

## ЗАПАЛЬНІ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ, ХРОНІЧНОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ ТА ЇХ ПОЄДНАННІ

**Т. О. Глацук, Я. В. Чобану**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:**  
хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний коронарний синдром, високочутливий С-реактивний білок, сиртуїн-1.

Клінічна та експериментальна патологія 2022. Т.21, №4 (82). С. 14-22.

DOI:10.24061/1727-4338.XXI.4.82.2022.03

E-mail:  
tetiana.ilashchuk@gmail.com

**Мета роботи** – порівняти рівні сироваткового сиртуїну-1 та високочутливого С-реактивного білка у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним коронарним синдромом при їх ізольованому та поєднаному перебігу.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяло участь 60 пацієнтів із діагнозами хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), хронічний коронарний синдром (ХКС), ХОЗЛ, поєднаний із ХКС, та 10 практично здорових осіб (група контролю). Сироватковий рівень сиртуїну-1 (SIRT1) досліджували імуноферментним методом, а високочутливий С-реактивний білок (СРП) – біохімічним.

Порівняння даних між вибірками здійснювали за *t*-критерієм Стьюдента, зв'язок між показниками досліджували за коефіцієнтом кореляції Фішера.

**Результати.** У групі пацієнтів із ХОЗЛ рівень високочутливого СРП становив  $1.47 \pm 0.31$  мг/дл ( $p=0.02$ ), у пацієнтів із ХКС –  $1.06 \pm 0.23$  мг/дл ( $p=0.02$ ), у пацієнтів із ХОЗЛ, поєднаним із ХКС, –  $2.13 \pm 0.30$  мг/дл ( $p=0.01$ ), що значно перевищувало показник контрольної групи –  $0.11 \pm 0.02$  мг/дл ( $p=0.03$ ).

Результати дослідження рівня SIRT1 у сироватці крові показали, що в групі пацієнтів із ХОЗЛ рівень SIRT1 становив  $5.21 \pm 1.16$  нг/мл, пацієнтів із ХКС –  $6.58 \pm 1.40$  нг/мл, пацієнтів із ХОЗЛ, поєднаного з ХКС –  $2.32 \pm 0.73$  нг/мл, що у всіх випадках було значно нижче, ніж у контрольній групі –  $12.23 \pm 1.59$  нг/мл ( $p=0.01$ ).

**Висновки.** Сироваткові рівні SIRT1 були нижчими, а високочутливого СРП – вищими у пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС, ХОЗЛ, поєднаним із ХКС, порівняно з контрольною групою. У пацієнтів із ХОЗЛ та ХКС між рівнями високочутливого СРП та SIRT1 існує негативний кореляційний зв'язок.

**Key words:**  
chronic obstructive pulmonary disease, chronic coronary syndrome, Sirtuin 1, high-sensitivity C-reactive protein.

Clinical and experimental pathology 2022. Vol.21, № 4 (82). P. 14-22.

### INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY MECHANISMS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, CHRONIC CORONARY SYNDROME AND THEIR COMBINATION

**Y. V. Chobanu, T. O. Hlachuk**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Objective** – to compare the levels of serum Sirtuin-1 (SIRT1) and high-sensitivity C-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic coronary syndrome (CCS) during their isolated and combined course.

**Materials and methods.** Sixty patients with diagnoses of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic coronary syndrome (CCS), COPD in combination with CCS, and 10 practically healthy people (control group), were involved into the study.

The comparison of data between samples was carried out according to the Student's *t*-test, the relationship between indicators was investigated using the Fisher correlation coefficient. The calculations were carried out using Microsoft Excel software.

**Results.** In the group of patients with COPD the level of high-sensitivity C-reactive protein constituted  $1.47 \pm 0.31$  mg/dl ( $p=0.02$ ), in patients with CCS –  $1.06 \pm 0.23$  mg/dl ( $p=0.02$ ), in patients with COPD, combined with CCS, –  $2.13 \pm 0.30$  mg/dl ( $p=0.01$ ) that was significantly higher than in the control group –  $0.11 \pm 0.02$  mg/dl ( $p=0.03$ ).

The results of the study of the SIRT1 level in the blood serum revealed that in the group of patients with COPD, the level of SIRT1 constituted  $5.21 \pm 1.16$  ng/ml, in patients with CCS –  $6.58 \pm 1.40$  ng/ml, in patients with COPD combined with CCS –  $2.32 \pm 0.73$  ng/ml, that in all cases it was significantly lower than in the control group –  $12.23 \pm 1.59$  ng/ml ( $p=0.01$ ).

**Conclusions.** Serum levels of SIRT1 were lower and high-sensitivity CRP were higher in patients with COPD, CCS and in patients with COPD, combined with CCS, in comparison with the control group. There is a negative correlative relation in patients with COPD and CCS between the levels of high-sensitivity CRP and SIRT1.

## Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – нозологія, що характеризується зазвичай прогресуючим, частково оборотним обмеженням швидкості повітряного потоку, пов'язане з підвищеною хронічною запальною відповіддю легень на дію патогенних часток або газів і наявністю персистуючого системного запалення. Основним місцем запалення при ХОЗЛ є малі дихальні шляхи, однак активне запалення наявне також і у великих бронхах, і в легеневій паренхімі, і в легеневих судинах. На думку деяких дослідників, ХОЗЛ є сильним незалежним предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень. Зокрема, за даними J. Finkelstein та співавт. (2009), зниження відношення об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ1) до життєвої місткості легень на 10% збільшує ризик летальних коронарних подій на 28% і нелетальних – на 20% [1]. За даними L. Lahousse та співавт. (Rotterdamstudy), ХОЗЛ пов'язане з підвищенням ризику раптової серцевої смерті протягом 5 років із часу встановлення цього діагнозу [2], при цьому у пацієнтів із частими загостреннями ХОЗЛ ризик раптової серцевої смерті в 3 рази вищий [3, 4]. Саме тому контроль над захворюванням у осіб із коморбідною патологією набуває першочергового значення [5]. Також виявлений вплив ХОЗЛ на прогноз пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС), що перенесли аорто-коронарне шунтування (АКШ). Доведено, що серед пацієнтів, які за даними спірометрії мали тяжкий перебіг ХОЗЛ, рання смертність після АКШ була в 4 рази вищою, ніж у пацієнтів із нормальними показниками спірометрії, становлячи 5,7% [6]. За даними шведського реєстру SWEDENHEART за 2005-2010 рр. у понад 4 тис. пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та ХОЗЛ виявлена значно вища смертність протягом 1 року – 24% проти 13% у пацієнтів, що не мали ХОЗЛ [7]. Серед пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) та ХОЗЛ серцева недостатність розвивалася в 17,2% проти 9,7% пацієнтів без ХОЗЛ [8].

Безумовно, куріння та індуковане ним хронічне запалення дихальних шляхів є найважливішим фактором ризику розвитку ХОЗЛ. Проте воно також визнане вагомим чинником індукції атерогенезу і, відповідно, прогресування ХКС. Суттєвий вклад в індукцію системної запальної реакції при ХОЗЛ та ХКС здійснюють забруднення довколишнього середовища, гіподинамія і надлишкова маса тіла.

Загальновідомо, що в основі ХОЗЛ лежить хронічний запальний процес, який зачіпає усі структури легеневої тканини (бронхи, бронхіоли, альвеоли, легеневі судини), на ранніх стадіях перебігаючи локально; при прогресуванні ХОЗЛ набуває системного характеру. Одним із проявів ХОЗЛ є гіпоксія та гіперкапнія. Гіпоксія активно індукує і підтримує системний перебіг запалення та інші патологічні біохімічні процеси за рахунок оксидантного стресу.

За останнє десятиліття ХОЗЛ перестали розглядати як ізольовану патологію дихальної системи, а трактують як легеневий компонент

системного ендотеліального порушення з широким спектром запальних змін і прискореного старіння (inflammageing), який вражає багато органів і спричиняє стан мультиморбідності без чіткого розуміння, яка саме хвороба дала перший поштовх розвитку такого стану [9].

Надлишок вільних радикалів в умовах гіпоксії та хронічного оксидантного стресу є механізмом самопідтримки запалення у тканинах бронхів і легень, подальшої індукції цитокинового каскаду як локально, так і системно [9]. У периферійній крові хворих на ХОЗЛ навіть у період ремісії підвищені рівні запальних медіаторів – інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), тумор-некротизуючого фактора альфа (ТНФ- $\alpha$ ) та С-реактивного протеїну (СРП) [10]. ІЛ-6 є не тільки маркером запалення дихальних шляхів, а й предиктором потенційного пошкодження епітелію легень, що призводить до ремоделювання бронхіального дерева і втрати еластичності епітеліальної тканини. Цей феномен відіграє значиму роль у розвитку емфіземи легень і прогресуванні патофізіологічних процесів у хворих із ХОЗЛ.

В умовах кисневої нестачі активізуються пінисті клітини ендотелію судин і підвищуються адгезивні властивості ендотеліоцитів завдяки експресії молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1). Під дією медіаторів запалення адгезивні молекули сприяють «прилипанню» циркулюючих макрофагів і Т-лімфоцитів до ендотелію і їх проникненню в інтиму судин, що призводить до подальшого його пошкодження, персистенції, неспецифічного запалення і активації процесів атерогенезу з потовщенням інтими та медії за рахунок інфільтрації CD8<sup>+</sup> лімфоцитами та розвитком ендотеліальної дисфункції. У свою чергу активація імунних клітин в атероматозних бляшках додатково стимулює продукцію цитокинів (інтерферону  $\gamma$ , інтерлейкіну-1, ТНФ- $\alpha$  та ІЛ-6), а також запальних білків гострої фази (фібриногену, С-реактивного білка), замикаючи «вадне коло».

Тривала експозиція шкідливих чинників довкілля, паління, хронічний стрес, процеси старіння організму при ХОЗЛ і ХКС супроводжуються змінами функціонування ряду ендогенних молекул, дія яких спрямована на мобілізацію захисного і відновлювального потенціалу організму – сиртуїнів. Сиртуїни здатні сповільнювати передчасне старіння легень, судинних ендотеліоцитів і гладком'язових клітин, що забезпечує захист і сповільнення прогресування атеросклерозу, емфіземи та фіброзу [9,10].

Сиртуїни (SIRT) – невеликі білки з ензиматичною активністю, що належать до класу Над<sup>+</sup>-залежних деацетилаз і АДФ-рибозилтрансфераз та регулюють різноманітні фізіологічні процеси: від підтримки стабільності геному до метаболічного контролю, живлення та процесів проліферації, надаючи змогу клітинам адаптуватися до стресів. На сьогодні родина SIRT налічує сім молекул, що мають різну клітинну локалізацію, а також змінюють безліч субстратів і впливають на численні клітинні функції. SIRT1 циркулює між ядром і цитоплазмою [11], SIRT2 – цитоплазматичний фермент, SIRT3-5 – мітохондріальні, SIRT6 – ядерний

і строго асоційований із хроматином, а SIRT7 виявляють в ядрцях [12,13]. Хоч деацетилювання є основним напрямком дії сиртуїнів, їм також притаманні властивості аденозинфосфатрибозилази, демалонілази, глутарилази і десукцинілази, залежно він нагальних клітинних потреб. Сам SIRT1 регулюється у процесі S-глутатіонування, а отже, його ферментна активність залежить від наявності у клітині відновленого глутатіону [14].

### Мета роботи

Порівняти рівні сироваткового сиртуїну-1 та високочутливого С-реактивного білка у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним коронарним синдромом при їх ізольованому та поєднаному перебігу.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження проводили на базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету та Центральної міської клінічної лікарні м. Чернівці. У дослідженні взяло участь 60 пацієнтів із діагнозами ХОЗЛ, ХКС, ХОЗЛ у поєднанні з ХКС та 10 практично здорових людей, які були групою контролю. Пацієнтів розподілено на 4 групи: група 1 – пацієнти з ізольованим перебігом ХОЗЛ (n=20); група 2 – пацієнти з ізольованим перебігом ХКС (n=20); група 3 – пацієнти з ХОЗЛ у поєднанні з ХКС (n=20); група 4 – контрольна (n=10).

Тяжкість перебігу ХОЗЛ визначали за частотою загострень, показниками функцій зовнішнього дихання (ФЗД): ОФВ1 (об'єм форсованого видиху за першу секунду)/ФЖЕЛ (форсована життєва ємність легень) та ОФВ1 (об'єм форсованого видиху за першу секунду) і ЖЕЛ (життєва ємність легень). Для оцінки вираженості симптомів використовували шкалу вираженості задишки mMRC (Modified Medical Research Council) і тест оцінки середнього артеріального тиску (САТ) – COPD Assessment Test.

Сироватковий рівень SIRT1 досліджували імуноферментним методом аналізу, а високочутливий С-реактивний білок – біохімічним.

Критеріями виключення з дослідження були хворі на злоякісні новоутворення, системні захворювання сполучної тканини, вроджені вади розвитку, стенокардію напруження IV функціонального класу, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда до 6-місячної давнини, гостре порушення мозкового кровообігу або транзиторна ішемічна атака менше 6 місяців тому, серцева недостатність ПБ-III стадії, будь-яке клінічно значиме захворювання, лабораторні порушення чи інші обставини в анамнезі чи в момент дослідження, які могли вплинути на стан пацієнта під час участі в дослідженні.

Медикаментозна терапія хворих, яких включали в дослідження, складалася з базисних засобів відповідно до протоколів лікування обох захворювань, а саме: інгаляційні антихолінергічні лікарські засоби, теофілін, інгаляційні  $\beta_2$ -міметики, інгібітори фосфодіестерази 4 (ФДЕ4), інгаляційні глюкокортикостероїди, нітропрепарати,  $\beta$ -адреноблокатори, антиагреганти, ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

статини, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, за потреби – антагоністи кальцію.

Для статистичного аналізу використовували методи параметричної статистики для малих вибірок із визначенням середнього значення та середнього квадратичного відхилення. Порівняння даних між вибірками здійснювали за t-критерієм Стюдента, зв'язок між показниками досліджували за коефіцієнтом кореляції Фішера. Обрахунки здійснювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel.

### Результати та їх обговорення

Середній вік групи пацієнтів із ХОЗЛ становив  $54,0 \pm 1,64$  років, ХКС –  $63,7 \pm 9,88$  років, ХОЗЛ у поєднанні з ХКС –  $68,9 \pm 8,54$  років, контрольної групи –  $52,3 \pm 4,38$  років.

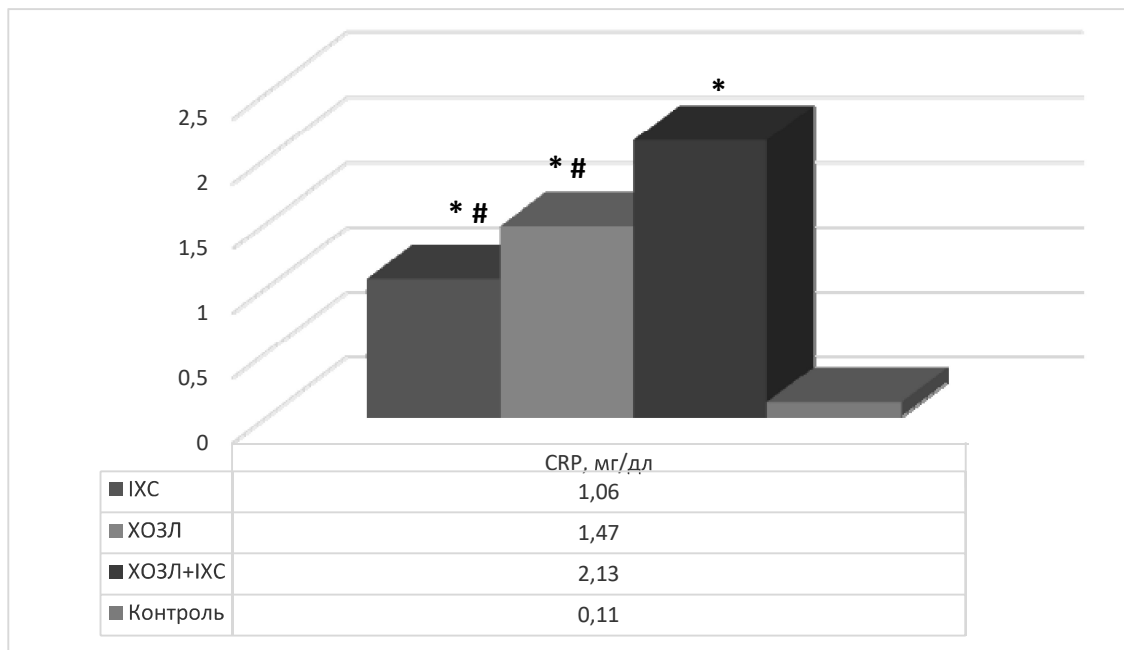
Важливим маркером запалення, доступним для динамічної клінічної оцінки, є СРП, підвищений рівень якого одночасно сприяє підвищенню рівня бронхіального опору, зростанню ризику розвитку ХКС за рахунок прогресування атеросклерозу. СРП частково активізує ендотеліальні і гладком'язові клітини, зменшує продукцію монооксиду азоту, посилюючи дисфункцію ендотелію. Високий вміст СРП корелює з проявами дисліпідемії. Ризик серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із підвищенням рівня СРП зростає в міру збільшення показників інших факторів ризику (холестерину, фібриногену, гомоцистеїну та ін.). За даними Framingham Study, рівні СРП  $< 1$  мг/л,  $1-3$  мг/л і  $\geq 3$  мг/л відповідали низькому, помірному і високому ризику розвитку серцево-судинних подій. У період активної запальної стимуляції, під дією респіраторних інфекцій, різке зростання вмісту і кумулятивний вплив вищезгаданих запальних молекул може стати індуктором розриву і нестабільності атеросклеротичних бляшок і наступних гострих кардіоваскулярних явищ [15,16].

Дослідження рівня високочутливого СРП у сироватці крові показало, що в групі пацієнтів із ХОЗЛ рівень високочутливого СРП становив  $1,47 \pm 0,31$  мг/дл, у пацієнтів із ХКС –  $1,06 \pm 0,23$  мг/дл, у пацієнтів із ХОЗЛ, поєданого з ХКС –  $2,13 \pm 0,30$  мг/дл, тобто, показники були достовірно вищими, ніж у контрольній групі –  $0,11 \pm 0,02$  мг/дл, що продемонстровано на рис. 1.

Аналіз отриманих даних засвідчив, що показники високочутливого СРП були вірогідно вищими при коморбідному перебігу ХОЗЛ та ХКС, ніж при ізольованому їхньому перебігу та у групі контролю, що може бути пов'язано із загостренням ХОЗЛ та взаємопов'язано з проявами локального бронхолегеневого запального процесу, тяжкістю перебігу захворювання, а також наявністю серцево-судинних захворювань.

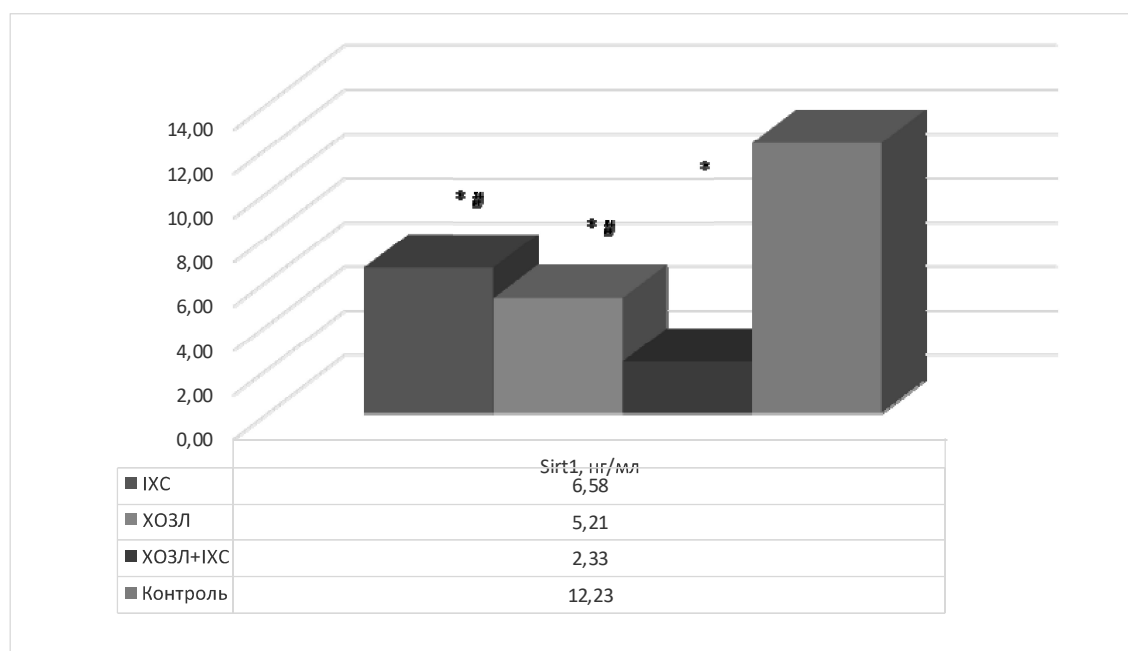
Результати дослідження рівня SIRT1 у сироватці крові показали, що в групі пацієнтів із ХОЗЛ рівень SIRT1 становив  $5,21 \pm 1,16$  нг/мл, у пацієнтів із ХКС –  $6,58 \pm 1,40$  нг/мл, у пацієнтів із ХОЗЛ, поєданого з ХКС –  $2,32 \pm 0,73$  нг/мл; у всіх групах показники були значно нижчими, ніж у контрольній групі –  $12,23 \pm 1,59$  нг/мл ( $p=0.01$ ), як наведено на рис. 2.

Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 4 (82)



**Рис. 1.** Рівень С-реактивного протеїну в досліджуваних групах.

Примітки: вірогідність різниці: \* – порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ ); # – порівняно з групою ІХС+ХОЗЛ ( $p < 0,01$ ).



**Рис. 2.** Зміни рівня Sirt1 у пацієнтів досліджуваних груп.

Примітки: вірогідність різниці: \* – порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ ); # – порівняно з групою ІХС+ХОЗЛ ( $p < 0,01$ ).

На основі дослідження сироваткового рівня SIRT1 при ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанні можна припустити, що на рівні SIRT1 впливає тканнна гіпоксія, хронічний запальний процес, який зачіпає усі структури легеневої тканини (bronхи, бронхіоли, альвеоли, легеневі судини), обструкція дихальних шляхів, дисбаланс у системі протеази-антипротеази, що характерно при цих захворюваннях.

Окрім того, відзначається сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнем високочутливого Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 4 (82)

СРП та рівнем SIRT1 ( $r = -0,72$ ) (рис. 3А). Спостерігається висока позитивна кореляція між рівнем високочутливого СРП та вираженістю симптомів за тестом оцінки САТ ( $r = 0,75$ ) (рис. 3В) та за шкалою mMRC ( $r = 0,61$ ) (рис. 3С).

На основі нашого дослідження можна стверджувати, що рівні високочутливого СРП збільшені у пацієнтів із ХОЗЛ та ХКС і негативно корелюють зі ступенем тяжкості захворювання та вираженістю симптомів.

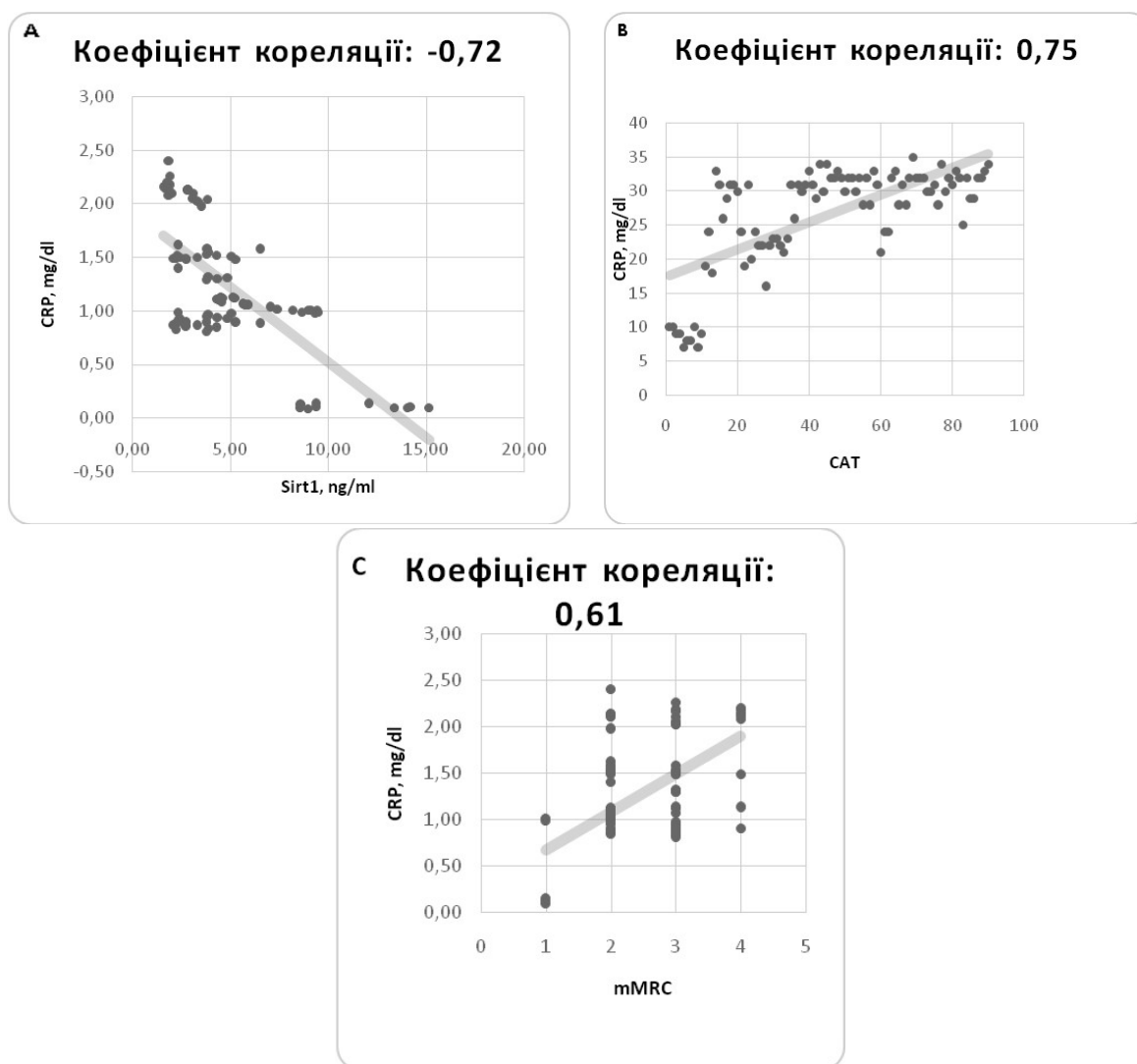


Рис. 3. Кореляційна залежність між високочутливим СРП та SIRT1, CAT, mMRC

Ідея про те, що SIRT1 може відігравати певну роль у захисті міокарда, є досить новою [17]. У науковій роботі Xiaofei Meng et al. (2017) висвітлено, що SIRT1 є важливим ендогенним фактором інгібітору апоптозу в окремо взятих кардіоміоцитах [18]. За даними авторів, при збільшенні рівня SIRT1 від 2,5 до 7,5 разів виявляється переконлива кардіопротекція. Однак подальше збільшення його (до 12,5 разів) викликає посилення оксидативного стресу та руйнування кардіоміоцитів [17, 19].

Результати нашого дослідження показали, що сироваткові рівні SIRT1 нижчі у пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС, ХОЗЛ у поєднанні з ХКС порівняно з контрольною групою. Окрім того, відзначається негативний кореляційний зв'язок середньої сили між віком та рівнем SIRT1 (рис. 4А). Спостерігається негативна висока кореляція між рівнем SIRT1 та вираженістю симптомів за тестом оцінки CAT (рис. 4В) та за шкалою mMRC (рис. 4С).

На основі здійсненого дослідження можна стверджувати, що рівні сиртуїну-1 зменшені у пацієнтів із ХОЗЛ та ХКС і негативно корелюють зі ступенем тяжкості захворювання та вираженістю симптомів захворювання.

З віком рівень НАД<sup>+</sup> та активність SIRT1 стабільно зменшуються. Це зниження посилюється за умов

надлишкової маси тіла і малорухливого способу життя. Реактивація сиртуїнів із відновленням рівнів НАД<sup>+</sup> стимулює регенераційний ангиогенез, відновлює чутливість периферійних тканин до інсуліну і запобігає серцево-судинним ризикам [20].

SIRT1 називають молекулою-містком, що з'єднує метаболізм і циркадіанну ритмічність, і саме тому він є настільки важливим у підтримці гомеостазу та запобіганні надмірного оксидативного стресу [21,22]. Молекули SIRT1 модифікують активність циркадіанного епігеному і забезпечують правильність та специфічність його транскрипції як у центральній нервовій системі, так і у периферійних тканинах. Епігенетичний контроль за генами годинника здійснюється шляхом SIRT1-деацетилювання гістонів H3K9, модулювання BMAL1 та ацетилювання білка періоду PER2, які необхідні для їхньої максимальної активності і стабільності, що визначає наступний належний контроль за експресією решти циркадіанних генів [23]. Тому очевидно, що зменшення вмісту у тканинах сиртуїну-1, змінюючи процеси активації годинникових регуляторних білків, спричиняє аномальну експресію генів біологічного годинника з десинхронізацією біологічних процесів і їхнім зсувом у бік активації прозапального каскаду в клітинах легень та судинної стінки [24]. Більше того,

в експерименті тварини з низьким рівнем сиртуїну-1 були нездатні швидко адаптуватися до змін умов зовнішнього середовища, виявляючи ознаки внутрішньої десинхронізації біохімічних процесів

у тканинах легень, серцево-судинної системи [21,25]. Отож, наразі встановлено, що у хворих на ХОЗЛ зміна функціонування біологічного годинника, як окрема ланка патогенезу, є наслідком дефіциту SIRT1 [23].

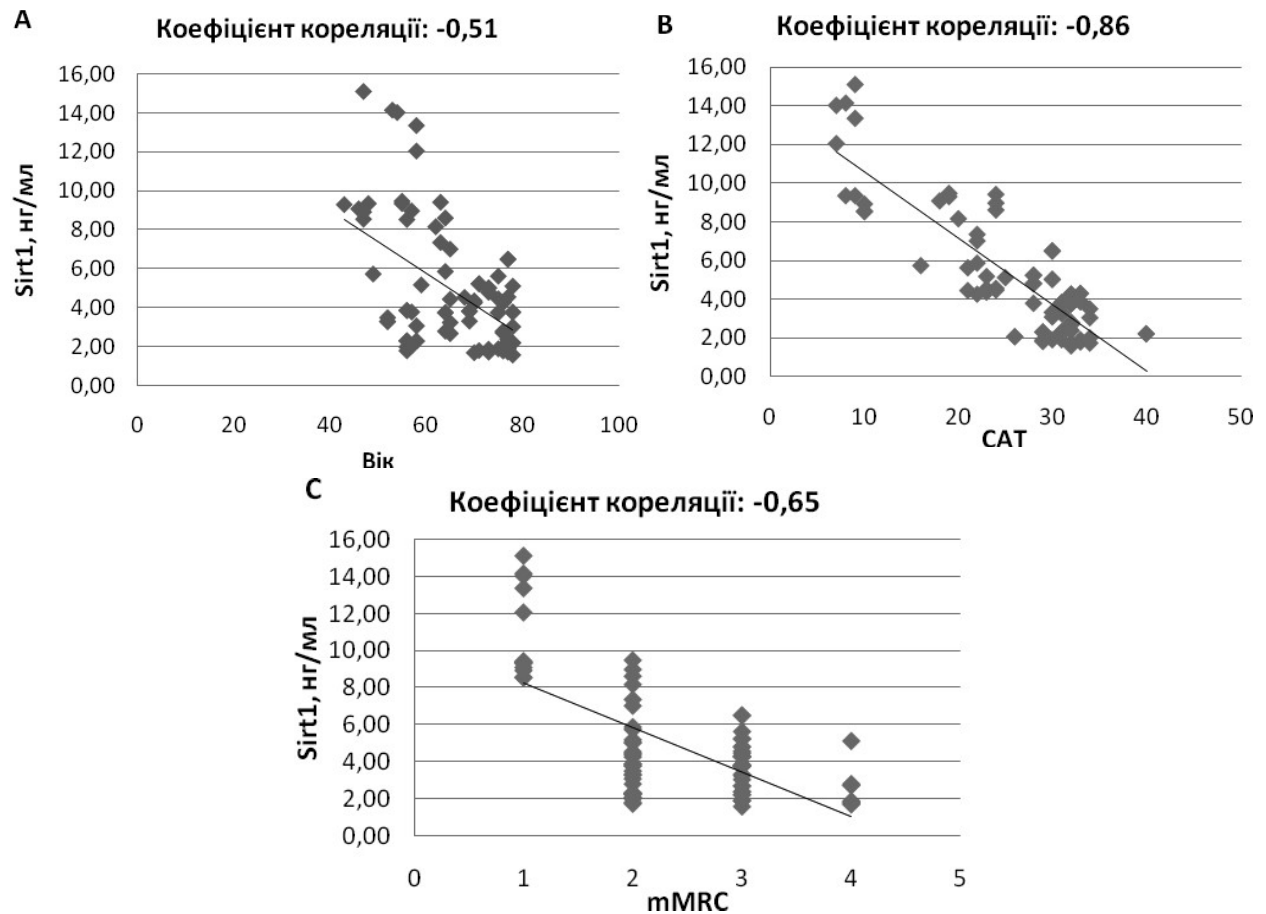


Рис. 4. Кореляційна залежність між SIRT1 та віком, CAT, mMRC.

Для хворих на ХОЗЛ типовим є порушення циркадних ритмів більшості легеневої функції: бронходилататорної відповіді, рівнів білка сурфактанту, ефективності стероїдів, секреції слизу і чутливості механо- і кашльових рецепторів, що є наслідком зсуву у часі біохімічно-молекулярних взаємодій у тканинах легень [24]. Нічна задишка, порушення сну, передранкове зниження легеневої функції з гіпоксією та гіперкапнією поєднуються з підвищенням кашльової активності і гіперсекрецією слизу на фоні добових коливань ширини просвіту бронхів і їхнього опору. Ранні зміни часто ініціюються зовнішніми довколишніми стимулами або цигарковим димом. Доведено, що тригерні фактори змінюють процеси експресії основного гена біологічного годинника BMAL1 у клітинах Клара бронхіол, порушуючи процеси ацетилювання його продуктів ферментами родини сиртуїнів на ранніх етапах запалення. Саме ці клітини вважають визначальними у підтримці циркадного гомеостазу легень.

Одна з важливих функцій молекулярного годинника – захист генетичного матеріалу клітин шляхом синхронізації процесів генерації вільних радикалів із піком метаболічної активності і вмістом антиоксидантних факторів. BMAL1/CLOCK комплекс у нормі регулює експресію

ядерного транскрипційного фактора NRF2, шляхом прямої взаємодії з його промотором у геномі, останній є есенціальним для утворення антиоксидантних ферментів в умовах підвищення вмісту у клітинах вільних радикалів. NRF2 інгібує утворення вмісту прозапальних цитокінів шляхом блокування транскрипції відповідних генів [6]. Продукти експресії генів годинника є регуляторами всіх основних метаболічних реакцій клітини, а також здійснюють контроль за перебігом мітохондріальних окиснювально-відновних реакцій, у яких утворюються вільні радикали, та рівнем антиоксидантів, регулюючи коливання в клітині вмісту нікотинаміддинуклеотиду (НАД+). Згодом десинхронізація в легнях та бронхах набуває системного ефекту, оскільки всі вищезгадані ланки патогенезу ХОЗЛ і ХКС, що спричиняють оксидантний стрес, ендотеліальну дисфункцію, індукують запальні зміни і гіперкоагуляцію, регулюються циркадним [21,22].

### Висновки

1. Сироваткові рівні SIRT1 у пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС та ХОЗЛ, поєднаним із ХКС, нижчі порівняно з показниками контрольної групи.

2. У пацієнтів із ХОЗЛ та ХКС існують тісні негативні кореляційні зв'язки між сироватковим рівнем SIRT1 та віком, посиленням симптомів за шкалою mMRC, тестом оцінки САТ, ступенем тяжкості захворювання та вираженістю симптомів захворювання.

3. Сироваткові рівні високочутливого СРП у пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС та ХОЗЛ, поєднаним із ХКС, достовірно перевищували відповідні показники контрольної групи.

4. Між рівнем високочутливого СРП та рівнем SIRT1 існує негативний кореляційний зв'язок.

5. У пацієнтів із ХОЗЛ та ХКС існують тісні кореляційні зв'язки між сироватковим рівнем високочутливого СРП, посиленням симптомів за шкалою mMRC, тестом оцінки САТ, ступенем тяжкості та вираженістю симптомів захворювання.

### Перспективи подальших досліджень

Вивчення міжмолекулярних взаємодій за участі SIRT1 та високочутливого СРП є перспективним напрямком пошуку ефективних нових діагностично-прогностичних критеріїв та терапевтичних стратегій при ХОЗЛ і ХКС.

### Список літератури

- Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2009[cited 2022 Dec 07];4:337. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2754086/pdf/copd-4-337.pdf> doi: 10.2147/copd.s6400
- Lahousse L, Niemeijer MN, van den Berg ME, Rijnbeek PR, Joos GF, Hofman A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1754-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehv121
- Liu Y, Narayanan K, Zhang Z, Li G, Liu T. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of sudden cardiac death. *Int J Cardiol*. 2016;214:406-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.216
- Testa G, Cacciatore F, Bianco A, Della-Morte D, Mazzella F, Galizia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(6):1157-64. doi: 10.1007/s40520-016-0720-5
- Ellingsen J, Johansson G, Larsson K, Lisspers K, Malinowski A, Stållberg B, et al. Impact of Comorbidities and Commonly Used Drugs on Mortality in COPD—Real-World Data from a Primary Care Setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:235-45. doi: 10.2147/COPD.S231296
- Saleh HZ, Mohan K, Shaw M, Al-Rawi O, Elsayed H, Walshaw M, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on surgical outcomes in patients undergoing non-emergent coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(1):108-13. doi: 10.1093/ejcts/ezr271
- Harneck J, Nilsson J, Friberg O, James S, Lagerqvist B, Hambræus K, et al. The 2011 outcome from the Swedish health care registry on heart disease (SWEDEHEART). *Scand Cardiovasc J*. 2013;47(Suppl 62):1-10. doi: 10.3109/14017431.2013.780389
- Andell P, Koul S, Martinsson A, Sundström J, Jernberg T, Smith JG, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart* [Internet]. 2014[cited 2022 Dec 02];1(1):e000002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189340/pdf/openhrt-2013-000002.pdf> doi: 10.1136/openhrt-2013-000002
- Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 06];12:1753465817750524. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937157/pdf/10.1177\\_1753465817750524.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937157/pdf/10.1177_1753465817750524.pdf) doi: 10.1177/1753465817750524
- Aslani MR, Matin S, Nemati A, Mesgari-Abbasi M, Ghorbani S, Ghobadi H. Effects of conjugated linoleic acid supplementation on serum levels of interleukin-6 and sirtuin 1 in COPD patients. *Avicenna J Phytomed*. 2020;10(3):305-15.
- Yanagisawa S, Baker JR, Vuppusetty C, Koga T, Colley T, Fenwick P, et al. The dynamic shuttling of SIRT1 between cytoplasm and nuclei in bronchial epithelial cells by single and repeated cigarette smoke exposure. *PLoS ONE* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 06];13(3):e0193921. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839577/pdf/pone.0193921.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0193921
- Winnik S, Auwerx J, Sinclair DA, Matter CM. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2015;36(48):3404-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehv290
- Yao H, Hwang JW, Sundar IK, Friedman AE, McBurney MW, Guarente L, et al. SIRT1 redresses the imbalance of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9 in the development of mouse emphysema and human COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2013[cited 2022 Dec 02];305(9):L615-24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840276/> doi: 10.1152/ajplung.00249.2012
- Rahman I, Kinnula VL, Gorbunova V, Yao H. SIRT1 as a therapeutic target in inflammaging of the pulmonary disease. *Prev Med*. 2012;54(Suppl):S20-8. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.11.014
- Batura-Gabryel H, Grabicki M. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases—'cardiopulmonary continuum'. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82(6):590-6. doi: 10.5603/piap.2014.0078
- Ghobadi H, Matin S, Nemati A, Naghizadeh-Baghi A. The effect of conjugated linoleic acid supplementation on the nutritional status of COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2711-20. doi: 10.2147/copd.s111629
- Onofrio ND, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular diseases protection. *Antioxid Redox Signal*. 2018;28(8):711-32. doi: 10.1089/ars.2017.7178
- Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD<sup>+</sup> in the Development and Treatment of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2018;123(7):868-85. doi: 10.1161/circresaha.118.312498
- Pace E, Di Vincenzo S, Ferraro M, Bruno A, Dino P, Bonsignore MR, et al. Carbocysteine counteracts the effects of cigarette smoke on cell growth and on the SIRT1/FoxO3 axis in bronchial epithelial cells. *Exp Gerontol*. 2016;81:119-28. doi: 10.1016/j.exger.2016.05.013
- Henning RJ, Bourgeois M, Harbison RD. Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) and PARP Inhibitors: Mechanisms of Action and Role in Cardiovascular Disorders. *Cardiovasc Toxicol*. 2018;18(6):493-506. doi: 10.1007/s12012-018-9462-2
- Zhou S, Dai YM, Zeng XF, Chen HZ. Circadian clock and sirtuins in diabetic lung: a mechanistic perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 23];11:173. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7145977/pdf/fendo-11-00173.pdf> doi: 10.3389/fendo.2020.00173
- Masri S. Sirtuin-dependent clock control: new advances in metabolism, aging and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2015[cited 2022 Nov 18];18(6):521. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4610809/pdf/nihms729428.pdf> doi: 10.1097/mco.0000000000000219

23. Ray S, Reddy AB. Cross-talk between circadian clocks, sleepwake cycles, and metabolic networks: Dispelling the darkness. *Bioessays*. 2016;38(4):394-405. doi: 10.1002/bies.201500056
24. Hwang JW, Sundar IK, Yao H, Sellix MT, Rahman I. Circadian clock function is disrupted by environmental tobacco/cigarette smoke, leading to lung inflammation and injury via a SIRT1 BMAL1 pathway. *FASEB J*. 2014;28(1):176-94. doi: 10.1096/fj.13-232629
- References**
- Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2009[cited 2022 Dec 07];4:337. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2754086/pdf/copd-4-337.pdf> doi: 10.2147/copd.s6400
  - Lahousse L, Niemeijer MN, van den Berg ME, Rijnbeek PR, Joos GF, Hofman A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1754-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehv121
  - Liu Y, Narayanan K, Zhang Z, Li G, Liu T. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of sudden cardiac death. *Int J Cardiol*. 2016;214:406-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.216
  - Testa G, Cacciatore F, Bianco A, Della-Morte D, Mazzella F, Galizia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(6):1157-64. doi: 10.1007/s40520-016-0720-5
  - Ellingsen J, Johansson G, Larsson K, Lisspers K, Malinowski A, Ställberg B, et al. Impact of Comorbidities and Commonly Used Drugs on Mortality in COPD—Real-World Data from a Primary Care Setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:235-45. doi: 10.2147/COPD.S231296
  - Saleh HZ, Mohan K, Shaw M, Al-Rawi O, Elsayed H, Walshaw M, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on surgical outcomes in patients undergoing non-emergent coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(1):108-13. doi: 10.1093/ejcts/ezr271
  - Harneik J, Nilsson J, Friberg O, James S, Lagerqvist B, Hambraeus K, et al. The 2011 outcome from the Swedish health care registry on heart disease (SWEDEHEART). *Scand Cardiovasc J*. 2013;47(Suppl 62):1-10. doi: 10.3109/14017431.2013.780389
  - Andell P, Koul S, Martinsson A, Sundström J, Jernberg T, Smith JG, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart* [Internet]. 2014[cited 2022 Dec 02];1(1): e000002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189340/pdf/openhrt-2013-000002.pdf> doi: 10.1136/openhrt-2013-000002
  - Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 06];12:1753465817750524. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937157/pdf/10.1177\\_1753465817750524.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937157/pdf/10.1177_1753465817750524.pdf) doi: 10.1177/1753465817750524
  - Aslani MR, Matin S, Nemati A, Mesgari-Abbasi M, Ghorbani S, Ghobadi H. Effects of conjugated linoleic acid supplementation on serum levels of interleukin-6 and sirtuin 1 in COPD patients. *Avicenna J Phytomed*. 2020;10(3):305-15.
  - Yanagisawa S, Baker JR, Vuppusetty C, Koga T, Colley T, Fenwick P, et al. The dynamic shuttling of SIRT1 between cytoplasm and nuclei in bronchial epithelial cells by single and repeated cigarette smoke exposure. *PLoS ONE* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 06];13(3): e0193921. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839577/pdf/pone.0193921.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0193921
  - Winnik S, Auwerx J, Sinclair DA, Matter CM. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2015;36(48):3404-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehv290
  - Yao H, Hwang JW, Sundar IK, Friedman AE, McBurney MW, Guarente L, et al. SIRT1 redresses the imbalance of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9 in the development of mouse emphysema and human COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2013[cited 2022 Dec 02];305(9): L615-24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840276/> doi: 10.1152/ajplung.00249.2012
  - Rahman I, Kinnula VL, Gorbunova V, Yao H. SIRT1 as a therapeutic target in inflammaging of the pulmonary disease. *Prev Med*. 2012;54(Suppl): S20-8. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.11.014
  - Batura-Gabryel H, Grabicki M. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases—cardiopulmonary continuum. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82(6):590-6. doi: 10.5603/piap.2014.0078
  - Ghobadi H, Matin S, Nemati A, Naghizadeh-Baghi A. The effect of conjugated linoleic acid supplementation on the nutritional status of COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2711-20. doi: 10.2147/copd.s111629
  - Onofrio ND, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular diseases protection. *Antioxid Redox Signal*. 2018;28(8):711-32. doi: 10.1089/ars.2017.7178
  - Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD<sup>+</sup> in the Development and Treatment of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2018;123(7):868-85. doi: 10.1161/circresaha.118.312498
  - Pace E, Di Vincenzo S, Ferraro M, Bruno A, Dino P, Bonsignore MR, et al. Carbocysteine counteracts the effects of cigarette smoke on cell growth and on the SIRT1/FoxO3 axis in bronchial epithelial cells. *Exp Gerontol*. 2016;81:119-28. doi: 10.1016/j.exger.2016.05.013
  - Henning RJ, Bourgeois M, Harbison RD. Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) and PARP Inhibitors: Mechanisms of Action and Role in Cardiovascular Disorders. *Cardiovasc Toxicol*. 2018;18(6):493-506. doi: 10.1007/s12012-018-9462-2
  - Zhou S, Dai YM, Zeng XF, Chen HZ. Circadian clock and sirtuins in diabetic lung: a mechanistic perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 23];11:173. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7145977/pdf/fendo-11-00173.pdf> doi: 10.3389/fendo.2020.00173
  - Masri S. Sirtuin-dependent clock control: new advances in metabolism, aging and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2015[cited 2022 Nov 18];18(6):521. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4610809/pdf/nihms729428.pdf> doi: 10.1097/mco.0000000000000219
  - Ray S, Reddy AB. Cross-talk between circadian clocks, sleepwake cycles, and metabolic networks: Dispelling the darkness. *Bioessays*. 2016;38(4):394-405. doi: 10.1002/bies.201500056
  - Hwang JW, Sundar IK, Yao H, Sellix MT, Rahman I. Circadian clock function is disrupted by environmental tobacco/cigarette smoke, leading to lung inflammation and injury via a SIRT1 BMAL1 pathway. *FASEB J*. 2014;28(1):176-94. doi: 10.1096/fj.13-232629

### Відомості про авторів:

Ілашук Т. О. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.



E-mail: tetiana.ilashchuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0094-8315>

Чобану Я. В. – аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: jaroslav03061992@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6810-6491>

**Information about authors:**

Ilashchuk T. O. – MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: tetiana.ilashchuk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0094-8315>

Chobanu Y. V. – postgraduate, Department of Propaedeutics of internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: jaroslav03061992@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6810-6491>

*Стаття надійшла до редакції 26.10.2022*

*© Т. О. Ілашчук, Я. В. Чобану*

