

© К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов, 2021  
УДК 616.379-008.64 +616.61] : 575.1

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-9-15

*К.А. Айтбаев<sup>1,\*</sup>, И.Т. Муркамилов<sup>2</sup>, В.В. Фомин<sup>3</sup>, Ж.А. Муркамилова<sup>4</sup>,  
Ф.А. Юсупов<sup>5</sup>*

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ: В ФОКУСЕ СИРТУИН-1

<sup>1</sup>Отдел патологической физиологии, НИИ молекулярной биологии и медицины, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, г. Бишкек, Кыргызстан; <sup>2</sup>кафедра факультетской терапии, Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан; <sup>3</sup>кафедра факультетской терапии №1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия; <sup>4</sup>кафедра терапии №2, медицинский факультет, Кыргызско-Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан; <sup>5</sup>кафедра неврологии, психиатрии и нейрохирургии, медицинский факультет, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан

### РЕФЕРАТ

Многочисленными исследованиями показана критическая роль деацетилазы сиртуина-1 (SIRT1) в защите почечных клеток от эндогенных и экзогенных стрессов. Защитная роль SIRT1 была установлена как в подоцитах, так и в клетках почечных канальцев при многих заболеваниях почек, включая диабетическую нефропатию (ДН). Показано также, что SIRT1 оказывает нефропротективные эффекты при ДН отчасти через деацетилирование факторов транскрипции, участвующих в патогенезе заболевания, таких как p53, FOXO, RelA / p65NF-κB, STAT3 и PGC1α / PPARγ. Недавно установлено, что специфическая для подоцитов избыточная экспрессия SIRT1 ослабляет протеинурию и повреждение почек на экспериментальной модели ДН, что свидетельствует о возможности использования SIRT1 в качестве потенциальной мишени для лечения заболеваний почек. Кроме того, агонисты SIRT1, такие как ресвератрол и BF175, уменьшали диабетическое повреждение почек на нескольких экспериментальных моделях животных. Также удалось показать, что пуэрарин, китайское растительное лекарственное средство, активирует SIRT1, обеспечивая нефропротекцию на мышинной модели ДН. Помимо агонистов SIRT1, нефропротективный эффект оказывают и ингибиторы бромодомена, в частности MS417. Эти результаты свидетельствуют о том, что агонисты SIRT1 и ингибиторы бромодомена могут быть новыми потенциальными терапевтическими средствами, замедляющими прогрессирование ДН.

**Ключевые слова:** SIRT1, ацетилирование, диабетическая нефропатия, ингибитор бромодомена, подоциты

*К.А. Aitbaev<sup>1,\*</sup>, I.T. Murkamilov<sup>2</sup>, V.V. Fomin<sup>3</sup>, Zh.A. Murkamilova<sup>4</sup>,  
F.A. Yusupov<sup>5</sup>*

## EPIGENETIC MECHANISMS OF NEPHROPROTECTION IN DIABETIC NEPHROPATHY: FOCUS IS ON SIRTUIN-1

<sup>1</sup>Department of Pathological Physiology, Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>2</sup>Department of faculty therapy I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>3</sup>Department of Faculty Therapy No.1, Sklifosovsky Institute, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Department of Therapy No. 2, medical Faculty, Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan; <sup>5</sup>Department of neurology, psychiatry and medicinal genetics, medical faculty, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

### ABSTRACT

Numerous studies have shown the critical role of sirtuin-1 deacetylase (SIRT1) in the protection of renal cells from endogenous and exogenous stresses. A protective role for SIRT1 has been established in both podocytes and renal tubular cells in many kidney diseases, including diabetic nephropathy (DN). SIRT1 has also been shown to have nephroprotective effects in DN, in part through the deacetylation of transcription factors involved in disease pathogenesis, such as p53, FOXO, RelA / p65NF-κB, STAT3, and PGC1α / PPARγ. Recently, it was found that podocyte-specific overexpression of SIRT1 attenuates proteinuria and kidney damage in an experimental model of DN, suggesting the possibility of using SIRT1 as a potential target for the treatment of kidney disease. In addition, SIRT1 agonists such as resveratrol and BF175 have been shown to reduce diabetic kidney damage in several experimental animal models. It has also been shown that puerarin, a Chinese herbal medicine, activates SIRT1,

### Контактная информация:

\*Айтбаев К.А. 720040, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, д. 3. Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова. Тел.: (312) 66-25-13; E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID:0000-0003-4973-039X

### Corresponding author:

\*Aitbaev K.A. 720040, Kyrgyzstan, Bishkek, T. Moldo, Street, 3. Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Center for Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrakhimov. Phone: (312) 66-25-13; E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID:0000-0003-4973-039X

providing nephroprotection in a mouse model of DN. In addition to SIRT1 agonists, inhibitors of bromodomain, in particular, MS417, also have a nephroprotective effect. These results suggest that SIRT1 agonists and bromodomain inhibitors may be new potential therapeutic agents that slow the progression of DN.

**Keywords:** SIRT1, acetylation, diabetic nephropathy, bromodomain inhibitor, podocytes

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Эпигенетические механизмы нефропротекции при диабетической нефропатии: в фокусе сиртуин-1. *Нефрология* 2021;25(6):9-15. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-9-15

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A. Epigenetic mechanisms of nephroprotection in diabetic nephropathy: focus is on sirtuin-1. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):9-15. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-6-9-15

## ВВЕДЕНИЕ

Семейство сиртуинов (SIRT), никотинамид-аденин-динуклеотид (НАД<sup>+</sup>)-зависимых деацетилаз, играет важную роль в различных клеточных функциях. Из всех сиртуинов, которых у млекопитающих, в том числе и человека, насчитывается семь (SIRT1–SIRT7), противовоспалительными, кардиопротективными и нефропротективными свойствами в наибольшей степени обладает SIRT1. Показано, что SIRT1 активируется при режиме питания «ограничение калорий» и опосредует длительность эффекта путем регулирования метаболизма глюкозы и липидов [1, 2]. На клеточном уровне SIRT1 регулирует различные процессы, включая аутофагию [3], энергетический гомеостаз [2], митохондриальный биогенез [4] и апоптоз [5]. Большое количество фактов свидетельствуют о том, что SIRT1 играет основную роль при различных заболеваниях почек, обеспечивая защиту от клеточных стрессов, связанных с повреждением почек [6–8]. Здесь мы представляем обзор роли SIRT1 в клетках почек в контексте диабетической нефропатии (ДН) с акцентом на его роль в регуляции активации факторов транскрипции. В обзоре также обсуждаются потенциально новые методы лечения ДН, нацеленные на сигнальный путь SIRT1.

### Роль SIRT1 в регуляции ацетилирования факторов транскрипции

Последние данные свидетельствуют о том, что активация факторов транскрипции регулируется не только фосфорилированием, но и ацетилированием белка. SIRT1 оказывает биологическое воздействие не только через деацетилирование гистонов, но и деацетилирование различных факторов транскрипции, которые включают p53, FOXO, RelA / p65, STAT3, PGC1 $\alpha$  и PPAR- $\gamma$  [9], что приводит к репрессии транскрипции. SIRT1 регулирует активность p53 посредством деацетилирования [10–13] и способствует выживанию клеток через подавление p53-зависимого апоптоза в ответ на повреждение ДНК и окис-

лительный стресс [5]. Также было показано, что SIRT1 регулирует деятельность семейства транскрипционных факторов FOXO посредством деацетилирования [14]. Деацетилирование FOXO3 с помощью SIRT1 повышает его способность индуцировать угнетение клеточного цикла и устойчивость к окислительному стрессу, одновременно подавляя его способность вызывать гибель клеток [14, 15]. Также показано, что SIRT1 ингибирует апоптоз подоцитов путем деацетилирования FOXO4 [16, 17]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что транскрипционная активность преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) также отрицательно регулируется SIRT1 [18–20]. В частности, было найдено, что SIRT1 вызывает деацетилирование и инактивацию STAT3 при режиме питания «ограничение калорий» [21]. Кроме того, SIRT1 оказывает противовоспалительные эффекты через ингибирование пути NF- $\kappa$ B. Было показано, что продолжительность действия ядерного NF- $\kappa$ B строго регулируется обратимым ацетилированием [22, 23], и что SIRT1 ингибирует сигнальный путь NF- $\kappa$ B через деацетилирование p65 [24]. SIRT1 модулирует также клеточный ответ на гипоксию через деацетилирование индуцированного гипоксией фактора-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) [25–27]. Все эти данные подчеркивают важную функцию модуляции транскрипции посредством активации SIRT1.

### SIRT1 и нефропротекция при ДН

Диабетическая нефропатия является важной причиной хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии почечной недостаточности [28]. Даже при оптимальной терапии частота этого осложнения остается высокой. Также ни один из доступных в настоящее время методов лечения не может полностью предотвратить прогрессирование ДН. Это требует принятия мер по разработке более эффективных методов лечения ДН.

Важная роль SIRT1 в развитии ДН была продемонстрирована многочисленными исследо-

ваниями [29–39]. Ранее было показано, что экспрессия SIRT1 значительно снижается в почках человека с ДН, и это снижение более выражено в клубочковой, чем канальцевой части [17]. Ассоциация между однонуклеотидными полиморфизмами гена SIRT1 и ДН наблюдалась у жителей Японии, больных диабетом 2-го типа [40]. Однако точный механизм регулирования экспрессии SIRT1 при ДН остается неясным. На клеточном уровне SIRT1, как было показано, регулирует аутофагию [41, 42] и реакцию на окислительный стресс в диабетических почках [35]. Также показано, что ресвератрол ослабляет прогрессирование ДН через активацию AMPK / SIRT1-пути [29, 31], а также модуляцию ангиогенеза [43]. Кроме того, получены данные о четкой роли SIRT1 в клетках почечных канальцев при развитии острого повреждения почек [6, 44]. В диабетических почках снижение экспрессии SIRT1 в проксимальной части почечных канальцев способствовало альбуминурии за счет повышения уровня белка плотных контактов клаудин-1 в подоцитах [32]. Интересно, что сокращение экспрессии SIRT1 в канальцевых клетках индуцировало гипометилирование гена клаудин-1 в подоцитах, что способствовало его экспрессии, в то время как сверхэкспрессия SIRT1 в канальцевых клетках индуцировала гиперметилирование клаудина-1 и, соответственно, подавляла его экспрессию в подоцитах. Эти события указывают на важную перекрестную связь между двумя типами клеток и эпигенетическую регуляцию экспрессии клаудин-1 с помощью SIRT1. Показана также решающая роль SIRT1 в повреждении подоцитов при ДН. Так, любой нокдаун или нокаут SIRT1, особенно в подоцитах, отягощал ДН-повреждение у мышей db / db с диабетом 2-го типа [33] и у STZ-индуцированных мышей с диабетом [34]. Важно отметить, что сверхэкспрессия SIRT1 в подоцитах значительно ослабляла повреждение подоцитов и препятствовала прогрессированию ДН у мышей OVE26 с диабетом 1-го типа. Вместе взятые, эти исследования ясно демонстрируют защитную роль SIRT1 при ДН на экспериментальных моделях диабета 1-го и 2-го типов.

#### **Нефропротективные механизмы SIRT1 при ДН**

Поскольку роль, а также клеточные и молекулярные механизмы SIRT1 и других сиртуинов при заболеваниях почек были недавно рассмотрены [42, 45–47], этот обзор сфокусирован, прежде всего, на модуляции факторов транскрипции через деацетилирование в условиях ДН.

#### **Влияние SIRT1 на воспаление в почках при сахарном диабете**

Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что SIRT1 влияет на активность нескольких транскрипционных факторов, которые регулируют гомеостаз почечных клеток и участвуют в патогенезе ДН через деацетилирование. Системный биологический микроматричный анализ данных предполагает, что JAKSTAT и NF-κB являются ключевыми активированными воспалительными путями при диабетических почках [48, 49]. Недавно было показано, что ацетилирование STAT3 и RelA / p65 увеличивается в почках у пациентов с диабетом и на мышинных моделях диабета [33]. Ещё более показательным является демонстрация того, что подоцит-специфический нокаут SIRT1 у мышей db / db приводил к более высоким уровням ацетилирования p65 и STAT3, способствуя большей степени протеинурии и повреждению почек, чем у контрольных мышей db / db. Данный факт указывает на SIRT1 как ключевой ингибитор, вызванных NF-κB- и STAT3, воспалительных реакций при ДН [33]. Кроме того, установлено, что экспрессия ключевых провоспалительных факторов, опосредованных NF-κB и Stat3, также была увеличенной в почках у SIRT1-нокаутных db / db мышей, что подтверждает ключевую роль SIRT1 в регуляции воспаления в диабетической почке.

#### **Влияние SIRT1 на апоптоз в почках при сахарном диабете**

Имеются несколько линий доказательств, указывающих на то, что p53 опосредует апоптоз как подоцитов, так и эпителиальных клеток почечных канальцев при ДН [50–52]. Так, было показано, что SIRT1 способствует выживанию клеток путем подавления p53-зависимого апоптоза в ответ на повреждение окислительным стрессом [5]. Имеются также данные о том, что взаимодействие SIRT1 и p53 сигнальных путей контролирует и клеточное старение [53–55]. Ранее сообщалось, что конечные продукты гликирования (AGEs, advanced glycation end-products) индуцируют апоптоз подоцитов через FOXO4-опосредованную экспрессию Bim, и ацетилирование FOXO4 имеет решающее значение для обеспечения этого эффекта [17]. Сверхэкспрессия SIRT1 ингибировала, индуцированный AGEs, FOXO4-ацетилирование и апоптоз подоцитов.

#### **Влияние SIRT1 на дисфункцию митохондрий и фиброз в почках при сахарном диабете**

Было также показано, что SIRT1 регулирует активность PGC-1α и играют важную роль в поддер-

жании митохондриальной функции в подоцитах [56]. В свою очередь, роль PGC-1 $\alpha$  в регуляции митохондриальной функции была хорошо описана при нейродегенеративных расстройствах [57]. Как повреждение митохондрий, так и клеточное старение, являются ключевыми патологическими процессами, опосредующими повреждение почек [58–60]. В соответствии с этим недавно показано, что дефицит SIRT1 в подоцитах усугубляет связанное со старением заболевание почек за счет усиления старения клеток и митохондриальной дисфункции [61]. Хотя влияние SIRT1 на Smad3-ацетилирование еще предстоит определить, ресвератрол, как было показано, влияет на ацетилирование, но не фосфорилирование Smad3, чтобы ингибировать TGF- $\beta$ 1-индуцированное повышение уровней мРНК коллагена IV и фибронектина *in vitro* и фиброз почек на модели односторонней обструкции мочеточника (UUO, unilateral ureteral obstruction) *in vivo* [62]. Следовательно, вполне вероятно, что увеличение активности SIRT1 также может ослаблять фиброз почек при ДН. Взяты вместе, эти результаты исследований дают основание предполагать, что SIRT1, как негативный регулятор воспаления, клеточного старения и митохондриальной дисфункции, является ключевым репрессором патогенеза ДН.

#### **SIRT1 как потенциальная мишень для лечения ДН**

Учитывая, что SIRT1 является ключевым посредником в противодействии прогрессированию ДН и других заболеваний почек, разработка терапевтических стратегий с целью восстановления активности SIRT1, как полагают, считается оправданной. В поддержку данного предположения исследователями недавно продемонстрировано, что увеличение SIRT1-экспрессии в подоцитах ослабляет альбуминурию и повреждение клубочков у OVE26 диабетических мышей [39]. Так как экспрессия SIRT1 снижается в больных почках, выявление молекулярной основы его подавления в диабетических почках и вмешательство в этот процесс могут стать перспективной мишенью для терапевтических вмешательств. Ранее было показано, что повышенные уровни AGEs в диабетической среде способствуют снижению экспрессии SIRT1 в подоцитах [17]. Ингибирование образования AGEs пиридоксамином *in vivo* восстанавливало экспрессию SIRT1 в клубочках мышей db / db, смягчая повреждение подоцитов и прогрессирование ДН [17]. Аналогичные наблюдения редукции SIRT1 посредством AGEs были сделаны в мезангиальных клетках *in vitro* [63].

Другой терапевтический подход заключается в стимулировании активности SIRT1 посредством SIRT1-агонистов. Ресвератрол является известным SIRT1-агонистом, который продемонстрировал улучшение ДН на нескольких моделях животных [30, 31]. Тем не менее, последние сообщения показывают, что ресвератрол не может быть специфичным для SIRT1 [64], как и другие заявленные SIRT1-агонисты, такие как SRT1720, SRT2183 и SRT1460 [65]. Также показано, что пуэрарин, экстракт из китайского растительного средства, ослабляет диабетическое повреждение почек за счет активации SIRT1 и подавления экспрессии NOX4 в подоцитах на экспериментальной модели диабетической мыши [62]. Замедляли прогрессирование ДН через активацию SIRT1 и другие травяные лекарственные средства или соединения [36, 38]. Метформин, по сообщениям, также улучшал функцию подоцитов через активацию SIRT1 [66]. Недавно был разработан новый мощный и селективный агонист SIRT1, BF175 [39]. В культивируемых подоцитах BF175 усиливал SIRT1-опосредованную активацию PGC1- $\alpha$  и защиту от митохондриального повреждения, вызванного высокой глюкозой. Введение *in vivo* BF175 в течение 6 нед мышам OVE26 с диабетом 1-го типа заметно снижало альбуминурию и повреждение клубочков способом, схожим с таковым, который наблюдается при избыточной экспрессии SIRT1. Лечение с использованием BF175 также ослабляло потерю подоцитов, вызванную диабетом, и снижало уровень окислительного стресса в клубочках мышей OVE26. Таким образом, BF175 и его аналоги могут быть использованы в качестве новой терапевтической стратегии для лечения ДН. Однако эти терапевтические подходы с использованием SIRT1 в качестве мишени имеют ограничения. Как обсуждалось выше, специфичность агонистов SIRT1 остается проблематичной. Учитывая неоднородность функции SIRT1, постоянно расширяющийся список его субстратов и различные эффекты деацетилирования на его функции целевого белка, возможно, что полезные эффекты SIRT1 могли смешиваться с потенциально вредоносными его побочными эффектами.

Поскольку SIRT1 оказывает свои нефропротективные эффекты через деацетилирование ключевых транскрипционных факторов (ТФ), участвующих в патогенезе ДН, другой терапевтический подход может быть непосредственно связан с регулированием ацетилирования факторов транскрипции через ингибиторы бромодомена (BrDi, bromodomain inhibitors). Ацетилированные



лизины ключевых ТФ, участвующих в патогенезе ДН, таких как p65 NF-κB, взаимодействуют с белками, содержащими бромодомены [67], а BrDi могут подавлять их ацетилирование более специфичным образом. Например, NF-κB транскрипционная активность зависит от его ацетилирования в лизине 310 (Lys310), а Lys310-ацетилированный p65 NF-κB рекрутирует белок BRD4 в комплексе с транскрипционным фактором p-TEFb (positive transcription elongation factor b) и РНК-полимеразой II, которые вместе образуют продуктивный транскрипционный аппаратный комплекс [68]. Сообщалось, что BET-специфичный BrDi MS417 подавляет индуцированное TNF-α ацетилирование p65 NF-κB и экспрессию целевых генов NF-κB в клетках почек *in vitro* и ослабляет протеинурию, а также гломерулосклероз на мышинной модели ВИЧ-ассоциированной нефропатии *in vivo*. MS417 также ингибировал AGE-индуцированное ацетилирование p65 NF-κB в подоцитах *in vitro* и смягчал протеинурию у диабетических мышей db / db. Поэтому MS417 или другой BrDi можно рассматривать в качестве еще одного класса потенциальных кандидатов на лекарственное средство для лечения больных ДН.

Таким образом, SIRT1 обладает значительным нефропротективным действием, противодействуя повреждению подоцитов при ДН, а агонисты SIRT1 и ингибиторы бромодомена являются перспективными кандидатами для включения в схему лечения ДН.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Moynihan KA, Grimm AA, Plueger MM et al. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metab* 2005; 2:105–117. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2005.07.001>
- Rodgers JT, Lerin C, Haas W et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1α and SIRT1. *Nature* 2005; 434:113–118. <https://doi.org/10.1038/nature03354>
- Salminen A, Kaarniranta K. SIRT1: regulation of longevity via autophagy. *Cell Signal* 2009; 21:1356–1360. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2009.02.014>
- Scarpulla RC. Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813:1269–1278. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.09.019>
- Luo J, Nikolaev AY, Imai S et al. Negative control of p53 by Sir2α promotes cell survival under stress. *Cell* 2001; 107:137–148. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00524-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00524-4)
- Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K et al. Kidney-specific overexpression of SIRT1 protects against acute kidney injury by retaining peroxisome function. *J Biol Chem* 2010; 285:13045–13056. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.067728>
- He W, Wang Y, Zhang MZ et al. SIRT1 activation protects the mouse renal medulla from oxidative injury. *J Clin Invest* 2010; 120:1056–1068. <https://doi.org/10.1172/JCI41563>
- Kume S, Uzu T, Horie K et al. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through SIRT1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney. *J Clin Invest* 2010; 120:1043–1055. <https://doi.org/10.1172/JCI41376>
- Nakagawa T, Guarente L. Sirtuins at a glance. *J Cell Sci* 2011; 124:833–838. <https://doi.org/10.1242/jcs.081067>
- Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E et al. hSIRT1(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* 2001; 107:149–159. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00527-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00527-X)
- Jang SY, Kim SY, Bae YS. p53 deacetylation by SIRT1 decreases during protein kinase CKII downregulation-mediated cellular senescence. *FEBS Lett* 2011; 585:3360–3366. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.09.027>
- Milner J, Allison SJ. SIRT1, p53 and mitotic chromosomes. *Cell Cycle* 2011; 10:3049. <https://doi.org/10.4161/cc.10.18.16994>
- Shah ZH, Ahmed SU, Ford JR et al. A deacetylase-deficient SIRT1 variant opposes full-length SIRT1 in regulating tumor suppressor p53 and governs expression of cancer-related genes. *Mol Cell Biol* 2012; 32:704–716. <https://doi.org/10.1128/MCB.06448-11>
- Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 303:2011–2015. <https://doi.org/10.1126/science.1094637>
- Motta MC, Divecha N, Lemieux M et al. Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell* 2004; 116:551–563. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00126-6)
- Chuang PY, Yu Q, Fang W et al. Advanced glycation end-products induce podocyte apoptosis by activation of the FOXO4 transcription factor. *Kidney Int* 2007; 72:965–976. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002456>
- Chuang PY, Dai Y, Liu R et al. Alteration of forkhead box O (foxo4) acetylation mediates apoptosis of podocytes in diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2011; 6:e23566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023566>
- Bernier M, Paul RK, Martin-Montalvo A et al. Negative regulation of STAT3 protein-mediated cellular respiration by SIRT1 protein. *J Biol Chem* 2011; 286:19270–19279. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.200311>
- Nie Y, Erion DM, Yuan Z et al. STAT3 inhibition of gluconeogenesis is downregulated by SIRT1. *Nat Cell Biol* 2009; 11:492–500. <https://doi.org/10.1038/ncb1857>
- Sestito R, Madonna S, Scarponi C et al. STAT3-dependent effects of IL-22 in human keratinocytes are counterregulated by sirtuin 1 through a direct inhibition of STAT3 acetylation. *FASEB J* 2011; 25:916–927. <https://doi.org/10.1096/fj.10-172288>
- Schenk S, Mccurdy CE, Philp A et al. SIRT1 enhances skeletal muscle insulin sensitivity in mice during caloric restriction. *J Clin Invest* 2011; 121:4281–4288. <https://doi.org/10.1172/JCI58554>
- Chen L, Fischle W, Verdin E, Greene WC. Duration of nuclear NFκappaB action regulated by reversible acetylation. *Science* 2001; 293:1653–1657. <https://doi.org/10.1126/science.1062374>
- Greene WC, Chen LF. Regulation of NF-κappaB action by reversible acetylation. *Novartis Found Symp* 2004; 259:208–217; discussion 218–225. <https://doi.org/10.1002/0470862637.ch15>
- Yang XD, Tajkhorshid E, Chen LF. Functional interplay between acetylation and methylation of the RelA subunit of NF-κappaB. *Mol Cell Biol* 2010; 30:2170–2180. <https://doi.org/10.1128/MCB.01343-09>
- Geng H, Harvey CT, Pittsnerbarger J et al. HDAC4 protein regulates HIF1α protein lysine acetylation and cancer cell response to hypoxia. *J Biol Chem* 2011; 286:38095–38102. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.257055>
- Lim JH, Lee YM, Chun YS et al. Sirtuin 1 modulates cellular responses to hypoxia by deacetylating hypoxia-inducible factor 1α. *Mol Cell* 2010; 38:864–878. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.05.023>
- Chen R, Dioum EM, Hogg RT et al. Hypoxia increases sirtuin 1 expression in a hypoxia-inducible factor-dependent manner. *J Biol Chem* 2011; 286:13869–13878. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.175414>

28. Usrds I. Annual Data Report: Atlas of End-Stage-Renal-Disease in the United States. 2011
29. Kitada M, Takeda A, Nagai T et al. Dietary restriction ameliorates diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects and regulation of the autophagy via restoration of Sirt1 in diabetic Wistar fatty (fa/fa) rats: a model of type 2 diabetes. *Exp Diabetes Res* 2011b; 2011:908185. <https://doi.org/10.1155/2011/908185>
30. Kitada M, Kume S, Imaizumi N, Koya D. Resveratrol improves oxidative stress and protects against diabetic nephropathy through normalization of MnSOD dysfunction in AMPK/SIRT1-independent pathway. *Diabetes* 2011a; 60:634–643. <https://doi.org/10.2337/db10-0386>
31. Kim MY, Lim JH, Youn HH et al. Resveratrol prevents renal lipotoxicity and inhibits mesangial cell glucotoxicity in a manner dependent on the AMPK-SIRT1-PGC1alpha axis in db/db mice. *Diabetologia* 2013; 56:204–217. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2747-2>
32. Hasegawa K, Wakino S, Simic P et al. Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes. *Nat Med* 2013; 19:1496–1504. <https://doi.org/10.1038/nm.3363>
33. Liu R, Zhong Y, Li X et al. Role of transcription factor acetylation in diabetic kidney disease. *Diabetes* 2014; 63:2440–2453. <https://doi.org/10.2337/db13-1810>
34. Chuang PY, Xu J, Dai Y et al. In vivo RNA interference models of inducible and reversible Sirt1 knockdown in kidney cells. *Am J Pathol* 2014; 184:1940–1956. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.03.016>
35. Lo CS, Shi Y, Chenier I et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein f stimulates sirtuin-1 gene expression and attenuates nephropathy progression in diabetic mice. *Diabetes* 2017; 66:1964–1978. <https://doi.org/10.2337/db16-1588>
36. Hou S, Zhang T, Li Y et al. Glycyrrhizic acid prevents diabetic nephropathy by activating AMPK/SIRT1/PGC-1alpha signaling in db/db mice. *J Diabetes Res* 2017; 2017:2865912. <https://doi.org/10.1155/2017/2865912>
37. Li X, Cai W, Lee K et al. Puerarin attenuates diabetic kidney injury through the suppression of NOX4 expression in podocytes. *Sci Rep* 2017; 7:14603. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17925-7>
38. Du YG, Zhang KN, Gao ZL et al. Tangshen formula improves inflammation in renal tissue of diabetic nephropathy through SIRT1/NF-kappaB pathway. *Exp Ther Med* 2018; 15:2156–2164. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5621>
39. Hong Q, Zhang L, Das B et al. Increased podocyte Sirtuin1 function attenuates diabetic kidney injury. *Kidney Int* 2018; 93:1330–1343. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.008>
40. Maeda S, Koya D, Araki SI et al. Association between single nucleotide polymorphisms within genes encoding sirtuin families and diabetic nephropathy in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15:381–390. <https://doi.org/10.1007/s10157-011-0418-0>
41. Kume S, Thomas MC, Koya D. Nutrient sensing, autophagy, and diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012; 61:23–29. <https://doi.org/10.2337/db11-0555>
42. Kitada M, Ogura Y, Monno I, Koya D. Regulating autophagy as a therapeutic target for diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2017; 17:53. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0879-y>
43. Wen D, Huang X, Zhang M et al. Resveratrol attenuates diabetic nephropathy via modulating angiogenesis. *PLoS ONE* 2013; 8:e82336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082336>
44. Fan H, Yang HC, You L et al. The histone deacetylase, SIRT1, contributes to the resistance of young mice to ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Kidney Int* 2013; 83:404–413. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.394>
45. Nakatani Y, Inagi R. Epigenetic regulation through SIRT1 in podocytes. *Curr Hypertens Rev* 2016; 12:89–94. <https://doi.org/10.2174/1573402112666160302102515>
46. Hao CM, Haase VH. Sirtuins and their relevance to the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1620–1627. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010046>
47. Morigi M, Perico L, Benigni A. Sirtuins in renal health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29:1799–1809. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017111218>
48. Berthier CC, Zhang H, Schin M et al. Enhanced expression of Janus kinase-signal transducer and activator of transcription pathway members in human diabetic nephropathy. *Diabetes* 2009; 58:469–477. <https://doi.org/10.2337/db08-1328>
49. Schmid H, Boucherot A, Yasuda Y et al. Modular activation of nuclear factor-kappaB transcriptional programs in human diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006; 55:2993–3003. <https://doi.org/10.2337/db06-0477>
50. Niranjan T, Bielez B, Gruenwald A et al. The Notch pathway in podocytes plays a role in the development of glomerular disease. *Nat Med* 2008; 14:290–298. <https://doi.org/10.1038/nm1731>
51. Tikoo K, Tripathi DN, Kabra DG et al. Intermittent fasting prevents the progression of type I diabetic nephropathy in rats and changes the expression of Sir2 and p53. *FEBS Lett* 2007; 581:1071–1078. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.02.006>
52. Brezniceanu ML, Liu F, Wei CC et al. Catalase overexpression attenuates angiotensinogen expression and apoptosis in diabetic mice. *Kidney Int* 2007; 71:912–923. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002188>
53. Tran D, Bergholz J, Zhang H et al. Insulin-like growth factor-1 regulates the SIRT1-p53 pathway in cellular senescence. *Aging Cell* 2014; 13:669–678. <https://doi.org/10.1111/ace.12219>
54. Xiong S, Salazar G, Patrushev N et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator1alpha is a central negative regulator of vascular senescence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33:988–998. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.301019>
55. Imai S, Guarente L. NAD+ and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol* 2014; 24:464–471. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.04.002>
56. Yuan Y, Huang S, Wang W et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha ameliorates mitochondrial dysfunction and protects podocytes from aldosterone-induced injury. *Kidney Int* 2012; 82:771–789. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.188>
57. Lv J, Jiang S, Yang Z et al. PGC-1alpha sparks the fire of neuroprotection against neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev* 2018; 44:8–21. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.03.004>
58. Chen J, Xavier S, Moskowitz-Kassai E et al. Cathepsin cleavage of sirtuin 1 in endothelial progenitor cells mediates stress-induced premature senescence. *Am J Pathol* 2012; 180:973–983. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.11.033>
59. Portilla D. Apoptosis, fibrosis and senescence. *Nephron Clin Pract* 2014; 127:65–69. <https://doi.org/10.1159/000363717>
60. Clements ME, Chaber CJ, Ledbetter SR, Zuk A. Increased cellular senescence and vascular rarefaction exacerbate the progression of kidney fibrosis in aged mice following transient ischemic injury. *PLoS ONE* 2013; 8:e70464. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070464>
61. Chuang PY, Cai W, Li X et al. Reduction in podocyte SIRT1 accelerates kidney injury in aging mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313:F621–628. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00255.2017>
62. Li J, Qu X, Ricardo SD, Bertram JF, Nikolic-Paterson DJ. Resveratrol inhibits renal fibrosis in the obstructed kidney: potential role in deacetylation of Smad3. *Am J Pathol* 2010; 177:1065–1071. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090923>
63. Huang KP, Chen C, Hao J et al. AGEs-RAGE system down-regulates Sirt1 through the ubiquitin-proteasome pathway to promote FN and TGF-beta1 expression in male rat glomerular mesangial cells. *Endocrinology* 2015; 156:268–279. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1381>
64. Beher D, Wu J, Cumine S et al. Resveratrol is not a direct activator of SIRT1 enzyme activity. *Chem Biol Drug Des* 2009; 74:619–624. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2009.00901.x>
65. Pacholec M, Bleasdale JE, Chruncyk B et al. SIRT1720, SIRT2183, SIRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J Biol Chem* 2010; 285:8340–8351. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.088682>

66. Rogacka D, Audzeyenka I, Rychlowski M et al. Metformin overcomes high glucose-induced insulin resistance of podocytes by pleiotropic effects on SIRT1 and AMPK. *Biochim Biophys Acta* 2018; 1864:115–125. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2017.10.014>

67. Sanchez R, Meslamani J, Zhou MM. The bromodomain: from epigenome reader to druggable target. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1839:676–685. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2014.03.011>

68. Huang B, Yang XD, Zhou MM et al. Brd4 coactivates transcriptional activation of NF- $\kappa$ B via specific binding to acetylated RelA. *Mol Cell Biol* 2009;29:1375–1387. <https://doi.org/10.1128/MCB.01365-08>

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The author declare no conflict of interest.**

#### Сведения об авторах:

Проф. Айтбаев Кубаныч Аенович, д-р мед. наук 720040, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, д. 3. Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, руководитель отдела патологической физиологии. Член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. Тел.: (312) 66-25-13; E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID:0000-0003-4973-039X

Муркамилов Илхом Торобекович, канд. мед. наук 720020, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92. Исполняющий обязанности доцента кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева; старший преподаватель кафедры терапии №2 медицинского факультета Кыргызско-Российского славянского университета. Председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. Тел.: (312) 62-09-91; E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID:0000-0001-8513-9279

Чл.-кор. РАН Фомин Виктор Викторович, д-р мед. наук профессор 119146, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6. Заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Тел.: 8 (499) 248-62-22. E-mail: fomin@mma.ru. ORCID:0000-0002-2682-4417

Заочный аспирант Муркамилова Жамила Абдилалимовна 720000, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Киевская, д. 44. Кафедра терапии №2 медицинского факультета ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет». Тел.: (+996) 552435009; E-mail: murkamilovazh.t@mail.ru. ORCID:0000-0002-7653-0433

Проф. Юсупов Фуркат Абдулахатович, д-р мед. наук 714000, Кыргызстан, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и нейрохирургии медицинского факультета Ошского государственного университета. Член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана. Тел.: (+996) 557202071, E-mail: furcat\_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

#### About the authors:

Prof. Kubanych A. Aitbaev, MD, PhD, DMedSci 720040, Kyrgyzstan, Bishkek, T. Moldo, Street, 3. Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Center for Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrakhimov, Head of the Department of Pathological Physiology. Member of the Board of the Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan. Phone: (312) 66-25-13; E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID:0000-0003-4973-039X

Ilkhom T. Murkamilov, MD, PhD 720020, Kyrgyzstan, Bishkek, Akhunbaev Street, 92, acting associate professor of the Department of faculty therapy of Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Senior lecturer of Kyrgyz-Russian Slavic University. Chairman of the board of Chronic Kidney Disease specialists Society of Kyrgyzstan. Phone: (312) 62-09-91; E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID:0000-0001-8513-9279

Corresponding member of RAS Viktor V. Fomin, MD, PhD. DMedSci, professor 119146, Russia, Moscow, 6 Bolshaya Pirogovskaya, Street 6. Head of the Department of Faculty Therapy No.1 of the Sklifosovsky Institute, Vice-rector in clinical work and continuous professional education, I.M. Sechenov First Moscow State medical University (Sechenov University). Phone: +7 (499) 248-62-22, E-mail: fomin@mma.ru. ORCID:0000-0002-2682-4417

Correspondence graduate student Zhamila A. Murkamilova, 720000, Kyrgyzstan, Bishkek, Kiev, Street, 44. Department of Therapy No. 2 of the Medical Faculty, SEI HPE Kyrgyz-Russian Slavic University. Phone: (+996) 552435009, E-mail: murkamilovazh.t@mail.ru. ORCID:0000-0002-7653-0433

Prof. Furkat A. Yusupov, MD, PhD. 714000, Kyrgyzstan, Osh, Lenin Street, 331. Head of the Department of neurology, psychiatry and medicinal genetics of medicinal faculty of Osh State University. Board member of Chronic Kidney Disease specialists Society of Kyrgyzstan, Chief neurologist of Southern region of Kyrgyzstan. Phone: (+996) 557202071, E-mail: furcat\_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

Поступила в редакцию: 09.08.2021

Принято в печать: 03.11.2021

Article received: 09.08.2021

Accepted for publication: 03.11.2021