

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-10-14>

Возрастные аспекты уровня экспрессии сиртуинов в кардиомиоцитах у пациентов с дилатационной кардиомиопатией

К.П. Кравченко¹,

К.Л. Козлов^{1, 2}, доктор медицинских наук, профессор,

В.О. Полякова^{3, 4}, доктор биологических наук, профессор,

Д.С. Медведев^{1, 5}, доктор медицинских наук, профессор

¹Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,

Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт

фтизиопульмонологии Минздрава России

⁴Белгородский государственный национальный

исследовательский университет

⁵Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии

и экологии человека Федерального медико-биологического

агентства России, Санкт-Петербург

E-mail: longtermcare.fmba@gmail.com

Среди сигнальных молекул, которые могут иметь важное прогностическое значение при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), выделяют сиртуины.

Цель. Изучить уровень экспрессии сиртуинов в кардиомиоцитах пациентов с ДКМП *in vitro*.

Материал и методы. В исследовании использовалась культура кардиомиоцитов, полученная при биопсии сердца от 3 пациентов мужского пола среднего возраста (52,3±2,6 года) с ДКМП. В качестве контроля служила культура нормальных кардиомиоцитов человека. В работе использовали методы первичных диссоциированных клеточных культур и иммунофлуоресцентной конфокальной лазерной микроскопии. Для моделирования клеточного старения использовали клетки 3-го и 10-го пассажей, соответствующие «молодым» и «старым» культурам.

Результаты. На молекулярном уровне старение кардиомиоцитов сопровождалось снижением уровня экспрессии сиртуина-1, -3 и -6, тогда как уровень экспрессии сиртуина-2 в «старых» культурах достоверно увеличился по сравнению с «молодыми» культурами как в контрольной группе, так и в группе пациентов с ДКМП. Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что сиртуины-1, -2, -3 и -6 вовлечены не только в патогенез ДКМП, но и в механизмы старения.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, старения клеток сердца, сиртуины, клеточная культура, конфокальная микроскопия.

Для цитирования: Кравченко К.П., Козлов К.Л., Полякова В.О. и др. Возрастные аспекты уровня экспрессии сиртуинов в кардиомиоцитах у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. *Врач.* 2022; 33 (10): 70–74. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-10-14>

Фундаментальные исследования изменений, ассоциированных с возрастом, в организме человека являются крайне актуальными в современной науке. Установление

ключевых механизмов, ассоциированных с возрастными изменениями во всех органах и системах организма, являются приоритетным направлением современной науки.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают одну из лидирующих позиций в мире среди патологий с высоким уровнем смертности [33]. Согласно статистике ВОЗ, >30% случаев причиной смерти лиц старших возрастных групп является патология сердца и сосудов. Среди ССЗ у лиц старше 50 лет значительную долю составляет дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) [16].

Хронологическое старение характеризуется изменениями межклеточной коммуникации, геномной нестабильностью, эпигенетическими изменениями, укорочением теломер, митохондриальной дисфункцией, истощением пула стволовых клеток и клеточным старением [1, 29, 34].

ДКМП является заболеванием сердечной мышцы со структурными и функциональными нарушениями миокарда [8, 16, 28, 35]. ДКМП — одна из основных причин сердечной недостаточности, серьезность этой патологии обусловлена преимущественным поражением людей молодого возраста и тем, что наиболее часто приводит к необходимости трансплантации сердца [2, 25]. В 2016 г. экспертами европейской рабочей группы предложено новое определение кардиомиопатии с понятием «клинического континуума ДКМП», включающего промежуточные варианты с изменением фенотипа у носителей мутаций от субклинической формы до полного проявления признаков заболевания [31].

Факторами риска развития ДКМП (исход миокардита, развитие на фоне миокардита) являются инфекционные (вирусные, бактериальные, грибковые, риккетсиозные, паразитарные, например, при болезни Чагаса); токсические (алкогольное поражение сердца), медикаментозные (антрациклины, доксорубин и др.) воздействия, а также тяжелые металлы (кобальт, ртуть, мышьяк, свинец) [5, 8]. Регулярное употребление алкоголя ≥ 80 г/день в течение >5 лет часто приводит к дилатации и дисфункции левого желудочка [15].

Распространенность ассоциированных с возрастом заболеваний, в том числе атеросклеротических нарушений или сердечной недостаточности, увеличивается с возрастом [10, 17]. Выявлена важная роль маркеров старения клеток в прогрессировании ССЗ [10]. К маркерам старения клеток относят сиртуины (SIRT) [25, 28].

SIRT — семейство эволюционно консервативных НАД-зависимых белков, обладающих деацетилазной или АДФ-рибозилтрансферазной активностью. У млекопитающих идентифицировано 7 белков SIRT, от наиболее изученного в отношении его роли в старении SIRT1 до SIRT7 [9]. SIRT2 способствует увеличению продолжительности жизни дрожжей, мух и червей, что стало первым доказательством того, что SIRT оказывает антивозрастное действие [16, 18, 30]. Однако влияние белков SIRT на продолжительность жизни у млекопитающих до конца не изучено. У мышей чрезмерная экспрессия SIRT1, ближайшего гомолога млекопитающих SIRT2, не влияла на продолжительность жизни, в то время как уровень экспрессии SIRT6 оказывал положительное влияние на продолжительность жизни [11, 12, 18].

SIRT1 является одним из главных регуляторов метаболизма благодаря своей активности в жировой ткани, мышцах, печени и поджелудочной железе [6, 13]. Активность SIRT1 мобилизует жирные кислоты в белой жировой ткани и предотвращает дифференцировку преадипоцитов [7, 24, 27].

SIRT1 имеет важное значение для восстановления и регенерации тканей [12, 19]. В дополнение к подавлению старе-

ния митотических клеток SIRT модулирует старение стволовых клеток и необходим для поддержания их самообновления [32]. Было показано также, что SIRT1 способен подавлять дифференцировку индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [22, 26]. Суммарный эффект SIRT1 на клетки эндотелия контролирует рост сосудов и обеспечивает их защиту от атеросклероза и старения [3]. Эндотелиальный SIRT1 противодействует старению эндотелия и последующему фиброзу тканей.

SIRT2 деацетилирует рецептор-взаимодействующий белок (RIP)-1, способствуя некрозу клеток [20]. В соответствии с этим в культуре фармакологическое ингибирование SIRT2 защищает эндотелиальные клетки от индуцированной H_2O_2 гибели клеток [14], предполагая, что SIRT2 усугубляет ССЗ, хотя также есть данные, что SIRT2 увеличивает продолжительность жизни мышей [21]. Учитывая столь противоречивые результаты, необходимы дальнейшие исследования для определения конкретной роли SIRT2 в сосудистом старении.

SIRT1 и SIRT3 защищают сердечную функцию от повреждения, вызванного ишемией/реперфузией. Митохондрии имеют решающее значение в ответ на ишемию/реперфузию повреждение миокарда, поскольку нарушение митохондриальной динамики способствует сердечной дисфункции. Предполагается, что SIRT1 и SIRT3 являются критическими компонентами для поддержания митохондриального гомеостаза, особенно митохондриальной динамики для оказания кардиопротективного действия при стрессе, вызванном ишемией/реперфузией. Результаты показали, что дефицит SIRT1 и SIRT3 в сердце старых (24–26 мес) мышей приводил к усугублению сердечной дисфункции с точки зрения сердечной систолической дисфункции, сократительного дефекта кардиомиоцитов и аномального потока кальция кардиомиоцитов в период стресса, вызванного ишемией/реперфузией. Кроме того, дефицит SIRT1 или SIRT3 в сердце молодых (4–6 мес) мышей нарушает сократительную способность кардиомиоцитов и демонстрирует стареющую сердечную дисфункцию при стрессе, вызванном ишемией/реперфузией, указывая на решающую роль SIRT1 и SIRT3 в защите сократительной способности миокарда от повреждений, вызванных ишемией/реперфузией. Дефицит сердечного SIRT1/SIRT3 при старении изменяет морфологию митохондрий, характеризующуюся нарушением слияния митохондрий при стрессе, вызванном ишемией/реперфузией. Таким образом, возрастной дефицит SIRT1/SIRT3 в сердце влияет на митохондриальную динамику и функцию дыхания, что приводит к нарушению сократительной функции кардиомиоцитов в ответ на ишемию/реперфузию [33].

SIRT3 влияет на процессы энергетического метаболизма (например, цикл трикарбоновых кислот, дыхательную цепь, β -окисление жирных кислот и кетогенез), воздействуя на ответственные ферменты. Он также контролирует поток митохондриальных окислительных путей и, в конечном итоге, скорость производства активных форм кислорода. SIRT3-опосредованное деацетилирование активирует ферменты, ответственные за снижение активных форм кислорода в защитном действии против зависимых от окислительного стресса явлений или заболеваний, таких как сердечная гипертрофия, старение, рак, сердечная дисфункция и нервная дегенерация. Одним из наиболее интересных свойств SIRT3 является его способность увеличивать продолжительность жизни [7, 15]. В свете высокой распространенности SIRT3 у долгожителей предполагается потенциальная связь между SIRT3 и долголетием [23, 29]. Показано, что фиброз тканей, вызван-

ный старением, опосредуется ферментом гликогенсинтазой-киназой-3 β (GSK3 β). Таким образом, деацетилирование GSK3 β с помощью SIRT3 потенциально может блокировать фиброз тканей, связанный с процессом старения.

SIRT6 – ассоциированный с хроматином белок, который стабилизирует геномы и теломеры. Таким образом, SIRT6 предотвращает преждевременное старение клеток. Эндотелиальные клетки экспрессируют SIRT-6, а дефицит эндотелиального SIRT-6 ускоряет репликативное старение [4].

Цель исследования – изучить уровень экспрессии сиртуинов в кардиомиоцитах пациентов с ДКМП *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

От 3 пациентов мужского пола среднего возраста (52,3 \pm 2,6 года) с ДКМП при биопсии сердца получена ткань миокарда для создания культур (диаметр – 0,2 см; 4 фрагмента). Биопсия проводилась в клинике сердечно-сосудистой

хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург). Извлечение образцов ткани осуществляли в стерильных условиях на базе операционного блока. Все пациенты подписали информированное согласие. После получения материала клетки опускали в стерильную емкость, содержащую физиологический раствор. Контролем служила культура нормальных кардиомиоцитов человека (линия GirardiHeart, полученная из коллекции клеточных культур Института цитологии РАН, Санкт-Петербург). Культуральная среда для кардиомиоцитов состояла из 86,5% EMEM, 10% FBS, 1% NEAA, 1,5% NEMES, 1% PES, L-глутамин. Все культуры выращивали на протяжении 3 пассажей («молодые» клеточные культуры) и 10 пассажей («старые» клеточные культуры); 10-й пассаж был выбран в качестве «старых» культур экспериментально, так как при последующих пассажах большая часть клеток культуры вступала в апоптоз. Исследование повторяли 3 раза.

Для иммуноцитохимического исследования культур применяли следующие первичные моноклональные антитела: SIRT1 (1:150, Abcam) и SIRT2 (1:150, Abcam), SIRT3 (1:200, Abcam), SIRT6 (1:100, Abcam). Окрашивание препаратов проводилось по стандартному протоколу. В качестве вторичных антител для проведения иммунофлуоресцентной реакции использовали антитела, конъюгированные с флуорохромом Alexa Fluor 647 (1:1000, Abcam, Великобритания). Срезы инкубировали 30 мин при комнатной температуре в темноте. Ядра клеток докрасивали Hoechst 33258 (Sigma, США). Визуализацию результатов иммунофлуоресцентного окрашивания осуществляли с помощью конфокального микроскопа Zeiss LSM 980.

Экспрессию для маркеров оценивали по площади, равной отношению площади покрытого иммунопозитивными клетками участка к общей площади клеток, расположенных в поле зрения. Площадь экспрессии измеряли в процентном отношении.

Для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом иммунофлуоресцентной лазерной конфокальной сканирующей микроскопии исследовали маркеры SIRT1, -2, -3, -6 в культуре клеток кардиомиоцитов при длительном пассивировании моделирующем старение *in vitro*.

На рис. 1 представлена микрофотографии «молодых» культур клеток кардиомиоцитов, окрашенных с применением антител к SIRT1 в контрольной группе и при ДКМП. На рис. 1а видна красная флуоресценция (высокий уровень экспрессии сиртуина 1), что согласуется с данными морфометрического анализа.

Уровень экспрессии SIRT1 в «молодой» культуре кардиомиоцитов без ССЗ составил 2,79 \pm 0,21%, в процессе старения этот показатель снизился до 1,07 \pm 0,13%. В «молодой» культуре кардиомиоцитов с ДКМП площадь экспрессии SIRT1 составила 0,64 \pm 0,08%, что

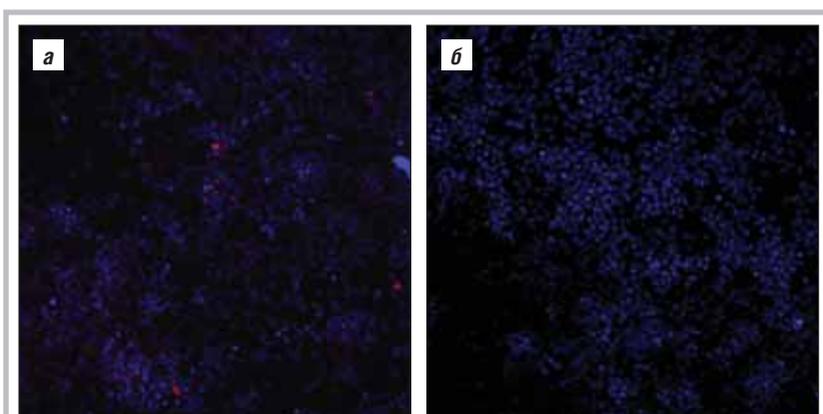


Рис. 1. «Молодые» культуры клеток кардиомиоцитов, окрашенные с применением антител к SIRT1; красная флуоресценция указывает на высокий уровень экспрессии SIRT1: а – контрольная группа; б – группа ДКМП; ядра докрасиваны Hoest 33258; лазерная конфокальная сканирующая микроскопия, $\times 20$

Fig. 1. Young cardiomyocyte cultures stained with anti-SIRT1 antibodies; red fluorescence indicates a high level of SIRT1 expression: а – control group; б – DCM group; the nuclei stained with Hoest 33258; laser confocal scanning microscopy, $\times 20$

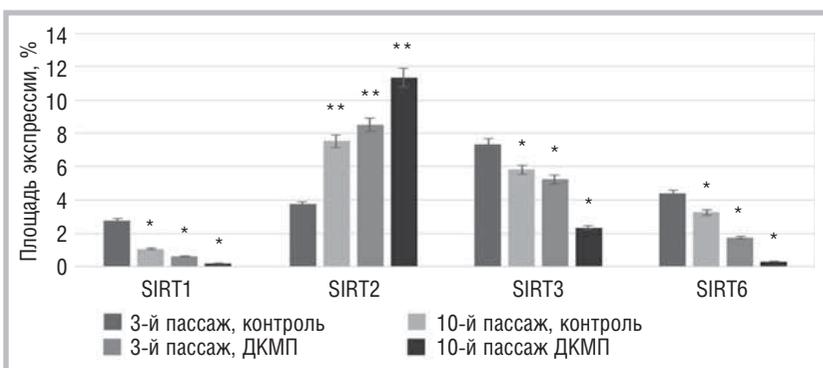


Рис. 2. Уровень экспрессии сиртуинов в культуре кардиомиоцитов на разных пассажах

Примечание. * – $p < 0,05$, достоверные отличия от 3-го пассажа в контрольной группе; ** – $p < 0,01$, достоверные отличия от 3-го пассажа в контрольной группе.

Fig. 2. The expression level of sirtuins in cardiomyocyte cultures at various passages.

Note. * $p < 0,05$, significant differences from Passage 3 in the control group; ** $p < 0,01$, significant differences from Passage 3 in the control group.

в 4,32 раза меньше, чем в контрольной группе. В процессе старения кардиомиоцитов, полученных от пациентов с ДКМП, площадь экспрессии исследуемого маркера уменьшилась до $0,22 \pm 0,07\%$, что в 4,86 раз ниже, чем в контрольной группе на 10-м пассаже (рис. 2).

Уровень экспрессии SIRT2 в «молодой» культуре кардиомиоцитов без ССЗ составил $3,72 \pm 0,24\%$, в процессе старения, этот показатель увеличился до $7,54 \pm 0,67\%$. В «молодой» культуре кардиомиоцитов с ДКМП площадь экспрессии исследуемого маркера повысилась до $8,51 \pm 1,28\%$. В процессе старения кардиомиоцитов, полученных от пациентов с ДКМП, площадь экспрессии исследуемого маркера составила $11,34 \pm 2,12\%$, что в 1,5 раз выше, чем в контрольной группе на 10-м пассаже.

При изучении уровня экспрессии SIRT3 установлено, что в «молодой» культуре кардиомиоцитов без ССЗ площадь экспрессии составила $7,32 \pm 1,35\%$, в процессе старения этот показатель снизился до $5,81 \pm 0,45\%$. В «молодой» культуре кардиомиоцитов с ДКМП площадь экспрессии исследуемого маркера составила $5,22 \pm 0,34\%$, что в 1,4 раза меньше, чем данный показатель в контрольной группе. В процессе старения кардиомиоцитов, полученных от пациентов с ДКМП, площадь экспрессии исследуемого маркера составила $2,37 \pm 0,18\%$.

Уровень экспрессии SIRT6 в «молодой» культуре кардиомиоцитов контрольной группы составил $4,37 \pm 0,37\%$, в процессе старения этот показатель незначительно снизился до $3,25 \pm 0,23\%$. В «молодой» культуре кардиомиоцитов с ДКМП, площадь экспрессии исследуемого маркера составила $1,75 \pm 0,14\%$, в процессе старения кардиомиоцитов, полученных от пациентов с ДКМП, площадь экспрессии исследуемого маркера составила $0,34 \pm 0,04\%$, что в 9,5 раза ниже, чем в контрольной группе на 10-м пассаже.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетические факторы развития ДКМП хорошо изучены. Так, есть список генов-кандидатов этой болезни, мутации в которых особенно характерны для семейных форм заболевания [8]. Частота выявления приобретенной ДКМП увеличивается по мере увеличения возраста пациентов, таким образом, можно проследить связь между развитием болезни и старением организма в целом, поэтому исследование маркеров старения кардиомиоцитов поможет установить новые молекулярные маркеры этой патологии.

Полученные нами данные согласуются с результатами, описанными другими исследователями. Известно, что с возрастом происходит уменьшение уровня экспрессии сиртуинов, что приводит к нарушению работы сердечно-сосудистой системы, а при ДКМП уровни экспрессии сиртуинов изначально ниже (в «молодой» культуре) и приближается по значениям к показателям уровня экспрессии в контрольной группе на 10-м пассаже.

Изменения экспрессии сиртуинов в норме в культуре клеток при старении носит однонаправленный характер, при этом средние значения площади экспрессии молекул в культуре клеток в целом достигают меньших значений при сопоставимых значениях ее приростов при сравнении между оцениваемыми возрастными группами.

Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе ДКМП на молекулярном уровне, позволит не только разработать новые лечебные тактики в биогеронтологии, в частности, в кардиологическом направлении, но и разработать персонифицированные подходы для лечения ДКМП.

На основе изложенного можно сделать следующие выводы:

- уровень экспрессии SIRT1 в культуре кардиомиоцитов без ССЗ снижается с возрастом в 2,6 раза, тогда как в клеточной культуре с ДКМП этот показатель снижается в 4,86 раза;
- при ДКМП установлено достоверное уменьшение площади экспрессии SIRT1 и SIRT3 по сравнению с соответствующей возрастной нормой;
- уровень экспрессии SIRT6 в контрольной группе в процессе старения снижается незначительно. В клеточной культуре с ДКМП при старении происходит резкое снижение экспрессии этого маркера.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/References

1. Anderson R., Lagnado A., Maggiorani D. et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence. *EMBO J.* 2019; 38 (5): e100492. DOI: 10.15252/emj.2018100492
2. Anderson R., Richardson G.D., Passos J.F. Mechanisms driving the ageing heart. *Exp Gerontol.* 2018; 109: 5–15. DOI: 10.1016/j.exger.2017.10.015
3. Bykov A.T., Dyuzhikov A.A., Malyarenko T.N. Current views on age-related and dependent cardiovascular diseases. *Medical Journal.* 2015; 3: 7–12.
4. Cardus A., Uryga A.K., Walters G. et al. SIRT6 protects human endothelial cells from DNA damage, telomere dysfunction, and senescence. *Cardiovasc Res.* 2013; 97: 571–9. DOI: 10.1093/cvr/cvs352
5. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29: 270–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342
6. Frescas D., Valenti L., Accili D. Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenetic genes. *J Biol Chem.* 2005; 280 (21): 20589–95. DOI: 10.1074/jbc.M412357200
7. Gerhart-Hines Z., Rodgers J.T., Bare O. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1alpha. *EMBO J.* 2007; 26 (7): 1913–23. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601633
8. Guzzo-Merello G., Cobo-Marcos M., Gallego-Delgado M. et al. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol.* 2014; 6 (8): 771–81. DOI: 10.4330/wjc.v6.i8.771
9. Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; 13 (4): 225–38. DOI: 10.1038/nrm3293
10. Japp A.G., Gulati A., Cook S.A. et al. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (25): 2996–3010. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.590
11. Kanfi Y., Naiman S., Amir G. et al. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature.* 2012; 483 (7388): 218–21. DOI: 10.1038/nature10815
12. Kitamura Y.I., Kitamura T., Kruse J.P. FoxO1 protects against pancreatic beta cell failure through NeuroD and MafA induction. *Cell Metab.* 2005; 2 (3): 153–63. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.08.004
13. Lagouge M., Armann C., Gerhart-Hines Z. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell.* 2006; 127 (6): 1109–22. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.013
14. Liu J., Wu X., Wang X. et al. Global Gene Expression Profiling Reveals Functional Importance of Sirt2 in Endothelial Cells under Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2013; 14: 5633–49. DOI: 10.3390/ijms14035633
15. Lopez-Otin C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013; 153 (6): 1194–217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039
16. McNally E.M., Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res.* 2017; 121 (7): 731–48. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309396
17. Merlo M., Cannata A., Gobbo M. et al. Evolving concepts in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20 (2): 228–39. DOI: 10.1002/ejhf.1103
18. Michan S., Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J.* 2007; 404 (1): 1–13. DOI: 10.1042/BJ20070140
19. Moynihan K.A., Grimm A.A., Plueger M.M. Increased dosage of mammalian Sirt2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metab.* 2005; 2 (2): 105–17. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.07.001
20. Narayan N., Lee I.H., Borenstein R. et al. The NAD-dependent deacetylase SIRT2 is required for programmed necrosis. *Nature.* 2012; 492: 199–204. DOI: 10.1038/nature11700
21. North B.J., Rosenberg M.A., Jeganathan K.B. et al. SIRT2 induces the checkpoint kinase BubR1 to increase lifespan. *EMBO J.* 2014; 33: 1438–53. DOI: 10.15252/emj.201386907
22. O'Callaghan C., Vassilopoulos A. Sirtuins at the crossroads of stemness, aging, and cancer. *Aging Cell.* 2017; 16 (6): 1208–18. DOI: 10.1111/acel.12685

23. Parodi-Rullán R.M., Chapa-Dubocq X.R., Javadov S. Acetylation of Mitochondrial Proteins in the Heart: The Role of SIRT3. *Front Physiol.* 2018; 9: 1094. DOI: 10.3389/fphys.2018.01094
24. Picard F., Kurtev M., Chung N. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature.* 2004; 429 (6993): 771–6. DOI: 10.1038/nature02583
25. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016; 37: 1850–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727
26. Prozorovski T., Schulze-Topphoff U., Glumm R. Sirt1 contributes critically to the redox-dependent fate of neural progenitors. *Nat Cell Biol.* 2008; 10 (4): 385–94. DOI: 10.1038/ncb1700
27. Rodgers J.T., Lerin C., Haas W. et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature.* 2005; 434 (7029): 113–8. DOI: 10.1038/nature03354
28. Schultheiss H.P., Fairweather D., Caforio A.L.P. et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 9 (5): 32. DOI: 10.1038/s41572-019-0084-1
29. Shimizu I., Minamino T. Cellular senescence in cardiac diseases. *J Cardiol.* 2019; 74 (4): 313–9. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.05.002
30. Sun C., Zhang F., Ge X. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab.* 2007; 6 (4): 307–19. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.08.014
31. Weintraub R.G., Semsarian C., Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 2017; 390 (10092): 400–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31713-5
32. Xu Z., Zhang L., Fei X. et al. The miR-29b-Sirt1 axis regulates self-renewal of mouse embryonic stem cells in response to reactive oxygen species. *Cell Signal.* 2014; 26: 1500–5. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.03.010
33. Zhang, J., He Z., Fedorova J. Alterations in mitochondrial dynamics with age-related Sirtuin1/Sirtuin3 deficiency impair cardiomyocyte contractility. *Aging Cell.* 2021; 20 (7): e13419. DOI: 10.1111/acer.13419
34. Дедов Д.В. Комплексная профилактика возраст-ассоциированных и сердечно-сосудистых заболеваний: применение российского натурального препарата Биодигидрохверцетин торговой марки «Байкальская Легенда». *Врач.* 2022; 33 (6): 64–7 [Dedov D. Comprehensive prevention of age-related and cardiovascular diseases: the use of the Russian natural remedy BioDihydroquercetin of the Baikal Legend trade mark. *Vrach.* 2022; 33 (6): 64–7 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2022-06-11
35. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Желудочковые экстрасистолы как причина кардиомиопатий. *Медицинский альянс.* 2018; 4: 70–5 [Obrezan A., Kulikov N. Ventricular extrasystoles as the cause of cardiomyopathy. *Meditinskii al'yans.* 2018; 4: 70–5 (in Russ.)].

AGE-RELATED ASPECTS OF THE SIRTUIN EXPRESSION LEVEL IN THE CARDIOMYOCYTES OF PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

K. Kravchenko¹; Professor **K. Kozlov**^{1,2}, MD; Professor **V. Polyakova**^{3,4}, Biol.D.; Professor **D. Medvedev**^{1,5}, MD

¹Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

³Saint Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology, Ministry of Health of Russia

⁴Belgorod State National Research University,

⁵Research Institute of Hygiene, Occupational Diseases, and Human Ecology, Federal Biomedical Agency of Russia, Saint Petersburg

Sirtuins are among the signaling molecules that may have important prognostic value in dilated cardiomyopathy (DCM).

Objective. *To study the expression level of sirtuins in the cardiomyocytes of patients with DCM in vitro.*

Subjects and methods. *The study used cardiomyocyte cultures taken during heart biopsy from 3 middle-aged male patients (mean age 52.3±2.6 years) with DCM. A culture of normal human cardiomyocytes served as a control. The investigators applied a primary dissociated cell culturing method and immunofluorescence confocal laser scanning microscopy. To simulate cellular senescence, they employed Passages 3 and 10 cells that corresponded to young and old cultures.*

Results. *At the molecular level, cardiomyocyte aging was accompanied by a decrease in the expression of sirtuins 1, 3, and 6; whereas the expression of sirtuin 2 increased significantly in the old cultures versus the young ones in both the control and DCM groups. The findings suggest may suggest that sirtuins 1, 2, 3, and 6 are involved not only in the pathogenesis of DCM, but also in the mechanisms of aging.*

Key words: *dilated cardiomyopathy, cardiac cell aging, sirtuins, cell culture, confocal microscopy.*

For citation: *Kravchenko K., Kozlov K., Polyakova V. et al. Age-related aspects of the sirtuin expression level in the cardiomyocytes of patients with dilated cardiomyopathy. Vrach. 2022; 33 (10): 70–74. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-10-14>*