

Сиртуїн 1 регулює аутофагію в клітинах кишечника

А. П. Литвиненко, Т. Ю. Вознесенська, Р. І. Янчій

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: alina_lit@biph.kiev.ua

Сиртуїн 1 (SIRT1) – НАД⁺-залежна деацетилаза, яка регулює такі життєвоважливі клітинні механізми: проліферацію та апоптоз, клітинний цикл, енергетичний баланс, мітохондріальну функцію та метаболізм. Крім того, SIRT1 широко експресується у всіх епітеліальних клітинах кишечника і відіграє важливу роль у процесах аутофагії/макроаутофагії. Макроаутофагія підтримує гомеостаз кишечника, а саме забезпечує антимікробний захист, цілісність епітеліального бар'єра та імунну відповідь слизової оболонки. Нині сиртуїнзалежні механізми макроаутофагії клітин кишечника залишаються і надалі не до кінця структурованими та вивченими. Тому актуальними стають дослідження, які спрямовані на встановлення можливих механізмів аутофагії в клітинах кишечника, та вивчення ролі окремих сиртуїнів. Метою нашої роботи став збір, аналіз і узагальнення даних літератури про роль SIRT1 у регуляції аутофагії в клітинах кишечника.

Ключові слова: сиртуїн 1; аутофагія; клітини кишечника.

ВСТУП

У процесах функціонування кишечника нині активно вивчається дія сиртуїнів (sirtuins, SIRTs від англ. silent information regulators), які є ключовими регуляторами метаболізму та окисного стресу. Відомо, що SIRT1 широко експресується в усіх епітеліальних клітинах кишечника, особливо в криптах. Дані низки досліджень свідчать про вирішальне їх значення у регуляції кишкового запалення та тканинного гомеостазу [3]. У дослідженнях на SIRT1-нокаутних мишах показано, що цей ген є важливим регулятором аутофагії [4].

Аутофагія – це вид клітинної загибелі, при якій відбувається деградація органел та цитоплазматичного матеріалу клітини [3]. Помірна аутофагія забезпечує виживання клітин за умов стресових факторів (наприклад ішемії, голодування, окисного стресу), проте надмірна її активація призводить до загибелі клітин [3, 4]. Дисрегуляція аутофагії бере участь у запальних захворюваннях кишечника [4]. SIRT1 задіяний у регулюванні гомеостазу епітелію кишечника через його участь у складних сигнальних шляхах та підвищенні аутофагії [1, 5]. Залишається низка питань

щодо їх участі у механізмах макроаутофагії, вирішення яких дасть змогу краще зрозуміти фізіологічні аспекти та розробити нові стратегії профілактики і лікування запальних захворювань кишечника.

Шляхи аутофагії

Відомо, що аутофагія відіграє важливу роль у підтриманні гомеостазу кишечника, а саме забезпечення антимікробного захисту, цілісності епітеліального бар'єра та імунної відповіді слизової оболонки. Порушення регуляції процесу аутофагії призводить до зміни деяких аспектів кишкового епітелію та імунної системи, що може призвести до неадекватної імунної відповіді і подальшого запалення [3, 4].

Аутофагія включає три основні внутрішньоклітинні шляхи: макро-, мікроаутофагію та опосередковану шапероном аутофагію [6, 7]. За умов макроаутофагії утворюються двомембранні везикули – аутофагосоми, які захоплюють цитоплазматичні компоненти, органели і далі зливаються з лізосомами. Мікроаутофагія навпаки включає пряме поглинання і деградацію макромолекул,

що потрапили в лізосому інвагінацією її мембрани (наприклад, при голодуванні). Шаперонопопередкована аутофагія не потребує формування везикул і серйозної реорганізації лізосомальної мембрани: відбувається спрямований транспорт частково денатурованих білків із цитоплазми в лізосому, де вони денатурують [7, 8]. Відомо, що макроаутофагія (далі – аутофагія) відіграє важливу роль у підтриманні гомеостазу кишечника. Дисрегуляція аутофагії спричинює порушення кишкового епітелію та імунної системи [9].

Особливості аутофагії в клітинах кишечника

Аутофагія в кишечнику відіграє важливу роль для підтримання клітинного гомеостазу, забезпечуючи фізіологічний стан оновлення клітин.

Епітеліальні клітини кишечника – перша лінія захисту від різноманітних інвазій кишкової мікробіоти та патогенів [10, 11]. Є дані про те, що аутофагія в епітеліальних клітинах активується як відповідь на інвазивні бактерії: *Salmonella enterica*, *Enterococcus faecalis* і *Shigella* для пригнічення їх реплікації, поширення та інвазії. У досліджах *in vitro* при активації Toll-подібних рецепторів-2 або 4, або 5 виявлено високий рівень аутофагії в цих клітинах [10].

Бокалоподібні клітини – спеціалізовані клітини, які синтезують високомолекулярні глікопротеїни – муцини, що є важливим компонентом кишкової антимікробної системи. Відомо, що у мишей з порушенням аутофагії спостерігається їх гіперплазія, дефекти шару слизу [12]. Регуляція синтезу муцинів відбувається через індукцію аутофагії [13]. Завдяки синтезу активних форм кисню (АФК), білок аутофагії LC3 регулює накопичення і секрецію гранул муцину у бокалоподібних клітинах кишечника. АФК продукуються за участю LC3 і асоційовані з НАДФН-оксидазою. Аутофагія і активність НАДФН-оксидази регулюють вироблення АФК, що має вирішальне значення при секреції муцинів [14].

Клітини Панета розташовані в криптах тонкого кишечника, зберігають і секретують антимікробні пептиди лізоцим, α -дефенсин і фосфоліпазу А2, які підтримують здорову мікробіоту кишечника [15]. Ентеральне голодування викликає аутофагію в цих клітинах, зменшує продукцію ними антимікробних пептидів і збільшує транслокацію бактерій у лімфатичні вузли брижі у мишей [16]. Встановлено, що секреція лізоциму в клітинах Панета під час бактеріальної інфекції запускається через макроаутофагію [17]. Отже, аутофагія є важливим регулятором функцій клітин Панета.

Ентероендокринні клітини продукують понад 30 різноманітних гормонів (серотонін, холецистокінін, секретин, глюкагоноподібні пептиди тощо), що робить кишечник найбільшим ендокринним органом [18]. Є дані про те, що аутофагія регулює кількість ентероендокринних клітин при його запальних захворюваннях. Показано, що глюкагоноподібний пептид-2 активує аутофагію в цих клітинах тонкого кишечника у мишей [4].

Імунні клітини – ключові регулятори вродженого та адаптивного імунітету кишечника [19], який являє собою найбільший резервуар імунних клітин: макрофаги, дендритні клітини, Т-клітини, В-клітини і природні клітини-кілери [20]. Є дані про те, що аутофагія регулює активацію Т-клітин та їх взаємодію із дендритними клітинами [21]. У мишей Т-клітинна специфічна делеція генів аутофагії *Atg3*, *Atg5*, *Atg7*, *Atg16L1* (від англ. *AuTophagy-related genes*) або *беклін-1* призводить до зменшення кількості клітин $CD4^+$, $CD8^+$ і Treg, розвитку дефектних ефektorів і Т-клітин пам'яті і збільшення Th2-клітин у кишечнику [22]. Вважають, що вторинна антигенна відповідь і виживання В-клітин пам'яті теж регулюються аутофагією [23].

Таким чином, аутофагія відіграє важливу регуляторну роль у всіх клітинах кишечника. Також слід окремо відмітити, що з часу

відкриття альтернативних її шляхів, зокрема незалежного Atg5/Atg7 [5, 24] є підстави для твердження, що в різних типах клітин аутофагія відбувається неоднаково, що може бути пов'язано із відмінними стресовими факторами та функціями конкретних типів клітин. Так, у спеціалізованих секреторних епітеліальних клітинах кишечника (клітини Панета, бокалоподібні клітини, ентероцити) і в абсорбуючих епітеліальних клітинах – механізми і молекули аутофагії, можуть відрізнятися, що потребує подальшого дослідження.

Сиртуїни. Класифікація

Білки SIRT – III клас гістонових деацетилаз, які каталізують деацетилювання та рибозилування залишків гістонів та інших структурних білків. Сиртуїни є унікальними, оскільки їх активність залежить від вмісту НАД⁺, що свідчить про участь в енергетичному обміні [25 – 27]. У ссавців виділяють сім типів цих білків (SIRT1–7). SIRT1, SIRT6 і SIRT7 в основному розташовані в ядрі і беруть участь у репарації ДНК та регуляції транскрипції генів.

SIRT2 здебільшого знаходять в цитозолі, основним його субстратом є α -тубулін, який регулює клітинний цикл [25]. Нещодавні дослідження показали, що його дефіцит зменшує диференціацію кишкових ентероцитів та бокалоподібних клітин. Крім того, SIRT2 інгібує Wnt/ β -катенін – сигнальний шлях, що регулює проліферацію та диференціювання стовбурових епітеліальних клітин. Отже, SIRT2 підтримує гомеостаз клітин кишечника [28]. SIRT3, SIRT4 і SIRT5 називають мітохондріальними сиртуїнами [25]. Саме SIRT3 відіграє важливу роль у метаболізмі глікозидів, ліпідів та амінокислот, забезпечує нормалізацію β -окиснення жирних кислот, формування кетонів тіл, сприяє нормальному проходженню циклу Кребса [29]. Деацетилювання за його допомогою численних складних I-V-субодиниць в окиснювальному дихальному

ланцюзі свідчить про важливість цього ферменту у запобіганні пошкоджень, спричинених окисним стресом [29, 30]. За умов геморагічного шоку та окисного стресу експресія і активність SIRT1 та SIRT3 зменшується у тонкому кишечнику, що супроводжується зростанням рівня ацетилювання супероксиддисмутази 2 і ушкодженням мітохондрій [31]. SIRT4 інгібує активність глутаматдегідрогенази через рибозилування АДФ, таким чином зменшуючи окиснення жирних кислот [32]. SIRT5 впливає на цикл сечовини деацетилюванням для активації карбамілфосфатсинтази 1 [30].

Кишковий епітеліальний SIRT1

SIRT1-НАД⁺-залежна деацетилаза регулює такі життєво важливі клітинні механізми, як: проліферацію та апоптоз, клітинний цикл, енергетичний баланс, мітохондріальну функцію, метаболізм глюкози та ліпідів, стресові реакції, секрецію інсуліну, диференціацію адипоцитів та метаболізм [25]. Епітеліальний SIRT1 має вирішальне значення при запаленні, модулює гомеостаз кишкових епітеліальних клітин та мікробіоту [1]. За умов запалення тонкого кишечника спостерігається його дефіцит у клітинах Панета та бокалоподібних клітинах, збільшення активності NF- κ B та підвищення вмісту прозапальних генів та антимікробних білків [1, 33]. SIRT1 задіяний у регулюванні гомеостазу епітелію кишечника через його участь у складних сигнальних шляхах. Так, показано позитивний регенеруючий ефект ресвератролу (активатора SIRT1) у дозі 50 мкмоль/л на стан кишкових крипт, проте надмірна активація уповільнює швидкість регенерації кишкових органотидів, що призводить до зміни крипт кишечника: вони стають коротшими та вужчими порівняно з контролем [33]. У мишей з кишковою делецією SIRT1 зменшується довжина кишечника, пошкоджується кишковий бар'єр, зростає інфільтрації лейкоцитів. Відповідно, у SIRT1-нокаутних мишей посилюється

експресія прозапальних цитокінів, ангіогенінів, а також істотно підвищується вміст генів імуноглобуліну, що свідчить про інфільтрацію В-лімфоцитів або посилену активацію резидентних В-лімфоцитів [1, 34].

Участь SIRT1 у регуляції аутофагії у клітинах кишечника

SIRT1 широко експресується у всіх епітеліальних клітинах кишечника [1]. Він деацетилює як гістонові білки (H1, H3, H4), так і негістонові, серед яких основними мішенями є p53, NF- κ B, фактори транскрипції FOXO (від англ. forkhead box O), p300 тощо [27]. Це дає змогу підтримувати тканинний гомеостаз, впливати на процеси запалення та макроаутофагії в клітинах кишечника.

АМПК /SIRT1 – шлях аутофагії. Одним із найважливіших шляхів аутофагії є АМПК (АМР-кіназа) /SIRT1 – шлях [32]. Встановлено, що знижена експресія основних регуляторів аутофагії (беклін-1 та LC3) у печінці щурів за умов експериментальної моделі ішемії/реперфузії кишечника проявляється у збільшенні аутофагії печінки щурів. Фосфорилування АМПК регулює діяльність SIRT1, підсилюючи дію одного. Вміст АМПК зменшується за умов ішемії/реперфузії кишечника, що може бути наслідком дефіциту енергії в ішемічних умовах [7, 35]. Центральне місце належить АМПК/SIRT1-шляху у стовбурових епітеліальних клітинах кишечника за умов зменшення кількості калорій [36].

SIRT1/PGC-1 α – шлях. В епітеліальних клітинах кишечника відбувається запуск аутофагії за умов окисного стресу. Активатор транскрипції PGC-1 α модулює експресію мітохондріальних білків та регулює мітохондріальний синтез SIRT1 або SIRT2/5 [37]. Показано, що мобілізація шляху SIRT1/PGC-1 α за допомогою специфічного активатора SIRT1720 призводить до підвищення вмісту маркерів, пов'язаних з аутофагією, а інгібітор SIRT1 EX527 змінює ці ефекти. Активація SIRT1 значно пригнічує накопичення АФК,

що призводить до збільшення мембранного потенціалу мітохондрій, експресії цитохром С-оксидази 4 [38]. Загалом зростання рівня аутофагії, спричинене активацією SIRT1/PGC-1 α -шляху, може бути захисним механізмом підвищення цілісності молекул щільного з'єднання за умов окисного стресу, що опосередковується продукцією АФК в епітеліальних клітинах кишечника.

За умов голодування. Недостатність калорій впливає на клітинний рівень крипт тонкого кишечника. Є докази того, що mTORC1 (від англ. mammalian target of rapamycin complex1) знижується в клітинах Панета за умов голодування. Це призводить до секреції цАДФ-рибози клітинами Панета та до збільшення кількості проліферуючих стовбурових клітин, розташованих неподалік у кишкових криптах. Активність mTORC1 посилюється в пулі стовбурових клітин крипт. mTORC1 взаємодіє з НАД-залежною деацетилазою SIRT1, що сприяє проліферації стовбурових клітин кишечника у дорослої людини при голодуванні [36, 39]. SIRT1 і mTORC1 активуються різними умовами: mTORC1 – при надлишку їжі, а SIRT1 – через її дефіцит. Проте одночасна активність mTORC1/S6K1 та SIRT1 може сприяти самооновленню та збільшенню пулу стовбурових епітеліальних клітин за умов зменшення калорій. mTORC1 задіяний у поділі клітин, тоді як SIRT1 сприяє самостійному їх відновленню [39]. Голодування індукує збільшення вмісту SIRT1 та захищає від апоптозу. За таких умов залучається транскрипційний фактор FOXO3, який викликає деацетилювання p53, що призводить до пригнічення активності останнього та індукції аутофагії [40].

Деацетилювання аутофагічних білків. За умов різних клітинних стресів активність SIRT1 збільшується, аутофагічні білки деацетилюються Atg7 та Atg8, а також запускається аутофагія [41, 42]. Багато аргументів свідчать про те, що підвищена експресія SIRT1 сприяє перетворенню LC3-I

в LC3-II за допомогою протеолітичного розщеплення, що теж є достатнім для індукції аутофагії [43]. SIRT1 через деацетиляцію Atg5, Atg7, Atg8 та інших медіаторів може регулювати аутофагію [34]. Крім того, модифікації беклін-1 імовірно призведуть до інгібування або індукції аутофагічної відповіді в різних клітинних умовах. Наприклад, ацетильований р300 беклін-1 та деацетильований SIRT1 при залишках лізину 430 та 437 впливає на дозрівання аутофагосоми [43]. Отже, SIRT1 регулює аутофагію за рахунок утворення молекулярних комплексів з основними компонентами аутофагічного процесу, включаючи Atg5, Atg7 та LC3 [43].

Таким чином, SIRT1 через участь у підтриманні мікробіоти, епітеліального бар'єра та запальних процесів, є важливим регулятором підтримання гомеостазу кишечника. А сполуки, що активують SIRT1, можуть бути застосовані для лікування і запальних захворювань кишечника у людини.

Отже, нині активно вивчається процеси клітинної загибелі, а саме аутофагії, яка відіграє важливу роль у функціонуванні кишечника. Доведено, що вона регулює секрецію аденозинмонофосфату у клітинах Панета, секрецію муцинів у бокалоподібних клітинах, диференціацію ентероендокринних клітин, що підкреслює важливе значення аутофагії в епітелії кишечника і свідчить про її певні особливості в окремих клітинах. Зміни регуляції аутофагії призводять до порушення деяких аспектів кишкового епітелію та імунної системи, що може призвести до неадекватної імунної відповіді і подальшого запалення. Тому продовження вивчення процесів аутофагії дасть змогу краще зрозуміти фізіологічні аспекти та розробити нові стратегії профілактики і лікування запальних процесів.

Сиртуїни є ключовими регуляторами метаболізму та окисного стресу. SIRT1 широко експресується у всіх епітеліальних клітинах кишечника, особливо в криптах.

Дані низки нещодавніх досліджень підкреслюють вирішальну роль SIRT1 у регуляції кишкового запалення та тканинного гомеостазу. Дослідження нокаутних мишей по SIRT1 показало, що даний ген є важливим регулятором аутофагії, який взаємодіє з основними компонентами аутофагічного апарату і підвищує її.

Проведений нами аналіз літератури, свідчить про те, що SIRT1 може взаємодіяти з різними внутрішньоклітинними білками та модулювати їх функцію за допомогою деацетилювання, і тим самим далі запускати аутофагію. Нині сиртуїнзалежні механізми аутофагії різних типів клітин кишечника залишаються і надалі не до кінця структурованими та вивченими. Тому актуальним стають дослідження, направлені на встановлення можливих механізмів аутофагії в різних клітинах кишечника та вивчення ролі окремих сиртуїнів (зокрема, SIRT1).

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**А.П. Литвиненко, Т.Ю. Вознесенская,
Р.И. Янчий**

СИРТУИН 1 РЕГУЛИРУЕТ АУТОФАГИЮ В КЛЕТКАХ КИШЕЧНИКА

SIRT1 – НАДФ⁺-зависимая деацетилаза регулирует такие важные клеточные механизмы: пролиферацию и апоптоз, клеточный цикл, энергетический баланс, митохондриальную функцию и др. SIRT1 широко экспрессируется во всех эпителиальных клетках кишечника и является важным регулятором аутофагии/макроаутофагии. Макроаутофагия поддерживает гомеостаз кишечника, а именно обеспечение антимикробной защиты, целостности эпителиального барьера и иммунного ответа слизистой оболочки. На сегодня сиртуинзависимые механизмы макроаутофагии клеток кишечника остаются не до конца структурированными и изученными. Поэтому актуальными становятся исследования, направленные на

установление возможных механизмов аутофагии в клетках кишечника и изучение роли отдельных сиртуинов. Целью работы стал сбор, анализ и обобщение данных литературы о роли SIRT1 в регуляции аутофагии в клетках кишечника.

Ключевые слова: сиртуин 1; аутофагия; клетки кишечника.

**A.P. Lytvynenko, T.Yu. Voznesenskaya,
R.I. Janchij**

SIRT1 IS A REGULATOR OF AUTOPHAGY IN INTESTINAL CELLS

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alina_lit@biph.kiev.ua

Sirtuin1 (SIRT1) – is NAD⁽⁺⁾-dependent deacetylase, which possess significant roles in apoptosis, cell cycle, cell senescence, mitochondrial function, and metabolism. SIRT1 is widely expressed in all intestinal epithelial cells and is an important regulator of autophagy. Macroautophagy plays a key role in maintaining intestinal homeostasis, in regulating the interaction between gut microbiota and innate and adaptive immunity, the integrity of the epithelial barrier and the immune response of the mucous membrane. Nowadays SIRT-dependent mechanisms of autophagy of intestinal cells remain not fully structured and studied. Therefore, the aim of the current review is collection, analysis and synthesis of literature data of the role of SIRT1 in the regulation of autophagy in intestinal cells. Key words: sirtuin1; autophagy; intestinal cells.

REFERENCES

- Wellman AS, Metukuri MR, Kazgan N, Xu X, Xu Q et al. Intestinal epithelial Sirtuin 1 regulates intestinal inflammation during aging in mice by altering the intestinal microbiota. *Gastroenterology*. 2017 Sept; 153(3):772-86.
- Lee J, Koehler J, Yusta B, Bahrami J, Matthews D, Rafii M, et al. Enteroendocrine-derived glucagon-like peptide-2 controls intestinal amino acid transport. *Mol Metab*. 2017;6(3):245-55.
- Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*. 2004;6(4):463-77.
- Xie W, Zhou J. Aberrant regulation of autophagy in mammalian diseases. *Biol Lett*. 2018 Jan;14(1):20170540.
- Ziman B, Karabinis P, Barghouth P, Oviedo NJ. Sirtuin-1 regulates organismal growth by altering feeding behavior and intestinal morphology in planarians. *J Cell Sci*. 2020.133(10):jcs239467.
- Lee J, Koehler J, Yusta B, Bahrami J, Matthews D, Rafii M, et al. Enteroendocrine-derived glucagon-like peptide-2 controls intestinal amino acid transport. *Mol Metab*. 2017;6(3):245-55.
- Jing HR, Luo FW, Liu XM, Tian XF, Zhou Y. Fish oil alleviates liver injury induced by intestinal ischemia/reperfusion *via* AMPK/SIRT-1/autophagy pathway. *World J Gastroenterol*. 2018 Feb 21;24(7):833-43.
- Kaur J, Debnath J. Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16(8):461-72.
- Kovaleva OV, Shitova MS, Zborovskaya IB. Autophagy: cell death or survival strategy? *ONCO*. 2014;7(2):103-13.
- Li WW, Li J, Bao JK. Microautophagy: lesser-known self-eating. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(7):1125-36.
- Haq S, Grondin J, Banskota S, Khan WI. Autophagy: roles in intestinal mucosal homeostasis and inflammation. *J Biomed Sci*. 2019 Feb 14;26 (1):19.
- Lassen KG, Xavier RJ. Mechanisms and function of autophagy in intestinal disease. *Autophagy*. 2018; 14(2):216-20.
- Benjamin JL, Sumpter R Jr, Levine B, Hooper LV. Intestinal epithelial autophagy is essential for host defense against invasive bacteria. *Cell Host Microbe*. 2013;13(6):723-34.
- Lassen KG, Kuballa P, Conway KL, Patel KK, Becker CE, Peloquin JM, et al. Atg16L1 T300A variant decreases selective autophagy resulting in altered cytokine signaling and decreased antibacterial defense. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(21):7741-6.
- Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang JP, Brown EM, et al. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell*. 2014;156(5):1045-59.
- Patel KK, Miyoshi H, Beatty WL, Head RD, Malvin NP, Cadwell K, et al. Autophagy proteins control goblet cell function by potentiating reactive oxygen species production. *EMBO J*. 2013;32(24):3130-44.
- Cullen TW, Schofield WB, Barry NA, Putnam EE, Rundell EA, Trent MS, et al. Gut microbiota. Antimicrobial peptide resistance mediates resilience of prominent gut commensals during inflammation. *Science*. 2015; 347(6218):170-5.
- Hodin CM, Lenaerts K, Grootjans J, de Haan JJ, Hadfoune M, Verheyen FK, et al. Starvation compromises Paneth cells. *Am J Pathol*. 2011;179(6):2885-93.
- Bel S, Pendse M, Wang Y, Li Y, Ruhn KA, Hassell B, et al. Paneth cells secrete lysozyme via secretory autophagy during bacterial infection of the intestine. *Science*. 2017; 357(6355):1047-52.
- Gunawardene AR, Corfe BM, Staton CA. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. *Int J Exp Pathol*. 2011; 92(4):219-31.
- Kabat AM, Pott J, Maloy KJ. The mucosal immune system and its regulation by autophagy. *Front Immunol*. 2016;7:240.
- Baxt LA, Xavier RJ. Role of autophagy in the maintenance of intestinal homeostasis. *Gastroenterology*. 2015;149(3):553-62.
- Strisciuglio C, Duijvestein M, Verhaar AP, Vos AC, van den Brink GR, Hommes DW, et al. Impaired autophagy leads

- to abnormal dendritic cell-epithelial cell interactions. *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):534-41.
24. Kovacs JR, Li C, Yang Q, Li G, Garcia IG, Ju S, et al. Autophagy promotes T-cell survival through degradation of proteins of the cell death machinery. *Cell Death Differ*. 2012;19(1):144-52.
25. Winnik S, Auwerx J, Sinclair DA, Matter CM, et al., Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2015 Jun;1-13.
26. Voznesenskaya TY, Stupchuk MS, Kaleinikova ON, Blashkiv TV. SIRT1 as a key cell regulator of metabolism and oxidative stress. *Bull Probl Biol Med*. 2018;1(142): 20-5. [Ukrainian].
27. Powell AC, Bowman J, Bowman JD, Choudhury M. Resveratrol: An epigenetic regulator of SIRT1 – is it a magic tool to prevent cardiovascular disease? *Emerging Applications, Perspectives, and Discoveries in Cardiovascular Research*. 2017;16:288-308.
28. Li C, Zhou Y, Rychahou P, Weiss HL, Lee EY, Perry CL, et al. SIRT2 contributes to the regulation of intestinal cell proliferation and differentiation. *cel and mol gastroenter and hepatol*. 2020;10(1):43-57.
29. Wang T, Cao Y, Zheng Q, Chin YE, Chen G, Cheng J. SENP1-Sirt3 signaling controls mitochondrial protein acetylation and metabolism. *Mol Cell*. 2019 Aug;75(4):823-34.
30. Meng H, Yan W-Y, Lei Y-H, Wan Z, Hou Y-Y, Sun L-K and Zhou J-P. SIRT3 regulation of mitochondrial quality control in neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:313.
31. Zeng Z, Yang Y, Dai X, Xu S, Li T, Zhang Q, Zhao KS, Chen Z. Polydatin ameliorates injury to the small intestine induced by hemorrhagic shock via SIRT3 activation-mediated mitochondrial protection. *Expert Opin Ther Targets*. 2016 Jun;20(6):645-52.
32. Wang YQ, Wang HL, Xu J, Tan J, Fu LN, Wang JL, et al. Sirtuin5 contributes to colorectal carcinogenesis by enhancing glutaminolysis in a deglutarylation-dependent manner. *Nat Commun*. 2018;9:545.
33. Wang C, Yang W, Dong F, Guo Y, Tan J, Ruan S, et al. The prognostic role of Sirt1 expression in solid malignancies: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017(8):66343-51.
34. Cansu ES. Studying the role of Sirtuin-1 gene in the maintenance of mouse intestinal epithelium. *Helsingfors universitet*. 2015:95.
35. Wu Y, Li X, Zhu JX, Xie W, Le W, Fan Z, Jankovic J, Pan T. Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease. *Neurosignals*. 2011;19:163-74.
36. Igarashi M, Guarente L. mTORC1 and SIRT1 cooperate to foster expansion of gut adult stem cells during calorie restriction. *Cell*. 2016;166:436-50.
37. Ke R, Xu Q, Li C, Luo L, Huang D. Mechanisms of AMPK in the maintenance of ATP balance during energy metabolism. *Cell Biol Int*. 2018; 42:384-92.
38. Liang D, Zhuo Y, Guo Z, He L, Wang X, He Y, Li L, Dai H. SIRT1/PGC-1 pathway activation triggers autophagy/mitophagy and attenuates oxidative damage in intestinal epithelial cells. *Biochimie*. 2020 Mar;170:10-20.
39. Peña-Villalobos I, Casanova-Maldonado I, Lois P, Sabat P, Palma V. Adaptive physiological and morphological adjustments mediated by intestinal stem cells in response to food availability in mice. *Front Physiol*. 2019; 9:1821.
40. Liu T, Ma X, Quyang T. SIRT1 reverses senescence via enhancing autophagy and attenuates oxidative stress-induced apoptosis through promoting p53 degradation. *Int J Biol Macromol*. 2018; 117:225-34.
41. Bonkowski MS, Sinclair DA. Slowing ageing by design: the rise of NAD⁺ and sirtuin-activating compounds. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17:679-90.
42. Stupchuk MS, Yanchiy RI, Voznesenska TY. Role of sirtuins in change on the functional status of oocytes and cumulus cells of female mice under conditions of the systemic immune injury. *Fiziol Zh*. 2019;65(1):34-40. [Ukrainian].
43. Lee IH. Mechanisms and disease implications of sirtuin-mediated autophagic regulation. *Exp Mol Med*. 2019; 51 (102):1-11.

Матеріал надійшов до редакції 27.05.2020