

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ СІРТУЇНУ-1 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ, ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯМ

Я. В. Чобану, Т. О. Ілашук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний коронарний синдром, сиртуїн-1, функція зовнішнього дихання.

Клінічна та експериментальна патологія 2023. Т.22, №2 (84). С. 34-40.

DOI:10.24061/1727-4338.XXII.2.84.2023.06

E-mail:
jaroslav03061992@ukr.net

Мета роботи – порівняти рівні сироваткового сиртуїну-1 SIRT1 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та хронічним коронарним синдромом (ХКС) при їх ізольованому та поєднаному перебігу.

Матеріали і методи. У дослідженні брали участь 60 пацієнтів із діагнозами ХОЗЛ, ХКС та поєднаним перебігом ХОЗЛ з ХКС, а також 10 практично здорових осіб в якості контрольної групи. Ступінь тяжкості ХОЗЛ оцінено за частотою загострень та показниками функції зовнішнього дихання (ФЗД): співвідношення ОФВ1 (об'єм форсованого видиху за першу секунду) до ФЖЕЛ (форсована життєва ємність легень), а також значення ОФВ1 та ЖЕЛ. Для оцінки вираженості симптомів використано опитувальник, який включав шкалу вираженості задихки mMRC (modified Medical Research Council) та тест оцінки САТ (COPD Assessment Test). Сироватковий рівень SIRT1 досліджували шляхом імуноферментного аналізу з використанням реактивів Human SIRT1 ELISAKit. Статистичне опрацювання результатів здійснено з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel та Statistica 10.0.

Результати. Дослідження, що включало вимірювання рівня SIRT1 в сироватці крові, показало такі результати: у пацієнтів із ХОЗЛ середня величина рівня SIRT1 становила $5,21 \pm 1,16$ нг/мл, у пацієнтів із ХКС – $6,58 \pm 1,40$ нг/мл, у пацієнті з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС – $2,32 \pm 0,73$ нг/мл. Рівень SIRT1 у цих групах був значно нижчим порівняно з контрольною групою, у якій він становив $12,23 \pm 1,59$ нг/мл ($p=0,01$).

Висновки. У пацієнтів, які мають ХОЗЛ, ХКС або поєднаний перебіг цих захворювань, рівень SIRT1 у крові нижчий порівняно з контрольною групою. Виявлено тісні кореляційні зв'язки між рівнем SIRT1 у крові та порушенням функції зовнішнього дихання, віком, симптомами (вимірюваними за шкалою mMRC та тестом оцінки САТ), тяжкістю перебігу захворювання у пацієнтів із ХОЗЛ та ХКС.

Key words:
sirtuin-1, chronic obstructive pulmonary disease, chronic coronary syndrome, pulmonary function tests.

Clinical and experimental pathology 2023. Vol.22, № 2 (84). P. 34-40.

PROGNOSTIC VALUE OF SIRTUIN-1 LEVEL IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY SYNDROME, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND THEIR COMBINATION

Y. V. Chobanu, T. O. Iaschuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The aim of the work – to compare the levels of serum sirtuin-1 SIRT1 in patients with COPD and CCS in their isolated and combined course.

Materials and methods. 60 patients diagnosed with COPD, CCS and combined course of COPD with CCS, as well as 10 practically healthy individuals as a control group, participated in the study. The degree of severity of COPD was assessed by the frequency of exacerbations and indicators of external respiratory function (ERF): the ratio of FEV1 (forced expiratory volume in the first second) to FVLC (forced vital capacity of the lungs), as well as the values of FEV1 and VLC. A questionnaire was used to assess the severity of symptoms, which included the mMRC (modified Medical Research Council), dyspnea severity scale and the COPD Assessment Test. The serum level of SIRT1 was investigated by enzyme-linked immunosorbent assay using Human SIRT1 ELISAKit reagents. Statistical processing of the results was carried out using Microsoft Excel and Statistica 10.0 software.

The results. A study that included measuring the level of SIRT1 in blood serum showed the following results: in patients with COPD, the average level of SIRT1 was 5.21 ± 1.16 ng/ml, in patients with C it was 6.58 ± 1.40 ng/ml, in patients with a combined course of COPD and CCS – 2.32 ± 0.73 ng/ml. The level of SIRT1 in these groups was significantly lower compared to the control group, in which it was 12.23 ± 1.59 ng/ml ($p=0.01$).

Conclusions. *In patients with COPD, CCS, or a combination of these diseases, the level of SIRT1 in the blood is lower compared to the control group. Close correlations between the level of SIRT1 in the blood and impaired external respiration, age, symptoms (measured by the mMRC scale and the CAT assessment test), and the severity of the course of the disease in patients with COPD and CCS, were revealed.*

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з основних причин захворюваності та смертності у всьому світі. Наукові дослідження останніх років змінили погляди на ХОЗЛ як патологію виключно бронхолегеневу. Найчастіше при ХОЗЛ страждає також серцево-судинна система [1]. Вивчення особливостей перебігу поєднаних захворювань – ХОЗЛ та хронічного коронарного синдрому (ХКС) є дуже актуальним. Останнім часом багато досліджень присвячено взаємозв'язку між ХОЗЛ ХКС [2, 3]. Багато різних біологічних процесів, таких як гіпоксія, системна запальна реакція, дисфункція ендотелію, підвищена тромбоцитарна активність, оксидативний стрес, жорсткість артерій та зміни правого шлуночка, взаємодіють при поєднаному перебігу ХОЗЛ та ХКС, що потребує спеціальної уваги при ранньому діагностуванні та лікуванні. Пацієнти з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС мають гірші прогнози, порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом ХОЗЛ або ХКС. Ці пацієнти мають значний ризик негативних подій та повторних госпіталізацій через рецидиви інфаркту міокарда, серцеву недостатність, коронарну ревазуляризацію та загострення ХОЗЛ. Разом ці ускладнення призводять до значного зростання смертності. У більшості випадків смерть настає через кардіальні порушення незабаром після різкого загострення ХОЗЛ або кардіоваскулярної негативної події [1].

Наявність ХОЗЛ у пацієнта підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) у 2-3 рази. Найбільш поширеними співпатологіями ХОЗЛ є ХКС, хронічна серцева недостатність і серцеві аритмії. У пацієнтів із ХОЗЛ частота ХКС коливається від 20 % до 60 % залежно від віку та тривалості хвороби. Наявність ХКС у пацієнтів із ХОЗЛ асоціюється зі збільшенням небажаних наслідків, таких як погіршення якості життя, збільшення частоти госпіталізацій, подовження тривалості перебування в лікарні, смертельні випадки. Існує спостереження, що зв'язок між ХКС та розвитком ХОЗЛ є двобічним. У пацієнтів із ХКС і серцевою недостатністю частота виявлення ХОЗЛ складає 13 %-39 %, а при наявності фібриляції передсердь вона перевищує 20 %. Це означає, що кожен третій пацієнт із ХКС із часом може проявити ознаки ХОЗЛ. Дослідження Franssen та співавторів, проведене в 15 великих серцево-судинних центрах 9 країн Європи показали, що 30,5 % пацієнтів, які зверталися по медичну допомогу в кардіологічні заклади, мали обмеження потоку повітря в дихальних шляхах. З цих пацієнтів 11,3 % були класифіковані як ті, що мають легкий ступінь бронхообструкції, 15,8 % – помірний, а 3,4 % – тяжкий ступінь. Ці зміни були виявлені Клінічна та експериментальна патологія. 2023. Т.22, № 2 (84)

навіть у пацієнтів, які раніше не мали захворювань бронхів чи легень, що становить понад 70 % від загальної кількості пацієнтів, у яких виявлені такі зміни. Це свідчить про те, що наявність ХОЗЛ може бути пов'язана з серцево-судинною патологією, а взаємодія між цими двома захворюваннями може мати значний вплив на клінічний стан пацієнтів та результати лікування [4, 5].

Фактори ризику, спільні для обох хвороб (активне та пасивне куріння, сидячий спосіб життя, ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, атерогенна дисліпідемія, системне запалення, стрес), створюють передумови для їх коморбідного розвитку. Старіння організму також є важливим етіопатогенетичним фактором тяжкого перебігу у пацієнтів із ХОЗЛ та ХКС, оскільки призводить до швидкого прогресування патології легень та серця, особливо після 60-65 років [1].

Отже, одночасне прогресування ХОЗЛ та ХКС призводить до виникнення синдрому «взаємного обтяження». Це серйозно погіршує якість життя пацієнтів навіть на ранніх стадіях захворювань і ускладнює їх клінічну картину, а також ускладнює діагностику та лікування.

Доведена позитивна роль SIRT1 при ХОЗЛ та ХКС. Сіртуїни (SIRT) – це невеликі білки з ензиматичною активністю, які відносяться до класу Над⁺-залежних деацетилаз АДФ-рибозилтрансфераз. Родина SIRT складається з 7 білків (SIRT1-7), які регулюють різноманітні фізіологічні процеси і впливають на різні функції клітин. SIRT1 відіграє значну роль у регулюванні процесів клітинного старіння, транскрипції, апоптозу, захисту кардіоміоцитів від ішемії, захисту від ендотеліальної дисфункції та атеротромбозу [2-6]. SIRT1 також може відновлювати рівновагу між вазоконстрикторними та вазодилатаційними медіаторами, регулювати баланс у системі протеази-антипротеази, а також захищати ендотеліальні клітини від оксидативного стресу, тим самим запобігаючи прогресуванню емфіземи легень [7]. Існує повідомлення про знижену активність SIRT1 у пацієнтів із ХОЗЛ із різними стадіями ХОЗЛ (A, B, C, D) та емфіземою легень. Проте, точна залежність та прогностичне значення цих змін залишаються предметом дослідження.

Саме тому для розуміння механізмів розвитку ХОЗЛ та ХКС при ізольованому та поєднаному їх перебігу важливо вивчити рівень SIRT1 як прогностичного маркера перебігу ХОЗЛ та ХКС при такому дуеті захворювань.

Мета роботи

Порівняти рівні сироваткового SIRT1 у пацієнтів із ХОЗЛ та ХКС при їх ізольованому та поєднаному перебігу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено на базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету та Центральної міської клінічної лікарні м. Чернівці. У дослідженні брали участь 60 пацієнтів із діагнозами ХОЗЛ, ХКС та поєднаний перебіг ХОЗЛ з ХКС, а також 10 практично здорових осіб у якості контрольної групи. Для подальшого дослідження пацієнтів розподілили на 4 групи: група а – пацієнти з ізольованим перебігом ХОЗЛ (n=20); група б – пацієнти з ізольованим перебігом ХКС (n=20); група с – ХОЗЛ, поєднаний із ХКС (n=20); група d – контрольна (n=10).

Ступінь тяжкості ХОЗЛ оцінювали за частотою загострень та за показниками функції зовнішнього дихання (ФЗД): співвідношення ОФВ1 (об'єм форсованого видиху за першу секунду) до ФЖЕЛ (форсована життєва ємність легень), а також значення ОФВ1 та ЖЕЛ. Для оцінки вираженості симптомів використано опитувальник, який включав шкалу вираженості задишки mMRC (modified Medical Research Council) та тест оцінки САТ (COPD Assessment Test).

Критерії виключення включали такі захворювання, як злоякісні новоутворення, вроджені вади розвитку, системні захворювання сполучної тканини, стенокардія напруження ІV функціонального класу, серцева недостатність стадії ІІБ-ІІІ, гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу або транзиторна ішемічна атака менше 6 місяців тому, інфаркт міокарда впродовж останніх 6 місяців, наявність будь-яких клінічно значимих захворювань, лабораторні порушення чи інші фактори в анамнезі або в момент дослідження, які могли вплинути на стан пацієнта під час участі в дослідженні.

Сироватковий рівень SIRT1 досліджували шляхом імуноферментного аналізу з використанням реактивів Human SIRT1 ELISAKit.

Дослідження включало пацієнтів, які на момент скринінгу отримували стабільну терапію відповідно до міжнародних та національних стандартів. Ця терапія включала інгаляційні глюкокортикостероїди, інгаляційні В2-міметики,

теофілін, інгаляційні антихолінергічні препарати, інгібітори фосфодіестерази 4, нітропрепарати, антиагреганти, статини, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, а в разі необхідності – антагоністи кальцію.

Дослідження проведено із забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією (Declaration of Helsinki), Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та дотримання стандартів належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку із використанням досягнень біології та медицини. Всі процедури, включаючи збір персональної інформації, проводились лише після отримання інформованої згоди.

Для статистичного аналізу отриманих даних використані методи параметричної статистики, призначені для малих вибірок, з обчисленням середнього значення та середньоквадратичного відхилення. Для порівняння даних між вибірками використано t-критерій Стьюдента, для малочисельних вибірок – t-розподіл Велча, для встановлення характеру зв'язків між показниками – коефіцієнт кореляції Фішера. Усі обчислення здійснені з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel та Statistica 10.0.

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, поєднаний із ХКС – $68,9 \pm 8,54$ років, контрольна група – $52,3 \pm 4,38$ (табл. 1).

Аналіз змін показників зовнішнього дихання у пацієнтів досліджуваних груп показав, що в групі пацієнтів із ХОЗЛ відмічається достовірне зниження функції зовнішнього дихання порівняно з контрольною групою за рахунок обструктивної емфіземи легень. У групі пацієнтів із ХКС відмічаються достовірні, проте менш істотні ніж при ХОЗЛ, зміни функції зовнішнього дихання порівняно з контрольною групою, наближені до показників нормальної спірометрії, що можливо пов'язано зі зниженням еластичності легеневої тканини (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика віку та показників зовнішнього дихання у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднанням (M±m)

Досліджувані показники	Група а (ХОЗЛ) (n=20)	Група б ХКС (n=20)	Група с ХОЗЛ+ХКС (n=20)	Контрольна група (n=10)	p
ЖЕЛ, %	88.25±5.23	87.60±3.87	82.55±4.74	95.4±1.56	P=0,05 P _a =0,05 P _c =0,01
ОФВ1, %	62.05±6.95	78.50±4.73	59.85±5.78	83.3±1.73	P=0,02 P _a =0,05 P _c =0,01
ОФВ1/ЖЕЛ	69.45±7.48	82.85±9.59	71.60±5.53	87.32±1.16	P=0,02 P _a >0,05 P _c =0,03

Примітка. Pa, b, c – достовірність різниці між відповідними дослідними групами та контролем

У групі пацієнтів із ХОЗЛ, поєднаним із ХКС, відмічаються найбільш істотні зміни більшості показників функції зовнішнього дихання порівняно з контрольною групою (див. табл. 1), що можна пояснити не тільки розвитком легеневої недостатності, а й «внеском» дисфункції лівого шлуночка, лівошлуночкової недостатності, що призводить до набряку дрібних бронхів, бронхіол та збільшення бронхіального опору, розвитку дисфункції ендотелію.

Дослідження, що включало вимірювання рівня SIRT1 в сироватці крові (рис. 1), показало такі результати: у пацієнтів із ХОЗЛ середня величина рівня SIRT1 становила $5,21 \pm 1,16$ нг/мл, у пацієнтів із ХКС – $6,58 \pm 1,40$ нг/мл, у пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХКС – $2,32 \pm 0,73$ нг/мл. Рівень SIRT1 у цих групах був значно нижчим порівняно з контрольною групою, де він становив $12,23 \pm 1,59$ нг/мл ($p=0,01$).

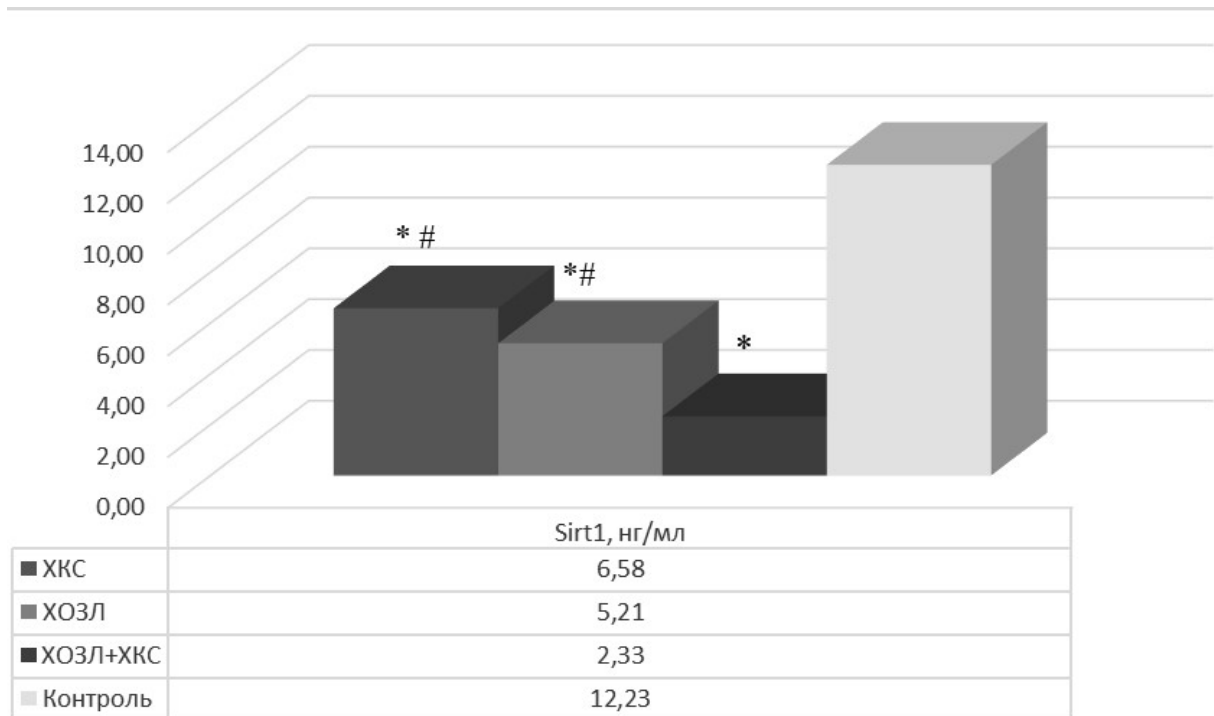


Рис. 1. Зміни рівня Sirt1 у пацієнтів досліджуваних груп.

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

Результати цього дослідження показали, що сироваткові рівні SIRT1 нижчі у пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС, ХОЗЛ, поєданого з ХКС порівняно з контрольною групою. Крім того, відмічається негативний кореляційний зв'язок середньої сили між віком та рівнем SIRT1 (рис. 2A). Водночас виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем кисню в крові та рівнем сироваткового SIRT1 (рис. 2B). Спостерігається негативний кореляційний зв'язок між рівнем SIRT1 та вираженістю симптомів за тестом оцінки CAT (рис. 2C) та шкалою mMRC (рис. 2D).

Результати дослідження функції зовнішнього дихання виявили, що значення, ОФВ1 (рис. 2E), ЖЕЛ (рис. 2F), ОФВ1/ЖЕЛ (рис. 2G) позитивно корелюють (висока сила кореляційного зв'язку) з сироватковим рівнем SIRT1. Продемонстровано що рівень SIRT1 у сироватці крові має тісний кореляційний зв'язок з обструкцією дихальних шляхів. У цілому результати наших досліджень підтверджують сучасні погляди на важливу роль протеїну SIRT1 у перебігу ХОЗЛ та ХКС [8-10].

На сьогодні відомо декілька механізмів реалізації захисної ролі SIRT1 щодо ХОЗЛ та ХКС.

Показано, зокрема, що одним із можливих шляхів захисту міокарда SIRT1 є його ключова роль у пригнічення апоптозу кардіоміоцитів. Дослідники зазначають, що при збільшенні рівня SIRT1 у 2,5-7,5 рази спостерігається виражена кардіопротекція. Однак подальше зростання його рівня призводить до посилення оксидативного стресу та пошкодження кардіоміоцитів [11-13]. Крім того, SIRT1 проявляє комплекс цитопротекторних властивостей, запобігаючи передчасному старінню епітеліоцитів бронхів. Це досягається шляхом стабілізації матричної ДНК факторів регенерації IGF (інсуліноподібний фактор росту) – mTOR та вимкненням компонентів сигнального каскаду трансформуючий фактор росту $\beta 1$ /Smad3. Цей каскад реагує на рівень трансформуючого фактора росту $\beta 1$, який є ключовим профібротичним цитокіном і впливає на патологічну проліферацію, диференціацію клітин зі зміною фенотипу на користь фіброзоутворення, адгезію та міграцію імунних клітин, накопичення позаклітинного матриксу, ініціацію апоптозу епітеліоцитів і розвиток легеневої гіпертензії, емфіземи та фібротичних ускладнень.

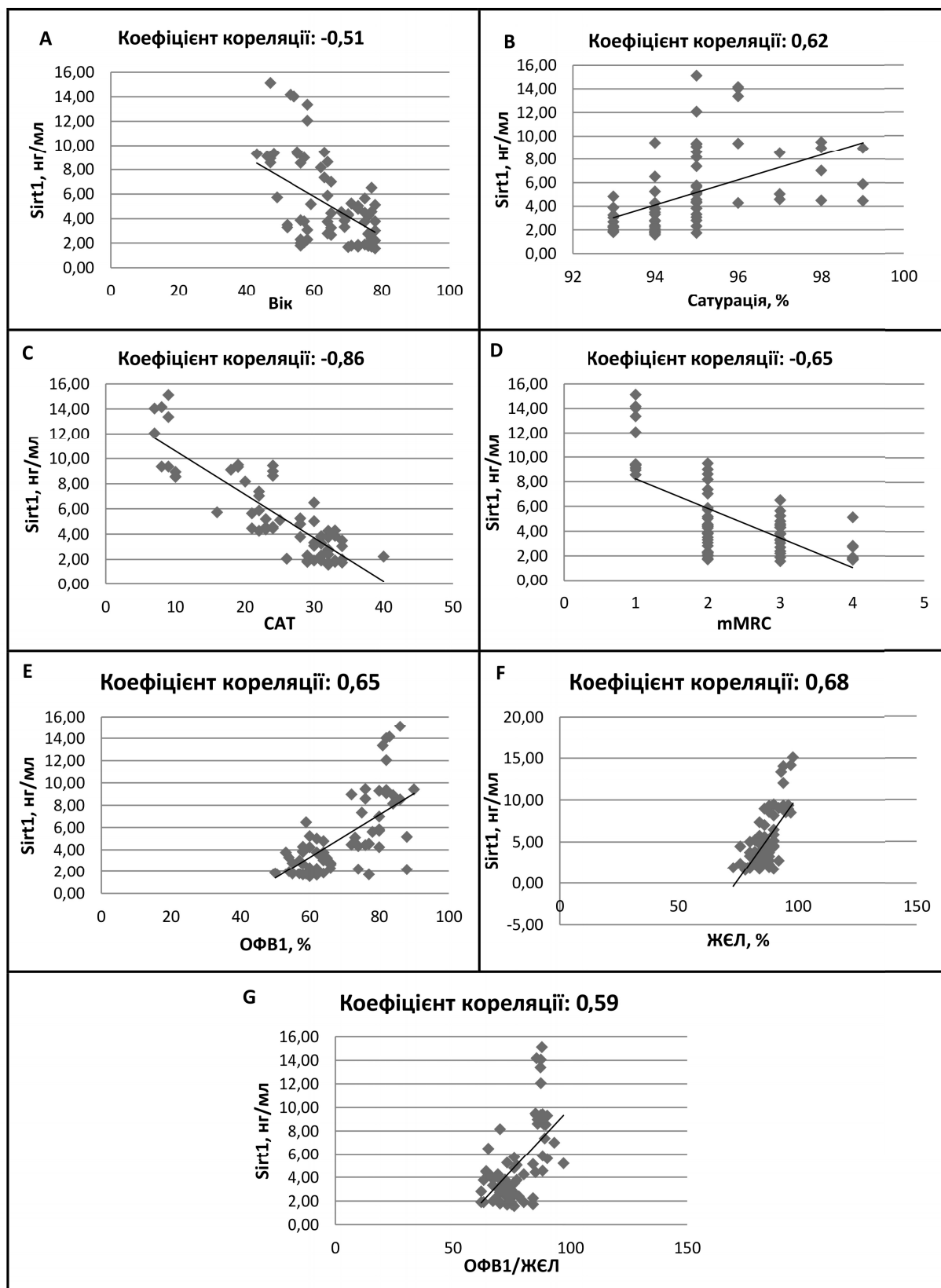


Рис. 2. Кореляція рівня SIRT1 із клінічними показниками хворих досліджуваних груп.

Факт, що рівень та активність сіртуїнів зменшені у хворих на ХОЗЛ із супутніми серцево-судинними захворюваннями, відкриває можливості для розробки нових діагностично-прогностичних критеріїв та терапевтичних стратегій для цього дуету захворювань [14-16].

Зниження рівня та активності SIRT1 у макрофагах легень, епітелії та периферійних тканинах при ХОЗЛ

приводить до збільшення ацетилювання субодиноці RelA/p65 та наступної активації прозапального каскаду, який контролюється фактором NF- κ B. Відновлення активності SIRT1 дозволяє модифікувати субодиноцю p65 (RELA) на позиції K310, що є необхідним для транскрипції генів прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-8. Це «виключає» його з дії та запобігає розвитку запалення, спричиненого

цитокінами. Крім того, SIRT1 також забезпечує захист клітин легень від передчасного старіння і має позитивний вплив на розвиток емфіземи легень через взаємодію з фактором FOXO3 [9,14-16].

Ще одним важливим механізмом дії SIRT1 – позитивний вплив на стан ендотелію. У клітинах ендотелію артерій він взаємодіє з декількома ключовими молекулярними мішенями та партнерами. Серед них варто відзначити NFκB, Pcsk9, рецептор ліпопротеїдів низької щільності, PPARγ, супероксиддисмутаза 2 та ендотеліальну синтазу NO. Зокрема, SIRT1 впливає на активність ендотеліальної синтази NO, деацетилюючи її в ділянці залишків лізину (Lys)-496 та Lys-506. Це призводить до підвищення активності ендотеліальної синтази NO і збільшення вмісту оксиду азоту (NO) в клітинах, що сприяє значній вазодилатації [9].

SIRT1 здатен зменшувати експресію нещодавно відкритого, але вкрай важливого у судинній фізіології фактора P66shc, який регулює внутрішньоклітинний рівень активних форм кисню в мітохондріях ендотеліоцитів та індукує апоптоз і зміну фенотипу, сприяючи виробі молекул адгезії, сповільнюючи таким чином прогресування ендотеліальної дисфункції [16].

Висновок

У пацієнтів, які мають ХОЗЛ, ХКС або поєднаний перебіг цих захворювань, рівень SIRT1 у крові нижчий порівняно з контрольною групою. Виявлено тісні кореляційні зв'язки між рівнем SIRT1 у крові та порушенням функції зовнішнього дихання, віком, симптомами (вимірюваними за шкалою mMRC та тестом оцінки САТ), тяжкістю перебігу захворювання у пацієнтів із ХОЗЛ та ХКС.

Перспективи подальших досліджень

Дослідити ефективність терапії у пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням за сироватковими рівнями SIRT1.

Список літератури

- 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 2023 Jul 28];12:1753465817750524. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937157/pdf/10.1177_1753465817750524.pdf doi: 10.1177/1753465817750524
- 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
- Onofrio ND, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular diseases protection. *Antioxid Redox Signal*. 2018;28:711-32. doi: 10.1089/ars.2017.7178
- 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 2023 Aug 01];13(3): e0193921. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839577/pdf/pone.0193921.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0193921
- 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 2023 Jul 29];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
- Vachharajani VT, Liu T, Wang X, Hoth JJ, Yoza BK, McCall CE. Sirtuins link inflammation and metabolism. *J Immunol Res* [Internet]. 2016[cited 2023 Jul 29];2016:8167273. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745579/pdf/JIR2016-8167273.pdf> doi: 10.1155/2016/8167273
- Aggarwal S, Banerjee SK, Talukdar NC, Yadav AK. Post-translational modification crosstalk and hotspots in sirtuin interactors implicated in cardiovascular diseases. *Front Genet* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 02];11:356. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204943/pdf/fgene-11-00356.pdf> doi: 10.3389/fgene.2020.00356
- Sedding D, Haendeler J. Do we age on Sirt1 expression? *Circ Res*. 2007;100(10):1396-8. doi: 10.1161/01.res.0000269326.37165.3d
- Meng X, Tan J, Li M, Song S, Miao Y, Zhang, Q. Sirt1: role under the condition of ischemia/hypoxia. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37:17-28. doi: 10.1007/s10571-016-0355-2
- Li L, Zhao L, Yi-Ming W, Yu YS, Xia CY, Duan JL, et al. Sirt1 hyperexpression in SHR heart related to left ventricular hypertrophy. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009;87(1):56-62. doi: 10.1139/y08-099
- Yao H, Chung S, Hwang JW, Rajendrasozhan S, Sundar IK, Dean DA, et al. SIRT1 protects against emphysema via FOXO3-mediated reduction of premature senescence in mice. *J Clin Invest*. 2012;122(6):2032-45. doi: 10.1172/jci60132
- Li P, Liu Y, Burns N, Zhao KS, Song R. SIRT1 is required for mitochondrial biogenesis reprogramming in hypoxic human pulmonary arteriolar smooth muscle cells. *Int J Mol Med*. 2017;39(5):1127-36. doi: 10.3892/ijmm.2017.2932
- Conti V, Corbi G, Manzo V, Malangone P, Vitale C, Maglio A, et al. SIRT1 activity in peripheral blood mononuclear cells correlates with altered lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2018[cited 2023 Jul 29];2018:9391261. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5971245/pdf/OMCL2018-9391261.pdf> doi: 10.1155/2018/9391261
- Zhou S, Dai YM, Zeng XF, Chen HZ. Circadian clock and sirtuins in diabetic lung: a mechanistic perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:173. doi: 10.3389/fendo.2020.00173
- Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*. 2017;18:447-76. doi: 10.1007/s10522-017-9685-9

References

- 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 2023 Jul 28];12:1753465817750524. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937157/pdf/10.1177_1753465817750524.pdf doi: 10.1177/1753465817750524
- 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
- Onofrio ND, Servillo L, Balestrieri ML. SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular diseases protection. *Antioxid Redox Signal*. 2018;28:711-32. doi: 10.1089/ars.2017.7178
- 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 2023 Aug 01];13(3): e0193921. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839577/pdf/pone.0193921.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0193921
5. 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 2023 Jul 29];305(9): L615-24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840276/> doi: 10.1152/ajplung.00249.2012
 6. 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
 7. Vachharajani VT, Liu T, Wang X, Hoth JJ, Yoza BK, McCall CE. Sirtuins link inflammation and metabolism. *J Immunol Res* [Internet]. 2016[cited 2023 Jul 29];2016:8167273. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745579/pdf/JIR2016-8167273.pdf> doi: 10.1155/2016/8167273
 8. Aggarwal S, Banerjee SK, Talukdar NC, Yadav AK. Post-translational modification crosstalk and hotspots in sirtuin interactors implicated in cardiovascular diseases. *Front Genet* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 02];11:356. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204943/pdf/fgene-11-00356.pdf> doi: 10.3389/fgene.2020.00356
 9. Sedding D, Haendeler J. Do we age on Sirt1 expression? *Circ Res*. 2007;100(10):1396-8. doi: 10.1161/01.res.0000269326.37165.3d
 10. Meng X, Tan J, Li M, Song S, Miao Y, Zhang, Q. Sirt1: role under the condition of ischemia/hypoxia. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37:17-28. doi: 10.1007/s10571-016-0355-2
 11. Li L, Zhao L, Yi-Ming W, Yu YS, Xia CY, Duan JL, et al. Sirt1 hyperexpression in SHR heart related to left ventricular hypertrophy. *Can J Physiol Pharmacol*. 2009;87(1):56-62. doi: 10.1139/y08-099
 12. Yao H, Chung S, Hwang JW, Rajendrasozhan S, Sundar IK, Dean DA, et al. SIRT1 protects against emphysema via FOXO3-mediated reduction of premature senescence in mice. *J Clin Invest*. 2012;122(6):2032-45. doi: 10.1172/jci60132
 13. Li P, Liu Y, Burns N, Zhao KS, Song R. SIRT1 is required for mitochondrial biogenesis reprogramming in hypoxic human pulmonary arteriolar smooth muscle cells. *Int J Mol Med*. 2017;39(5):1127-36. doi: 10.3892/ijmm.2017.2932
 14. Conti V, Corbi G, Manzo V, Malangone P, Vitale C, Maglio A, et al. SIRT1 activity in peripheral blood mononuclear cells correlates with altered lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2018[cited 2023 Jul 29];2018:9391261. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5971245/pdf/OMCL2018-9391261.pdf> doi: 10.1155/2018/9391261
 15. Zhou S, Dai YM, Zeng XF, Chen HZ. Circadian clock and sirtuins in diabetic lung: a mechanistic perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:173. doi: 10.3389/fendo.2020.00173
 16. Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*. 2017;18:447-76. doi: 10.1007/s10522-017-9685-9

Відомості про авторів:

Ілашук Т. О. – д.мед.н., професор, зав. кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, 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 Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: jaroslav03061992@ukr.net

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

Information about the authors:

Ilaschuk T. O. – MD, PhD, DMSci, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of internal diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: tetiana.ilashchuk@gmail.com

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

Chobanu Y. V. – PhD student, Department of Propaedeutics of internal diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: jaroslav03061992@ukr.net

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

Стаття надійшла до редакції 08.06.2023

© Я. В. Чобану, Т. О. Ілашук

