

Теоретична і експериментальна медицина

УДК: 616.092.18

БІОМЕДИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ АУТОФАГІЇ (огляд літератури)

Срібна В.О.

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, Україна

Аутофагія – це процес внутрішньоклітинного перетравлення пошкоджених органел, ділянок цитоплазми, неправильно функціонуючих схильних до агрегації білків та інших небажаних макромолекул і чужорідних сполук. Він необхідний для підтримки гомеостазу клітин і тканин, що сприяє виживанню організму, активно вивчають. Метою цієї роботи став пошук та аналіз літератури про аутофагію як один з основних механізмів підтримки клітинного гомеостазу, в умовах окисного стресу; клітинного старіння; обмеження калорій; а також про цільовий вплив на аутофагію в умовах різних захворювань. Зроблено наступні узагальнення: 1) здатність безпосередньо активуватися у відповідь на інтенсивне утворення в клітинах активних форм кисню дозволяє розглядати аутофагію як важливий елемент антиоксидантного захисту; 2) дієтичне споживання активаторів аутофагії може сприяти здоров'ю і продовжувати тривалість життя за допомогою численних механізмів, включаючи зниження окисного стресу, індукцію аутофагії і пригнічення запалення; 3) у запуску аутофагії актуальності набувають дослідження спрямовані на виявлення ролі сіртуїнів, які є ключовими регуляторами клітинного метаболізму та окисного стресу. На сьогодні сіртуїнзалежні механізми аутофагії потребують дослідження на експериментальних моделях з використанням клітин ссавців; 4) продовження вивчення процесів аутофагії дозволить краще зрозуміти фізіологічні аспекти функціонування клітин, органів та систем та допоможе забезпечити поступ у розробці новітніх стратегій профілактики та лікування захворювань у людини; 5) аутофагія має вирішальне значення для клітинної фізіології. Дисфункція аутофагії залучена до патогенезу різноманітних захворювань людини і тому, терапевтичне використання аутофагії має потенційну біомедичну значимість.

Ключові слова: клітинна загибель, клітинний гомеостаз, окисний стрес, клітинне старіння, обмеження калорій, цільовий вплив на аутофагію.



Цитуйте українською: Срібна ВО. Біомедична значимість терапевтичного використання аутофагії (огляд літератури). Експериментальна і клінічна медицина. 2024;93(1):6-15. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.svo>

Cite in English: Sribna VO. Biomedical significance of the therapeutic use of autophagy (literature review). Experimental and Clinical Medicine. 2024;93(1):6-15. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.1.svo> [in Ukrainian].

Вступ

За останні десятиліття розкрито та детально охарактеризовано механізми загибелі клітин (ЗК) – цілеспрямованого усунення зайвих, необоротно пошкоджених та/або потенційно шкідливих клітин. ЗК проявляється макроскопічними морфологічними змінами. Згідно з класифікацією видів клітинної загибелі Комітету з номенклатури видів клітинної загибелі (Nomenclature Committee on Cell Death, 2005), виділяють 3 типи ЗК: (1) загибель клітин типу I, або апоптоз, яка характеризується скороченням цитоплазми, конденсацією хроматину (пікноз), ядерною фрагментацією (каріорексис) і утворенням бульбашок на плазматичній мембрані, що завершується утворенням маленьких везикул (широко відомих як апоптотичні тільця), які ефективно поглинаються сусідніми клітинами з фагоцитарною активністю та розкладаються в лізосомах; (2) загибель клітин типу II, або аутофагія, що проявляється великою цитоплазматичною вакуолізацією та подібним чином завершується фагоцитним поглинанням і подальшою лізосомальною деградацією; і (3) загибель клітин типу III, або некроз. Слід зазначити, що ця морфологічна класифікація все ще широко використовується, незважаючи на численні обмеження та застереження [1].

Аутофагію (ЗК типу II) активно вивчають. Найкраще на сьогодні вивчена форма аутофагії, також відома як макроаутофагія. Вона вимагає утворення аутофагосоми, яка зливається з лізосомами, утворюючи аутолізосому. Вміст аутолізосоми розкладається, а макромолекули переробляються в клітині [2; 3]. Аутофагія може бути *невибірковою*. Така форма відома як *об'ємна* або *селективна* аутофагія. Описано численні селективні шляхи аутофагії, зокрема, *мітофагія* для мітохондріальної деградації, та *ER-фагія* – для деградації ендоплаз-

матичного ретикулуму [4]. Є дані про те, що порушення регуляції аутофагії пов'язані з різними патологіями, зокрема, такими як нейродегенеративні захворювання та рак [1; 3; 5–10].

Метою цієї роботи став пошук та аналіз літератури про аутофагію як одного з основних механізмів підтримки клітинного гомеостазу, в умовах окисного стресу; клітинного старіння; обмеження калорій; а також про цільовий вплив на аутофагію в умовах різних захворювань.

Аутофагія як один з основних механізмів підтримки клітинного гомеостазу

Аутофагію представляють як катаболічний процес видалення з клітин агрегованих білків, пошкоджених органел і внутрішньоклітинних патогенів. А також виділяють *макроаутофагію* (формування фагофора з подвійною ізольованою мембраною, захоплюючого внутрішньоклітинні структури для злиття з лізосомами), *мікроаутофагію* (захоплення вмісту цитоплазми шляхом інвагінації мембрани лізосом) і *шаперон-опосередковану аутофагію* (пошкоджені молекули доставляються в лізосоми білками-шаперонами) [11–15].

У той час як кожен із зазначених типів морфологічно специфічний. Всі три завершуються доставкою субстратів (надлишково присутніх в клітині органел і їх продуктів) в лізосому для деградації.

Макроаутофагія може бути *неселективною*, коли певна область цитоплазми оточується мембраною, або *селективною*, спрямованою на видалення білкових агрегатів (*агрефагія*), пошкоджених мітохондрій (*мітофагія*), рибосом (*рибофагія*), пероксисом (*нексофагія*), ендоплазматичного ретикулуму (*ретикулофагія*), секреторних гранул (*крінофагія*), ліпідних крапель (*ліпофагія*), а також різних внутрішньоклітинних

патогенів, бактерій і вірусів (*ксенофагія*) [16–18].

Сьогодні вважають, що інтенсивність аутофагії визначається наявністю та вираженістю індукторів, які поділяють на внутрішні (нестача поживних речовин, наявність пошкоджених органел, денатурованих білків і їх агрегатів, окислювальний, метаболічний або токсичний стрес) та зовнішні (наприклад, рапаміцин, інтерферон γ або вітамін D3) [19; 20].

Таким чином, аутофагія є одним з основних механізмів підтримки клітинного гомеостазу.

Аутофагія в умовах окисного стресу

Відомо, що окисний стрес (переважання продукції активних форм кисню (АФК) та азоту над їх інактивацією антиоксидантами) є важливим патогенетичним чинником, що викликає розвиток певних захворювань, запальних та інфекційних патологій. А з віком знижується рівень антиоксидантного захисту клітин, що також підсилює патогенетичну роль окисного стресу [21; 22]. Так, АФК є ефективними індукторами аутофагії [23–25]. Існують дані про те, що АФК виступають регуляторами активації аутофагії. Цей процес необхідний клітинам як для захисту від розвитку окисного стресу, так і для усунення його наслідків (видалення практично всіх органел і макромолекул, пошкоджених в результаті активного протікання вільнорадикальних процесів). Своєчасна і ефективна активація аутофагії запобігає необоротному накопиченню внутрішньоклітинних білкових агрегатів [26], пошкоджених мітохондрій, які є ініціаторами внутрішнього шляху апоптозу [27; 28], та інших пошкоджених органел і мембранних структур.

Є дані про позитивний ефект застосування активаторів й інгібіторів аутофагії при багатьох захворюваннях, пов'язаних з розвитком окисного стресу (зокрема, запальних, нейродегенеративних,

аутоімунних, атеросклерозі, злоякісних новоутвореннях) [29].

Різні форми аутофагії відкривають новий напрям боротьби з віковими патологіями, що добре узгоджується з вільнорадикальної теорією старіння [30]. Проте при пухлинних процесах вважається, що аутофагія захищає пухлинні клітини в умовах гіпоксії і є однією з причин хіміорезистентності [31; 32].

Так, здатність безпосередньо активуватися у відповідь на інтенсивне утворення в клітинах АФК (в умовах окисного стресу), дозволяє розглядати аутофагію як важливий елемент антиоксидантного захисту, тому сьогодні актуальним стає вивчення шляхів і засобів ефективного управління аутофагією.

Аутофагія в умовах (клітинного) старіння

Вважають, що інтенсивність перебігу аутофагії змінюється в процесі старіння клітин і організму в цілому [33]. Як уже визнано, аутофагія регулює клітинний гомеостаз під час розвитку і в молодому віці (до 44 років), і у зрілому. З'являється все більше свідчень того, що у зрілому віці відбувається порушення процесів аутофагії, і вона стає дисфункціональною [34–36].

Вважають, що в молодому віці підтримка вродженої фізіологічної тривалості життя відбувається через різні механізми: в тому числі, за допомогою аутофагії, зв'язування в мітохондріях вільних радикалів і пригнічення предиктора запалення, що призводить до зменшення запалення. Тоді як зниження аутофагії під час старіння призводить до збільшення біомаркерів запалення і накопичення вільних радикалів. Інші дослідження пов'язують підвищену аутофагію з довголіттям та відсутністю вік-асоційованих захворювань, пов'язаних з віком [34; 35; 37]. Механізм відстрочення старіння за участі аутофагії на сьогодні далекий від остаточного розуміння.

Крім того, аутофагія відіграє важливу роль в підтримці стабільності генома за допомогою механізмів, які також остаточно не вивчені [38]. Існує припущення, що аутофагія захищає від вік-асоційованих захворювань, таких як цукровий діабет 2 типу або метаболічний синдром, нейродегенеративні розлади, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона або хвороба Гантінгтона, імунних/запальних захворювань, рак. При чому аутофагія опосередковує свій вплив через як вроджені, так і адаптивні імунні відповіді [39].

Також є підстави вважати, що модуляція аутофагії може мати терапевтичний потенціал при певних порушеннях, а загальне збільшення рівня аутофагії може допомогти уникнути довгострокових наслідків пошкоджень ДНК, що потребує подальшого вивчення.

Аутофагія в умовах обмеження калорій

Обмеження калорій (ОК) вважають найбільш фізіологічним індуктором аутофагії [40–42]. Зростає число даних про те, що старіння сповільнюють харчові продукти, які містять природні сполуки ресвератролу, катехіни (зокрема, галлат епігаллокатехіну (повністю англійською, EGCG), який у великих кількостях присутній у чаї), екстракт прополісу, креозол і флавіон лютеолізид (флавіон, різновид флавоноїду). А дієтичне споживання таких сполук може сприяти здоров'ю і продовжувати тривалість життя за допомогою численних механізмів, включаючи зниження окисного стресу, індукцію аутофагії і пригнічення запалення (активації NLRP3). Інфламасома NLRP3 є мультибілковим комплексом, який відіграє ключову роль у регуляції вродженої імунної системи та передачі сигналів запалення) [43–46].

Вважають, що ОК індуктує аутофагію через активацію аденозин-монофосфат-активованої протеїнкінази [47] і сиртуїн_1

(СИРТ_1, англійською Sirtuin_1, SIRT_1), «безшумні регулятори інформації» (silent information regulators, SIRT), які є ключовими регуляторами метаболізму та окисного стресу та беруть участь у так званій «позитивній петлі взаємної активації» [48]. СИРТ_1 є NAD⁺-залежною деацетилазою, що діє як в ядрі, так і в цитоплазмі [49; 50]. Цитоплазматичний варіант СИРТ_1 настільки ж ефективний, як і СИРТ_1 ядра. Це пояснює, наприклад, індукування аутофагії за допомогою ресвератролу [51; 52]. А також в цілому можливість фармакологічної регуляції аутофагії. Відповідно, якщо СИРТ_1 деацетилює кілька білкових продуктів гена (ATG5, ATG7 і ATG8/LC3), то і ресвератрол індуктує деацетилювання більш ніж десяти цитоплазматичних білків [53; 54]. СИРТ_1 також деацетилює транскрипційні фактори p53, NF-κB, HSF1, FOXO1, -3, -4 і PGC1α, для яких відомі ефекти в регулюванні тривалості життя [55; 56].

Так, актуальним стає дослідження впливу СИРТ_1, а саме його активаторів та інгібіторів у запуску аутофагії (за умов як ОК, так і моделей різних захворювань).

Цільовий вплив на аутофагію в умовах різних захворювань

Відомо препарати, які використовуються в сучасній фармакотерапії, можуть індукувати або пригнічувати протікання (тривалість) аутофагії [57]. Є дані про цільовий вплив на аутофагію (стимуляція і пригнічення) за певних захворювань легень, печінки, нейродегенеративних та інфекційних хвороб [58–63].

Також відомо про більше ніж 50 клінічних випробувань препаратів, зосереджені в основному на спробі впливу на аутофагію при лікуванні раку [64–66]. Регуляція аутофагії в умовах моделей захворювань людини потребує подальшого вивчення.

Висновки

Аутофагія, або загибель клітин типу II – шлях внутрішньоклітинної деградації для неправильно функціонуючих схильних до агрегації білків, пошкоджених органел, небажаних макромолекул і патогенів, процес необхідний для підтримки гомеостазу клітин і тканин, що сприяє виживанню організму та має визначальне значення для клітинної фізіології. Дисфункція аутофагії є ланкою патогенезу різноманітних захворювань людини, і тому терапевтичне використання аутофагії має потенційну біомедичну значимість.

Здатність безпосередньо активуватися у відповідь на інтенсивне утворення в клітинах активних форм кисню, дозволяє розглядати аутофагію як важливий елемент антиоксидантного захисту, тому сьогодні актуальним стає вивчення шляхів і засобів ефективного управління аутофагією.

Дієтичне споживання активаторів аутофагії може сприяти здоров'ю і продов-

жувати тривалість життя за допомогою численних механізмів, включаючи зниження окисного стресу, індукцію аутофагії і пригнічення запалення.

У запуску аутофагії грають роль сіртуїнів, які є ключовими регуляторами клітинного метаболізму та окисного стресу. Деякі механізми їх роботи ще не з'ясовані. Сіртуїнзалежні механізми аутофагії потребують дослідження на експериментальних моделях з використанням клітин ссавців.

Продовження вивчення процесів аутофагії дозволить краще зрозуміти фізіологічні аспекти та допоможе забезпечити розробку новітніх стратегій профілактики та лікування захворювань людини, пов'язаних з віком.

Фінансування. Роботу виконано у відділі імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України у 2023 році за підтримки стипендії Президента України для молодих учених 2022–2023 рр.

Конфлікт інтересів відсутній.

References

1. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S, Abrams J, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541. DOI: 110.1038/s41418-017-0012-4.
2. Zhao Y, Codogno P, Zhang H. Machinery, regulation and pathophysiological implications of autophagosome maturation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2021;22:733-50. DOI: 10.1038/s41580-021-00392-4. PMID: 34302147
3. Yamamoto H, Zhang S, Mizushima N. Autophagy genes in biology and disease. *Nat. Rev. Genet.* 2023;22:1-19. DOI: 10.1038/s41576-022-00562-w. PMID: 36635405.
4. Kirkin V. History of the Selective Autophagy Research: How Did It Begin and Where Does It Stand Today? *J. Mol. Biol.* 2020;432:3-27. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.05.010. PMID: 31082435.
5. Klionsky D, Petroni G, Amaravadi R, Baehrecke E, Ballabio A, Boya P, et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J.* 2021;40:e108863. DOI: 10.15252/embj.2021108863. PMID: 34459017.
6. Hernandez G, Perera R. Autophagy in cancer cell remodeling and quality control. *Mol. Cell.* 2022;82:1514-27. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.03.023. PMID: 354526187.
7. Denton D, Kumar S. Autophagy-dependent cell death. *Cell Death Differ.* 2019;26(4):605-16. DOI: 10.1038/s41418-018-0252-y.

8. Kohler V, Aufschnaiter A, Büttner S. Closing the Gap: Membrane Contact Sites in the Regulation of Autophagy. *Cells*. 2020;9(5):1184. DOI: 10.3390/cells9051184. PMID: 32397538.
9. Locatelli A, Cenci S. Autophagy and longevity: Evolutionary hints from hyper-longeuous mammals. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;20;13:1085522. DOI: 10.3389/fendo.2022.1085522. PMID: 36605941.
10. Jimenez-Moreno N, Salomo-Coll C, Murphy L, Wilkinson S. Signal-Retaining Autophagy Indicator as a Quantitative Imaging Method for ER-Phagy. *Cells*. 2023;12(8):1134. DOI: 10.3390/cells12081134. PMID: 37190043.
11. Parzych K, Klionsky D. An Overview of Autophagy: Morphology, Mechanism, and Regulation. *Antioxid. Redox Signal*. 2014;20:460-73. DOI: 10.1089/ars.2013.5371. PMID: 23725295.
12. Anding A, Baehrecke E. Cleaning house: Selective autophagy of organelles. *Dev. Cell*. 2017;4 (1):10-22. DOI: 10.1016/j.devcel.2017.02.016. PMID: 28399394.
13. Li W, He P, Huang Y, Li Y, Lu J, Li M, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances. *Theranostics*. 2021;1;11(1):222-56. DOI: 10.7150/thno.49860. PMID: 33391472.
14. Krause G, Cuervo A. Assessment of mammalian endosomal microautophagy Methods *Cell Biol*. 2021;164:167-85. DOI: 10.1016/bs.mcb.2020.10.009. PMID: 34225914
15. Wang Y, Lu J. Chaperone-Mediated Autophagy in Neurodegenerative Diseases: Molecular Mechanisms and Pharmacological Opportunities. *Cells* 2022;11(14), 2250. DOI: 10.3390/cells11142250. PMID: 35883693.
16. Lamark T, Johansen T. Mechanisms of Selective Autophagy. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2021;37:143-69. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-120219-035530. PMID: 34152791.
17. Faruk M, Ichimura Y, Komatsu M. Selective autophagy. *Cancer Sci*. 2021;112(10): 3972-8. DOI: 10.1111/cas.15112. PMID: 34407274.
18. Vargas J, Hamasaki M, Kawabata T, Youle R, Yoshimori T. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023;24(3):167-185. DOI: 10.1038/s41580-022-00542-2. PMID: 36302887.
19. Scherz-Shouval R, Elazar Z. Regulation of autophagy by ROS: physiology and pathology. *Trends Biochem. Sci*. 2011;36(1):30-8. DOI: 10.1016/j.tibs.2010.07.007. PMID: 20728362.
20. He J, Dong L, Luo L, Wang K. Redox Regulation of Autophagy in Cancer: Mechanism, Prevention and Therapy. *Life (Basel)*. 2022;13(1):98. DOI: 10.3390/life13010098. PMID: 36676047.
21. Sedlackova L, Korolchuk V. The crosstalk of NAD, ROS and autophagy in cellular health and ageing. *Biogerontology*. 2020;21(3):381-97. DOI: 10.1007/s10522-020-09864-0. PMID: 32124104.
22. Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Scarano F, Nucera S, et al. From Metabolic Syndrome to Neurological Diseases: Role of Autophagy. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:651021. DOI: 10.3389/fcell.2021.651021. PMID: 33816502.
23. Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*. 2015;22(3):377-88. DOI: 10.1038/cdd.2014.150. PMID: 25257172.
24. Galati S, Boni C, Gerra M, Lazzaretti M, Buschini A. Autophagy: A Player in response to Oxidative Stress and DNA Damage. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5692958. DOI: 10.1155/2019/5692958. PMID: 31467633.
25. Yun H, Jo Y, Kim J, Shin Y, Kim S, Choi T. Roles of Autophagy in Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3289. DOI: 10.3390/ijms21093289. PMID: 32384691.

26. Tan S, Wong E. Kinetics of protein aggregates disposal by aggrephagy. *Methods Enzymol.* 2017;588:245-81. DOI: 10.1016/bs.mie.2016.09.084. PMID: 28237105.
27. Wallace K. Mitochondrial toxicity. *Toxicology.* 2017;391:1. DOI: 10.1016/j.tox.2017.08.005. PMID: 28823912.
28. Lin Y, Lin K, Huang C, Wei A. MitoTox: a comprehensive mitochondrial toxicity database. *BMC Bioinformatics.* 2021;15;22(10):369. DOI: 10.1186/s12859-021-04285-3. PMID: 34266386.
29. Zuo L, Prather E, Stetskiv M, Garrison D, Meade J, Peace T, Zhou T. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *Int J Mol Sci.* 2019;10;20(18):4472. DOI: 10.3390/ijms20184472. PMID: 31510091.
30. Nakamura S, Yoshimori T. Autophagy and longevity. *Mol. Cells.* 2018;41(1):65-72. DOI: 10.14348/molcells.2018.2333. PMID: 29370695
31. Das C, Mandal M, Kogel D. Pro-survival autophagy and cancer cell resistance to therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2018;37(4):749-66. DOI: 10.1007/s10555-018-9727-z. PMID: 29536228.
32. Lee M, Park J, Jo S, Joe Y. Enhancing Anti-Cancer Therapy with Selective Autophagy Inhibitors by Targeting Protective Autophagy. *Biomol Ther (Seoul).* 2023;1;31(1):1-15. DOI: 10.4062/biomolther.2022.153. PMID: 36579459.
33. Thorburn A. Autophagy and disease. *J Biol Chem.* 2018;13;293(15):5425-5430. DOI: 10.1074/jbc.R117.810739. PMID: 29191833
34. Wilhelm T, Richly H. Autophagy during ageing - from Dr Jekyll to Mr Hyde. *FEBS J.* 2018;3:6-18. DOI: 10.1111/febs.14453. PMID: 29630766.
35. Stead E, Castillo-Quan J, Miguel V, Lujan C, Ketteler R, Kinghorn K, Bjedov I. Agephagy – Adapting Autophagy for Health During Aging. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7:308. DOI: 10.3389/fcell.2019.00308. PMID: 31850344.
36. Javali P, Sekar M, Kumar A, Thirumurugan K. Dynamics of redox signaling in aging via autophagy, inflammation, and senescence. *Biogerontology.* 2023;17. DOI: 10.1007/s10522-023-10040-3. PMID: 37195483.
37. Jin M, Zhang Y. Autophagy and Inflammatory Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1207:391-400. DOI: 10.1007/978-981-15-4272-5_26. PMID: 32671761.
38. Cheng SM, Shieh MC, Lin TY, Cheung CHA. The "Dark Side" of autophagy on the maintenance of genome stability: Does it really exist during excessive activation? *J Cell Physiol.* 2022;237(1):178-88. DOI: 10.1002/jcp.30555. PMID: 34406646.
39. Deretic V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism. *Immunity.* 2021;54(3):437-53. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.01.018. PMID: 33691134.
40. Chung K, Chung H. The Effects of Calorie Restriction on Autophagy: Role on Aging Intervention. *Nutrients.* 2019;11(12):2923. DOI: 10.3390/nu11122923. PMID: 31810345.
41. Zhai J, Kongsberg W, Pan Y, Hao C, Wang X, Sun J. Caloric restriction induced epigenetic effects on aging. *Front Cell Dev Biol.* 2023;10:1079920. DOI: 10.3389/fcell.2022.1079920. PMID: 36712965.
42. Zhang B, Huang R, Xu S, He Y, Li J, Wan L, Xiao B, Luo Z. Dietary energy restriction in neurological diseases: what's new? *Eur J Nutr.* 2023;62(2):573-88. DOI: 10.1007/s00394-022-03036-1. PMID: 36369305.
43. Si H, Liu D. Dietary antiaging phytochemicals and mechanisms associated with prolonged survival. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 2014;25(6):581-91. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.02.001. PMID: 24742470.

44. Catana C, Atanasov A, Berindan-Neagoe I. Natural Products with Anti-Aging Potential: Affected Targets and Molecular Mechanisms. *Biotechnol Adv.* 2018;36(6):1649-56. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.03.012. PMID: 29597027.
45. Zhao Q, Peng C, Zheng C, He X, Huang W, Han B. Recent Advances in Characterizing Natural Products That Regulate Autophagy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2019;19(18):2177-96. DOI: 10.2174/1871520619666191015104458. PMID: 31749434.
46. Rubio K, Hernandez-Cruz E, Rogel-Ayala D, Sarvari P, Isidoro C, Barreto G, Pedraza-Chaverri J. Nutriepigenomics in Environmental-Associated Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(3):771. DOI: 10.3390/antiox12030771. PMID: 36979019.
47. Park J, Lee D, Kim D. Redefining the role of AMPK in autophagy and the energy stress response. *Nat Commun.* 2023;14(1):2994. DOI: 10.1038/s41467-023-38401-z. PMID: 37225695.
48. Canto C, Jiang L, Deshmukh A, Mataka C, Coste A, Lagouge M, Zierath J, Auwerx J. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle. *Cell Metab.* 2011;11:213-9. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.02.006. PMID: 20197054.
49. Hall J, Dominy J, Lee Y, Puigserver P. The sirtuin family's role in aging and age-associated pathologies. *J Clin Invest.* 2013;123(3):973-9. DOI: 10.1172/JCI64094. PMID: 23454760.
50. Soma M, Lalam S. The role of nicotinamide mononucleotide (NMN) in anti-aging, longevity, and its potential for treating chronic conditions. *Mol Biol Rep.* 2022;49(10):9737-48. DOI: 10.1007/s11033-022-07459-1. PMID: 35441939
51. Morselli E, Marino G, Bennetzen M, Eisenberg T, Megalou E, Schroeder S, et al. Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct yet convergent pathways affecting the acetylproteome. *J. Cell Biol.* 2011;192:615-29. DOI: 10.1083/jcb.201008167. PMID: 21339330.
52. Tseng C, Chao Y, Liu Y, Huang Y, Chao H. Dysregulated proteostasis network in neuronal diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1075215. DOI: 10.3389/fcell.2023.1075215. PMID: 36910151.
53. Lee I, Cao L, Mostoslavsky R, Lombard D, Liu J, Bruns N, et al. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008;105:3374-9. DOI: 10.1073/pnas.0712145105. PMID: 18296641.
54. Zhao S, Sun Y, Wu X, Yang Y, Fan K, Hu K, et al. Sirtuin 1 activator alleviated lethal inflammatory injury via promotion of autophagic degradation of pyruvate kinase M2. *Front Pharmacol.* 2023;14:1092943. DOI: 10.3389/fphar.2023.1092943. PMID: 37101542.
55. Westerheide S, Anckar J, Stevens Jr S, Sistonen L, Morimoto R. Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science.* 2009;323(5917):1063-6. DOI: 10.1126/science.1165946. PMID: 19229036
56. Kuppuswami J, Senthilkumar GP. Nutri-stress, mitochondrial dysfunction, and insulin resistance-role of heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones.* 2023;28(1):35-48. DOI: 10.1007/s12192-022-01314-9. PMID: 36441381.
57. Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(6):349-64. DOI: 10.1038/s41580-018-0003-4. PMID: 29618831.
58. Nakahira K, Choi A. Autophagy: A Potential Therapeutic Target in Lung Diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2013;305(2):L93-107. DOI: 10.1152/ajplung.00072.2013. PMID: 23709618.
59. Puri P, Chandra A. Autophagy Modulation as a Potential Therapeutic Target for Liver Diseases. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):51-9. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.04.001. PMID: 25755534.
60. Rubinsztein D, Bento C, Deretic V. Therapeutic targeting of autophagy in neurodegenerative and infectious diseases. *J Exp Med.* 2015;212:979-90. DOI: 10.1084/jem.20150956. PMID: 26101267.

61. Muller S, Brun S, Rene F, de Seze J, Loeffler JP, Jeltsch-David H. Autophagy in Neuroinflammatory Diseases. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):856-74. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.05.015. PMID: 28572049.
62. Panda P, Fahrner A, Vats S, Seranova E, Sharma V, Chipara M, et al. Chemical Screening Approaches Enabling Drug Discovery of Autophagy Modulators for Biomedical Applications in Human Diseases. *Front Cell Dev.* 2019;7:38. DOI: 10.3389/fcell.2019.00038. PMID: 30949479.
63. Sinha R. Autophagy: A Cellular Guardian against Hepatic Lipotoxicity. *Genes (Basel).* 2023;14(3):553. DOI: 10.3390/genes14030553.
64. Marinkovic M, Sprung M, Buljubasic M, Novak I. Autophagy Modulation in Cancer: Current Knowledge on Action and Therapy. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;31:11-6. DOI: 10.1155/2018/8023821. PMID: 36874473.
65. Liu D, Zhu H, Li C. Galectins and galectin-mediated autophagy regulation: new insights into targeted cancer therapy. *Biomark Res.* 2023;11(1):22. DOI: 10.1186/s40364-023-00466-9. PMID: 36814341.
66. Wu Q, Sharma D. Autophagy and Breast Cancer: Connected in Growth, Progression, and Therapy. *Cells.* 2023;12(8):1156. DOI: 10.3390/cells12081156. PMID: 37190065.

Sribna V.O.

BIOMEDICAL SIGNIFICANCE OF THE THERAPEUTIC USE OF AUTOPHAGY (literature review)

Autophagy, or is an intracellular degradation pathway for improperly functioning aggregation-prone proteins, damaged organelles, unwanted macromolecules, and invading pathogens. The process is necessary for maintaining cell and tissue homeostasis, which contributes to the survival of the organism, and is actively studied. The purpose of this work was the search, selection and analysis of the literature on autophagy as one of the main mechanisms of maintaining cellular homeostasis under conditions of oxidative stress; cellular aging; calorie restriction; as well as about the targeted effect on autophagy in the conditions of various diseases. The following generalizations were made: 1) the ability to be directly activated in response to the intense formation of reactive oxygen species in cells allows us to consider autophagy as an important element of antioxidant protection, therefore, the study of ways and means of effective autophagy management is becoming relevant today; 2) dietary consumption of autophagy activators may promote health and extend lifespan through multiple mechanisms, including reduction of oxidative stress, induction of autophagy, and suppression of inflammation; 3) studies aimed at elucidating the role of sirtuins, which are key regulators of cellular metabolism and oxidative stress, are gaining relevance in the initiation of autophagy. Currently, sirtuin-dependent mechanisms of autophagy require research in experimental models using mammalian cells; 4) continuing the study of autophagy processes will allow a better understanding of physiological aspects and help ensure progress in the development of new strategies for the prevention and treatment of human diseases (including those related to age); 5) autophagy is crucial for cellular physiology, autophagy dysfunction is involved in the pathogenesis of various human diseases, and therefore the therapeutic use of autophagy has potential biomedical significance.

Keywords: *cell death, cellular homeostasis, oxidative stress, cellular aging, calorie restriction, targeted effect on autophagy.*

Надійшла до редакції 05.02.2024

Відомості про автора:

Срібна Валентина Олександрівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, м. Київ, Україна.

Поштова адреса: Україна, 01024, м. Київ, вул. Академіка Богомольця, 4.

E-mail: valia-z@ukr.net

ORCID: 0000-0003-0673-5131.