов. Сигналы белков на полосах визуализировали с помощью хемилюминесценции (Thermo Fisher Scientific, США). Уровни экспрессии белков определяли количественно методом денситометрии с использованием программного обеспечения ImageJ 64 (National Institutes of Health, США) по отношению к экспрессии β-актина. Все данные анализировали с помощью программного обеспечения SPSS 21.0 (IBM Corp., США). Оценивали среднее значение и стандартную ошибку. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента или с применением одностороннего дисперсионного анализа ANOVA. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В норме в культуре HUVEC экспрессия Sirt-1 составляет $1,59 \pm 0,16$ у. е., Sirt-3 – $1,59 \pm 0,16$ у. е., Sirt-6 – $1,40 \pm 0,17$ у. е., CXCL11 – $0,72 \pm 0,09$ у. е., IL-4 – $0,60 \pm 0,09$ у. е. При репликативном старении происходит снижение экспрессии сиртуинов Sirt-1,3,6 в 1,8, 1,6 и 1,7 раза соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Также при репликативном старении эндотелиоцитов наблюдается увеличение экспрессии хемокина CXCL11 в 1,4 раза ($p < 0,05$). Экспрессия IL-4 в эндотелии сосудов при репликативном старении статистически значимо не изменяется (рис. 1).

При изучении экспрессии сиртуинов и хемокинов в модели индуцированного старения эндотелиоцитов были получены следующие данные. В норме в культуре HUVEC экспрессия Sirt-1 составила $1,45 \pm 0,14$ у. е., Sirt-3 – $1,40 \pm 0,12$ у. е., Sirt-6 – $1,51 \pm 0,13$ у. е., CXCL11 – $0,70 \pm 0,07$ у. е., IL-4 – $0,66 \pm 0,08$ у. е. При индуцированном старении происходит снижение экспрессии Sirt-1 в 3,4 раза, Sirt-3 – в 2,5 раза, Sirt-6 – в 1,7 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Кроме того, в модели индуцированного старения эндотелиоцитов наблюдается увеличение экспрессии хемокина CXCL11 в 3,4 раза и IL-4 – в 4,7 раза ($p < 0,05$; рис. 2).

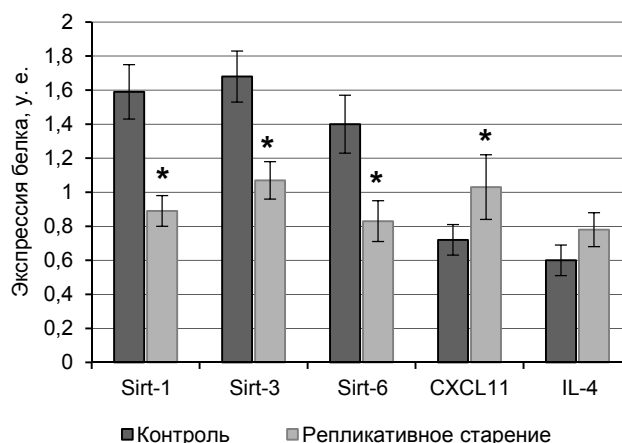


РИС. 1.

Уровень экспрессии сиртуинов и хемокинов в культуре HUVEC в норме и при репликативном старении: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

FIG. 1.

The level of sirtuins and chemokines expression in HUVEC culture in normal conditions and in replicative senescence: * – $p < 0.05$ compared to the control

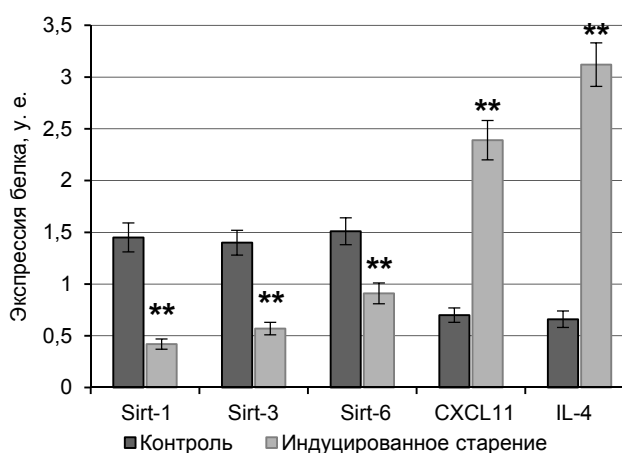


РИС. 2.

Уровень экспрессии сиртуинов и хемокинов в культуре HUVEC в норме и при индуцированном старении: ** – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

FIG. 2.

The level of sirtuins and chemokines expression in HUVEC culture in normal conditions and in induced senescence: ** – $p < 0.05$ compared to the control

Экспрессия Sirt-1 при репликативном старении в 2,1 раза, а Sirt-3 – в 1,9 раза больше ($p < 0,05$), чем при индуцированном старении. Экспрессия Sirt-6 статистически значимо не отличается при обоих типах старения. Экспрессия хемокинов была, наоборот, больше при индуцированном старении, чем при репликативном: CXCL11 – в 2,3 раза, IL-4 – в 4 раза ($p < 0,05$; рис. 3).

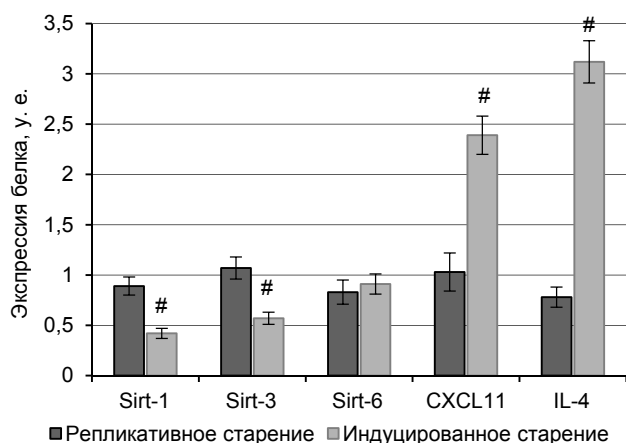


РИС. 3.

Сравнение уровня экспрессии сиртуинов и хемокинов в культуре HUVEC при репликативном и индуцированном старении: # – $p < 0,05$ по сравнению с репликативным старением

FIG. 3.

Comparison of the level of sirtuins and chemokines expression in HUVEC culture in replicative and induced senescence: # – $p < 0.05$ compared to replicative senescence

ОБСУЖДЕНИЕ

Сиртуины являются группой гистоновых деацетилаз, замедляющих клеточное старение и увеличивающих продолжительность жизни организма. Sirt-1 и Sirt-6 регулируют экспрессию обратной транскриптазы, поддерживающей длину теломер [28], деацетилируют гистоновые белки, что необходимо для поддержания целостности теломер и репарации ДНК [29–31]. В нашем исследовании установлено, что при репликативном (естественном) старении происходит снижение синтеза Sirt-1,3,6 в эндотелиоцитах человека. Этот результат согласуется с данными других исследователей. Ранее было показано, что синтез Sirt-1 и Sirt-6 снижается в эмбриональных фибробластах мыши при старении *in vitro* [32–34]. Ещё более выраженное уменьшение синтеза Sirt-1,3,6 было выявлено нами в модели ускоренного старения эндотелиоцитов. При индуцированном липополисахаридом старении эндотелиоцитов синтез Sirt-1,3,6 снижается в большей степени, чем при репликативном старении. Сходные данные по снижению синтеза сиртуинов были получены на эпителии лёгких, эндотелии и макрофагах человека при старении, вызванном действием прооксидантов [32–34]. В других исследованиях также отмечено, что уменьшение продукции Sirt-1 и Sirt-6 способствует преждевременному старению эндотелиальных клеток [35, 36]. Сверхэкспрессия Sirt-1 и Sirt-6 замедляет старение эндотелиальных клеток коронарной артерии человека, обработанных ангиотензином II, первичных эндотелиальных клеток аорты свиньи и клеток лёгких, подвергшихся стрессу [36, 37]. Sirt-1 подавляет индуцированное онкогенами или стрессом клеточное старение [38]; снижение его экспрессии приводит к развитию фенотипа старения эндотелиальных клеток-предшественников

[39, 40]. Таким образом, снижение синтеза Sirt-1,3,6 характерно для нормального (репликативного) старения эндотелиоцитов человека. При этом ускоренное старение эндотелиоцитов характеризуется более выраженным уменьшением синтеза указанных сиртуинов.

Хемокины CXCL11 и IL-4 являются маркерами воспалительной реакции и различной сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной со старением [18, 20–22]. Нами показано, что при репликативном и индуцированном воспалительной реакцией старении эндотелиоцитов человека синтез CXCL11 возрастает. Это подтверждает ранее описанную взаимосвязь данного хемокина и сердечно-сосудистой патологии [21]. Известно, что CXCL11 экспрессируется в атеросклеротической бляшке на всех стадиях её формирования. Этот хемокин участвует в адгезии активированных Т-клеток на эндотелии [18, 22]. Таким образом, полученные данные указывают на взаимосвязь между старением эндотелия и эндотелиальной дисфункцией. Повышение количества IL-4 выявлено в модели ускоренного старения эндотелиоцитов, индуцированного липополисахаридом. Поскольку IL-4 присутствует в высоких концентрациях в крови и тканях пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, включая атеросклероз [17, 19, 20], можно заключить, что он играет важную роль в старении эндотелия, ассоциированного с воспалением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для репликативного (естественного) и ускоренного старения эндотелиоцитов человека характерно снижение синтеза сиртуинов-1,3,6. Ускоренное старение эндотелиоцитов характеризуется более выраженным уменьшением синтеза указанных сиртуинов по сравнению с репликативным старением этого типа клеток. Этот факт может являться одним из патогенетических звеньев развития ассоциированной с возрастом сердечно-сосудистой патологии. При старении эндотелиоцитов, индуцированном воспалительной реакцией, наблюдается повышение синтеза хемокина CXCL11 и цитокина IL-4, что может лежать в основе развития атеросклероза, и другой, являющейся его следствием, сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, сиртуины и хемокины играют важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции, наблюдаемой при естественном и индуцированном старении.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen J, Goligorsky MS. Premature senescence of endothelial cells: Methusaleh's dilemma. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290(5): H1729-H1739. doi: 10.1152/ajpheart.01103.2005

2. Gorenne I, Kavurma M, Scott S, Bennett M. Vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2006; 72(1): 9-17. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.06.004
3. Erusalimsky JD. Vascular endothelial senescence: from mechanisms to pathophysiology. *J Appl Physiol* (1985). 2009; 106(1): 326-332. doi: 10.1152/japplphysiol.91353.2008
4. Van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature*. 2014; 509(7501): 439-446. doi: 10.1038/nature13193
5. Денисова Т.П., Липатова Т.Е., Алипова Л.Н., Егорова А.В. Взаимовлияние атеросклероза и старения: есть ли место для дискуссий? *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018; 14(2): 322-327.
6. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: Vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18(1): 58-68. doi: 10.1038/s41569-020-0431-7
7. Vasko R, Xavier S, Chen J, Lin CH, Ratliff B, Rabadi M, et al. Endothelial sirtuin 1 deficiency perpetuates nephrosclerosis through downregulation of matrix metalloproteinase-14: Relevance to fibrosis of vascular senescence. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(2): 276-291. doi: 10.1681/ASN.2013010069
8. Schug TT, Xu Q, Gao H, Peres-da-Silva A, Draper DW, Fessler MB, et al. Myeloid deletion of SIRT1 induces inflammatory signaling in response to environmental stress. *Mol Cell Biol*. 2010; 30(19): 4712-4721. doi: 10.1128/MCB.00657-10
9. Stein S, Lohmann C, Schafer N, Hofmann J, Rohrer L, Besler C, et al. SIRT1 decreases Lox-1-mediated foam cell formation in atherogenesis. *Eur Heart J*. 2010; 31(18): 2301-2309. doi: 10.1093/eurheartj/ehq107
10. Donato AJ, Magerko KA, Lawson BR, Durrant JR, Lesniewski LA, Seals DR. SIRT-1 and vascular endothelial dysfunction with ageing in mice and humans. *J Physiol*. 2011; 589(Pt 18): 4545-4554. doi: 10.1113/jphysiol.2011.211219
11. Tao R, Xiong X, DePinho RA, Deng CX, Dong XC. FoxO3 transcription factor and Sirt6 deacetylase regulate low density lipoprotein (LDL)-cholesterol homeostasis via control of the pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 (Pcsk9) gene expression. *J Biol Chem*. 2013; 288(41): 29252-29259. doi: 10.1074/jbc.M113.481473
12. Tseng AH, Shieh SS, Wang DL. SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage. *Free Radic Biol Med*. 2013; 63: 222-234. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.002
13. Paulin R, Dromparis P, Sutendra G, Gurtu V, Zervopoulos S, Bowers L, et al. Sirtuin 3 deficiency is associated with inhibited mitochondrial function and pulmonary arterial hypertension in rodents and humans. *Cell Metab*. 2014; 20(5): 827-839. doi: 10.1016/j.cmet.2014.08.011
14. Lin CH, Chen J, Ziman B, Marshall S, Maizel J, Goligorsky MS. Endostatin and kidney fibrosis in aging: a case for antagonistic pleiotropy? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014; 306(12): H1692-H1699. doi: 10.1152/ajpheart.00064.2014
15. Balestrieri ML, Rizzo MR, Barbieri M, Paolisso P, D'Onofrio N, Giovane A, et al. Sirtuin 6 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of incretin treatment. *Diabetes*. 2015; 64(4): 1395-1406. doi: 10.2337/db14-1149
16. Maksin-Matveev A, Kanfi Y, Hochhauser E, Isak A, Cohen HY, Shainberg A. Sirtuin 6 protects the heart from hypoxic damage. *Exp Cell Res*. 2015; 330(1): 81-90. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.07.013
17. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Салахова Г.М., Плотникова М.П. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 5: 15-19. doi: 10.20996/1819-6446-2007-3-5-6-8
18. Mach F, Sauty A, Iarossi AS, Sukhova GK, Neote K, Libby P, et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin Invest*. 1999; 104(8): 1041-1050. doi: 10.1172/JCI6993
19. Szodoray P, Timar O, Veres K, Der H, Szomjak E, Lakos G, et al. Th1/Th2 imbalance, measured by circulating and intra cytoplasmic inflammatory cytokines-immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Scand J Immunol*. 2006; 64(3): 336-344. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.01816.x
20. Lee YW, Lee WH, Kim PH. Oxidative mechanisms of IL-4-induced IL-6 expression in vascular endothelium. *Cytokine*. 2010; 49(1): 73-79. doi: 10.1016/j.cyto.2009.08.009
21. Altara R, Gu YM, Struijker-Boudier HA, Thijs L, Staessen JA, Blankesteijn WM. Left ventricular dysfunction and CXCR3 ligands in hypertension: From animal experiments to a population-based pilot study. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0141394. doi: 10.1371/journal.pone.0141394
22. Chalubinski M, Wojdan K, Luczak E, Gorzelak P, Borowiec M, Gajewski A, et al. IL-33 and IL-4 impair barrier functions of human vascular endothelium via different mechanisms. *Vasc Pharmacol*. 2015; 73: 57-63. doi: 10.1016/j.vph.2015.07.012
23. Хохлов А.Н. Тестирование геропротекторов в экспериментах на клеточных культурах: выбор оптимальной модельной системы. *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология*. 2014; 1: 13-18.
24. Yi S, Lin K, Jiang T, Shao W, Huang C, Jiang B, et al. NMR-based metabolomic analysis of HUVEC cells during replicative senescence. *Aging*. 2020; 12(4): 3626-3646. doi: 10.18632/aging.102834
25. Schumann RR, Belka C, Reuter D, Lamping N, Kirschnig CJ, Weber JR, et al. Lipopolysaccharide activates caspase-1 (interleukin-1-converting enzyme) in cultured monocytic and endothelial cells. *Blood*. 1998; 91: 577.
26. Messmer UK, Briner VA, Pfeilschifter J. Tumor necrosis factor- α and lipopolysaccharide induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int*. 1999; 55(6): 2322. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00473.x
27. Pan X, Wu B, Fan X, Xu G, Ou C, Chen M. YAP accelerates vascular senescence via blocking autophagic flux and activating mTOR. *J Cell Mol Med*. 2021; 25(1): 170-183. doi: 10.1111/jcmm.15902
28. Yamashita S, Ogawa K, Ikei T, Udono M, Fujiki T, Katakura Y. SIRT1 prevents replicative senescence of normal human umbilical cord fibroblast through potentiating the transcription of human telomerase reverse transcriptase gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 417(1): 630-634. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.12.021
29. Oberdoerffer P, Michan S, McVay M, Mostoslavsky R, Vann J, Park SK, et al. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell*. 2008; 135(5): 907-918. doi: 10.1016/j.cell.2008.10.025
30. Michishita E, McCord RA, Berber E, Mostoslavsky R, Vann J, Park SK, et al. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature*. 2008; 452(7186): 492-496. doi: 10.1038/nature06736
31. Watroba M, Dudek I, Skoda M, Stangret A, Rzedziewicz P, Szukiewicz D. Sirtuins, epigenetics and longevity. *Ageing Res Rev*. 2017; 40: 11-19. doi: 10.1016/j.arr.2017.08.001

32. Anwar T, Khosla S, Ramakrishna G. Increased expression of SIRT2 is a novel marker of cellular senescence and is dependent on wild type p53 status. *Cell Cycle*. 2016; 15(14): 1883-1897. doi: 10.1080/15384101.2016.1189041

33. Son MJ, Kwon Y, Son T, Cho YS. Restoration of mitochondrial NAD(+) levels delays stem cell senescence and facilitates reprogramming of aged somatic cells. *Stem Cells*. 2016; 34(12): 2840-2851. doi: 10.1002/stem.2460

34. Chen J, Xie JJ, Jin MY, Gu YT, Wu CC, Guo WJ, et al. Sirt6 overexpression suppresses senescence and apoptosis of nucleus pulposus cells by inducing autophagy in a model of intervertebral disc degeneration. *Cell Death Dis*. 2018; 9(2): 56. doi: 10.1038/s41419-017-0085-5

35. Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, Pang WW, Fischer MR, Gellon L, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell*. 2006; 124(2): 315-329. doi: 10.1016/j.cell.2005.11.044

36. Yao H, Chung S, Hwang JW, Rajendrasozhan S, Sundar IK, Dean DA, et al. SIRT1 protects against emphysema via FOXO3-mediated reduction of premature senescence in mice. *J Clin Invest*. 2012; 122(6): 2032-2045. doi: 10.1172/JCI60132

37. Zu Y, Liu L, Lee MY, Xu C, Liang Y, Man RY, et al. SIRT1 promotes proliferation and prevents senescence through targeting LKB1 in primary porcine aortic endothelial cells. *Circ Res*. 2010; 106(8): 1384-1393. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215483

38. Langley E, Pearson M, Faretta M, Bauer UM, Frye RA, Minucci S, et al. Human SIR2 deacetylates p53 and antagonizes PML/p53-induced cellular senescence. *EMBO J*. 2002; 21(10): 2383-2396. doi: 10.1093/emboj/21.10.2383

39. Rimmele P, Bigarella CL, Liang R, Izac B, Dieguez-Gonzalez R, Barbet G, et al. Aging-like phenotype and defective lineage specification in SIRT1-deleted hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cell Reports*. 2014; 3(1): 44-59. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.04.015

40. Chen J, Xavier S, Moskowicz-Kassai E, Chen R, Lu CY, Sanduski K, et al. Cathepsin cleavage of sirtuin 1 in endothelial progenitor cells mediates stress-induced premature senescence. *Am J Pathol*. 2012; 180(3): 973-983. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.11.033

REFERENCES

1. Chen J, Goligorsky MS. Premature senescence of endothelial cells: Methusaleh's dilemma. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290(5): H1729-H1739. doi: 10.1152/ajpheart.01103.2005

2. Gorenne I, Kavurma M, Scott S, Bennett M. Vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2006; 72(1): 9-17. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.06.004

3. Erusalimsky JD. Vascular endothelial senescence: from mechanisms to pathophysiology. *J Appl Physiol (1985)*. 2009; 106(1): 326-332. doi: 10.1152/japplphysiol.91353.2008

4. Van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature*. 2014; 509(7501): 439-446. doi: 10.1038/nature13193

5. Denisova TP, Lipatova TE, Alipova LN, Yegorova AV. Interaction of atherosclerosis and ageing: Is there any discussion questionable? *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2018; 14(2): 322-327. (In Russ.).

6. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: Vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6.

Nat Rev Cardiol. 2021; 18(1): 58-68. doi: 10.1038/s41569-020-0431-7

7. Vasko R, Xavier S, Chen J, Lin CH, Ratliff B, Rabadi M, et al. Endothelial sirtuin 1 deficiency perpetrates nephrosclerosis through downregulation of matrix metalloproteinase-14: Relevance to fibrosis of vascular senescence. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25(2): 276-291. doi: 10.1681/ASN.2013010069

8. Schug TT, Xu Q, Gao H, Peres-da-Silva A, Draper DW, Fessler MB, et al. Myeloid deletion of SIRT1 induces inflammatory signaling in response to environmental stress. *Mol Cell Biol*. 2010; 30(19): 4712-4721. doi: 10.1128/MCB.00657-10

9. Stein S, Lohmann C, Schafer N, Hofmann J, Rohrer L, Besler C, et al. SIRT1 decreases Lox-1-mediated foam cell formation in atherogenesis. *Eur Heart J*. 2010; 31(18): 2301-2309. doi: 10.1093/eurheartj/ehq107

10. Donato AJ, Magerko KA, Lawson BR, Durrant JR, Lesniewski LA, Seals DR. SIRT-1 and vascular endothelial dysfunction with ageing in mice and humans. *J Physiol*. 2011; 589(Pt 18): 4545-4554. doi: 10.1113/jphysiol.2011.211219

11. Tao R, Xiong X, DePinho RA, Deng CX, Dong XC. FoxO3 transcription factor and Sirt6 deacetylase regulate low density lipoprotein (LDL)-cholesterol homeostasis via control of the pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 (Pcsk9) gene expression. *J Biol Chem*. 2013; 288(41): 29252-29259. doi: 10.1074/jbc.M113.481473

12. Tseng AH, Shieh SS, Wang DL. SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage. *Free Radic Biol Med*. 2013; 63: 222-234. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.002

13. Paulin R, Dromparis P, Sutendra G, Gurtu V, Zervopoulos S, Bowers L, et al. Sirtuin 3 deficiency is associated with inhibited mitochondrial function and pulmonary arterial hypertension in rodents and humans. *Cell Metab*. 2014; 20(5): 827-839. doi: 10.1016/j.cmet.2014.08.011

14. Lin CH, Chen J, Ziman B, Marshall S, Maizel J, Goligorsky MS. Endostatin and kidney fibrosis in aging: a case for antagonistic pleiotropy? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014; 306(12): H1692-H1699. doi: 10.1152/ajpheart.00064.2014

15. Balestrieri ML, Rizzo MR, Barbieri M, Paolisso P, D'Onofrio N, Giovane A, et al. Sirtuin 6 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of incretin treatment. *Diabetes*. 2015; 64(4): 1395-1406. doi: 10.2337/db14-1149

16. Maksin-Matveev A, Kanfi Y, Hochhauser E, Isak A, Cohen HY, Shainberg A. Sirtuin 6 protects the heart from hypoxic damage. *Exp Cell Res*. 2015; 330(1): 81-90. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.07.013

17. Oganov RG, Zakirova NE, Zakirova AN, Salakhova GM, Plotnikova MR. Immuno-inflammatory responses in acute coronary syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007; 5: 15-19. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2007-3-5-6-8

18. Mach F, Sauty A, Iarossi AS, Sukhova GK, Neote K, Libby P, et al. Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin Invest*. 1999; 104(8): 1041-1050. doi: 10.1172/JCI6993

19. Szodoray P, Timar O, Veres K, Der H, Szomjak E, Lakos G, et al. Th1/Th2 imbalance, measured by circulating and intra cytoplasmic inflammatory cytokines-immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Scand J Immunol*. 2006; 64(3): 336-344. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.01816.x

20. Lee YW, Lee WH, Kim PH. Oxidative mechanisms of IL-4-induced IL-6 expression in vascular endothelium. *Cytokine*. 2010; 49(1): 73-79. doi: 10.1016/j.cyto.2009.08.009
21. Altara R, Gu YM, Struijker-Boudier HA, Thijs L, Staessen JA, Blankesteijn WM. Left ventricular dysfunction and CXCR3 ligands in hypertension: From animal experiments to a population-based pilot study. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0141394. doi: 10.1371/journal.pone.0141394
22. Chalubinski M, Wojdan K, Luczak E, Gorzelak P, Borowiec M, Gajewski A, et al. IL-33 and IL-4 impair barrier functions of human vascular endothelium via different mechanisms. *Vascul Pharmacol*. 2015; 73: 57-63. doi: 10.1016/j.vph.2015.07.012
23. Khokhlov AN, Klebanov AA, Karmushakov AF, Shilovsky GA, Nasonov MM, Morgunova GV. Testing of anti-aging drugs in experiments on cell cultures: Choosing the correct model system. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2014; 1: 13-18. (In Russ.).
24. Yi S, Lin K, Jiang T, Shao W, Huang C, Jiang B, et al. NMR-based metabolomic analysis of HUVEC cells during replicative senescence. *Aging*. 2020; 12(4): 3626-3646. doi: 10.18632/aging.102834
25. Schumann RR, Belka C, Reuter D, Lamping N, Kirschnig CJ, Weber JR, et al. Lipopolysaccharide activates caspase-1 (interleukin-1-converting enzyme) in cultured monocytic and endothelial cells. *Blood*. 1998; 91: 577.
26. Messmer UK, Briner VA, Pfeilschifter J. Tumor necrosis factor- α and lipopolysaccharide induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int*. 1999; 55(6): 2322. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00473.x
27. Pan X, Wu B, Fan X, Xu G, Ou C, Chen M. YAP accelerates vascular senescence via blocking autophagic flux and activating mTOR. *J Cell Mol Med*. 2021; 25(1): 170-183. doi: 10.1111/jcmm.15902
28. Yamashita S, Ogawa K, Ikei T, Uono M, Fujiki T, Katakura Y. SIRT1 prevents replicative senescence of normal human umbilical cord fibroblast through potentiating the transcription of human telomerase reverse transcriptase gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 417(1): 630-634. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.12.021
29. Oberdoerffer P, Michan S, McVay M, Mostoslavsky R, Vann J, Park SK, et al. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell*. 2008; 135(5): 907-918. doi: 10.1016/j.cell.2008.10.025
30. Michishita E, McCord RA, Berber E, Mostoslavsky R, Vann J, Park SK, et al. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature*. 2008; 452(7186): 492-496. doi: 10.1038/nature06736
31. Watroba M, Dudek I, Skoda M, Stangret A, Rzedkiewicz P, Szukiewicz D. Sirtuins, epigenetics and longevity. *Ageing Res Rev*. 2017; 40: 11-19. doi: 10.1016/j.arr.2017.08.001
32. Anwar T, Khosla S, Ramakrishna G. Increased expression of SIRT2 is a novel marker of cellular senescence and is dependent on wild type p53 status. *Cell Cycle*. 2016; 15(14): 1883-1897. doi: 10.1080/15384101.2016.1189041
33. Son MJ, Kwon Y, Son T, Cho YS. Restoration of mitochondrial NAD(+) levels delays stem cell senescence and facilitates reprogramming of aged somatic cells. *Stem Cells*. 2016; 34(12): 2840-2851. doi: 10.1002/stem.2460
34. Chen J, Xie JJ, Jin MY, Gu YT, Wu CC, Guo WJ, et al. Sirt6 overexpression suppresses senescence and apoptosis of nucleus pulposus cells by inducing autophagy in a model of intervertebral disc degeneration. *Cell Death Dis*. 2018; 9(2): 56. doi: 10.1038/s41419-017-0085-5
35. Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, Pang WW, Fischer MR, Gellon L, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell*. 2006; 124(2): 315-329. doi: 10.1016/j.cell.2005.11.044
36. Yao H, Chung S, Hwang JW, Rajendrasozhan S, Sundar IK, Dean DA, et al. SIRT1 protects against emphysema via FOXO3-mediated reduction of premature senescence in mice. *J Clin Invest*. 2012; 122(6): 2032-2045. doi: 10.1172/JCI60132
37. Zu Y, Liu L, Lee MY, Xu C, Liang Y, Man RY, et al. SIRT1 promotes proliferation and prevents senescence through targeting LKB1 in primary porcine aortic endothelial cells. *Circ Res*. 2010; 106(8): 1384-1393. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215483
38. Langley E, Pearson M, Faretta M, Bauer UM, Frye RA, Minucci S, et al. Human SIRT2 deacetylates p53 and antagonizes PML/p53-induced cellular senescence. *EMBO J*. 2002; 21(10): 2383-2396. doi: 10.1093/emboj/21.10.2383
39. Rimele P, Bigarella CL, Liang R, Izac B, Dieguez-Gonzalez R, Barbet G, et al. Aging-like phenotype and defective lineage specification in SIRT1-deleted hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cell Reports*. 2014; 3(1): 44-59. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.04.015
40. Chen J, Xavier S, Moskowitz-Kassai E, Chen R, Lu CY, Sanduski K, et al. Cathepsin cleavage of sirtuin 1 in endothelial progenitor cells mediates stress-induced premature senescence. *Am J Pathol*. 2012; 180(3): 973-983. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.11.033

Сведения об авторах

Савицкий Дмитрий Владимирович – научный сотрудник лаборатории патологической физиологии сердечно-сосудистой системы, АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», e-mail: dmitrijsavitskij@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9990-4776>

Линькова Наталья Сергеевна – доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией молекулярных механизмов старения, АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, Академия постдипломного образования, ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России; старший научный сотрудник лаборатории «Проблем старения», ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», e-mail: miauy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5156-5421>

Коженикова Екатерина Олеговна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биogerонтологии, АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», e-mail: katena_94@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9835-694X>

Козлов Кирилл Ленарович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинической геронтологии и гериатрии, АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»; профессор Первой кафедры и клиники хирургии (усовершенствования врачей), ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, e-mail: kozlov_kl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3660-5864>

Пальцева Екатерина Михайловна – доктор медицинских наук, доцент, научный сотрудник, ФГБУ «Российская академия наук», e-mail: paltseva-k@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1921-2543>

Кветная Татьяна Викторовна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией биogerонтологии, АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», e-mail: kvetnaia@gerontology.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5587-9740>

Information about the authors

Dmitriy V. Savitskiy – Research Officer at the Laboratory of Pathologic Physiology of Cardiovascular System, Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, e-mail: dmitrijsavitskij@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9990-4776>

Natalia S. Linkova – Dr. Sc. (Biol.), Docent, Head of the Laboratory of Molecular Mechanisms of Aging, Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; Professor at the Department of Therapy, Geriatrics and Anti-Aging Medicine, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, FMBA of Russia; Senior Research Officer at the Laboratory of Problems of Aging, Belgorod State National Research University, e-mail: miayy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5156-5421>

Ekaterina O. Kozhevnikova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Biogerontology, Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, e-mail: katena_94@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9835-694X>

Kirill L. Kozlov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Gerontology and Geriatrics, Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Professor at the First Department and Clinic of Surgery (Advanced Medical Education), Kirov Military Medical Academy, e-mail: kozlov_kl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3660-5864>

Ekaterina M. Paltseva – Dr. Sc. (Med.), Docent, Research Officer, Russian Academy of Sciences, e-mail: paltseva-k@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1921-2543>

Tatiana V. Kvetnaia – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Biogerontology, Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, e-mail: kvetnaia@gerontology.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5587-9740>