

Реалізація про- та протизапальних механізмів сиртуїну-1 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, хронічним коронарним синдромом та їх поєднанням

Я. В. Чобану^{id}*^{A,B,C,D}, Т. О. Ілащук^{id}^{A,C,E,F}

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Один із ключових аспектів патогенезу виникнення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічного коронарного синдрому (ХКС) – ендотеліальна дисфункція. Детальне вивчення цього патологічного процесу є актуальним у контексті покращення розуміння перебігу та підвищення ефективності лікування цих захворювань. В останні роки з'являється все більше інформації про сиртуїни, що, за результатами досліджень, можуть відновлювати баланс вазоконстрикторних і вазодилатуючих медіаторів, регулювати баланс у системі протеаз-антипротеаз, забезпечувати захист ендотеліальних клітин від оксидативного стресу та можуть бути корисними в контексті патогенезу ХОЗЛ і ХКС.

Мета роботи – дослідити зміни рівнів сироваткової ендотеліальної синтази та сиртуїну-1 у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ і ХКС, а також при їх ізольованому перебігу.

Матеріали та методи. Для вивчення ендотеліальної дисфункції та ролі сиртуїну-1 (SIRT1) в процесах її розвитку здійснили дослідження за участі 60 пацієнтів з ізольованим і супутнім перебігом ХОЗЛ і ХКС, а також 10 умовно здорових осіб, яких залучили у контрольну групу. Вивчили рівні SIRT1 та ендотеліальної синтази (NOS3/eNOS) імуноферментним методом, а також високочутливого С-реактивного білка (hsCRP) імунотурбідиметричним методом. Проаналізували клінічні дані та медичну документацію. Застосували відомі методи статистичного аналізу.

Результати. Результати дослідження показали, що сироватковий рівень SIRT1 у хворих на ХОЗЛ і ХКС нижчий, ніж у групі контролю. Рівень hsCRP вірогідно вищий у пацієнтів із патологіями, що вивчали, ніж в умовно здорових осіб, найвищий – у хворих із поєднанням ХОЗЛ і ХКС. Дослідження NOS3/eNOS у сироватці крові показало найвищу концентрацію в пацієнтів із ХОЗЛ, у всіх групах хворих її рівень достовірно вищий, ніж у здорових. Виявили прямий кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем SIRT1 та hsCRP, обернений – із рівнем NOS3/eNOS. Такі результати вказують на участь SIRT1 у процесах регуляції ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із ХОЗЛ і ХКС.

Висновки. Плейотропні ефекти та багатогранні молекулярні взаємодії SIRT1 є перспективним напрямом пошуку ефективних нових терапевтичних стратегій при ХОЗЛ і ХКС.

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

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 297-302

***E-mail:** jaroslav03061992@ukr.net

Implementation of pro- and anti-inflammatory mechanisms of sirtuin-1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic coronary syndrome and their combination

Ya. V. Chobanu, T. O. Ilashchuk

One of the key pathogenetic aspects of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic coronary syndrome (CCS) is endothelial dysfunction. Further study on this pathological process is relevant for a better understanding of the course and increasing the treatment effectiveness of these diseases. In this context, in recent years, there has been a growing body of evidence about sirtuins which, according to the latest research results, were capable of rebalancing vasoconstrictory and vasodilatory mediators, regulating the balance in the protease-antiprotease system, protecting endothelial cells from oxidative stress and may be useful in relation to the pathogenesis of COPD and CCS.

Aim. To study changes in the levels of serum endothelial nitric oxide synthase (NOS3/eNOS) and sirtuin 1 (SIRT1) in patients with a combined course of COPD and CCS and with COPD or CCS alone.

Materials and methods. In order to study endothelial dysfunction and the role of SIRT1 in the processes of its development, we examined 60 patients with combined course of COPD and with CCS or COPD alone. The control group included 10 apparently healthy individuals. Levels of SIRT1 and NOS3/eNOS were studied by enzyme-linked immunosorbent assay, and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) – by immunoturbidimetric method; clinical data and medical records were analyzed. Commonplace statistical analyses were used.

Results. The results have shown that the serum level of SIRT1 in patients with COPD and CCS was lower than that in the control group. The level of hsCRP was significantly higher in patients with the studied pathology than that in apparently healthy individuals and was the highest in patients with combined COPD and CCS. The study on serum NOS3/eNOS has showed the highest concentration in COPD patients, and it was significantly higher in all groups of patients with the studied pathology than that in healthy individuals. A direct correlation has been found between the serum level of SIRT1 and hsCRP and an inverse correlation – with the level of NOS3/eNOS.

Conclusions. Thus, the pleiotropic effects and multifaceted molecular interactions of SIRT1 are a promising direction in the search for effective new therapeutic strategies in COPD and CCS.

Key words: sirtuin 1, high sensitivity C-reactive protein, nitric oxide synthase type III, chronic obstructive pulmonary disease, chronic coronary syndrome.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 297-302

Проблема коморбідності двох захворювань – хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічного коронарного синдрому (ХКС) – є найпоширенішою для населення розвинених країн та України. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 15 років ішемічна хвороба серця (ІХС) та ХОЗЛ залишаються провідними причинами захворюваності та смертності у всьому світі. Кількість випадків виникнення цих патологій зростає у зв'язку з неконтрольованим впливом чинників ризику та старінням населення. Їхній синхронний перебіг ускладнюється синдромом «взаємного обтяження», призводить до ранньої інвалідизації, зниження якості життя та працездатності. Визначають неухильне зростання смертності, що зумовлена цими захворюваннями. Відомості з різних джерел свідчать: ХОЗЛ посідає четверте місце серед інших причин летальності, і надалі, за прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, захворюваність на ХОЗЛ може зрости ще на 30 % до 2030 року, якщо не буде вжито жодних заходів [1,2].

Причини паралельного перебігу ХОЗЛ і ХКС – спільні фактори ризику та патогенетичні механізми розвитку, на-самперед слід звернути увагу на ушкодження ендотеліального шару судин. Відомо, що при ХОЗЛ провідна роль належить хронічному запальному процесу, який уражає всі структури легеневої тканини, а надалі набуває системного характеру. Наявність у системній циркуляції хворих на ХОЗЛ клітин запалення та продукованих ними прозапальних медіаторів на тлі оксидативного стресу призводить до значного пошкодження ендотелію судин із підвищенням продукції ендотеліну та тромбоксану, що супроводжується судинним ремоделюванням, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та наступним розвитком ХКС. Прозапальні медіатори, що виділяються клітинами ендотелію, в свою чергу, потенціюють системні ефекти (оксидативний стрес, системний запальний процес), зумовлюючи підтримання хронічної бронхообструкції та пов'язаної з нею гіпоксії, а також розвиток тривалої вазоконстрикції судин бронхолегеневої системи. Це спричиняє тяжкий перебіг і

серцево-судинного, і легеневого ремоделювання із формуванням надалі легеневого серця [3,4,5].

Доведено позитивну роль сиртуїнів при ХОЗЛ і ХКС. Сиртуїни (SIRT) – невеликі білки, що характеризуються ензиматичною активністю, належать до класу Над⁺-залежних деацетилаз та АДФ-рибозилтрансфераз. Родина SIRT нараховує 7 молекул (SIRT 1–7), що регулюють різноманітні фізіологічні процеси та впливають на численні клітинні функції. SIRT1 – Над⁺-залежний протеїн, що відіграє важливу роль у регулюванні механізмів клітинного старіння, процесах транскрипції, апоптозу, захисті кардіоміоцитів від ішемії, захисті від ендотеліальної дисфункції, атеротромбозу [6,7,8]. SIRT1 може відновлювати баланс вазоконстрикторних і вазодилатуючих медіаторів, регуляцію балансу в системі протеаз-антипротеаз, забезпечувати захист ендотеліальних клітин від оксидативного стресу, запобігаючи прогресуванню емфіземи легень [9].

Саме тому для розуміння патогенетичного механізму розвитку ХОЗЛ і ХКС при ізольованому та поєднаному перебігу важливо вивчити стан ендотелію судин як органа-мішені. Дослідження у цьому напрямі необхідні також для покращення розуміння розвитку, перебігу цих захворювань і розроблення механізмів корекції ендотеліальної дисфункції.

Мета роботи

Дослідити зміни рівнів сироваткової ендотеліальної синтази та сиртуїну-1 у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ і ХКС, а також при їх ізольованому перебігу.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 60 пацієнтів з діагнозами ХОЗЛ і ХКС, а також із поєднанням цих патологій. Обстежили також 10 практично здорових осіб, яких залучили у контрольну групу. Під час дослідження обстежених поділили на 4 групи:

– група А – пацієнти з ізольованим перебігом ХОЗЛ (n = 20);

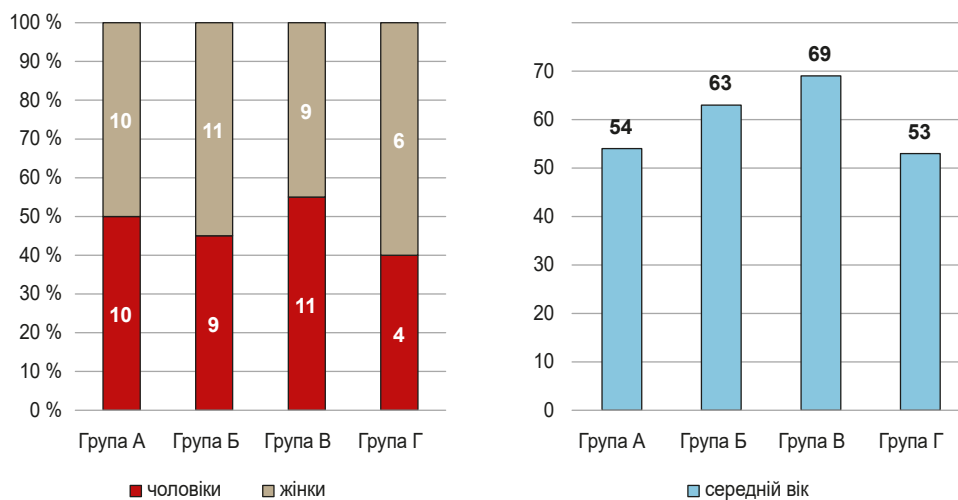


Рис. 1. Статеві-вікова структура груп дослідження.

– група Б – пацієнти з ізольованим перебігом ХКС (n = 20);

– група В – ХОЗЛ у поєднанні з ХКС (n = 20),

– група Г – група контролю (n = 10).

Статеві-вікова структура груп дослідження наведена на рис. 1. Середній вік групи пацієнтів із ХОЗЛ становив $54,00 \pm 1,64$ року, хворих на ХКС – $63,70 \pm 9,88$ року, групи з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ХКС – $68,90 \pm 8,54$ року, в контрольній групі – $52,30 \pm 4,38$ року.

Тяжкість перебігу ХОЗЛ визначали за частотою загострень і показниками функції зовнішнього дихання (ФЗД). Зокрема, оцінювали об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), форсовану життєву ємність легень (ФЖСЛ), співвідношення ОФВ1/ФЖСЛ та життєву ємність легень (ЖСЛ). У групи А, В залучали пацієнтів (GOLD 1–2), для яких діагноз ХОЗЛ встановлений щонайменше протягом 3 років та котрі одержували базисне лікування цього захворювання за чинними клінічними протоколами.

Для оцінювання вираженості симптомів використали опитувальник шкали вираженості задишки (Modified Medical Research Council, mMRC) і тест визначення COPD – Assessment Test (CAT).

Для пацієнтів із ХКС критерії залучення в дослідження – встановлений діагноз ХКС, що міг супроводжуватися проявами стенокардії (ФК I–II), серцевої недостатності (ФК I–II), гіпертонічної хвороби.

Критерії виключення з дослідження – наявність інших захворювань органів дихання, декомпенсованих патологій нирок, печінки, крові, ендокринної системи, діагностовані злоякісні новоутворення, вроджені вади розвитку та системні захворювання сполучної тканини. У дослідженні не брали участь пацієнти з тяжким перебігом ХОЗЛ, а також хворі в період інфекційного загострення цієї патології.

Сироватковий рівень SIRT1 та ендотеліальної синтази визначали в сироватці крові шляхом імуноферментного аналізу з використанням Human SIRT1 ELISA Kit. Рівень NOS3/eNOS в сироватці оцінювали імуноферментним методом, застосовуючи Human NOS3/eNOS ELISA Kit. Концентрацію hsCRP визначали імунотурбидиметричним методом на біохімічному аналізаторі ACCENT-200 за допомогою реактивів ACCENT-200 CRP Ultra.

У дослідження залучили пацієнтів, які на час скринінгу отримували стабільну терапію за міжнародними та національними стандартами: інгаляційні глюкокортикостероїди, інгаляційні В2-міметики, теофілін, інгаляційні антихолінергічні лікарські засоби, інгібітори фосфодіестерази 4 (ФДЕ4), нітропрепарати, антиагреганти, статини, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, за потреби – антагоністи кальцію.

У процесі статистичного аналізу використали методи параметричної статистики для малих вибірок із визначенням надалі середнього значення та стандартного відхилення. Дані порівнювали між вибірками за допомогою t-критерію Стьюдента; для малих вибірок (зокрема для контрольної групи) застосували модифікований t-тест – t-розподіл Велча. Коефіцієнт кореляції Фішера використали для оцінювання зв'язку між показниками. Для обрахунків застосували Microsoft Excel та Statistica 10.0.

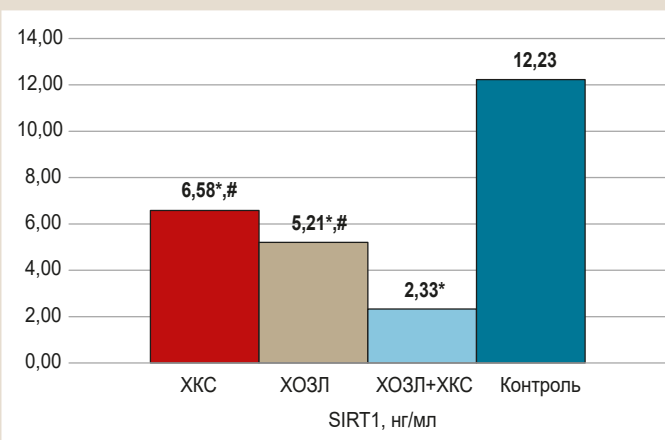


Рис. 2. Рівень SIRT1 у пацієнтів із груп дослідження.

*: вірогідність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$); #: достовірність різниці щодо показників групи ХКС + ХОЗЛ ($p < 0,01$).

Результати

Встановили, що сироватковий рівень SIRT1 у групі пацієнтів із ХОЗЛ становив $5,21 \pm 1,16$ нг/мл, у хворих на ХКС – $6,58 \pm 1,40$ нг/мл, а при поєднаному перебігу ХОЗЛ і ХКС – $2,32 \pm 0,73$ нг/мл. Це вірогідно нижче, ніж у контрольній групі, де рівень SIRT1 становив $12,23 \pm 1,59$ нг/мл ($p = 0,01$) (рис. 2).

Враховуючи результати дослідження рівня SIRT1 у сироватці крові пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС і при їх поєднаному перебігу, припускаємо, що сироватковий рівень SIRT1 залежить від тканинної гіпоксії, обструкції дихальних шляхів, ендотеліальної дисфункції при ремоделюванні стінок судин, оксидативного стресу, хронічного запального процесу, що уражає всі структури легеневої тканини, процесів старіння організму, які характерні для цих захворювань.

Повідомляли, що активація SIRT1 захищає кардіоміоцити від апоптозу. SIRT1 може деацетилювати різні субстрати, тому бере участь у широкому діапазоні фізіологічних функцій, захищаючи клітини від окисного стресу. Показано, що SIRT1 високочутливий до клітинних окиснювально-відновних процесів, чинить кардіопротективну дію шляхом протидії активним формам кисню [8, 10]. Знижений рівень SIRT1 має важливе значення для пацієнтів із ХОЗЛ, оскільки є однією з причин стероїдорезистентності. Втім, досі цей феномен остаточно не вивчено [11, 12].

Під час оцінювання рівня hsCRP встановили: у групі пацієнтів із ХОЗЛ він дорівнював $1,47 \pm 0,31$ мг/дл ($p = 0,02$), у групі хворих на ХКС – $1,06 \pm 0,23$ мг/дл ($p = 0,02$), у групі поєданого перебігу ХОЗЛ і ХКС – $2,13 \pm 0,30$ мг/дл ($p = 0,01$). Ці показники значущо вищі щодо параметра контрольної групи ($0,11 \pm 0,02$ мг/дл, $p = 0,03$) (рис. 3).

Враховуючи результати дослідження hsCRP у сироватці крові, припустили: в пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС і з їхнім коморбідним перебігом, його рівень може бути пов'язаний із загостренням ХОЗЛ, проявами і локального бронхолегеневого, і системного запального процесу, наявністю серцево-судинних захворювань і тяжкістю перебігу, що характерна для цих захворювань.

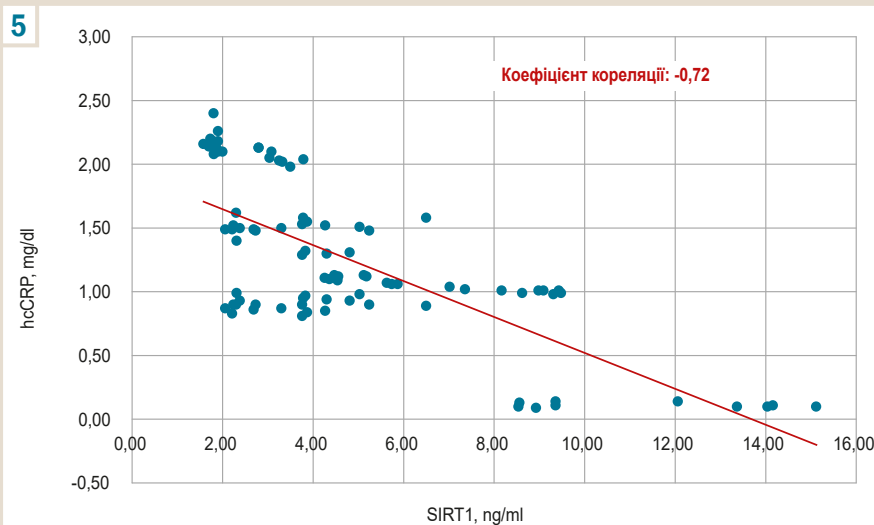
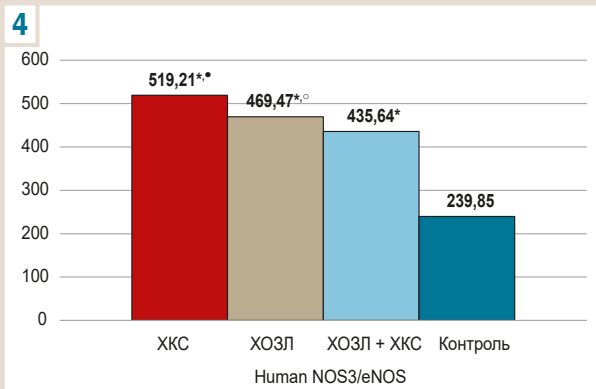
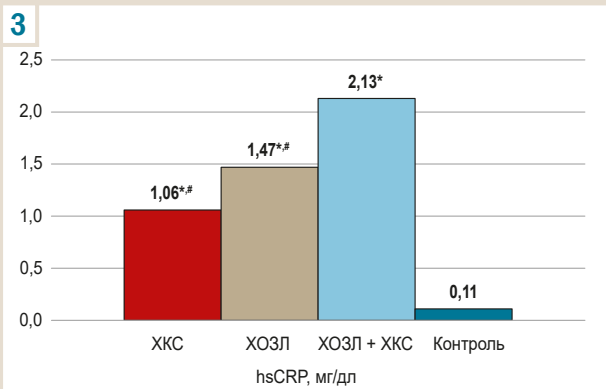


Рис. 3. Рівень hsCRP у пацієнтів із груп дослідження.

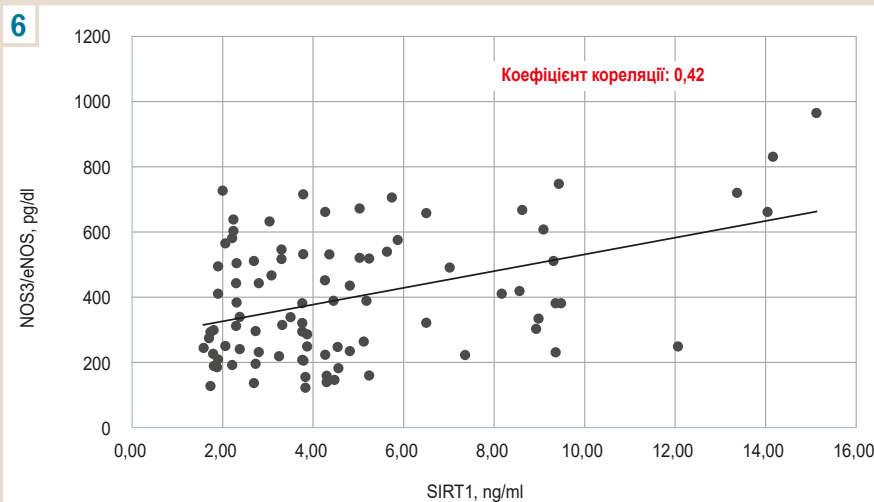
*: вірогідність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$); #: достовірність різниці щодо показників групи ХОЗЛ + ХКС ($p < 0,01$).

Рис. 4. Рівень ендотеліальної синтази (NOS3/eNOS) у пацієнтів із груп дослідження.

*: вірогідність різниці порівняно з контрольною групою ($p = 0,001$); **: достовірність різниці щодо групи ХКС + ХОЗЛ ($p = 0,001$); o: вірогідність відмінностей щодо показників групи ХКС + ХОЗЛ ($p = 0,05$).

Рис. 5. Кореляція між рівнем SIRT1 і hsCRP.

Рис. 6. Кореляція між рівнем SIRT1 та NOS3/eNOS.



Зниження активності SIRT1 в епітелії, макрофагах легень і периферичних тканинах при ХОЗЛ спричиняє підвищення ацетилювання субодиноці RelA/p65 з активацією надалі прозапального каскаду, що керований NF-кВ.

Реактивація SIRT1 зумовлює модифікацію субодиноці p65 (RelA) K310, що необхідна для NF-кВ-індукованої транскрипції прозапальних цитокінів, запобігаючи виникненню цитокінового запалення. Завдяки взаємодії

SIRT1-FOXO3 усувається прояв передчасного старіння клітин легень, і це позитивно впливає на розвиток емфіземи легень [13,14,15].

Виявили, що рівень NOS3/eNOS у групі пацієнтів із ХОЗЛ становить $469,47 \pm 11,82$ пг/мл ($p = 0,001$), у хворих на ХКС – $519,21 \pm 14,52$ пг/мл ($p = 0,001$), при поєднанні ХОЗЛ і ХКС – $435,64 \pm 12,49$ пг/мл ($p = 0,01$). Ці показники вірогідно вищі, ніж у групі контролю – $239,85 \pm 7,19$ пг/мл ($p = 0,001$) (рис. 4).

У результаті дослідження й аналізу отриманих даних визначили: рівень NOS3/eNOS вищий при ізолюваному перебігу ХОЗЛ і ХКС, а також при коморбідному перебігу цих патологій порівняно з параметром у групі контролю. Це може бути пов'язано з компенсаторною активацією рівня ендотеліальної синтази внаслідок оксидативного стресу, тканинної гіпоксії, ремоделювання стінок судин, що визначають при ХОЗЛ, ХКС і їх поєднанні.

Результати дослідження показали наявність негативного сильного кореляційного зв'язку між рівнями SIRT1 і високочутливого С-реактивного протеїну ($r = -0,72$) (рис. 5).

Виявили слабку позитивну кореляцію між сироватковими рівнями SIRT1 і NOS3/eNOS ($r = 0,42$) (рис. 6).

Обговорення

Показано, що SIRT1 відіграє важливу роль у здоров'ї серцево-судинної системи. Експресія SIRT1 в ендотеліальних клітинах може знижувати рівень активних форм кисню, а це може сприяти уповільненню розвитку серцево-судинних захворювань. Такі ефекти спричинені кількома механізмами. Один із них полягає в тому, що експресія SIRT1 в ендотеліальних клітинах може підвищувати продукцію ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). Це може допомогти збільшити рівень оксиду азоту в судинах, що сприяє їхній вазодилатації та підтримує здоров'я серцево-судинної системи [12, 14].

Крім того, SIRT1 може впливати на рівень запалення в організмі, що також сприяє запобіганню серцево-судинним захворюванням. Це досягається за допомогою супресії запальних процесів в ендотеліальних клітинах [5, 8]. SIRT1 може взаємодіяти з різними молекулярними партнерами та мішенями у клітинах ендотелію артерій, як-от NFκB, білки сімейства FoxO 1-4 і NOS3/eNOS, впливаючи в такий спосіб на різні функції в клітинах, зокрема регулювання експресії антиоксидантних ферментів, що допомагають запобігти пошкодженню ДНК і зупинити прогресування серцево-судинних захворювань [6, 7]. SIRT1 може брати участь у регулюванні процесів клітинного старіння та апоптозу. В ендотеліальних клітинах SIRT1 може сприяти збереженню їхньої життєздатності та запобігати передчасному старінню, і це може бути корисним для збереження функції судин у людей старших вікових груп [7].

Отже, експресія SIRT1 в ендотеліальних клітинах може мати багато позитивних ефектів на здоров'я серцево-судинної системи та метаболізм загалом. Ці ефекти досягаються внаслідок різноманітних молекулярних механізмів: регулювання запалення, збільшення продукції NO, зниження рівня глюкози в крові та запобігання клітинному старінню.

Висновки

1. Рівень SIRT1 виявився нижчим у хворих на ХОЗЛ, ХКС і при їх коморбідному перебігу, ніж у контрольній групі практично здорових осіб.

2. Рівень hsCRP вищий у пацієнтів із ХОЗЛ, ХКС та їх поєднанням щодо показника контрольної групи.

3. Встановили вищий рівень NOS3/eNOS у хворих на ХОЗЛ, ХКС і при їх коморбідному перебігу порівняно з параметром у контрольній групі.

4. Визначили сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнем SIRT1 і рівнем hsCRP, а також слабку позитивну кореляцію між рівнем SIRT1 і NOS3/eNOS.

5. Системне запалення й ендотеліальна дисфункція – головні механізми, що залучені в прогресування ХОЗЛ, ХКС та їх поєднання.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні плейотропних ефектів і багатогранних молекулярних взаємодій SIRT1 для пошуку ефективних нових терапевтичних стратегій при ХОЗЛ і ХКС.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 24.03.2023

Після доопрацювання / Revised: 09.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 12.06.2023

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0001-6810-6491

Ілашук Т. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0094-8315

Information about the authors:

Chobanu Ya. V., MD, PhD student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Ilyashuk T. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

References

1. World Health Organization. (2020, 9 December). *The top 10 causes of death*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Aslani, M. R., Matin, S., Nemat, A., Mesgari-Abbasi, M., Ghorbani, S., & Ghobadi, H. (2020). Effects of conjugated linoleic acid supplementation on serum levels of interleukin-6 and sirtuin 1 in COPD patients. *Avicenna journal of phytomedicine*, 10(3), 305-315.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease. (2020). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report)*. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
4. Polverino, F., Celli, B. R., & Owen, C. A. (2018). COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary circulation*, 8(1), 2045894018758528. <https://doi.org/10.1177/2045894018758528>
5. Huertas, A., Guignabert, C., Barberà, J. A., Bärsch, P., Bhattacharya, J., Bhattacharya, S., Bonsignore, M. R., Dewachter, L., Dinh-Xuan, A. T., Dorfmueller, P., Gladwin, M. T., Humbert, M., Kotsimbos, T., Vassilakopoulos, T., Sanchez, O., Savale, L., Testa, U., & Wilkins, M. R. (2018). Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases: Highlights from basic research to therapy. *The European respiratory journal*, 51(4), 1700745. <https://doi.org/10.1183/13993003.00745-2017>
6. Aggarwal, S., Banerjee, S. K., Talukdar, N. C., & Yadav, A. K. (2020). Post-translational Modification Crosstalk and Hotspots in Sirtuin Interactors Implicated in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in genetics*, 11, 356. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00356>
7. Kane, A. E., & Sinclair, D. A. (2018). Sirtuins and NAD+ in the development and treatment of metabolic and cardiovascular diseases. *Circulation research*, 123(7), 868-885. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312498>

8. D'Onofrio, N., Servillo, L., & Balestrieri, M. L. (2018). SIRT1 and SIRT6 Signaling Pathways in Cardiovascular Disease Protection. *Antioxidants & redox signaling*, 28(8), 711-732. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7178>
9. Li, P., Liu, Y., Burns, N., Zhao, K. S., & Song, R. (2017). SIRT1 is required for mitochondrial biogenesis reprogramming in hypoxic human pulmonary arteriolar smooth muscle cells. *International journal of molecular medicine*, 39(5), 1127-1136. <https://doi.org/10.3892%2Fijmm.2017.2932>
10. Stupchuk, M. S., & Voznesenskaja, T. Yu. (2017). Biologichna rol syrtuiniv v eukariotiv [Biological effects and properties of eukaryotic sirtuins]. *Fiziologichnyi zhurnal*, 63(4), 105-113. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15407/fz63.04.105>
11. Hodge, G., Tran, H. B., Reynolds, P. N., Jersmann, H., & Hodge, S. (2020). Lymphocyte senescence in COPD is associated with decreased sirtuin 1 expression in steroid resistant pro-inflammatory lymphocytes. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 14, 1753466620905280. <https://doi.org/10.1177/1753466620905280>
12. Conti, V., Corbi, G., Manzo, V., Malangone, P., Vitale, C., Maglio, A., Cotugno, R., Capaccio, D., Marino, L., Selleri, C., Stellato, C., Filippelli, A., & Vatrella, A. (2018). SIRT1 Activity in Peripheral Blood Mononuclear Cells Correlates with Altered Lung Function in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 9391261. <https://doi.org/10.1155/2018/9391261>
13. Zhou, S., Dai, Y. M., Zeng, X. F., & Chen, H. Z. (2020). Circadian Clock and Sirtuins in Diabetic Lung: A Mechanistic Perspective. *Frontiers in endocrinology*, 11, 173. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00173>
14. Grabowska, W., Sikora, E., & Bielak-Zmijewska, A. (2017). Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*, 18(4), 447-476. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9685-9>
15. Di Vincenzo, S., Heijink, I. H., Noordhoek, J. A., Cipollina, C., Siena, L., Bruno, A., Ferraro, M., Postma, D. S., Gjomarkaj, M., & Pace, E. (2018). SIRT1/FoxO3 axis alteration leads to aberrant immune responses in bronchial epithelial cells. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(4), 2272-2282. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13509>