

Сиртуины и механизмы диабетического повреждения легких: научная дискуссия

С.Л. Бабак^{✉1}, М.В. Горбунова¹, А.Г. Малявин¹, В.С. Боровицкий²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний» Минюста России, Москва, Россия

Аннотация

Индукцированные повреждения тканей в органах-мишенях (почках, сердце, глазах, печени, коже, нервной системе) оказывают выраженное действие на заболеваемость и смертность пациентов от сахарного диабета (СД). Последние десятилетия активно обсуждается вопрос: следует ли считать легкие органом-мишенью СД? Накопленные данные демонстрируют гистологические и функциональные нарушения легких у пациентов с СД. Это позволяет предположить, что легкие являются органом-мишенью при СД. Известно, что сиртуины регулируют ряд физиологических процессов, отвечают за развитие резистентности к инсулину, что приводит к ожирению, СД 2-го типа, а также влияют на развитие болезней сердца и процессы старения. В обзоре мы постарались суммировать знания о вкладе сиртуинов в клеточную регуляцию и формирование легочного заболевания у пациентов с СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическое легкое, сиртуины

Для цитирования: Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г., Боровицкий В.С. Сиртуины и механизмы диабетического повреждения легких: научная дискуссия. Consilium Medicum. 2024;26(9):624–627. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202973

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Sirtuins and mechanisms of diabetic lung damage: a scientific discussion. A review

Sergei L. Babak^{✉1}, Marina V. Gorbunova¹, Andrey G. Malyavin¹, Vladislav S. Borovitsky²

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Research Institute of the Federal Penitentiary Service of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Induced tissue damage in target organs (kidneys, heart, eyes, liver, skin, nervous system) significantly contributes to the morbidity and mortality of patients from diabetes mellitus (DM). In recent decades, the question has been actively discussed: should the lungs be regarded as a target organ for diabetes? The collected data demonstrate histological and functional lung disorders in DM patients. This suggests that the lungs are a target organ for diabetes. It is known that sirtuins regulate a number of physiological processes and affect obesity, insulin resistance, type 2 DM, heart disease and aging. In this review, we have tried to summarize the knowledge about the contribution of sirtuins to cellular regulation and the formation of pulmonary disease in patients with type 2 DM.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic lung, sirtuins

For citation: Babak SL, Gorbunova MV, Malyavin AG, Borovitsky VS. Sirtuins and mechanisms of diabetic lung damage: a scientific discussion. A review. Consilium Medicum. 2024;26(9):624–627. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202973

Введение

В настоящее время признано, что сахарный диабет 1-го (СД 1) и второго (СД 2) типа является широко распространенным хроническим неинфекционным заболеванием человека с высокой преждевременной смертностью. Осложнения СД 2 можно условно разделить на микро- и макрососудистые нарушения, в которых центральная роль принадлежит эндотелиальным повреждениям. Несмотря на обширную капиллярную сеть, легкие обычно не рассма-

триваются в качестве органа-мишени у пациентов с СД 2, даже учитывая доказательства взаимосвязи СД с нарушениями легочного матрикса и легочной функции [1]. Более того, СД 2 ускоряет прогрессирование и ухудшает прогноз пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [2], увеличивает тяжесть вторичной легочной гипертензии и вероятность фатальных событий [3].

Механизмы диабетического повреждения легких до сих пор неясны, но некоторые из них убедительны. Напри-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Бабак Сергей Львович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГОУ ВО «Российский университет медицины», врач-пульмонолог. E-mail: sergbabak@mail.ru

Горбунова Марина Валентиновна – д-р мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГОУ ВО «Российский университет медицины», врач-пульмонолог. E-mail: mgorb@mail.ru

Малявин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГОУ ВО «Российский университет медицины», врач-пульмонолог. E-mail: maliavin@mail.ru

Боровицкий Владислав Семенович – д-р мед. наук, науч. сотр. ФКУ НИИ ФСИН России. E-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

[✉]**Sergei L. Babak** – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: sergbabak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6571-1220

Marina V. Gorbunova – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: mgorb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2039-0072

Andrey G. Malyavin – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: maliavin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6128-5914

Vladislav S. Borovitsky – D. Sci. (Med.), Research Institute of the Federal Penitentiary Service of Russia. E-mail: qwertyuiop54@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-5964-7051

мер, чрезмерное гликозилирование белков способствует накоплению коллагена в соединительной ткани легких, что снижает их податливость растяжению. Кроме того, гипергликемия усиливает окислительное повреждение сосудов легких, приводит к потере микрососудистого резерва, а развивающееся системное воспаление усугубляет эндотелиальную дисфункцию [4]. Установлено, что лептин и резистентность к инсулину значимо изменяют легочные объемы [5], а биологические изменения легочного матрикса аналогичны таковым при старении тканей (сенесценции), что позволяет сделать вывод о взаимосвязи между диабетом и возможными нарушениями структуры и функции легких – диабетическим легким [6]. Семейство адениндинуклеотид (NAD⁺)-зависимых гистондеацетилаз (сиртуинов млекопитающих – SIRT) играет важную роль в различных заболеваниях, в том числе и при СД 2 [7]. Считается, что сиртуины действуют на все известные механизмы диабетических нарушений, но лишь немногие исследования оценивают их вклад в патофизиологические изменения, не говоря уже о диабетических легочных поражениях [8]. В настоящем обзоре мы постарались суммировать знания о сиртуинах, их вкладе в клеточную регуляцию и формирование легочного заболевания у пациентов с СД 2.

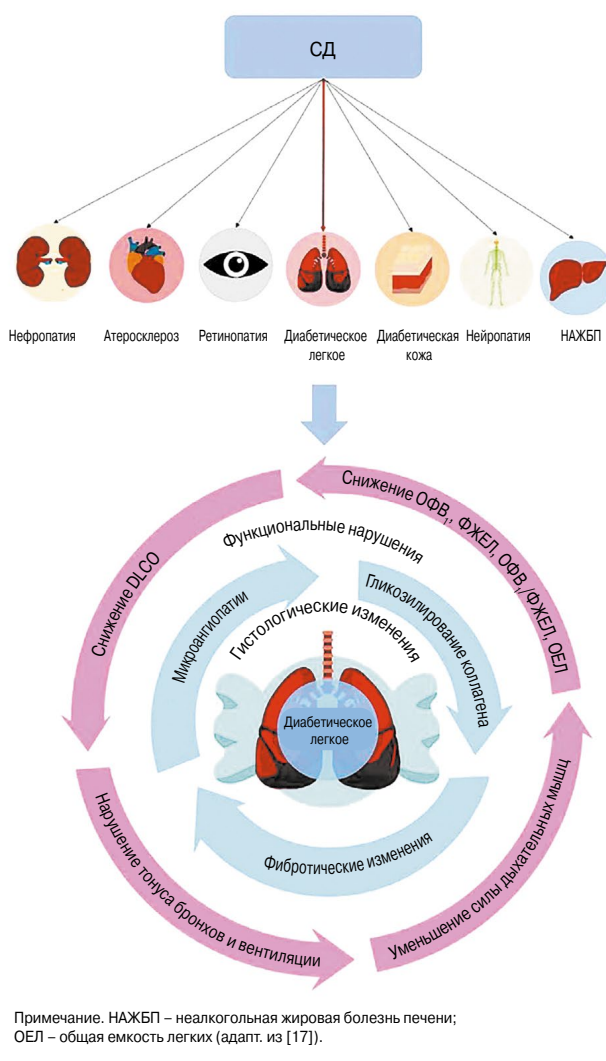
Гистологические изменения в легких при СД

Микроангиопатия является хорошо изученным осложнением СД 2, затрагивающим сетчатку, почки, периферическую и автономную нервную систему. Исследование гистологических изменений в легких пациентов с СД 2 установило значительное увеличение толщины базальной мембраны альвеолярного эпителия и эндотелиальной базальной мембраны капилляра, что изменяет газообменную возможность легких [9]. В другом исследовании повышенное гликозилирование нерастворимого коллагена паренхимы легких молодых пациентов с СД 1 было сопоставимо с таковым у пожилых лиц без СД, что свидетельствовало об ускоренном старении (сенесценции) легочного матрикса [10]. По данным ретроспективного продольного когортного исследования S. Ehrlich и соавт. (2010 г.), установлена высокая вероятность легочного фиброза у пациентов с СД 1 (относительный риск 1,54; 95% доверительный интервал 1,31–1,81) [11], что нашло подтверждение в многомерном менделевском анализе с двумя выборками Q. Kang и соавт. (2024 г.) образцов крови от 685 318 пациентов с СД (относительный риск 1,133; 95% доверительный интервал 1,011–1,270, $p=0,032$) [12]. Признается, что легочный фиброз является важной причиной преждевременной смерти пациентов с СД 2 [13].

Нарушения легочной функции при СД

В целом легочную функцию можно разделить на механическую (создание легочных объемов) и газообменную (диффузия кислорода и углекислого газа). Установлено, что диффузионная способность легких по оксиду углерода (DLCO) снижена у пациентов с СД 2 по сравнению со здоровыми лицами [14]. Более того, тяжесть ретинопатии и нефропатии больных СД 2 коррелирует со снижением DLCO [15], и наоборот, устойчивый контроль над гипергликемией повышает показатель DLCO [16]. Механическая функция легких оценивается объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), индексом Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ), общей емкостью легких. Убедительно доказано, что существуют корреляции между указанными показателями и тяжестью СД 2 [16, 17]. Систематический обзор с метаанализом когортных исследований Y. Peng и соавт. (2020 г.) выявил выраженное снижение ОФВ₁, ФЖЕЛ, DLCO у коморбидных пациентов с ХОБЛ и СД 2 по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД. Снижение легочных показателей имело прямую корреляцию с уровнем гликемии, продолжительностью и тяжестью СД 2 [18]. Более того, у коморбидных

Рис. 1. Схематическое представление взаимосвязей между СД, структурными и функциональными легочными нарушениями.



пациентов с СД 2 значительно нарушались бронхиальный тонус [19], чувствительность рецепторов к гипоксии [20] и сила дыхательных мышц [21]. Все перечисленное позволяет говорить о том, что легкие человека могут быть органом-мишенью у пациентов с СД 2 (рис. 1) [17].

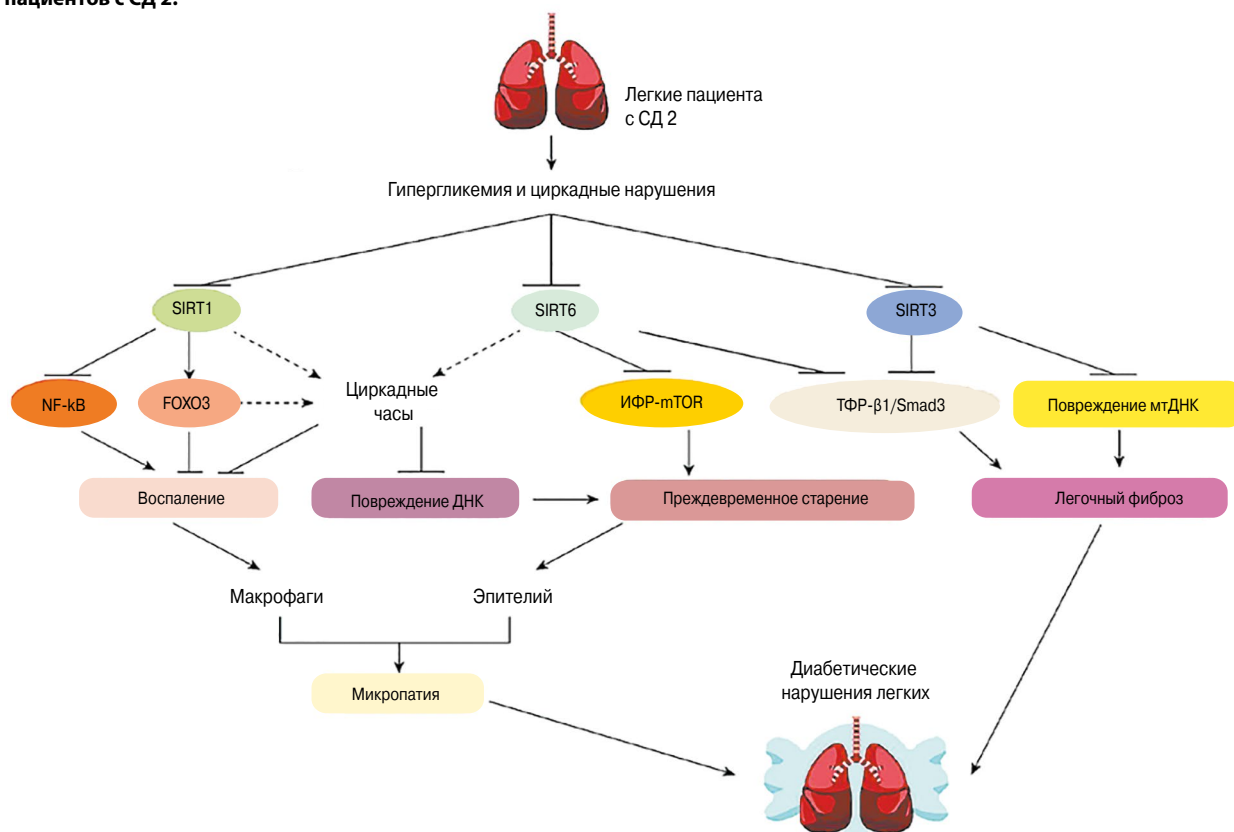
Сиртуины в патогенезе диабетических нарушений легкого

SIRT представлены семью основными белками (SIRT1 – SIRT7). Они демонстрируют различную субклеточную локализацию, регулируют широкий спектр клеточных процессов, отвечают за развитие резистентности к инсулину, что приводит к ожирению, СД 2, а также влияют на развитие болезней сердца и процессы старения [22]. Роль сиртуинов в регуляции инсулинорезистентности, участие их в неалкогольной жировой болезни печени и СД обобщены ранее в работе B. Morris и соавт. (2013 г.). Авторами высказано предположение о том, что именно SIRT1, SIRT3, SIRT6 могут сокращать диабетические изменения в легких через уменьшение тяжести течения СД 2 [23].

Роль SIRT1 в патогенезе диабетических нарушений легкого

Возможно предположить, что SIRT1 ответственен за регуляцию циркадных часов в ответ на воспаление в легочном матриксе. Установлено, что острое и хроническое воздей-

Рис. 2. Схематическое представление вероятной модели участия сиртуинов в каскаде диабетических нарушений легких у пациентов с СД 2.



Примечание. FOXO3 – триггер клеточного апоптоза (forkhead box protein O3); ИФР – инсулиноподобный фактор роста; mTOR – механическая мишень для рапамицина (адапт. из [17]).

ствие табачного дыма на легкие человека снижает активность SIRT1 в макрофагах, эпителии и периферических тканях, что приводит:

- 1) к повышению ацетилирования фактора транскрипции p65 (RelA/p65) с последующей активацией пути ядерного фактора «каппа-би» [NF-kB] (усиление воспаления) [24];
- 2) к снижению активности белка, ответственного за контроль циркадных ритмов [BMAL1] (циркадные нарушения);
- 3) к активации цитотоксических Т-лимфоцитов [CD4, CD8] (иммунологические нарушения) [25].

В то же время активация SIRT1 в мононуклеарных клетках периферической крови положительно влияет на функцию легких у пациентов с ХОБЛ. Фактически SIRT1 подавляет воспаление в легких посредством регулирования циркадных часов и транскрипционных факторов, например NF-kB и триггера клеточного апоптоза; рис. 2 [26].

Роль SIRT3 в патогенезе диабетических нарушений легкого

Предположительно SIRT3 может отвечать за циркадную функцию митохондрий, преждевременное старение и фиброзные изменения в легочном матриксе. Так, у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом наблюдалось снижение активности SIRT3 в эпителии легких, на что указывали уровни ацетилированной митохондриальной супероксиддисмутазы (MnSOD). Удаление SIRT3 способствовало фиброзным изменениям в легких за счет усиления повреждений в митохондриальной ДНК (мтДНК), апоптоза альвеолярных клеток, эпителиальных клеток и миофибробластов. Возможно, SIRT3 предотвращает фиброз легких через ингибирование сигнального пути трансформирующего фактора роста β (ТФР- β)/посредника сигналов, инициируемых ТФР- β (Smad3) [27]. Более того, локализация SIRT3 в митохондриях, которые по сути яв-

ляются метаболической фабрикой и источником энергии, позволяет ему участвовать в регуляции метаболизма, образовании активных форм кислорода, поддержании целостности мтДНК, а также влиять на преждевременное клеточное старение (рис. 2) [28].

Роль SIRT6 в патогенезе диабетических нарушений легкого

SIRT6 расположен в ядре клетки, конститутивно связан с хроматином и активно реагирует на воспалительные стимулы, тем самым оказывая значимое влияние на течение и тяжесть метаболических, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [22, 23]. Предположительно, у SIRT6 имеются следующие свойства:

- 1) ингибирование процессов легочного фиброза через уменьшение преждевременного старения человеческих бронхиальных эпителиальных клеток (от англ. human bronchial epithelial cells – HBEC) посредством инактивации сигнального пути ТФР- β /Smad3 [29];
- 2) индуцирование клеточного апоптоза через ослабление сигнального пути инсулиноподобного фактора роста (IGF-mTOR);
- 3) предотвращение старения и гибели эпителия дыхательных путей от экстракта сигаретного дыма [30].

Установлено, что уровень SIRT6 положительно коррелирует с индексом Генслера, а его экспрессия в легочном матриксе уменьшает степень функциональных нарушений. Это свидетельствует о возможности SIRT6 выступать в качестве фактора защиты легких у пациентов с СД 2 (рис. 2) [30].

Заключение

Механизмы диабетического повреждения легких до сих пор остаются невыясненными. Однако некоторые из них связаны с сиртуинами и их ролью в метаболических нарушениях, участием в окислительном стрессе, клеточных

реакциях повреждения/восстановления ДНК, что свидетельствует о потенциальной возможности этих белков влиять на диабетические повреждения легочного матрикса (так называемое диабетическое легкое). Из всех сиртуиновых представителей только SIRT1, SIRT3, SIRT6 напрямую вовлечены в процессы воспаления, регуляцию циркадных ритмов, а также в процессы старения и легочного ремоделирования. Предлагаемая гипотетическая модель основана как на доклинических исследованиях на лабораторных животных, так и на клинических исследованиях у коморбидных пациентов с легочными заболеваниями, что имеет сильные и слабые стороны в дискуссии о механизмах гипергликемических и циркадных повреждений легких у человека. Следует признать, что патогенез таких повреждений у пациентов с СД 2 остается малоизученным, что, очевидно, требует проведения дальнейших рандомизированных клинических исследований.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Wang W, Mei A, Qian H, et al. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:129-37. DOI:10.2147/COPD.S393323
- Cazzola M, Rogliani P, Ora J, et al. Hyperglycaemia and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(21):3362. DOI:10.3390/diagnostics13213362
- Raslan AS, Quint JK, Cook S. All-Cause, Cardiovascular and Respiratory Mortality in People with Type 2 Diabetes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in England: A Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:1207-18. DOI:10.2147/COPD.S407085
- Yadav R, Kailashiya V, Sharma HB, et al. Persistent Hyperglycemia Worsens the Oleic Acid Induced Acute Lung Injury in Rat Model of Type II Diabetes Mellitus. *J Pharm Bioallied Sci.* 2023;15(4):197-204. DOI:10.4103/jpbs.jpbs_391_23
- O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, et al. Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol.* 2000;119(2-3):163-70. DOI:10.1016/S0034-5687(99)00111-5
- Dwivedi J, Wal P, Dash B, et al. Diabetic Pneumopathy- A Novel Diabetes-associated Complication: Pathophysiology, the Underlying Mechanism and Combination Medication. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2024;24(9):1027-52. DOI:10.2174/0118715303265960230926113201

- 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
- Wang CH, Wei YH. Roles of Mitochondrial Sirtuins in Mitochondrial Function, Redox Homeostasis, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5266. DOI:10.3390/ijms21155266
- Zhang L, Jiang F, Xie Y, et al. Diabetic endothelial microangiopathy and pulmonary dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1073878. DOI:10.3389/fendo.2023.1073878
- Schneider SL, Kohn RR. Glucosylation of human collagen in aging and diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1980;66(5):1179-81. DOI:10.1172/JCI109950
- Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care.* 2010;33(1):55-60. DOI:10.2337/dc09-0880
- Kang Q, Ren J, Cong J, et al. Diabetes mellitus and idiopathic pulmonary fibrosis: a Mendelian randomization study. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):142. DOI:10.1186/s12890-024-02961-7
- Wang D, Ma Y, Tong X, et al. Diabetes Mellitus Contributes to Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review From Clinical Appearance to Possible Pathogenesis. *Front Public Health.* 2020;8:196. DOI:10.3389/fpubh.2020.00196
- Mittal S, Jindal M, Srivastava S, et al. Evaluation of Pulmonary Functions in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2023;15(3):e35628. DOI:10.7759/cureus.35628
- Pitocco D, Fusco L, Conte EG, et al. The diabetic lung – a new target organ? *Rev Diabet Stud.* 2012;9(1):23-35. DOI:10.1900/RDS.2012.9.23
- Tai H, Wang MY, Zhao YP, et al. The effect of alogliptin on pulmonary function in obese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(33):e4541. DOI:10.1097/MD.0000000000000451
- Zhou S, Dai YM, Zeng XF, et al. Circadian Clock and Sirtuins in Diabetic Lung: A Mechanistic Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:173. DOI:10.3389/fendo.2020.00173
- Peng Y, Zhong GC, Wang L, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, lung function and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):137. DOI:10.1186/s12890-020-1178-y
- Bottini P, Scionti L, Santeusano F, et al. Impairment of the respiratory system in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab.* 2000;13(3):165-72.
- Nishimura M, Miyamoto K, Suzuki A, et al. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia in patients with diabetes mellitus. *Thorax.* 1989;44(4):251-7. DOI:10.1136/thx.44.4.251
- Wanke T, Formanek D, Auinger M, et al. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(1):97-100. DOI:10.1164/ajrccm.143.1.97
- Guarente L, Franklin H. Epstein Lecture: Sirtuins, aging, and medicine. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2235-44. DOI:10.1056/NEJMr1100831
- Morris BJ. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radic Biol Med.* 2013;56:133-71. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.525
- Di Vincenzo S, Heijink IH, Noordhoek JA, 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
- Hwang JW, Sundar IK, Yao H, et al. 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(13):176-94. DOI:10.1096/fj.13-232629
- Li S, Huang Q, He B. SIRT1 as a Potential Therapeutic Target for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung.* 2023;201(2):201-15. DOI:10.1007/s00408-023-00607-9
- Qin T, Song X, Shao Q, et al. Resveratrol ameliorates pathological fibrosis of the myodural bridge by regulating the SIRT3/TGF-β1/Smad pathway. *Heliyon.* 2024;10(15):e34974. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e34974
- Cheresh P, Kim SJ, Jablonski R, et al. SIRT3 Overexpression Ameliorates Asbestos-Induced Pulmonary Fibrosis, mt-DNA Damage, and Lung Fibrogenic Monocyte Recruitment. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6856. DOI:10.3390/ijms22136856
- Tian K, Chen P, Liu Z, et al. Sirtuin 6 inhibits epithelial to mesenchymal transition during idiopathic pulmonary fibrosis via inactivating TGF-β1/Smad3 signaling. *Oncotarget.* 2017;8(37):61011-24. DOI:10.18632/oncotarget.17723
- Takasaka N, Araya J, Hara H, et al. Autophagy induction by SIRT6 through attenuation of insulin-like growth factor signaling is involved in the regulation of human bronchial epithelial cell senescence. *J Immunol.* 2014;192(3):958-68. DOI:10.4049/jimmunol.1302341

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024



OMNIDOCTOR.RU