

СІРТУЇН-1 У ДІАГНОСТИЦІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ЯКА УСКЛАДНИЛА ПЕРЕБІГ ЕСЕНЦІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Вступ. Сіртуїн-1 (SIRT1) – перспективний біомаркер у діагностиці ремоделювання міокарда та хронічної серцевої недостатності (ХСН) на тлі есенціальної гіпертензії (ЕГ). Пептид через низку сигнальних молекул бере участь в обміні енергії, процесах апоптозу та фіброзу, репарації ДНК, що є важливими ланками гіпертензивного uszkodження міокарда.

Мета дослідження – оцінити діагностичну спроможність SIRT1 як можливого показника порушень структури та функції серця, що визначають різні клінічні фенотипи ХСН, яка ускладнила перебіг ЕГ.

Методи дослідження. Для досягнення мети обстежено 190 чоловіків віком 40–65 років: 120 хворих з ЕГ, у тому числі 60 осіб з ЕГ та ХСН II А стадії, які склали основну групу дослідження, та 70 пацієнтів групи контролю без серцево-судинних захворювань та гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). Рівень SIRT1 в плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу. Всі пацієнти з ЕГ мали підтверджену ГЛШ. Фенотипи ХСН за показником фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) визначали відповідно до рекомендацій ESC з діагностики та лікування ХСН (2021).

Результати й обговорення. Встановили, що у хворих з ЕГ плазмовий рівень SIRT1 достовірно вищий, ніж в осіб з групи контролю ($2,41 \pm 0,15$ нг/мл проти $1,89 \pm 0,09$ нг/мл, $p < 0,05$). Проте у пацієнтів з ЕГ та ХСН II А стадії концентрація пептиду в плазмі крові достовірно нижча ($1,55 \pm 0,08$ нг/мл), ніж у пацієнтів з асимптомною ЕГ ($3,27 \pm 0,24$ нг/мл, $p < 0,01$). Розраховали, що плазмовий рівень SIRT1, менший 2,03 нг/мл, можна використовувати для допоміжної діагностики ХСН із чутливістю 80,0 % та специфічністю 60,0 % ($AUC=0,78$, 95 % ДІ=0,70–0,87, $p=0,041$), а межевий рівень пептиду, нижчий 1,66 нг/мл, – для виявлення пацієнтів з фенотипом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ менше 50 % серед гіпертензивних чоловіків (чутливість 65,5 % та специфічність 70,8 %, $AUC=0,76$, 95 % ДІ=0,67–0,84, $p=0,043$).

Висновки. Низька плазмова концентрація SIRT1 асоціюється з певними варіантами гіпертензивного ремоделювання серця: ексцентричною ГЛШ, діастолічною дисфункцією серця II ступеня, дилатацією лівого передсердя, зниженням ФВ ЛШ менше 50 %. Межеві рівні плазмової концентрації пептиду можна використовувати для допоміжної діагностики ХСН у гіпертензивних хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертрофія лівого шлуночка; есенціальна гіпертензія; серцева недостатність; сіртуїн-1.

ВСТУП. Артеріальна гіпертензія (АГ) та серцева недостатність (СН) є найбільш частими асоційованими кардіологічними захворюваннями, за даними Фремінгемського дослідження, їх поєднання має місце в 91 % усіх випадків СН [1]. Формування хронічної СН на тлі АГ – результат гіпертензивно зумовленого uszkodження міокарда, яке в рази збільшує ризики фатальних наслідків основного захворювання. Важливим аспектом сучасної кардіологічної науки є розуміння ланок континуума, який поєднує стійке підвищення артеріального тиску із СН – прогресуючим, малокерованим ускладненням, яке суттєво скорочує роки якісного життя. Детальне вивчення патогенезу гіпертензивно зумовленого uszkodження міокарда може надати інформацію

© А. О. Донець, 2023.

для своєчасної діагностики таких змін, а саме вибору ефективного, специфічного, добре відтворюваного біохімічного маркера для скринінгових обстежень. На роль такого біомаркера може претендувати сіртуїн-1 (SIRT1), який є представником цілого сімейства ензимів деацетилаз. Активну експресію SIRT1 зафіксовано переважно в ядрі, менше – в цитоплазмі клітин, що дозволяє пептиду регулювати різні функції на епігенетичному рівні [2]. Суттєвою є роль SIRT1 у процесах репарації uszkodженої ДНК, що вкрай важливо для довгожителів – кардіоміоцитів [3]. Через різні сигнальні молекули пептид бере активну участь в обміні енергії, процесах запалення, аутофагії, апоптозу та фіброзу. Всі згадані механізми задіяні й у патогенезі гіпертензивно зумовленого uszkodження міокарда, що

робить SIRT1 привабливим у ролі потенційного маркера таких змін. Низка експериментальних досліджень показала, що зміни рівня експресії пептиду маркують ступінь адаптації кардіоміоцитів до стресових умов у тварин з вадами серця, ішемією, гіпертрофією та фіброзом міокарда, в тому числі й на тлі АГ [4–6].

У клінічних випробуваннях експресію чи плазмовий рівень SIRT1 аналізували у зв'язку з ожирінням [7], хронічними запальними захворюваннями [8], віковим фіброзом міокарда [9], серед кардіоваскулярних захворювань – найбільше у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, гострим коронарним синдромом [10]. Досліджень, проведених у гіпертензивних хворих, украй мало, в дизайні використовують різні способи оцінки активності пептиду, залучають неоднорідних за віком, статтю, варіантами хвороби пацієнтів, імовірно, саме тому результати доступних робіт не однозначні [11]. Детальної оцінки плазмової концентрації SIRT1 у гіпертензивних хворих з різним станом структури та функції міокарда в разі розвитку в них хронічної серцевої недостатності (ХСН) не проводили.

Мета дослідження – оцінити діагностичну спроможність SIRT1 як можливого показника порушень структури та функції серця, що визначають різні клінічні фенотипи хронічної серцевої недостатності, яка ускладнила перебіг есенціальної гіпертензії (ЕГ).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для досягнення поставленої мети обстежено 190 чоловіків віком 40–65 років: 120 хворих з підтвердженим діагнозом ЕГ (середній вік – $(50,93 \pm 0,45)$ року), які склали основну групу дослідження, і 70 пацієнтів без серцево-судинних захворювань та гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) з інших причин (середній вік – $(49,03 \pm 0,79)$ року), з яких було сформовано групу контролю. У дослідження включали за такими критеріями: для всіх обстежуваних – вік від 40 до 65 років, чоловіча стать; для основної групи – верифікований діагноз ЕГ із ГЛШ чи ознаками ХСН II А стадії за класифікацією УАФСН (Української асоціації фахівців з серцевої недостатності) [1]. Учасників не включали у програму, якщо вони мали підтверджений симптоматичний характер АГ чи хронічне обструктивне захворювання легень, чи будь-які ендокринні захворювання, чи хвороби системи крові, чи значні порушення функцій печінки, нирок, чи перенесені ускладнення ЕГ (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу), чи симптоми клінічно значимих або нестабільних форм ішемічної хвороби нирок.

Основну групу чоловіків з ЕГ за наявністю ознак СН було розділено на дві підгрупи: 60 па-

цієнтів входили до підгрупи асимптомної ЕГ, 60 хворих – до підгрупи ЕГ, ускладненої ХСН II А стадії (ЕГ + ХСН). Діагноз ЕГ та ХСН встановлювали відповідно до діючих національних протоколів та рекомендацій Європейської спілки кардіологів. Усі групи дослідження були репрезентативними за віком. За протоколом програми всім учасникам вимірювали офісний артеріальний тиск, проводили ехокардіографічне обстеження з доплерографією за діючим протоколом, аналізували та розраховували стандартні показники. Рівень SIRT1 в плазмі крові всіх учасників дослідження визначали методом імуноферментного аналізу. Гіпертрофію лівого шлуночка діагностували за показником індексу маси міокарда лівого шлуночка до зросту^{2.7} понад $50 \text{ г/м}^{2.7}$ [12]. Діастолічну функцію лівого шлуночка досліджували шляхом вивчення показників трансмітрального кровотоку із застосуванням PW- та CW-режимів з апікального доступу [13]. Фенотипи ХСН за показником фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) визначали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2021): при ФВ ЛШ $\geq 50\%$ – зі збереженою ФВ ЛШ; при ФВ ЛШ 41–49% – з помірно зниженою ФВ ЛШ; при ФВ ЛШ $\leq 40\%$ – зі зниженою ФВ ЛШ [14].

Для статистичної оцінки результатів дослідження застосовували пакети STATISTICA 12.0 та SPSS 17.0, використовували аналіз таблиць спряженості, дисперсійний аналіз, аналіз ROC-кривих. Оцінювали достовірність відмінностей частот спостережень за χ^2 -критерієм Пірсона з поправкою Йетса для малих груп, достовірність відмінностей між групами – за критерієм Тьюкі.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Біомаркерна стратегія діагностики потребує точки відліку, тому спочатку оцінили плазмовий рівень пептиду в осіб без кардіоваскулярної патології. Також важливим був аналіз впливу таких параметрів, як вік, маса тіла, стан функції нирок. За отриманими даними, середня плазмова концентрація SIRT1 у групі контролю становила $(1,89 \pm 0,09)$ нг/мл. Встановлено, що у чоловіків без серцево-судинних захворювань плазмовий рівень пептиду не корелював з антропометричними параметрами (для індексу маси тіла $R=+0,18$, $p=0,14$), віком ($R=-0,07$, $p=0,57$), обтяженістю щодо кардіоваскулярної патології ($R=0,03$, $p=0,79$) чи показниками функції нирок (для швидкості клубочкової фільтрації $R=-0,12$, $p=0,34$). У чоловіків з ЕГ плазмовий рівень SIRT1 не корелював з віком ($R=-0,11$, $p=0,25$). Що стосується асоціації плазмової концентрації SIRT1

з віком, то подібні до наших результати наводять і інші дослідники. Проте, за даними Y. Zhong та ін. (2016), в осіб, старших 65 років, плазмовий рівень пептиду достовірно нижчий, ніж у людей молодшого віку [15].

Було визначено наявність прямої достовірної кореляції плазмового рівня SIRT1 з показником функції нирок – швидкістю клубочкової фільтрації ($R=+0,22$, $p=0,02$). Однак, коли проаналізували плазмовий рівень пептиду в осіб з ЕГ та помірним зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (в межах 60–90 мл/хв), встановили, що при такому зниженні рівень пептиду достовірно не відрізнявся від показника у пацієнтів без порушення функції нирок ($(2,03\pm 0,32)$ нг/мл проти $(2,49\pm 0,17)$ нг/мл, $p\geq 0,05$). Щодо можливого впливу стану функції нирок на плазмовий рівень SIRT1 даних у літературі небагато. У дослідженні, в якому брали участь пацієнти з хронічною хворобою нирок, було показано, що в разі суттєвого порушення функції нирок концентрація сіртуїну-1 в плазмі крові достовірно зростає, корелюючи з показником швидкості клубочкової фільтрації [9, 16, 17].

Визначили, що концентрація SIRT1 достовірно обернено корелювала з індексом маси тіла у чоловіків з ЕГ ($R=-0,22$, $p=0,01$), а при наявності ожиріння II ст. ($(1,43\pm 0,11)$ нг/мл) чи абдомінального ожиріння ($(2,33\pm 0,16)$ нг/мл) була достовірно нижчою, ніж у чоловіків без ожиріння ($(2,81\pm 0,19)$ нг/мл, $p<0,05$).

T. V. Orstad та ін. (2019) встановили, що у пацієнтів з ішемічною хворобою серця різної статі експресія SIRT1 достовірно вища за наявності надмірної маси тіла лише в жінок, при цьому серед чоловіків таких змін дослідники не виявили [7, 18]. Отже, існує низка факторів, які можуть, певною мірою, модифікувати рівень пептиду в плазмі крові.

Надалі визначили, що в плазмі крові чоловіків з ЕГ середній рівень SIRT1 становив $(2,41\pm 0,15)$ нг/мл та був достовірно більшим, ніж у чоловіків з групи контролю ($p<0,05$). Детальний аналіз показника показав, що у хворих з асимптомною ЕГ концентрація пептиду майже вдвічі вища, ніж у групі контролю, а у пацієнтів з ЕГ, ускладненою ХСН, навпаки, достовірно нижча, ніж у чоловіків з асимптомною ЕГ, зіставна з нормою (рис. 1).

Отримані результати може пояснити така гіпотеза: ремоделювання міокарда на тлі ЕГ потребує ефектів SIRT1, ймовірно, на певному етапі спостерігаються суперекспресія пептиду в клітинах міокарда та, зрештою, виснаження запасів пептиду. Експериментальні дані показали, що на фоні низького рівня SIRT1 прогресують процеси фіброзування міокарда [4, 19], що також може лежати в основі гіпертензивного ушкодження міокарда з порушенням його функції і стати поштовхом для розвитку ХСН на тлі ЕГ. Зазначимо, що у підгрупі ЕГ + ХСН достовірно більше пацієнтів з різними типами ожиріння, а саме такі особливості суттєво корелюють з нижчим рівнем пептиду в плазмі крові. Можливо, цей аспект є ще одним із факторів, які опосередковують негативний вплив ожиріння на перебіг ЕГ. Підтвердити гіпотезу про ймовірне виснаження запасів пептиду може і виявлена асоціація плазмового рівня пептиду з тривалістю гіпертензивного анамнезу. Концентрація SIRT1 в плазмі крові хворих з ранньою маніфестацією ЕГ достовірно нижча, ніж у пацієнтів з початком захворювання після 35 років ($(1,28\pm 0,25)$ нг/мл, $p<0,05$, проти $(1,81\pm 0,25)$ нг/мл, $p<0,05$).

Наступним кроком у дослідженні був аналіз рівня SIRT1 в плазмі крові хворих з ЕГ у зв'язку з варіантами порушення структури та функції серця.

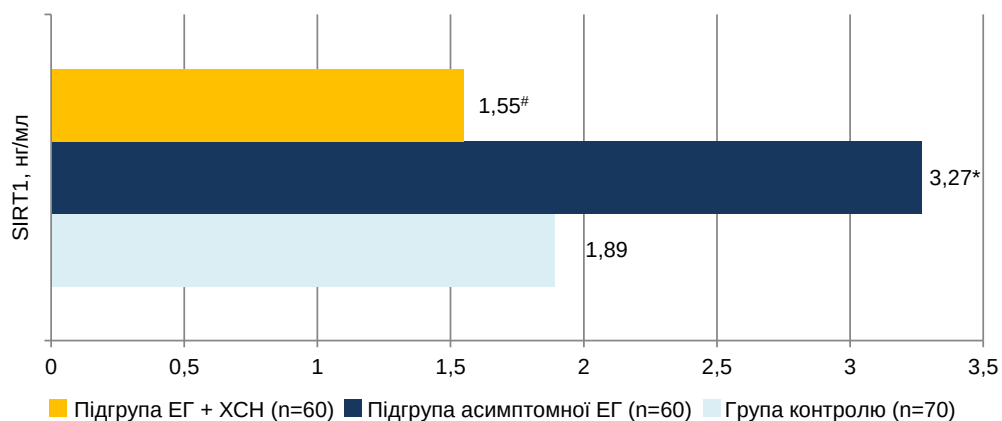


Рис. 1. Плазмове концентрація сіртуїну-1 в пацієнтів груп дослідження.

Примітки:

1. * – відмінності достовірні порівняно з групою контролю ($p<0,01$).

2. # – відмінності достовірні порівняно з підгрупою асимптомної ЕГ ($p<0,05$).

За нашими даними, концентрація пептиду в плазмі крові хворих з ЕГ не корелювала достовірно з рівнем артеріального тиску та з різним ступенем АГ. Водночас виявили тісну обернену кореляцію між досліджуваним показником і кінцево-діастолічним та кінцево-систоличним розмірами лівого шлуночка, товщиною його стінок

(задньої стінки і міжшлуночкової перегородки), індексованими об'ємом лівого передсердя (індекс лівого передсердя) та масою міокарда лівого шлуночка (індекс маси міокарда лівого шлуночка) (табл. 1). Також встановили, що низький плазмовий рівень SIRT1 асоціювався з нижчим показником ФВ ЛШ.

Таблиця 1 – Результати кореляційного аналізу плазмового рівня сіртуїну-1 та гемодинамічних показників (основна група) (R)

Показник	R	p
Кінцево-діастолічний розмір	-0,33	0,000
Кінцево-систоличний розмір	-0,37	0,000
Товщина задньої стінки лівого шлуночка	-0,35	0,000
Товщина міжшлуночкової перегородки	-0,27	0,002
Відносна товщина стінок	-0,05	0,57
Індекс маси міокарда лівого шлуночка	-0,34	0,000
Фракція викиду лівого шлуночка	+0,42	0,000
Індекс лівого передсердя	-0,41	0,000

Примітка. R – кореляційний коефіцієнт Спірмена; кореляція достовірна при $p < 0,05$.

Надалі проаналізували плазмовий рівень SIRT1 при різних типах ремоделювання міокарда у хворих з ЕГ. Встановили, що в разі формування ексцентричної ГЛШ за рахунок переважної дилатації порожнини лівого шлуночка концентрація пептиду нижча порівняно з пацієнтами з концентричною ГЛШ, зіставною з рівнем у плазмі крові чоловіків з групи контролю (рис. 2).

Варто зауважити, що ексцентрична ГЛШ визначалася переважно у чоловіків з підгрупи ЕГ + ХСН.

Також визначено достовірно нижчий рівень SIRT1 в плазмі крові пацієнтів з діагностованою діастолічною дисфункцією II ступеня (табл. 2), яка супроводжувалася суттєвим перевантаженням і дилатацією лівого передсердя, що також спостерігали при формуванні ХСН на тлі ЕГ.

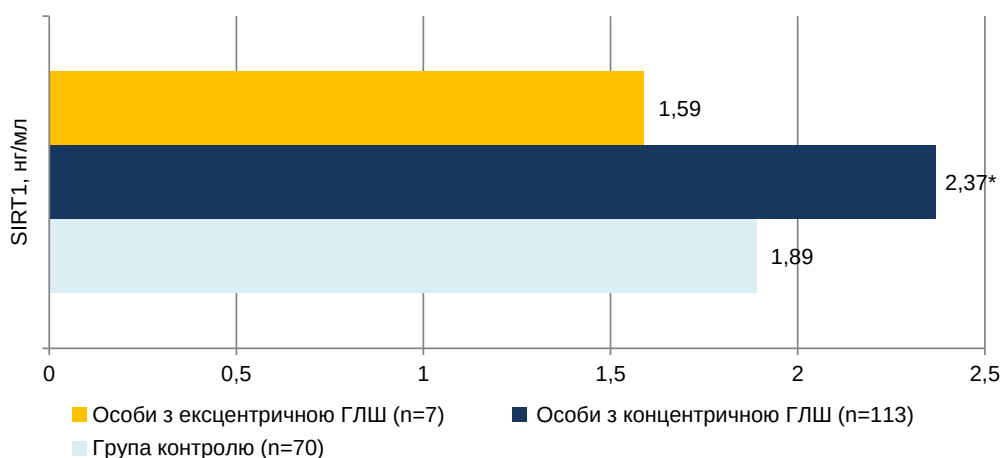


Рис. 2. Плазмова концентрація сіртуїну-1 в чоловіків з есенціальною гіпертензією та різними типами ремоделювання лівого шлуночка.

Примітка. * – відмінності достовірні при порівнянні між групами ($p < 0,05$).

Таблиця 2 – Плазмова концентрація сіртуїну-1 в чоловіків з есенціальною гіпертензією у зв'язку з порушенням діастолічної функції лівого шлуночка (M±m)

Показник	Особи без діастолічної дисфункції (n=14)	Особи з діастолічною дисфункцією I ступеня (n=68)	Особи з діастолічною дисфункцією II ступеня (n=27)
SIRT1, нг/мл	3,57±0,50	2,59±0,21*	1,71±0,19**

Примітки:

1. * – відмінності достовірні порівняно з особами без діастолічної дисфункції ($p < 0,05$).

2. # – відмінності достовірні порівняно з особами з діастолічною дисфункцією I ступеня ($p < 0,05$).

Низка закономірностей існує щодо плазмового рівня пептиду у зв'язку зі станом систолічної функції лівого шлуночка. Так, плазмова концентрація SIRT1 у гіпертензивних пацієнтів із ХСН зі зниженням ФВ ЛШ була достовірно меншою,

ніж при фенотипі зі збереженою ФВ ЛШ, причому достовірно зниження відмічено у хворих із ФВ ЛШ <50 %, а при подальшому зменшенні показника ФВ ЛШ рівень пептиду суттєво не відрізнявся (рис. 3).

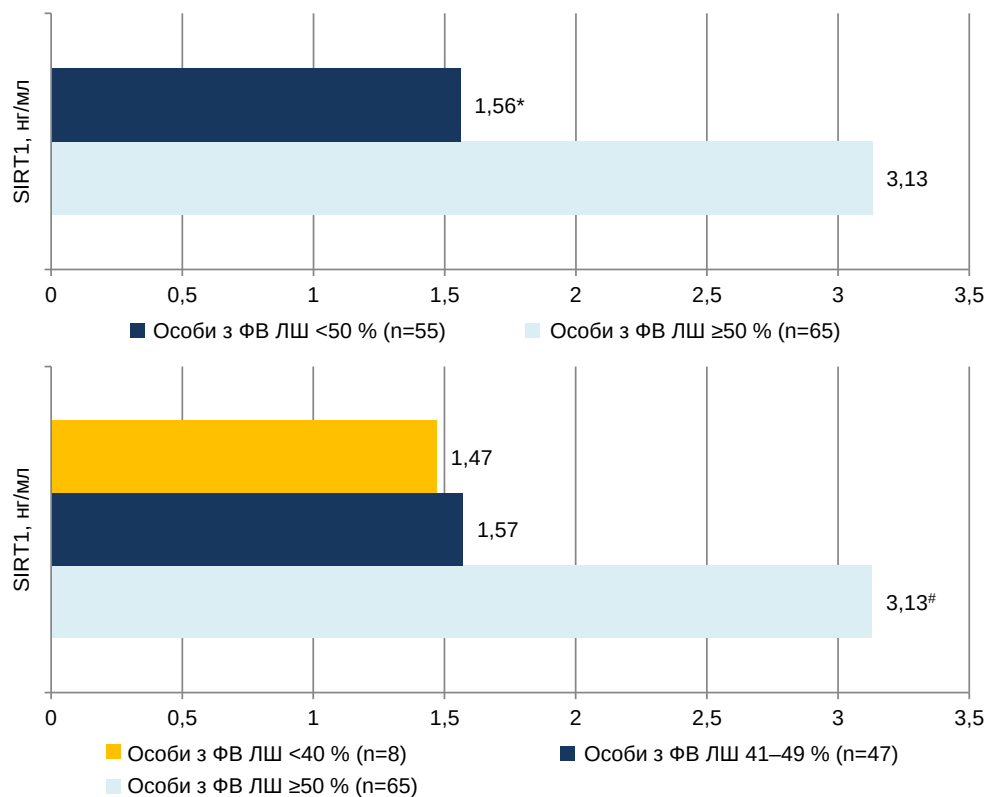


Рис. 3. Плазмова концентрація сіртуїну-1 в чоловіків з есенціальною гіпертензією та різним станом систолічної функції лівого шлуночка.

Примітки:

1. * – відмінності достовірні при порівнянні між групами ($p < 0,05$).
2. # – відмінності достовірні при порівнянні між групами ($p < 0,05$).

Наші результати узгоджуються з даними експериментальних досліджень, які показали, що експресія пептиду в кардіоміоцитах при СН на тлі активації апоптозу, запалення та фіброзу майже вдвічі нижча, ніж у здоровому серці [20]. У клініці єгипетські вчені продемонстрували, що експресія SIRT1 у хворих із ХСН достовірно менша, ніж у групі контролю, переважно за рахунок пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ менше 40 % [21]. Проте варто зазначити, що етіології СН у ході дослідження не враховували.

Результати, які ми отримали, дозволили розрахувати методом аналізу ROC-кривих межові рівні SIRT1 для допоміжної діагностики ХСН та її фенотипів у гіпертензивних хворих. Встановили, що плазмовий рівень SIRT1, нижчий 2,03 нг/мл, можна використовувати для допоміжної діагностики ХСН, що виникла на тлі ЕГ. Математична модель має достатню чутливість (80,0 %) та специфічність (60,0 %), є достовірною (площа під кривою AUC=0,78, 95 % ДІ=0,70–0,87,

$p=0,041$). Для скринінгових обстежень з метою виявлення серед гіпертензивних чоловіків пацієнтів з фенотипом ХСН зі зниженою ФВ ЛШ <50 % пропонується застосовувати межовий рівень пептиду, менший 1,66 нг/мл (чутливість 65,5 % та специфічність 70,8 %, модель достовірна, площа під кривою AUC=0,76, 95 % ДІ=0,67–0,84, $p=0,043$).

ВИСНОВКИ. 1. Рівень сіртуїну-1 в плазмі крові чоловіків без серцево-судинних захворювань достовірно не корелює з віком, антропометричними показниками, станом функції нирок.

2. Плазмова концентрація пептиду в чоловіків з есенціальною гіпертензією також не корелює з віком, не змінюється достовірно у зв'язку з помірним порушенням функції нирок, проте є суттєво нижчою в осіб з вираженим чи абдомінальним ожирінням.

3. У чоловіків з есенціальною гіпертензією плазмова концентрація сіртуїну-1 достовірно

вища, ніж в осіб без серцево-судинних захворювань. Водночас у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, що ускладнила перебіг есенціальної гіпертензії, рівень пептиду суттєво нижчий і не відрізняється від показника у групі контролю.

4. Низький рівень пептиду в гіпертензивних пацієнтів асоціюється з розвитком ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка, діастолічної дисфункції серця II ступеня, дилатацією лівого передсердя, порушенням систолічної функції серця, що може бути, з одного боку, результатом виснаження запасів сиртуїну-1, а з іншого – підґрунтям для формування хронічної серцевої недостатності на тлі есенціальної гіпертензії,

зокрема зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка <50 %.

5. Межові рівні плазмової концентрації сиртуїну-1 можна використовувати для допоміжної діагностики хронічної серцевої недостатності, в тому числі за фенотипом зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка <50 %, у гіпертензивних хворих.

Отримані результати свідчать про перспективність сиртуїну-1 як біомаркера для скринінгових обстежень, спонукають досліджувати його діагностичну цінність в ідентифікації ремоделювання міокарда та формування хронічної серцевої недостатності при інших серцево-судинних захворюваннях у пацієнтів різних статі й віку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, Г. В. Дзяк [та ін.] // Серцева недостатність та коморбідні стани. Спец. вип. Дод. № 1 до журн. "Серцева недостатність та коморбідні стани". – 2017. – № 1. – С. 64.
2. Sirtuins in glucose and lipid metabolism / X. Ye, M. Li, T. Hou [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – **8**. – P. 1845–1859. doi.org/10.18632/oncotarget.12157
3. SIRT1 activation by resveratrol alleviates cardiac dysfunction via mitochondrial regulation in diabetic cardiomyopathy mice / S. Ma, J. Feng, R. Zhang [et al.] // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2017. – e.4602715. doi: 10.1155/2017/4602715.
4. American Heart Association's Get With the Guidelines – Resuscitation Investigators. Association Between Prompt Defibrillation and Epinephrine Treatment With Long-Term Survival After In-Hospital Cardiac Arrest / K. K. Patel, J. A. Spertus, Y. Khariton [et al.] // *Circulation*. – 2018. – **137** (19), No. 8. – P. 2041–2051. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030488.
5. The deacetylase SIRT1 promotes membrane localization and activation of Akt and PDK1 during tumorigenesis and cardiac hypertrophy / N. R. Sundaresan, V.B. Pillai, D. Wolfgeher [et al.] // *Sci. Signal*. – 2011. – No. 19. – **4** (182). – P. 46. DOI: 10.1126/scisignal.2001465.
6. Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure / M. Tanno, A. Kuno, T. Yano [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – **285** (11). – P. 8375–8382. https://doi.org/10.1074/jbc.M109.090266.
7. Novel biomolecules of ageing, sex differences and potential underlying mechanisms of telomere shortening in coronary artery disease / T. B. Opstad, A. A. Kalstad, A. Å. Pettersen [et al.] // *Experimental Gerontology*. – 2019. – **119**. – P. 53–60. DOI: 10.1016/j.exger.2019.01.020.
8. SIRT1 activity in peripheral blood mononuclear cells correlates with altered lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease / V. Conti, Gr. Corbi, V. Manzo [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2018. – e8 pages. https://doi.org/10.1155/2018/9391261
9. Serum sirtuin 1 is independently associated with intact PTH among patients with chronic kidney disease / A. Bielach-Bazyluk, E. Zbroch, K. Czajkowska [et al.] // *Clin. Interv. Aging*. – 2021. – **16**. – P. 525–536. https://doi.org/10.2147/CIA.S293665
10. A sirtuin 1/MMP2 prognostic index for myocardial infarction in patients with advanced coronary artery disease / I. P. Doulamis, A. I. Tzani, P. S. Konstantopoulos [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – **230** (2017). – P. 447–453. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.086.
11. Radchenko A. O. Factors affecting blood pressure in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism / A. O. Radchenko, O. V. Kolesnikova // *Arterial Hypertension*. – 2021. – No. 25 (3). – P. 127–134. DOI: 10.5603/AH.a2021.0022
12. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – **71** (6). – P. e13–e115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065.
13. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Sh. F. Nagueh, O. A. Smiseth, Ch. P. Appleton [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2016. – **29**. – P. 277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
14. ESC Scientific Document Group, Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / Th. A. McDonagh,

M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – **42** (48). – P. e4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>

15. Serum levels of cathepsin D, sirtuin1, and endothelial nitric oxide synthase are correlatively reduced in elderly healthy people / Y. Zhong, A. F. Chen, J. Zhao [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2016. – **28** (4). – P. 641–645. doi:10.1007/s40520-015-0472-7

16. Decreased Urinary Levels of SIRT1 as Non-Invasive Biomarker of Early Renal Damage in Hypertension / O. Martinez-Arroyo, A. Ortega, M. Galera [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – No. 2. – **21** (17). – P. e6390. DOI: 10.3390/ijms21176390.

17. The serum concentration of anti-aging proteins, Sirtuin1 and α Klotho in patients with end-stage kidney disease on maintenance hemodialysis / E. Zbroch, A. Bazyluk, J. Malyszko [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* – 2020. – **15**. – P. 387–393. <https://doi.org/10.2147/CIA.S236980>

REFERENCES

1. Voronkov, L.G., Amosova, K.M., Dziak, G.V., Zharinov, O.Y., Kovalenko, V.M., Korkushko, O.V. ... & Sychev O.S. (2017). Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine on diagnosis and treatment of chronic heart failure. Heart failure and comorbid conditions. *Special issue. Supplement No. 1 to the Journal "Heart Failure and Comorbid Conditions"*, 1, 64 [in Ukrainian].

2. Ye, X., Li, M., Hou, T., Gao, T., Zhu, W., Yang, Y. (2017). Sirtuins in glucose and lipid metabolism. *Oncotarget*, 8, 1845-1859. doi.org/10.18632/oncotarget.12157

3. Ma, S., Feng, J., Zhang, R., Chen, J., Han, D., Li, X., ... & Cao, F. (2017). SIRT1 Activation by Resveratrol Alleviates Cardiac Dysfunction via Mitochondrial Regulation in Diabetic Cardiomyopathy Mice. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2017, 4602715. DOI: 10.1155/2017/4602715.

4. Patel, K.K., Spertus, J.A., Khariton, Y., Tang, Y., Curtis, L.H., Chan, P.S. (2018). American Heart Association's Get with the Guidelines–Resuscitation Investigators. Association Between Prompt Defibrillation and Epinephrine Treatment with Long-Term Survival after In-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation*, 8, 137 (19), 2041-2051. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030488.

5. Sundaresan, N.R., Pillai, V.B., Wolfgeher, D., Samant, S., Vasudevan, P., Parekh, V., ... & Gupta, M.P. (2011). The deacetylase SIRT1 promotes membrane localization and activation of Akt and PDK1 during tumorigenesis and cardiac hypertrophy. *Sci. Signal.*, 19, 4 (182), ra46. DOI: 10.1126/scisignal.2001465.

6. Tanno, M., Kuno, A., Yano, T., Miura, T., Hisahara, S., Ishikawa, S., ... & Horio, Y. (2010). Induction of manganese superoxide dismutase by nuclear translocation and activation of SIRT1 promotes cell survival in chronic heart failure. *J. Biol. Chem.*, 285 (11), 8375-8382. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.090266>.

7. Opstad, T.B., Kalstad, A.A., Pettersen, A.Å., Arnesen, H., Seljeflot, I. (2019). Novel biomolecules of ageing, sex differences and potential underlying mechanisms of telomere shortening in coronary artery disease. *Experimental Gerontology*, 119, 53-60. DOI: 10.1016/j.exger.2019.01.020.

18. Serum Sirtuin 1, 3 and 6 levels in acute myocardial infarction patients / E. Kızıltunç, A. Kösem, C. Özkan [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2019. – **113** (1). – P. 33–39. <https://doi.org/10.5935/abc.20190114>

19. Wyman A. E. Sirtuins and accelerated aging in scleroderma / A. E. Wyman, S. P. Atamas // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2018. – No. 20. – P. e16. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0724-6>

20. Downregulation of Sirt1 as aging change in advanced heart failure / T. M. Lu, J. Y. Tsai, Y. C. Chen [et al.] // *J. Biomed Sci.* – 2014. – **21**. – P. 57. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-57>.

21. Reduced SIRT1 expression correlates with enhanced oxidative stress in compensated and decompensated heart failure / F. Akkafa, I. H. Altıparmak, M. E. Erkuş [et al.] // *Redox Biology*. – 2015. – **6**. – P. 169–173. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.011>.

8. Conti, V., Corbi, Gr., Manzo, V., Malangone, P., Vitale, C., Maglio, 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, 8 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/9391261>

9. Bielach-Bazyluk, A., Zbroch, E., Czajkowska, K., Koc-Zorawska, E., Kakareko, K., Rydzewska-Rosolowska, A. & Hryszko, T. (2021). Serum sirtuin 1 is independently associated with intact PTH among patients with chronic kidney disease. *Clin. Interv. Aging.*, 16, 525-536. <https://doi.org/10.2147/CIA.S293665>

10. Doulamis, I.P., Tzani, A.I., Konstantopoulos, P.S., Samanidis, G., Georgiopoulos, G., Toutouzas, K.P., ... & Perreas, K.G. (2017). A sirtuin 1/MMP2 prognostic index for myocardial infarction in patients with advanced coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, 230 (2017), 447-453. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.086>.

11. Radchenko, A.O., Kolesnikova, O.V. (2021). Factors affecting blood pressure in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. *Arterial Hypertension*, 25 (3), 127-134. DOI: 10.5603/AH.a2021.0022

12. Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S., Casey, D.E., Collins, K.J., ... & Himmelfarb, D.C. (2018). ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 71 (6), e13-e115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065.

13. Nagueh, Sh.F., Smiseth, O.A., Appleton, Ch.P., Byrd, B.F., Dokainish, H., Edvardsen, Th. ... & Waggoner, A.D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.*, 29, 277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

14. McDonagh, Th.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumgartner, A., Böhm, M., ... & Skibellund, A.K. (2021). ESC Scientific Document Group, Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 42 (48), 4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>
15. Zhong, Y., Chen, A.F., Zhao, J., Gu, Y.J., Fu, G.X. (2016). Serum levels of cathepsin D, sirtuin1, and endothelial nitric oxide synthase are correlatively reduced in elderly healthy people. *Aging Clin. Exp. Res.*, 28 (4), 641-645. doi:10.1007/s40520-015-0472-7
16. Martinez-Arroyo, O., Ortega, A., Galera, M., Solaz, E., Martinez-Hervas, S., Redon, J., & Cortes, R. (2020). Decreased urinary levels of SIRT1 as non-invasive biomarker of early renal damage in hypertension. *Int. J. Mol. Sci.*, 2, 21(17), 6390. DOI: 10.3390/ijms21176390.
17. Zbroch, E., Bazyluk, A., Malyszko, J., Koc-Zorawska, E., Rydzewska-Rosolowska, A., Kakareko, K., & Hryszko, T. (2020). The serum concentration of anti-aging proteins, Sirtuin1 and αKlotho in patients with end-stage kidney disease on maintenance hemodialysis. *Clin. Interv. Aging.*, 15, 387-393. <https://doi.org/10.2147/CIA.S236980>
18. Kızıltunç, E., Kösem, A., Özkan, C., İlgin, B. U., Kundi, H., Çetin, M., & Ornek, E. (2019). Serum Sirtuin 1, 3 and 6 levels in acute myocardial infarction patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 113 (1), 33-39. <https://doi.org/10.5935/abc.20190114>
19. Wyman, A.E., Atamas, S.P. (2018). Sirtuins and accelerated aging in scleroderma. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 20, 16. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0724-6>
20. Lu, T.M., Tsai, J.Y., Chen, Y.C., Huang, Ch.Y., Hsu, H.L., Weng, Ch.F., ... & Hsu, Ch.P. (2014). Down-regulation of Sirt1 as aging change in advanced heart failure. *J Biomed Sci.*, 21, 57. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-57>.
21. Akkafa, F., Altıparmak, I.H., Erkus, M.E., Aksoy, N., Kaya, C., Ozer, Ah., ... & Umurhan, B. (2015). Reduced SIRT1 expression correlates with enhanced oxidative stress in compensated and decompensated heart failure. *Redox Biology*, 6, 169-173, <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.011>.

A. O. Donets

VINNYTSIA NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY

SIRTUIN-1 (SIRT1) IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC HEART FAILURE COMPLICATED BY ESSENTIAL HYPERTENSION

Summary

Introduction. SIRT1 is a promising biomarker in the diagnosis of myocardial remodeling and chronic heart failure (CHF) against the background of essential hypertension (EH). Through a series of signaling molecules, the peptide participates in energy exchange, apoptosis and fibrosis processes, DNA repair, which are important links of hypertensive myocardial damage.

The aim of the study – to evaluate the diagnostic capacity of SIRT1 as a possible indicator of heart structure and function disorders, which determine different clinical phenotypes of CHF, which complicated the course of EH.

Research Methods. To achieve the goal, 190 men aged 40–65 years were examined: 120 patients with EH, including 60 patients with EH and CHF II A stage, who made up the main group of the study, and 70 men of the control group without cardiovascular diseases and left atrial hypertrophy ventricle (LVH). The level of SIRT1 in blood plasma was determined by enzyme immunoassay. All patients with EH had confirmed LVH. CHF phenotypes based on left ventricular ejection fraction (LVEF) were determined in accordance with the ESC recommendations on the diagnosis and treatment of CHF (2021).

Results and Discussion. It was established that the plasma level of SIRT1 in patients with EH is significantly higher than in the control group (2.41 ± 0.15 ng/ml vs. 1.89 ± 0.09 ng/ml, $p < 0.05$). However, in patients with EH and CHF II A stage, the peptide concentration in blood plasma is significantly lower (1.55 ± 0.08 ng/ml) than in patients with asymptomatic EH (3.27 ± 0.24 ng/ml, $p < 0.01$). It was calculated that the plasma level of SIRT1 below 2.03 ng/ml can be used for auxiliary diagnosis of CHF with a sensitivity of 80.0 % and a specificity of 60.0 %, (AUC=0.78, 95 % CI=0.70-0.87, $p=0.041$), and the threshold level of the peptide is below 1.66 ng/ml – to identify patients with CHF phenotype with reduced LVEF<50 % among hypertensive men (sensitivity 65.5 % and specificity 70.8 %, AUC=0.76, 95 % CI=0.67–0.84, $p=0.043$).

Conclusions. Low plasma concentration of SIRT1 is associated with certain variants of hypertensive remodeling of the heart: eccentric LVH, diastolic heart dysfunction of the II stage, dilatation of the left atrium, reduction of LVEF less than 50 %. Limit levels of the plasma concentration of the peptide can be used for auxiliary diagnosis of CHF in hypertensive patients.

KEY WORDS: left ventricular hypertrophy; essential hypertension; heart failure; SIRT1.

Отримано 02.05.23

Адреса для листування: А. О. Донець, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна, e-mail: andruwa1744@ukr.net.