

ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Т.О. Ілащук, О.П. Микитюк, Я.В. Чобану

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

хронічна ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, сиртуїн-1, С-реактивний білок, інтерлейкін-6.

Клінічна та експериментальна патологія 2021. Т.20, №2 (76). С. 96-104.

DOI:10.24061/1727-4338.XX.2.76.2021.14

E-mail:

jaroslav03061992@ukr.net

Мета роботи – проаналізувати дані літературних джерел щодо особливостей поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та хронічної ішемічної хвороби серця (ХІХС) з урахуванням ендотеліальної дисфункції, системного запалення та оксидативного стресу.

Висновки. Ендотеліальна дисфункція, системне запалення, десинхроноз є головними механізмами, залученими у прогресування поєднаного перебігу ХОЗЛ та ІХС. Плейотропні і багатогранні молекулярні взаємодії сиртуїнів мають чіткі фізіологічні ефекти: запобігання розвитку і прогресування емфіземи при ХОЗЛ, прогресування гіпертрофії міокарда і серцевої недостатності.

Дослідження міжмолекулярних взаємодій за участі сиртуїну є перспективним напрямом пошуку ефективних нових діагностично-прогностичних критеріїв та терапевтичних стратегій при ХОЗЛ і серцево-судинних захворюваннях.

Ключевые слова:

хроническая ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелиальная дисфункция, сиртуин-1, С-реактивный белок, интерлейкин-6.

Клиническая и экспериментальная патология 2021. Т.20, №2 (76). С. 96-104.

ОСОБЕННОСТИ СОВМЕСТНОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т.А. Ілащук, О.П. Микитюк, Я.В. Чобану

Цель работы – проанализировать данные литературных источников об особенностях совместного течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) с учетом эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и оксидативного стресса.

Выводы. Эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, десинхронозы являются главными механизмами, вовлеченными в прогрессирование при совместном течении ХОБЛ и ИБС. Плейотропные и многогранные молекулярные взаимодействия сиртуинов имеют четкие физиологические эффекты: предотвращение развития и прогрессирования эмфиземы при ХОБЛ, предупреждение прогрессирования гипертрофии миокарда и сердечной недостаточности.

Исследование межмолекулярных взаимодействий с участием сиртуинов является перспективным направлением поиска эффективных новых лечебно-прогностических критериев и терапевтических стратегий по ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваниях.

Key words:

coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, Sirtuin-1, C-reactive protein, Interleukin-6.

Clinical and experimental pathology 2021. Vol.20, № 2 (76). P. 96-104.

THE PECULIARITIES OF THE COMBINED COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CORONARY HEART DISEASE (LITERATURE REVIEW)

T.O. Ilashchuk, O.P. Mykytyuk, Y.V. Chobanu

The aim – to analyze the literature data sources concerning the peculiarities of the combined course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and coronary heart disease (CHD), taking into account the endothelial dysfunction of systemic inflammation and oxidative stress.

Conclusions. The main mechanisms involved in the progression of the combined course of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease are the endothelial dysfunction, the systemic inflammation and desynchronization. The pleiotropic effects and diverse molecular interactions of sirtuins have distinct physiological effects, such as preventing the development and progression of emphysema in COPD and

avoiding the progression of myocardial hypertrophy and heart failure. The research of intermolecular interactions with the help of Sirtuin is a promising area for finding new effective diagnostic and prognostic criteria and therapeutic strategies for COPD and CVD.

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) становить серйозну медичну і соціальну проблему, яку вважають однією з провідних причин зниження якості життя, працездатності та інвалідизації населення на всіх континентах світу. Протягом останніх років відзначається неухильне зростання смертності, обумовлене цим захворюванням. За різними даними, ХОЗЛ посідає 4-те місце серед інших причин летальності і, за прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2030 року захворюваність на цю недугу зросте ще на 30% через розповсюдження епідемії куріння і несприятливу екологічну ситуацію у світі [5, 18], якщо не буде вжито превентивних заходів.

Мета роботи

Проаналізувати дані літературних джерел щодо особливостей поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) з урахуванням ендотеліальної дисфункції, системного запалення та оксидативного стресу.

Основна частина

Наявність ХОЗЛ у хворого підвищує ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) у 2-3 рази. Найчастішими варіантами коморбідності є ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна серцева недостатність та серцеві аритмії. Зокрема, частота ІХС у хворих на ХОЗЛ варіює від 20 до 60%, залежно від віку і тривалості захворювання. Наявність ССЗ у хворих на ХОЗЛ, у свою чергу, асоціюється з низкою несприятливих варіантів перебігу та наслідків – погіршенням якості життя, зростанням частоти госпіталізацій та тривалішим перебуванням у стаціонарах – до летальності [16]. Наприклад, 15-річна виживаність таких хворих становить $\leq 25\%$. При цьому за легкого і середньотяжкого перебігу ХОЗЛ на кожні 10% зниження обсягу форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) ризик серцево-судинної смерті зростає на 28%, інших подій – на 20%. Економічні видатки внаслідок приєднання ССЗ до ХОЗЛ у цій популяції є значними, і сумарно витрати на лікування коморбідностей перевищують кошти, які витрачаються власне при веденні хворих на ХОЗЛ.

Відомі спостереження, що зв'язок між ССЗ і виникненням ХОЗЛ є двобічним. Зокрема, у хворих на ІХС із серцевою недостатністю частота вперше виявлених форм ХОЗЛ становить 13%-39%, а у випадку наявності фібриляції передсердь перевищує 20%, тобто, кожен третій хворий на ІХС також матиме з часом ознаки ХОЗЛ. Franssen та ін. виявили обмеження потоку повітря у дихальних шляхах у

30.5% хворих, що відвідують кардіологічні заклади, при цьому їхні дослідження охопили 15 великих серцево-судинних центрів у 9 країнах Європи. Із них 11.3% мали легкий, 15.8% – помірний, 3.4% – надважкий ступінь бронхообструкції. При цьому понад 70% пацієнтів з цими виявленими змінами не хворіли раніше на патологію бронхів чи легень.

Серед досягнень науки останнього десятиріччя – глибше розуміння того, які саме біологічні та біохімічні процеси пов'язують між собою ХОЗЛ та ССЗ, а також усвідомлення і визнання світовою медичною спільнотою факту, наскільки це поєднання важливе для формування прогнозу хвороби. Проте на практиці частота виявлення та терапевтична стратегія щодо цього дуєту нозологій залишається недосконалою, що пов'язують із недоліками терапевтичних протоколів внаслідок малої доказової бази та специфікою лікування кожного захворювання окремо [16].

Лікування пацієнтів із ХОЗЛ у поєднанні з ССЗ становить серйозну проблему, оскільки лікарські препарати для лікування ХОЗЛ несприятливо впливають на перебіг ССЗ і навпаки [16]. Основні застереження стосуються бета-адренергічної бронходилататорної групи ліків, які збільшують активність симпатoadреналової системи і, у свою чергу, збільшують потребу міокарда у кисні та стимулюють порушення серцевого ритму навіть у випадку застосування β_2 -селективних засобів. Тривалодіючі антимукаринові антагоністи є однією з найважливіших груп засобів для лікування ХОЗЛ попри наявні докази того, що вони погіршують перебіг паралельно існуючої ІХС і можуть навіть дещо збільшувати ризик серцево-судинної смертності. Інгаляційні кортикостероїди часто застосовують у комбінації із засобами вищезгаданих груп у хворих з високою частотою загострень. Хоч у цілому інгаляційні кортикостероїди вважають ліками, які зменшують смертність від ХОЗЛ. Вони здатні негативно впливати на перебіг фібриляції передсердь, погіршувати шлуночкові аритмії і прогресування серцевої недостатності. Терапія препаратами теofilінової групи аналогічно збільшує ризик виникнення тахіаритмій і миготливої аритмії.

Серед причин паралельного існування у хворого ХОЗЛ та ССЗ основними вважають спільні фактори ризику та патогенетичні механізми розвитку і взаємообтяжливого прогресування.

Безумовно, паління та індуковане ним хронічне запалення дихальних шляхів є найважливішим фактором ризику розвитку ХОЗЛ. Проте воно також визнане вагомим чинником індукції атерогенезу і, відповідно, прогресування ІХС. Суттєвий вклад у індукцію системної запальної реакції за ХОЗЛ і ССЗ здійснюють забруднення навколишнього середовища, гіподинамія і надлишкова маса тіла.

Важливим етіопатогенетичним чинником ХОЗЛ та ССЗ у хворих визнане старіння організму, яке призводить до швидкої прогресії патології бронхів та серця і є вагомим у віці понад 60-65 років.

Сучасний спосіб життя в епоху глобалізації характеризується зміненим режимом сну та харчування і теж визнаний одним із ключових факторів розвитку і прогресування ХОЗЛ та ССЗ [2]. Тривалість сну людини за останні два десятиліття скоротилася з 8 до 6,5 годин на добу, що спричиняє хронічну депривацію. Нерегулярний сон, робота за зміненим графіком та перельоти у різні часові пояси призводять до збою біологічних ритмів і десинхронізації між центральним пейсмейкером гіпоталамуса і периферійними у тканинах і органах. Рядом епідеміологічним досліджень підтверджена роль хронічної десинхронізації біологічних ритмів і, зокрема, порушення сну, як незалежного фактора, що спричиняє розвиток ССЗ та збільшує рівень летальності, а також є чинником розвитку обструктивного сонного апное, яке на сьогодні вражає до 15% населення. Повторювана обструкція дихальних шляхів під час сну із десатурацією гемоглобіну, гіперкапнією і гіпоксією асоціюється з рядом метаболічних порушень – дисліпідемією, інсулінорезистентністю, порушенням толерантності до глюкози [2].

ХОЗЛ характеризується прогресуючим порушенням функцій легень (зменшення ФЕВ1, функціональної життєвої ємності легень, аномаліями тонуусу гладкої мускулатури бронхіального дерева, зменшення вентиляційної відповіді на гіперкапнію та зменшення тонуусу дихальної мускулатури [8]), яке вважають наслідком декількох основних патогенетичних механізмів: локального та системного запалення, набуття фенотипу прискореного старіння тканин бронхів та легень та системної десинхронізації. Патогенетичними ланками розвитку і прогресування супутньої патології у пацієнтів із ХОЗЛ є також тканинна гіпоксія, оксидативний стрес, ремоделювання стінок судин з деградацією еластину і ендотеліальною дисфункцією, диспротеїнемія, активація нейрогуморальних систем, порушення водно-електролітного обміну, гіперкоагуляція.

Загальновідомо, що в основі ХОЗЛ лежить хронічний запальний процес, що зачіпає всі структури легеневої тканини (бронхи, бронхіоли, альвеоли, легеневі судини), який на ранніх стадіях перебігає локально і при прогресуванні ХОЗЛ набуває системного характеру. Одним із проявів ХОЗЛ є гіпоксія та гіперкапнія. Гіпоксія активно індукує і підтримує перебіг системного запалення та інші патологічні біохімічні процеси за рахунок оксидативного 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 прискореним старінням (inflammaging), що призводить до ураження багатьох органів і спричиняє стан мультиморбідності без чіткого розуміння, яка саме хвороба дала перший

поштовх для розвитку такого стану [16].

Передчасне старіння тканин легень як компонент теорії «вікової залежності» останніми роками розглядають, як невід’ємну характеристику фенотипу за ХОЗЛ [29]. Показано, що ХОЗЛ характеризується передчасним дозріванням і старінням клітин Клара і епітеліоцитів легень II типу, які є клітинами-попередниками альвеолярного і бронхіального епітелію [21]. Однією з причин цього є зменшення внутрішньоклітинного рівня білка TPP1 – захисного білка теломер – під дією агресивних етіопатогенетичних факторів, і у наслідку – персистуючого пошкодження ДНК-теломер, швидкого досягнення межі Гейфліка, раннього старіння і невідновлення епітелію [29].

Надлишок вільних радикалів в умовах гіпоксії та хронічного оксидативного стресу є механізмом самопідтримки запалення у тканинах бронхів і легень, подальшої індукції цитокінового каскаду як локально, так і системно [16]. У периферійній крові хворих на ХОЗЛ навіть у період ремісії підвищені рівні запальних медіаторів – інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), тумор-некротизуючого фактора альфа (ТНФ-α) та С-реактивного білка [17]. 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 значну роль у розвитку емфіземи легень і прогресуванні патофізіологічних процесів у хворих із ХОЗЛ.

Свій внесок у розвиток системного запалення при ХОЗЛ роблять і адипоцити [1]. Адипокіни – лептин, вісфатин і адипонектин розглядають як потенційні біомаркери системності процесів при ХОЗЛ [17]. Зокрема, попри системні прозапальні ефекти, у легенях лептин впливає на процеси ангіогенезу, збільшує продукцію васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) у гладком’язових клітинах дихальних шляхів, вносячи лепту в їх ремоделювання [1].

ХОЗЛ асоціюють із підвищеним рівнем деградації еластину не лише у тканині легень (що проявляється емфіземою), але і в судинній стінці (системна деградація еластину), наслідком чого є ригідність стінки артерій [16]. Причиною вважають дисбаланс у системі протеази-антипротеази (за ХОЗЛ доведена підвищена активність позаклітинних матриксних металопротеаз -2 і -9 та зниження концентрації у тканинах легень і стінках артерій тканинного інгібітора металопротеаз). Збір регуляції зазначених ферментів вважають одним із ключових факторів підвищення серцево-судинного ризику при ХОЗЛ.

В умовах кисневої нестачі активізуються піністі 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 та їх проникненню в інтиму судин, що призводить до подальшого її пошкодження, персистенції неспецифічного запалення і активації процесів атерогенезу з

потовщенням інтими та медії за рахунок інфільтрації CD8⁺ лімфоцитами та розвитком ендотеліальної дисфункції. У свою чергу активізація імунних клітин в атероматозних бляшках додатково стимулює продукцію цитокінів (інтерферону γ , інтерлейкіну-1, TNF- α та IL-6), а також запальних білків гострої фази (фібриногену, С-реактивного білка (СРБ)), замикаючи «вадне коло».

Важливим маркером запалення, доступним для динамічної клінічної оцінки, є СРБ, підвищений рівень якого одночасно сприяє підвищенню бронхіального опору, зростанню ризику розвитку ІХС за рахунок прогресування атеросклерозу. СРБ частково активізує ендотеліальні і гладком'язові клітини, зменшує продукцію монооксиду азоту NO, посилюючи дисфункцію ендотелію. Високий вміст СРБ корелює з проявами дисліпідемії. Ризик серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із підвищенням рівня СРБ зростає при збільшенні показників інших факторів ризику (холестерину, фібриногену, гомоцистеїну та ін.). За даними Framingham Study, рівні СРБ <1 мг / л, 1-3 мг / л і ≥ 3 мг / л відповідали низькому, помірному і високому ризику розвитку серцево-судинних подій. У період активної запальної стимуляції, під впливом респіраторних інфекцій, різке зростання вмісту і кумулятивний вплив вищезгаданих запальних молекул може стати індуктором розриву та нестабільності атеросклеротичних бляшок і наступних гострих кардіоваскулярних явищ [16, 17].

Ендотеліальна дисфункція дрібних легеневих артерій асоціюється із системним зниженням виділення вазодилаторів ендотеліального походження (монооксиду азоту (NO), простагліцину) та збільшенням експресії генів факторів росту і вазоконстриктивних факторів (ендотеліну-1) [20]. Вона виявляється навіть за легкого перебігу ХОЗЛ. Наявність високих рівнів ендотеліну-1 у хворих на ХОЗЛ сприяє більш «зловкісному» перебігу як серцево-судинного, так і легеневого ремоделювання з переважною дилатацією всіх камер серця і формуванням хронічного легеневого серця.

Для хворих на ХОЗЛ типовим є порушення циркадіанних ритмів більшості легеневих функцій: бронходилаторної відповіді, рівнів білка сурфактанту, ефективності стероїдів, секреції слизу і чутливості механо- і хеморецепторів дихальних шляхів, що є наслідком зсуву у часі біохімічно-молекулярних взаємодій у тканинах легень [4]. 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 дозовими 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 циркадіанного

гомеостазу легень.

Одна з важливих функцій молекулярного годинника – захист генетичного матеріалу клітин шляхом синхронізації процесів генерації вільних радикалів з 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 [7]. Продукти експресії генів годинника є регуляторами всіх основних метаболічних реакцій клітини, а також здійснюють контроль за перебігом мітохондріальних окислювально-відновних реакцій, в яких утворюються вільні радикали, та рівнем антиоксидантів, регулюючи коливання в клітині вмісту нікотинаміддинуклеотиду (НАД⁺). Згодом десинхронізація в легенях та бронхах набуває системного ефекту, оскільки всі вищезгадані ланки патогенезу ХОЗЛ і ССЗ, що спричиняють оксидантний стрес, ендотеліальну дисфункцію, індують запальні зміни і гіперкоагуляцію, регулюються циркадіанно [6, 7].

Особини, у яких відсутній ген Bmal1, мають малу тривалість життя за рахунок раннього розвитку вік-асоційованих захворювань і аномально високого рівня реактогенних форм кисню в органах і тканинах. У них суттєво підвищений вміст прозапальних цитокінів IL-1, 6, 8, TNF- α , активність циклооксигенази, а також високий рівень експресії гена psgs2, що відповідає за утворення простагландинів.

Порушення часової архітектури експресії геному при десинхронізації роботи центрального та периферійного біологічних годинників посилює вираженість запалення і прискорює розвиток емфіземи і фіброзування в експериментальних дослідженнях. Енхансер BMAL1 ацетилюється і деградує швидше у людей, хворих на ХОЗЛ в епітелії бронхіол, легень, поліморфоядерних лейкоцитах та клітинах, що продукують слиз, викликаючи цим збій каскаду експресії генів годинника PER2, CRY1 та годинник-асоційованого ядерного рецептора REV-ERBa [5] і регульованих ними метаболічних процесів.

Тривала експозиція до дії шкідливих чинників довкілля, паління, хронічний стрес, процеси старіння організму за ХОЗЛ і ССЗ 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 [9-11].

Сиртуїни (SIRT) – невеликі білки з ензиматичною активністю, що належать до класу Над⁺ - залежних

деацетилази АДФ-рибозилтрансфераз та регулюють різноманітні фізіологічні процеси – від підтримки стабільності геному до метаболічного контролю, живлення та процесів проліферації, даючи змогу клітинам адаптуватися до стресів. На сьогоднішній день родина SIRT налічує сім молекул (Sirt1-7), що мають різну клітинну локалізацію, а також змінюють безліч субстратів і впливають на численні клітинні функції. SIRT1 циркулює між ядром і цитоплазмою [23], SIRT2 є цитоплазматичним ферментом, SIRT3-5 – мітохондріальні, SIRT6 – ядерна і строго асоційована з хроматином, а SIRT7 виявляють в ядрах [10, 25]. Хоч деацетилювання є основним напрямком дії сиртуїнів, їм також притаманні властивості аденозинфосфатрибозилази, демалонілази, глутарилази і десукцинілази, залежно від нагальних клітинних потреб. Сам SIRT1 регулюється у процесі S-глутатіонілювання, а отже, його ферментна активність залежить від наявності у клітині відновленого глутатіону [19].

З віком рівень НАД⁺ та активність SIRT1 стабільно зменшується. Це зниження погіршується за умов надлишкової маси тіла і малорухливого способу життя. Реактивація сиртуїнів з відновленням рівнів НАД⁺ стимулює регенераційний ангіогенез, відновлює чутливість периферійних тканин до інсуліну і запобігає серцево-судинним ризикам [12].

SIRT1-деацетилаза вважається протизапальним і антиейджинговим протеїном [3, 26]. Вона становить найбільший інтерес для пульмонологів і кардіологів, оскільки саме на її рівень суттєво впливають чинники, які провокують розвиток ХОЗЛ. Зростає доказова база на підтримку твердження, що рівні SIRT1 зменшені у хворих на ХОЗЛ і негативно корелюють зі ступенем тяжкості захворювання. Зокрема, цигарковий дим зменшує рівень SIRT1 шляхом посттрансляційної модифікації, призводячи у підсумку до ацетилювання RelA/p65-субодиниці ядерного фактора-каппа В (NF-κB) у макрофагах і епітеліоцитах бронхів і легень [15]. SIRT1 регулює чисельні процеси, включаючи запальні реакції, старіння, реалізуючи свої ефекти шляхом деацетилювання NF-κB, білків сімейства FOXO3 (англ. Forkheadboxprotein класу O), p53, протеїну синдрому Вернера, Klotho, β-катенін/Wnt, Notch, ендотеліальної синтази монооксиду азоту (eNOS) та ряду гістонів [19]. SIRT1 за умов гіперактивації вільнорадикальних процесів здатен реактивувати в епітеліоцитах бронхіол ендотеліальну синтазу NO, усуваючи пошкодження клітин надлишковими молекулами пероксиду водню [11]. Він стимулює процеси утилізації вільних радикалів мітохондріями у різних тканинах, включаючи легені, міокард і судинну стінку, збільшує активність каталази та глутатіонпероксидази посередництвом активації коактиватора рецептора проліфератор-активованих пероксидом PPAR 1-α [8,11].

Мішенями для SIRT-1 також є білки-представники сімейства FoxO 1-4. Точний механізм дії транскрипційних факторів FOXO наразі досліджується, проте відомо, що вони є сенсорами у каскаді інсуліну-інсуліноподібних факторів росту,

які забезпечують ріст і фізіологічне відновлення тканин. Вони також регулюють експресію ряду антиоксидантних ферментів, зокрема марганець-залежної супероксиддисмутази, каталази [8] і експресію гена протеїну GADD45, що відповідає за зупинку прогресування пошкодження ДНК. В ядрі SIRT1 переміщується до місць пошкодження ДНК і стимулює репарацію, деацетилюючи білки-репаратори ku70, NBS, хеліказу Вернера та нібрин [19]. Регуляція цих сигнальних факторів під дією Sirt-1 захищає клітини, відновлює баланс ліпідного метаболізму, запобігаючи формуванню атеросклеротичної бляшки, уповільнює гіпертрофію міокарда.

Зменшення вмісту і активності SIRT1 у макрофагах легень, епітелії та периферійних тканинах при ХОЗЛ призводить до підвищення ацетилювання субодиниці RelA/p65 і наступної активації прозапального каскаду, керованого NF-κB [7]. Реактивація Сиртуїну 1 дає можливість модифікувати субодиницю p65 (RELA) K310, необхідну для NF-κB-індукованої транскрипції генів прозапальних цитокінів (зокрема, IL-8), «виключаючи» його і запобігаючи розвитку цитокінового запалення [19]. SIRT1 також усуває прояви фенотипу передчасного старіння клітин легень і виявляє сприятливий вплив щодо розвитку емфіземи завдяки взаємодіям SIRT1-FOXO3 [9, 24].

SIRT1 здатен відновлювати нормальний баланс у системі протеази-антипротеази. Показано, що SIRT1 деацетилює неактивну форму тканинного інгібітора металопротеаз, усуваючи надмірну активність матриксної металопротеази-9 і запобігаючи прогресуванню емфіземи легень [25].

Також SIRT1 притаманний комплекс цитопротекторних ефектів: запобігає розвитку передчасного старіння епітеліоцитів бронхів. Це досягається шляхом стабілізації матричної ДНК регенераційних факторів IGF (інсуліноподібний фактор росту) –mTOR та деактивацією компонентів сигнального каскаду TGFβ₁/Smad3 – реакції, опосередковані трансформуючим фактором росту β₁ (TGFβ₁), ключовим профібротичним цитокіном, який впливає на патологічну клітинну проліферацію, диференціацію зі зміною фенотипу у бік фіброзоутворення, адгезію і міграцію імунних клітин, накопичення позаклітинного матриксу, ініціацію апоптозу альвеолоцитів із розвитком легеневої гіпертензії, емфіземи та фізбротизуючих ускладнень.

Деацетилювання Сиртуїном-1 білка p53 у ряді кластерів С-термінального регуляторного домена зменшує ризик розвитку апоптозу і стимулює репарацію ДНК клітин, усуваючи ризик раннього старіння альвеолоцитів та епітеліоцитів [9]. Додатково, Sirt1 позитивно регулює функцію пептиду TPP1, зменшуючи і відтермінуючи пошкодження ДНК-теломер і подовжуючи життєвий період клітин [29].

Наявне повідомлення про те, що знижена експресія Sirt1 є однією з причин стероїдорезистентності тканин, що має суттєве значення для хворих на ХОЗЛ [27], але точні

механізми зазначеного феномену наразі невідомі.

SIRT1 називають молекулою-містком, що з'єднує метаболізм і циркадну ритмічність, і саме тому він є настільки важливим у підтримці гомеостазу та запобіганні надмірного оксидантного стресу [6-8]. 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 [13]. Тому очевидно, що зменшення вмісту у тканинах SIRT1, змінюючи процеси активації годинникових регуляторних білків, спричиняє аномальну експресію генів біологічного годинника з десинхронізацією біологічних процесів і їх зсувом у бік активації прозапального каскаду в клітинах легень та судинної стінки [4]. Більше того, в експерименті тварини з низьким рівнем SIRT1 були нездатні швидко адаптуватися до змінних умов зовнішнього середовища, виявляючи ознаки внутрішньої десинхронізації біохімічних процесів у тканинах легень, серцево-судинної системи [5, 7]. Отже, наразі встановлено, що у хворих на ХОЗЛ зміна функціонування біологічного годинника як окремої ланки патогенезу є наслідком дефіциту SIRT1 [13].

Доведеною є позитивна роль сиртуїнів при метаболічних та кардіоваскулярних захворюваннях [8, 12, 14]. Зокрема, Сиртуїн-1 захищає від ендотеліальної дисфункції, атеротромбозу, аліментарного ожиріння, стеатозу, інсулінорезистентності та гострих серцево-судинних катастроф. Сиртуїни -3 та -6, -7 виявляють позитивну дію у контексті запобігання гіпертрофії лівого шлуночка, розвитку метаболічної кардіоміопатії та дисліпідемії [11]. В ендотеліальних клітинах людей старшого віку виявлена нижча експресія Sirt-1, ніж у здорових, молодих індивідумів. У дослідженнях останніх років ендотеліальний Sirt-1 розглядають як антиатеросклеротичний фактор. Sirt-1 захищає ендотеліальні клітини від оксидативного стресу і окислених ЛПНЩ, запобігає індукції апоптозу, відновлює баланс вазоконстрикторних і вазодилатуючих медіаторів, зменшуючи прояви і прогресування ендотеліальної дисфункції.

Основними молекулярними мішенями та партнерами сиртуїнів у клітинах ендотелію артерій визнано NFκB, Pcsk9, рецептор ліпопротеїдів низької щільності, PPARγ, супероксиддисмутаза 2, ендотеліальну синтазу NO [10]. Деацетилюючи ендотеліальну синтазу NO в ділянці залишків лізину (Lys)-496 та Lys-506, SIRT1 збільшує її активність, що призводить до значного зростання вмісту NO і вазодилатації [11].

SIRT1 зменшує експресію нещодавно відкритого, але визнаного вкрай важливим у Клінічна та експериментальна патологія. 2021. Т.20, № 2 (76)

судинній фізіології фактора P66shc. Останній регулює внутрішньоклітинний рівень реактогенних форм кисню в мітохондріях ендотеліоцитів, індукуює апоптоз і зміну фенотипу, сприяє виробці молекул адгезії, опосередковуючи у такий спосіб прогресування ендотеліальної дисфункції [9].

Антиатерогенний ефект SIRT1 полягає також у тому, що він деацетилює і, відповідно, модулює циркадіанну активність ацетил КоА-синтетази, що важливо для контролю процесу обміну жирних кислот, а також для ряду інших біохімічних процесів, які потребують цього ферменту [6]. У ядрі Sirt1 на пряму взаємодіє з різними транскрипційними факторами, зменшуючи унаслідок експресію молекул адгезії, ендотеліну-1, а також рецептора зворотного захвату холестеролу LXR ендотеліоцитами [10]. Більше того, Sirt1 зменшує плазматичний вміст пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9, або PCSK9, що сприяє корекції гіперліпідемії. Модифікація функцій циклооксигенази-2 Сиртуїном-1 та активація рецепторів PPARδ запобігає гіперкоагуляції і формуванню тромбів у ділянці атеросклеротичних бляшок [10, 11].

Поширені повідомлення про зменшення активності SIRT у популяції хворих на ХОЗЛ із різними стадіями GOLD [19, 21, 22, 28], за емпіземи легень, проте чітка кореляція і прогностичне значення цих змін перебувають на стадії дослідження. Факт, що за ХОЗЛ із ССЗ рівень та активність сиртуїнів зменшені, створює передумови для розвитку нових діагностично-прогностичних критеріїв та терапевтичних стратегій [15, 21] досліджуваного коморбідного дуєту.

Висновок

1. Ендотеліальна дисфункція, системне запалення, десинхроноз є головними механізмами, залученими у прогресування поєданого перебігу ХОЗЛ та ІХС. Плейотропні ефекти і багатогранні молекулярні взаємодії сиртуїнів мають чіткі фізіологічні ефекти – запобігати розвитку і прогресуванню емпіземи за ХОЗЛ, не допускати прогресування гіпертрофії міокарда і серцевої недостатності.

2. Дослідження міжмолекулярних взаємодій за участі сиртуїну є перспективним напрямом пошуку ефективних нових діагностично-прогностичних критеріїв та терапевтичних стратегій за ХОЗЛ і ССЗ.

Список літератури:

1. Conde J, Scotecce M, Gómez R, López V, Gómez-Reino JJ, Lago F, et al. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub amongin inflammation, metabolism, and immunity. *Biofactors*. 2011;37(6):413-20. doi: 10.1002/biof.185
2. Briancón-Marjollet A, Weissenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorder on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2015[cited 2021 May 28];7:25. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4381534/pdf/13098_2015_Article_18.pdf doi: 10.1186/s13098-015-0018-3

3. Rajendrasozhan S, Yang SR, Kinnula VL, Rahman I. SIRT1, an Antiinflammatory and Antiaging Protein, Is Decreased in Lungs of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(8):861-70. doi: 10.1164/rccm.200708-1269OC
4. 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
5. Yao H, Sundar IK, Huang Y, Gerloff J, Sellix MT, Sime PJ, et al. Disruption of Sirtuin 1-Mediated Control of Circadian Molecular Clock and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015;53(6):782-92. doi: 10.1165/rcmb.2014-0474OC
6. Masri S. Sirtuin-dependent clock control: new advances in metabolism, aging and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):521-7. doi: 10.1097/MCO.0000000000000219
7. Zhou S, Dai YM, Zeng XF, Chen HZ. Circadian Clock and Sirtuins in Diabetic Lung: A Mechanistic Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020[cited 2021 May 27];11:173. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7145977/pdf/fendo-11-00173.pdf> doi: 10.3389/fendo.2020.00173
8. Aggarwal S, Banerjee SK, Talukdar NC, Yadav AK. Post-translational Modification Crosstalk and Hotspots in Sirtuin Interactors Implicate dincar diovascular diseases. *Front Genet* [Internet]. 2020[cited 2021 May 31];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. Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*. 2017;18(4):447-76. doi: 10.1007/s10522-017-9685-9
10. Winnik S, Auwerx J, Sinclair DA, Matter CM. Protective effect of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2015;36(48):3404-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehv290
11. D'Onofrio N, Servillo L, Balestrieri ML. (2018). SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular disease protection. *Antioxid Redox Signal*. 2018;28(8):711-32. doi: 10.1089/ars.2017.7178
12. Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD⁺ in the development and treatment of metabolic and cardiovascular diseases. *Circ Res*. 2018;123(7):868-85. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312498
13. Ray S, Reddy AB. Cross-talk between circadian clocks, sleep-wake cycles, and metabolic networks: Dispelling the dark ness. *Bioessays*. 2016;38(4):394-405. doi: 10.1002/bies.201500056
14. Matsushima S, Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9):H1375-89. doi: 10.1152/ajpheart.00053.2015
15. Vachharajani VT, Liu T, Wang X, Hoth JJ, Yoza BK, McCall CE. Sirtuins link inflammation and metabolism. *J Immunol Res* [Internet]. 2016[cited 2021 May 31];2016:8167273. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745579/pdf/JIR2016-8167273.pdf> doi: 10.1155/2016/8167273
16. 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 2021 May 27];12:1753465817750524. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937157/pdf/10.1177_1753465817750524.pdf doi: 10.1177/1753465817750524
17. 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.
18. Yanagisawa S, Papaioannou AI, Papaportfyriou A, Baker JR, Vuppusetty C, Loukides S, et al. Decreased serum sirtuin-1 in COPD. *Chest*. 2017;152(2):343-52. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.004
19. Rahman I, Kinnula VL, Gorbunova V, Yao H. SIRT1 as a therapeutic target in inflammaging of the pulmonary disease. *Prev Med* [Internet]. 2012[cited 2021 May 31];54(Suppl):S20-8. doi: Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3311735/pdf/nihms344078.pdf> doi: 10.1016/j.ypmed.2011.11.014
20. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, DiStefano A, Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016;38(4):497-515. doi: 10.1007/s00281-016-0561-5
21. 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. *The J Clin Invest*. 2012;122(6):2032-45. doi: 10.1172/JCI60132
22. 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
23. 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 2021 May 27];13(3):e0193921. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839577/pdf/pone.0193921.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0193921
24. DiVincenzo S, Heijink IH, Noordhoek JA, Cipollina C, Siena L, Bruno A, et al. SIRT1/FoxO3 axis alteration leads to aberrant immune responses in bronchial epithelial cells. *J Cell Mol Med*. 2018;22(4):2272-82. doi: 10.1111/jcmm.13509
25. 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*. 2013;305(9):L615-24. doi: 10.1152/ajplung.00249.2012
26. Conti V, Corbi G, Manzo V, Pelaia G, Filippelli A, Vatrella A. Sirtuin 1 and aging theory for chronic obstructive pulmonary disease. *Anal Cell Pathol (Amst)* [Internet]. 2015[cited 2021 May 27];2015:897327. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4506835/pdf/ACP2015-897327.pdf> doi: 10.1155/2015/897327
27. Hodge G, Tran HB, Reynolds PN, Jersmann H, Hodge S. Lymphocyte senescence in COPD is associated with decreased sirtuin 1 expression in steroid resistant pro-inflammatory lymphocytes. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2020[cited 2021 May 31];14:1753466620905280. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7153179/pdf/10.1177_1753466620905280.pdf doi: 10.1177/1753466620905280
28. 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 2021 May 28];2018:9391261. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5971245/pdf/OMCL2018-9391261.pdf> doi: 10.1155/2018/9391261
29. Ahmad T, Sundar IK, Tormos AM, Lerner CA, Gerloff J, Yao H, et al. Shelterin telomere protection protein 1 reduction causes telomere attrition and cellular senescence via sirtuin 1 deacetylase in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;56(1):38-49. doi: 10.1165/rcmb.2016-0198OC

References

- Conde J, Scotece M, Gómez R, López V, Gómez-Reino JJ, Lago F, et al. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub amongin flammation, metabolism, and immunity. *Biofactors*. 2011;37(6):413-20. doi: 10.1002/biof.185
- Briançon-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorder songlucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2015[cited 2021 May 28];7:25. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4381534/pdf/13098_2015_Article_18.pdf doi: 10.1186/s13098-015-0018-3
- Rajendrasozhan S, Yang SR, Kinnula VL, Rahman I. SIRT1, an Antiinflammatory and Antiaging Protein, Is Decreased in Lungs of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(8):861-70. doi: 10.1164/rccm.200708-1269OC
- 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
- Yao H, Sundar IK, Huang Y, Gerloff J, Sellix MT, Sime PJ, et al. Disruption of Sirtuin 1–Mediated Control of Circadian Molecular Clock and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2015;53(6):782-92. doi: 10.1165/rcmb.2014-0474OC
- Masri S. Sirtuin-dependent clock control: new advances in metabolism, aging and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):521-7. doi: 10.1097/MCO.0000000000000219
- Zhou S, Dai YM, Zeng XF, Chen HZ. Circadian Clock and Sirtuinsin Diabetic Lung: A Mechanistic Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020[cited 2021 May 27];11:173. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7145977/pdf/fendo-11-00173.pdf> doi: 10.3389/fendo.2020.00173
- Aggarwal S, Banerjee SK, Talukdar NC, Yadav AK. Post-translational Modification Crosstalk and Hotspots in Sirtuin Interactors Implicate dincar diovascular diseases. *Front Genet* [Internet]. 2020[cited 2021 May 31];11:356. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204943/pdf/fgene-11-00356.pdf> doi: 10.3389/fgene.2020.00356
- Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*. 2017;18(4):447-76. doi: 10.1007/s10522-017-9685-9
- Winnik S, Auwerx J, Sinclair DA, Matter CM. Protective effect sofsirtuinsin cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2015;36(48):3404-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehv290
- D'Onofrio N, Servillo L, Balestrieri ML. (2018). SIRT1 and SIRT6 signaling pathways in cardiovascular disease protection. *Antioxid Redox Signal*. 2018;28(8):711-32. doi: 10.1089/ars.2017.7178
- Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD⁺ in the development and treatment of metabolic and cardiovascular diseases. *Circ Res*. 2018;123(7):868-85. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312498
- Ray S, Reddy AB. Cross-talk between circadian clocks, sleep-wake cycles, and metabolic networks: Dispelling the dark ness. *Bioessays*. 2016;38(4):394-405. doi: 10.1002/bies.201500056
- Matsushima S, Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9):H1375-89. doi: 10.1152/ajpheart.00053.2015
- Vachharajani VT, Liu T, Wang X, Hoth JJ, Yoza BK, McCall CE. Sirtuins link inflammation and metabolism. *J Immunol Res* [Internet]. 2016[cited 2021 May 31];2016:8167273. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745579/pdf/JIR2016-8167273.pdf> doi: 10.1155/2016/8167273
- 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 2021 May 27];12:1753465817750524. Available from: 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, Papaioannou AI, Papaporfyrriou A, Baker JR, Vuppusetty C, Loukides S, et al. Decreased serum sirtuin-1 in COPD. *Chest*. 2017;152(2):343-52. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.004
- Rahman I, Kinnula VL, Gorbunova V, Yao H. SIRT1 as a therapeutic target in inflammaging of the pulmonary disease. *Prev Med* [Internet]. 2012[cited 2021 May 31];54(Suppl):S20-8. doi: Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3311735/pdf/nihms344078.pdf> doi: 10.1016/j.ypmed.2011.11.014
- Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, DiStefano A, Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016;38(4):497-515. doi: 10.1007/s00281-016-0561-5
- 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. *The 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
- 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 2021 May 27];13(3):e0193921. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839577/pdf/pone.0193921.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0193921
- DiVincenzo S, Heijink IH, Noordhoek JA, Cipollina C, Siena L, Bruno A, et al. SIRT1/FoxO3 axis alteration leads to aberrant immune responses in bronchial epithelial cells. *J Cell Mol Med*. 2018;22(4):2272-82. doi: 10.1111/jcmm.13509
- 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*. 2013;305(9):L615-24. doi: 10.1152/ajplung.00249.2012
- Conti V, Corbi G, Manzo V, Pelaia G, Filippelli A, Vatrella A. Sirtuin 1 and aging theory for chronic obstructive pulmonary disease. *Anal Cell Pathol (Amst)* [Internet]. 2015[cited 2021 May 27];2015:897327. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4506835/pdf/ACP2015-897327.pdf> doi: 10.1155/2015/897327
- Hodge G, Tran HB, Reynolds PN, Jersmann H, Hodge S. Lymphocyte senescence in COPD is associated with decreased sirtuin 1 expression in steroid resistant pro-inflammatory lymphocytes. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2020[cited 2021 May 31];14:1753466620905280. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7153179/pdf/10.1177_1753466620905280.pdf doi: 10.1177/1753466620905280
- Conti V, Corbi G, Manzo V, Malangone P, Vitale C, Maglio A, et al. Sirtuin 1 and aging theory for chronic obstructive pulmonary disease. *Anal Cell Pathol (Amst)* [Internet]. 2015[cited 2021 May 27];2015:897327. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4506835/pdf/ACP2015-897327.pdf> doi: 10.1155/2015/897327

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 2021 May 28];2018:9391261. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5971245/pdf/OMCL2018-9391261.pdf> doi: 10.1155/2018/9391261

29. Ahmad T, Sundar IK, Tormos AM, Lerner CA, Gerloff J, Yao H, et al. Shelterin telomere protection protein 1 reduction causes telomere attrition and cellular senescence via sirtuin 1 deacetylase in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;56(1):38-49. doi: 10.1165/rcmb.2016-0198OC

Відомості про авторів:

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

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

Микитюк О.П. – к.мед.н., доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Чобану Я.В. – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Илашук Т.А. – д.мед.н., профессор, зав. кафедры пропедевтики внутренних болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Микитюк О.П. – к.мед.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about the authors:

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

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

Mykytyuk O.P. – MD, PhD, associate professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 27.04.2021 р.

Рецензент – проф. Хухліна О.С.

© Т.О. Илашук, О.П. Микитюк, Я.В. Чобану, 2021

