

что особенно важно при выборе рациональных методов для коррекции патологий матки и влагалища у девочек, объема и возраста проведения операционного вмешательства.

Ключевые слова: аномалии развития, женские половые органы, эмбриогенез, методы коррекции, аплазия, агенезия, кольпопоз.

GENITAL MALFORMATIONS IN GIRLS AND THEIR MANAGEMENT

Avramenko N. V., Barkovskiy D. E.

Abstract. In the general female population, genital malformations are reported to occur with an incidence of 1%-5%, in groups of patients with fertility up to 6.5%. The most frequent and studied malformations due to an aberrant developmental inhibition of the Mullerian ducts during embryogenesis. However, mesonephric anomalies, certain obstructive Mullerian malformations and other malformative combinations are particularly important because they cause several clinical symptoms and impact the patient's quality of life, in addition to creating fertility problems.

The aim of the presented study is to analyse the current data of scientific literature on the features of developmental female genital malformations, their classification and to clarify the peculiarities of their treatment in girls.

The complex topic of female genital tract malformations should include malformations that affect the development and morphology of the Fallopian tubes, uterus, vagina and vulva, with or without associated ovarian, urinary, skeletal or other organ malformations. Therefore, diagnostic and therapeutic approaches vary due to the diversity of the anomalies, their combinations and clinical manifestations. Among the reviewed classifications of female genital abnormalities, the ESHRE / ESGE system seems to be simple, user-friendly and adequately clear, do not explain or suggest the actual origin of female genitourinary tract malformations nor their appropriate therapeutic correction. Nowadays, the selection of techniques in the management of uterus and vagina malformations in girls, as well as the relevance and timeliness of their application are the main challenges.

Conclusions. Female genital malformations occur mostly during embryogenesis. Anatomical-embryological classifications of female genital tract malformations (and particularly of uterine malformations) due to development anomalies of the Mullerian ducts are the most common, but they do not encompass their aetiology. But its consideration is highly important for the selection of appropriate therapeutic correction.

Key words: developmental anomalies, female genital tract, embryogenesis, correction techniques, aplasia, agenesis, vaginal reconstruction.

*Рецензент – проф. Проніна О. М.
Стаття надійшла 24.01.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-20-25

УДК 616.092.4

Вознесенська Т. Ю., Ступчук М. С., Калейнікова О. М., Блашків Т. В.

СИРТУЇН 1 – КЛЮЧОВИЙ КЛІТИННИЙ РЕГУЛЯТОР МЕТАБОЛІЗМУ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України (м. Київ)

tblashkiv@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Роботу виконано у 2017 році в рамках наукової програми відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України: «Дослідження клітинно-молекулярних механізмів імуноіндукованих розладів жіночої репродуктивної системи та корегуючого впливу наночастинок металів». Державний реєстраційний номер теми 0112U008233.

Вступ. Протягом останніх 15 років, дію сиртуїнів (Sirtuins, SIRTs – silent information regulators – безшумні регулятори інформації) пов'язують з процесом старіння клітини [23,45]. Так, фібробласти людини, оброблені сублетальними концентраціями перекису водню показують зупинку клітинного

циклу, NAD⁺ виснаження, зниження активності SIRTs і прискорення клітинного старіння [15].

Дослідження сиртуїнів ссавців зосереджені в основному на SIRT1, що є, мабуть, гомологом до SIRT2 дріжджів у ссавців.

Мета роботи – збір, аналіз і узагальнення даних літератури про SIRT1 – ключовий клітинний регулятор метаболізму та оксидативного стресу.

Сиртуїни. Сиртуїнами (Sirtuins, SIRTs – безшумні регулятори інформації) раніше називали III клас нікотинаміда-аденіна-дінуклеотид (НАД⁺) залежних гістонових деацетилаз (class III nicotinamide adenine dinu-cleotide (NAD⁺) dependent histone deacetylases, HDACs), хоча вони можуть використовувати різні субстрати, що включають структурні білки, ферменти і гістони [6].

Сиртуїни видаляють ацетильні групи з клітинних білків при цьому ацетильна група з ацетильованого субстрату переноситься на АДФ-рибозну ділянку NAD, вивільняючи 2-О-ацетил-АДФ-рибозу, нікотинамід, і деацетильований субстрат в якості продуктів. Така посттрансляційна модифікація істотно впливає на локалізацію і функції білків [48].

Після відкриття SIRT2 у дріжджів (1984) [44], сиртуїни ідентифікували у прокаріотів і багатоклітинних [27]. На сьогодні ідентифіковано сім членів сім'ї Sirtuin у ссавців (SIRT1-7), і кожен має специфічну внутрішньоклітинну локалізацію, функції і субстратну специфічність [33,41,49].

Серед SIRT1-7, всі, крім SIRT4 проявляють деацетилазну активність, тоді як для SIRT4 встановлено тільки АДФ-рибозилтрансферезну активність (ADP-ribosyltransferase catalytic activity) [24]. Так як активність сиртуїнів визначає зміна у співвідношенні NAD⁺/НАДН, всі члени цього сімейства можуть мати вагомую роль в енергетичному статусі клітини [7].

Встановлено присутність SIRT1 і SIRT2 в ядрі і у цитоплазмі; SIRT3, SIRT4 і SIRT5 – виключно в мітохондріях, SIRT6 і SIRT7 – тільки в ядрі [14].

Сиртуїн 1. Є дані про те, що SIRT1 відіграє вирішальну роль в модуляції редокс стану клітини, забезпечуючи захисні ефекти в клітинах і тканинах, які піддаються оксидативному стресу в умовах *in vitro* і *in vivo* [13,18].

Показано, що SIRT1 запобігає старінню в клітинах ссавців [52,56,60]. Виявлено, що селективний нокадаун по SIRT1 значно прискорюючи старіння клітин [8,56].

Описано вікову залежність зниження активності SIRT1 в печінці щура, серця, нирок, легенів, м'язів і мозочка [4]. Виявлено, що експресія SIRT1 зменшується в залежності від віку в гіпокампульній формації CD-1 мишей [12].

Відомо, що рівень SIRT1 знижений у випадку певних хвороб або у моделях прискорення старіння [23,36].

Таким чином, на сьогодні SIRT1, ключовий регулятор метаболізму та оксидативного стресу.

SIRT1 деацетилює транскрипційні фактори (NF- κ B і FOXO). Ядерний фактор B (NF- κ B), який є основним індуктором запальних реакцій, перший еукаріотичний фактор транскрипції, описаний як такий, що безпосередньо регулює H₂O₂-індукований оксидативний стрес [43]. SIRT1 деацетилює NF- κ B і знижує клітинний вміст АФК [25,55].

SIRT1 безпосередньо деацетилює ключові білки, що беруть участь в клітинній відповіді на оксидативний стрес, таких транскрипційних факторів як FOXO (forkhead box O). Докази взаємодії між SIRT1 і FOXO вперше надано Brunet et al. (2004) [5].

Показано, що SIRT1 ссавців зв'язує FOXO4, каталізує його деацетилювання NAD-залежним чином [46]. В той час як за даними Kobayashi та ін. [27] активність FOXO4 пригнічувалася або посилювалася за допомогою інгібітору SIRT1 та його активатора, відповідно.

SIRT1 активує рецептор коактиватора PGC-1. *In vitro*, встановили, що SIRT1 активує рецептор коактиватора PGC-1 (proliferator-activated receptor

coactivator-1), підтримуючи його деацетильовану активну форму в ядрі, де він активує гени, що беруть участь в таких біологічних процесах і відповідях, як антиоксидантному захисті, мітохондріальному біогенезі, окислювальному фосфорилуванні (OXPHOS) [29,34].

Підвищення рівня NAD⁺ через екологічні або ендогенні фактори може бути виміряне за допомогою SIRT1, тим що, деацетилювання транскрипційного коактиватора PGC-1 в області промотора, індукує експресію специфічних генів, білкові продукти яких можуть підтримувати біоенергетичний стан клітини [17,40].

SIRT1 підвищує активність ключових антиоксидантних ферментів, регулює експресію генів оксидативного стресу. Встановлено, що SIRT1 залежний захист від оксидативного стресу може бути досягнуто шляхом підвищує регуляції ключових антиоксидантних ферментів, таких як каталаза (CAT), мітохондріальна СОД (MnSOD) і пероксиредоксина, через FOXO-залежний механізм [10,17,20,37,57].

Є дані про те, що SIRT1-опосередкований контроль PGC-1 активності практично здатний регулювати експресію генів окисного стресу, в тому числі глутатіонпероксидази (GPx1), CAT та MnSOD [38,59]. **мікроРНК модулюють експресію SIRT1.** Відомо, що більше 16 мікроРНК модулюють експресію SIRT1, включаючи miR-34a. MiR-34a індукує апоптоз раку ободової кишки через SIRT1, а miR-34a також сприяє старінню в ендотеліальних клітинах через SIRT1 [9,42,51,53].

Xu et al. (2011) [50] представили доказ того, що старіння-запускаючі ефекти, що викликаються через miR-22 в ракових клітинах частково опосередковані SIRT1.

Сиртуїни в регуляції фертильності. Участь SIRTs в регуляції фертильності стає значимою з появою мишей, що несуть нульовий аллель по SIRTs (2003) [32]. Так, SIRT1-дефіцитні миші безплідні, хоча дані про вплив дефіциту SIRT1 на репродуктивний фенотип все ще викликають суперечки [3,11,28]. SIRT3 інтерференція негативно позначається на активності мітохондрій і базальному синтезі АТФ [1]. SIRT3-/- або SIRT3 siRNA-/-індуковані нокадаунні ембріони мають дефекти розвитку [26]. У порівнянні диким типом SIRT6-дефіцитні миші мають знижену масу тіла, збільшене використання глюкози і виявляють прогресуюче ураження сітківки; до 200 днів доживало більш ніж 80% самок нокаутних мишей, тоді як лише 10% самців-нокаутів [39].

Нещодавно встановлено, що для SirT7-/- мишей характерна підвищена ембріональна смертність. На рівні клітин, виснаження SIRT7 призводить до порушення функції ДНК із зростанням подвійних розривів, одним з найбільш небезпечних ушкоджень ДНК, що призводить до нестабільності геному [47].

Сполуки, що активують SIRT1. Відомо, що кілька класів метаболітів рослинного походження, такі як флавонони, стилбени, халкони і антоціанідини (flavones, stilbenes, chalcones, and anthocyanidins), безпосередньо активують SIRT1 *in vitro* [21,22]. Більшість ідентифікованих активаторів є полі-фенольними з активним структурним зв'язком, що характе-

ризується плоскими мультифенольними кільцями гідроксильних груп [22].

Ресвератрол (3,5,4 -trihydroxystilbene) – найпотужніший природний активатор SIRT1. Ідентифікований в 1940 як фенольна речовина в білій чемериці, *Veratrum grandiflorum*, квітучих рослин, а потім у винограді [2].

Встановлено ефективність ресвератрола в запобіганні старіння яєчників у мишей. Так, введення 7 мг/кг ресвератрола протягом 12 місяців покращує фертильність за рахунок розширення тривалості функціонування яєчників, про що свідчить збільшення числа і якості овульованих ооцитів, потенціалу до розвитку в ембріонів, і розмірів приплоду. Хоча активність SIRT1 не оцінювалася, підвищені рівні мРНК Sirt1 вважалися непрямим доказом активації SIRT1 на вплив ресвератрола [30].

У мишей, яких годували ресвератролом, встановлено збільшення експресії SIRT1, а також активність PGC-1, підвищений мітохондріальний біогенез [19,31].

В іншому дослідженні, щурам вводили 5 мг/кг рапаміціна і отримували збільшення фолікулярного резерву і підвищення експресії SIRT1 і SIRT6 [58].

Пошук синтетичного SIRT1 активатора з більшою ефективністю, розчинністю і біодоступністю стає ще більш актуальним в останні роки. Так, фісетин (3,7,3',4'-тетрагідроксифлавонол) має антиоксидантну, протизапальну та нейропротективну дію, активізує Nrf2, MAPK та SIRT1, які можуть запускати адаптивні шляхи реакції клітини на оксидативний стрес [54].

Висновок. За останні роки значно збільшилася кількість даних про сиртуїни. SIRT1 як велика деацетилаза є ключовим клітинним регулятором метаболізму і грає ключову роль в транскрипційній відповіді на зміни окислювально-відновних умов в клітині.

Перспективи подальших досліджень. Актуальності набуває оцінка з використанням тварин впливу активаторів/блокаторів активності SIRT1 на функціональний стан яєчника в умовах експериментального імунного системного ушкодження.

Література

1. Ahn B, Kim H, Song S, Hye LI, Liu J, Vassilopoulos A, et al. A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(38):14447-52.
2. Baur J. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006;5(6):493-506.
3. Bordone L, Cohen D, Robinson A, Motta MC, van Veen E, Czapik A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. *Aging Cell*. 2007;6(6):759-67.
4. Braidy N, Guillemin G, Mansour H, Chan-Ling T, Poljak A, Grant R. Age related changes in NAD⁺ metabolism oxidative stress and Sirt1 activity in Wistar rats. *PLoS ONE*. 2011;6(4):234-43.
5. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill J, Chua K, Greer PL, Lin Y, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*. 2004;303(5666):2011-5.
6. Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova A, Calabrese E, Mattson M. Cellular stress responses, the hormesis paradigm, and vitagenes: novel targets for therapeutic intervention in neurodegenerative disorders. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2010;13(11):1763-811.
7. Canto C. Targeting sirtuin 1 to improve metabolism: all you need is NAD⁺? *Pharmacological Reviews*. 2012;64(1):166-87.
8. Chen H, Liu X, Cao J, Zhang L, Hu X, Wang J. Role of SIRT1 and AMPK in mesenchymal stem cells differentiation. *Ageing Res Rev*. 2014;13:55-64.
9. Chen Z, Shentu T, Wen L, Johnson D, Shyy J. Regulation of SIRT1 by oxidative stress-responsive miRNAs and a systematic approach to identify its role in the endo-thelium. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2013;19(13):1522-38.
10. Cheng Y, Takeuchi H, Sonobe Y, Jin S, Wang Y, Horiuchi H, et al. Sirtuin 1 attenuates oxidative stress via upregulation of superoxide dismutase 2 and catalase in astrocytes. *Journal of Neuroimmunology*. 2014;269(1-2):38-43.
11. Coussens M, Maresh J, Yanagimachi R, Maeda G, Allsopp R. Sirt1 deficiency attenuates spermatogenesis and germ cell function. *PLoS ONE*. 2008;3(2):334-47.
12. Falone S, D'Alessandro A, Mirabilio A. Late-onset running biphasically improves redox balance, energy- and methyl-glyoxal-related status, as well as SIRT1 expression in mouse hippocampus. *PLoS ONE* 2012; 7(10):123-32.
13. Fan H, Yang H, You L, Wang Y, He W, Hao C. The histone deacetylase, SIRT1, contributes to the resistance of young mice to ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Kidney International*. 2013;83(3):404-13.
14. Finkel T. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature* 2009;460(7255):587-91.
15. Furukawa A, Tada-Oikawa S, Kawanishi S. H₂O₂ accelerates cellular senescence by accumulation of acetylated p53 via decrease in the function of SIRT1 by NAD⁺ depletion. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2007;20(1-4):45-54.
16. Gerhart-Hines Z, Rodgers J, Bare O, Lerin C, Kim S, Mostoslavsky R, et al. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1. *The EMBO Journal*. 2007;26(7):1913-23.
17. Hasegawa K, Wakino S, Yoshioka K, Tatematsu S, Hara Y, Minakuchi H, et al. Sirt1 protects against oxidative stress-induced renal tubular cell apoptosis by the bidirectional regulation of catalase expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008;372(1):51-6.
18. He W, Wang Y, Zhang M, You L, Davis L, Fan H, et al. Sirt1 activation protects the mouse renal medulla from oxidative injury. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(4):1056-68.
19. Hori Y, Kuno A, Hosoda R, Tanno M, Miura T, Shimamoto K, et al. Resveratrol ameliorates muscular pathology in the dystrophic mdx mouse, a model for Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2011;338(3):784-94.
20. Hori Y, Kuno A, Hosoda R, Horio Y. Regulation of FOXOs and p53 by SIRT1 modulators under oxidative stress. *PLoS ONE*. 2013;8(9):345-51.
21. Howitz K, Bitterman K, Cohen H, Lamming D, Lavu S, Wood J, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. 2003;425(6954):191-6.
22. Hubbard B, Sinclair D. Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2014;35(3):146-54.

23. Imai S. NAD⁺ and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol.* 2014;24(8):464-71.
24. Imai S. Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases. *Trends in Pharmacological Sciences.* 2010;31(5):212-20.
25. Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, Kaarniranta K, Salminen A. Antagonistic crosstalk between NF- κ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders. *Cellular Signalling.* 2013;25(10):1939-48.
26. Kawamura Y, Uchijima Y, Horike N, Tonami K, Nishiyama K, Amano T, et al. Sirt3 protects in vitro-fertilized mouse preimplantation embryos against oxidative stress-induced p53-mediated developmental arrest. *The Journal of Clinical Investigation.* 2010;120(8):2817-28.
27. Kobayashi Y, Furukawa-Hibi Y, Chen C, Horio Y, Isobe K, Ikeda K, et al. SIRT1 is critical regulator of FOXO-mediated transcription in response to oxidative stress. *International Journal of Molecular Medicine.* 2005;16(2):237-43.
28. Li H, Rajendran G, Liu N, Ware C, Rubin B, Gu Y. Sirt1 modulates the estrogen-insulin-like growth factor-1 signaling for postnatal development of mammary gland in mice. *Breast Cancer Research.* 2007;9:122-34.
29. Liang H. PGC-1: a key regulator of energy metabolism. *American Journal of Physiology: Advances in Physiology Education.* 2006;30(4):145-51.
30. Liu M, Yin Y, Ye X, Zeng M, Zhao Q, Keefe DL, et al. Resveratrol protects against age-associated infertility in mice. *Human Reproduction.* 2013;28(3):707-17.
31. Ljubicic V, Burt M, Lunde J, Jasmin B. Resveratrol induces expression of the slow, oxidative phenotype in mdx mouse muscle together with enhanced activity of the SIRT1-PGC-1 α axis. *The American Journal of Physiology.* 2014;307(1):66-82.
32. McBurney M, Yang X, Jardine K, Hixon M, Boekelheide K, Webb JR, et al. The mammalian SIR2 protein has a role in embryogenesis and gametogenesis. *Molecular and Cellular Biology.* 2003;23(1):38-54.
33. Morris B. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radical Biology and Medicine.* 2013;56:133-71.
34. Nemoto S. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1. *Journal of Biological Chemistry.* 2005;280(16):16456-60.
35. North B. Sirtuins: Sir2-related NAD-dependent protein deacetylases. *Genome Biology.* 2004;5(5):123-32.
36. Pallas M, Pizarro J, Gutierrez-Cuesta J, Crespo-Biel N, Alvira D, Tajés M, et al. Modulation of SIRT1 expression in different neurodegenerative models and human pathologies. *Neuroscience.* 2008;154(4):1388-97.
37. Pardo P, Mohamed J, Lopez M, Boriek A. Induction of Sirt1 by mechanical stretch of skeletal muscle through the early response factor EGR1 triggers an antioxidative response. *Journal of Biological Chemistry.* 2011;286(4):2559-66.
38. Parihar P, Solanki I, Mansuri M, Parihar M. *Mitochondrial sirtuins: emerging roles in metabolic regulations, energy homeostasis and diseases.* *Exp Gerontol.* 2015;61:130-41.
39. Peshiti V, Obolensky A, Nahum L. Characterization of physiological defects in adult SIRT6^{-/-} mice. *PLoS One.* 2017;12(4):233-45.
40. Philp A, Chen A, Lan D, Meyer G, Murphy A, Knapp A, et al. Sirtuin 1 (SIRT1) deacetylase activity is not required for mitochondrial biogenesis or peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α (PGC-1 α) deacetylation following endurance exercise. *J. Biol. Chem.* 2011;286(35):30561-70.
41. Pucci B, Villanova L, Sansone L, Pellegrini L, Tafani M, Carpi A, et al. Sirtuins: the molecular basis of beneficial effects of physical activity. *Internal and Emergency Medicine.* 2013;8(1):23-5.
42. Revollo J. The ways and means that fine tune Sirt1 activity. *Trends in Biochemical Sciences.* 2013;38(3):160-7.
43. Schmidt K, Amstad P, Cerutti P, Baeuerle P. The roles of hydrogen peroxide and superoxide as messengers in the activation of transcription factor NF- κ B. *Chemistry and Biology.* 1995;2(1):13-22.
44. Shore D. Characterization of two genes required for the position-effect control of yeast mating-type genes. *The EMBO Journal.* 1984;3(12):817-2823.
45. Van de Ven R. Mitochondrial Sirtuins and Molecular Mechanisms of Aging. *Trends Mol. Med.* 2017;23(4):320-31.
46. Van der Horst A, Tertoolen L, de Vries-Smits L, Frye R, Medema R, Burgering B. FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSirt2^{SIRT1}. *The Journal of Biological Chemistry.* 2004;279(28):28873-9.
47. Vazquez B. Sirtuins and DNA damage repair: SIRT7 comes to play. *Nucleus.* 2017;8(2):107-15.
48. Verdin E. The many faces of sirtuins: coupling of NAD metabolism, sirtuins and lifespan. *Nature Medicine.* 2014;20(1):25-7.
49. Watroba M, Szukiewicz D. The role of sirtuins in aging and age-related diseases. *M. Adv. Med. Sci.* 2016;61(1):52-62.
50. Xu D, Takeshita F, Hino Y, Fukunaga S, Kudo Y, Tamaki A, et al. miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence. *Journal of Cell Biology.* 2011;193(2):409-24.
51. Yamakuchi M. MicroRNA regulation of SIRT1. *Frontiers in Physiology.* 2012;3:456-62.
52. Yamashita S, Ogawa K, Ikei T, Udono M, Fujiki T, Katakura Y. SIRT1 prevents replicative senescence of normal human umbilical cord fibroblast through potentiating the transcription of human telomerase reverse transcriptase gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2012;417(1):630-4.
53. Yang Y, Liu Y, Xue J, Shi Y, Lou G, Kudo Y, et al. MicroRNA-141 Targets Sirt1 and Inhibits Autophagy to Reduce HBV Replication. *Cell Physiol. Biochem.* 2017;41(1):310-22.
54. Yen J, Wu P, Chen S. Fisetin Protects PC12 Cells from Tunicamycin-Mediated Cell Death via Reactive Oxygen Species Scavenging and Modulation of Nrf2-Driven Gene Expression, SIRT1 and MAPK Signaling in PC12 Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(4):456-63.
55. Yeung F, Hoberg J, Ramsey C, Keller M, Jones D, Frye R, et al. Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO Journal.* 2004;23(12):2369-80.
56. Yuan H, Zhai C, Yan X, Zhao D, Wang J, Zeng Q, et al. SIRT1 is required for long-term growth of human mesenchymal stem cells. *Journal of Molecular Medicine.* 2012;90(4):389-400.
57. Zhang L, Huang S, Chen Y, Wang Z, Li E, Xu Y. Icaritin inhibits hydrogen peroxide-mediated cytotoxicity by up-regulating sirtuin type 1-dependent catalase and peroxire-doxin. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology.* 2010;107(5):899-905.
58. Zhang X, Li L, Xu J, Wang N, Liu W, Lin X, et al. Rapamycin preserves the follicle pool reserve and prolongs the ovarian lifespan of female rats via modulating mTOR activation and sirtuin expression. *Gene.* 2013;523(1):82-7.
59. Zhong L. Fine tuning our cellular factories: sirtuins in mitochondrial biology. *Cell Metabolism.* 2011;13(6):621-6.
60. Zu Y, Liu L, Lee M, Xu C, Liang Y, Man R, et al. SIRT1 promotes proliferation and prevents senescence through targeting LKB1 in primary porcine aortic endothelial cells. *Circulation Research.* 2010;106(8):1384-93.

СИРТУЇН 1 – КЛЮЧОВИЙ КЛІТИННИЙ РЕГУЛЯТОР МЕТАБОЛІЗМУ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ

Вознесенська Т. Ю., Ступчук М. С., Калейнікова О. М., Блашків Т. В.

Резюме. Сиртуїни, NAD⁺-залежні ферменти з деацетилазною та/або моно-АДФ-рибозилтрансферазною активністю, (Sirtuins, SIRT1 – silent information regulators – безшумні регулятори інформації) пов'язують з процесом старіння клітини. На сьогодні ідентифіковано сім членів сім'ї Sirtuin у ссавців (SIRT1-7), і кожен має специфічну внутрішньоклітинну локалізацію, функції і субстратну специфічність. Дослідження сиртуїнів ссавців зосереджені в основному на SIRT1, що є, мабуть, гомологом до SIRT2 дріжджів у ссавців.

Мета роботи – збір, аналіз і узагальнення даних літератури про SIRT1 – ключовий клітинний регулятор метаболізму та оксидативного стресу.

Так, SIRT1 деацетилює транскрипційні фактори (NF- κ B і FOXO), підвищує активність ключових антиоксидантних ферментів, таких як каталаза, мітохондріальна СОД (MnSOD) і пероксиредоксин, регулює експресію генів окисного стресу, в тому числі глутатіонпероксидази та MnSOD; експресія SIRT1 модулюється декількома мікроРНК.

Таким чином, у пошуках стратегій, спрямованих на запобігання оксидативної загрози жіночій фертильності актуальності набуває оцінка з використанням тварин впливу активаторів/блокаторів активності SIRT1 на функціональний стан яєчника в умовах експериментального імунного системного ушкодження.

Ключові слова: сиртуїни, SIRT1, оксидативний стрес.

СИРТУИН 1 – КЛЮЧЕВОЙ КЛЕТЧОНИЙ РЕГУЛЯТОР МЕТАБОЛИЗМА И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА

Вознесенская Т. Ю., Ступчук М. С., Калейникова О. М., Блашквив Т. В.

Резюме. Сиртуины, NAD⁺-зависимые ферменты с деацетилазной и/или моно-АДФ-рибозилтрансферазной активностью, (Sirtuins, SIRT1 – silent information regulators – бесшумные регуляторы информации) связывают с процессом старения клетки. На сегодня идентифицировано семь членов семьи Sirtuin у млекопитающих (SIRT1-7), и каждый имеет специфическую внутриклеточную локализацию, функции и субстратную специфичность.

Исследование сиртуинов млекопитающих сосредоточены в основном на SIRT1, который является, пожалуй, гомологом к SIRT2 дрожжей у млекопитающих.

Цель работы – сбор, анализ и обобщение данных литературы о SIRT1 – ключевом клеточном регуляторе метаболізма и оксидативного стресса.

Так, SIRT1 деацетилює транскрипційні фактори (NF- κ B і FOXO), підвищує активність ключових антиоксидантних ферментів, таких як каталаза, мітохондріальна СОД (MnSOD) і пероксиредоксина, регулює експресію генів оксидативного стресса, в том числе глутатіонпероксидази і MnSOD; експресія SIRT1 модулюється декількома мікроРНК.

Таким образом, в поисках стратегий, направленных на предотвращение оксидативной угрозы женской фертильности актуальность приобретает оценка с использованием животных влияния активаторов/блокаторов активности SIRT1 на функциональное состояние яичника в условиях экспериментального иммунного системного повреждения.

Ключевые слова: сиртуины, SIRT1, оксидативный стресс.

SIRT1 AS A KEY CELL REGULATOR OF METABOLISM AND OXIDATIVE STRESS

Voznesenskaya T. Y., Stupchuk M. S., Kaleinikova O. N., Blashkiv T. V.

Abstract. Sirtuins (silent information regulator (SIRT1) proteins), NAD⁺ dependent enzymes with deacetylase and/or mono-ADP-ribosyltransferase activity, are emerging as key antiaging molecules.

The aim of the present review is to summarize current knowledge on the role of SIRT1 as a key cell regulator of metabolism and oxidative stress.

In the last 15 years, the complex process of cellular aging has been tightly linked to the action of sirtuins.

Sirtuins are formerly known as class III nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) dependent histone deacetylases (HDACs), although they may use a variety of substrates that include structural proteins, metabolic enzymes, and histones.

All sirtuins remove predominantly acetyl groups from cellular proteins, and this posttranslational chemical modification affects significantly protein localization and function. In this process, the acetyl group from the acetylated substrate is transferred to the ADP-ribose portion of NAD, releasing 2-O-acetyl-ADP-ribose, nicotinamide, and the deacetylated substrate as products.

After the first discovery of the yeast ortholog SIRT2, sirtuins have been identified in prokaryotes and in metazoan.

To date, seven members of the sirtuin family have been identified in mammals (SIRT1-7) and each member has peculiar subcellular localization, function, and substrate specificity.

SIRT1 and SIRT2 have been found in both the nucleus and cytosol; on the other hand, SIRT3, SIRT4, and SIRT5 have been found exclusively in mitochondria, while SIRT6 and SIRT7 have been localized only in the nuclear compartment.

Strong experimental evidence supports the notion that SIRT1 plays a crucial role in sensing and modulating the cellular redox status thus providing protective effects in cells and tissues exposed to oxidative stressors *in vitro* and *in vivo*.

SIRT1 is able to directly deacetylate key proteins involved in the cellular stress response, such as forkhead box O (FoxO) transcription factors.

In *in vitro* study, some authors established the fact that SIRT1 activates proliferator-activated receptor coactivator-1 (PGC-1), maintaining its deacetylated active form into the nucleus, where it activates genes involved in a variety of biological processes and responses, including antioxidant protection, mitochondrial biogenesis, glucose/fatty acid metabolism, and oxidative phosphorylation (OXPHOS).

The nuclear factor B (NF- κ B), which is a major inducer of inflammatory responses, was the first eukaryotic transcription factor described to respond directly to H₂O₂-induced oxidative stress. NF- κ B deacetylated and inactivated by SIRT1 exhibits impaired downstream signalling and lowers the cellular ROS load by promoting the resolution of inflammation.

The majority of the work carried out so far on the role of sirtuins in reproductive functions has focused on SIRT1 and SIRT3, as the main redox regulators. As reported above, SIRT1 as the major nuclear deacetylase plays a pivotal role in the transcriptional response to changes in redox conditions and SIRT3, as the major mitochondrial deacetylase, acts as the *in situ* regulator of proteins which ameliorate damage in mitochondria, the major source of ROS in the cell.

Resveratrol (3,5,4-trihydroxystilbene) is the most potent *in vitro* natural SIRT1 activator. The search for a synthetic SIRT1 activator with greater efficiency, solubility and bioavailability becomes even more relevant in recent years.

Our knowledge of sirtuins has grown exponentially over the last few years. As reported above, SIRT1 as the major nuclear deacetylase plays a pivotal role in the transcriptional response to changes in redox conditions.

In search for strategies aimed at preventing oxidative threat to female fertility, an animal using the influence of SIRT1 activators/blockers, a key cellular metabolism regulator and oxidative stress, is assessed on the functional state of the ovary under conditions of experimental systemic damage.

Key words: sirtuins, SIRT1, oxidative stress.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 30.01.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-25-30

УДК 616-006.6+615.28+547.458.88

Голотюк В. В.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ МОДИФІКАЦІЙ ПЕКТИНУ В КОМПЛЕКСІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ РАКУ ТОВСТОЇ КИШКИ ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (м. Івано-Франківськ)

golotiuk@rambler.ru

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Запропоноване дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри онкології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» «Значення клінічних, морфологічних та молекулярно-біологічних маркерів у діагностиці, прогнозуванні особливостей перебігу та результатів лікування раку органів репродуктивної системи та шлунково-кишкового тракту», № державної реєстрації 0114U005548.

Хірургічне втручання на сьогоднішній день залишається основним методом радикального лікування колоректального раку (КРР). В залежності від показів для підвищення ефективності лікування хірургічний метод може поєднуватись з хіміо- чи променевою терапією, які проводять в неoad'ювантному чи ад'ювантному режимах. Окрім того, хіміотерапію застосовують з паліативною метою у невиліковних хворих. Типові схеми ад'ювантної чи паліативної хіміотерапії КРР базуються на комбінаціях препаратів для внутрішньовенного введення: 5-флуороурацилу, лейковорину, оксаліплатину, іринотекану [9,19,24].

У якості альтернативи, хіміотерапевтичні агенти можуть прийматися перорально. У порівнянні з ін'єкціями, пероральне застосування хіміопрепаратів сприяє покращенню якості життя пацієнтів та зменшує вартість лікування через скорочення тривалості госпіталізації. Прикладами таких ліків є здебільшого похідні фторпіримідинів: тегафур (фторафур), кармофур, капецитабін (кселода) які часто призначають в поєднанні з кальцію фолінатом [6,9,23].

У випадках, коли залишаються невиліковні первинні вогнища КРР, оптимальною є доставка хіміотерапевтичних агентів локально до слизової оболонки товстої кишки. Новітні біотехнологічні ліки, зокрема препарати моноклональних антитіл, які мають пептидну чи протеїнову природу, при пероральному прийомі піддаються кислотній та ферментативній деградації у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту [6,9,13,24]. Тому, для забезпечення достатньої концентрації в товстій кишці, обов'язковою умовою є доставка ліків у адекватній локальній концентрації без передчасного їх вивільнення чи руйнування [13].