

ergogenic aids in athletes and consideration of their potential as performance enhancing drugs. *Drug Test Anal.* 2024 Dec;16(12):1436-67.

doi: <https://doi.org/10.1002/dta.3655>

110. Gupta DS, Bagwe Parab S, Kaur G. Promising effects of emoxypine and its succinate derivative in the management of various diseases – with insights on recent patent applications. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022 Aug 1;3:100121.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100121>

111. Lokes K, Kiptilyi A, Skikevych M, Steblovskiy D, Lychman V, Bilokon S, et al. Microbiological substantiation of the effectiveness of quercetin and its combination with ethylmethylhydroxypyridine succinate in the complex treatment of odontogenic phlegmon and maxillofacial abscesses. *Front Oral Health.* 2024 Jan 19;5:1338258. doi: <https://doi.org/10.3389/froh.2024.1338258>

112. Vazhnichaya E, Baliuk O, Sydorenko A. Systemic Effect of the Antioxidant Gel in Experimental Dermatologic Pathology. *EC Pharmacology and Toxicology.* 2024;12(12):01-09. Available from:

<https://eicon.net/assets/ecpt/pdf/ECPT-12-00863.pdf>

113. Ji H, Li XK. Oxidative Stress in Atopic Dermatitis. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:2721469.

doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2721469>

114. Lin X, Huang T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants. *Free Radic Res.* 2016 Jun;50(6):585-95.

doi: <https://doi.org/10.3109/10715762.2016.1162301>




115. Guarneri F, Bertino L, Pioggia G, Casciaro M, Gangemi S. Therapies with Antioxidant Potential in Psoriasis, Vitiligo, and Lichen Planus. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(7):1087.

doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10071087>

Стаття надійшла до редакції 05.03.2025;
затверджена до публікації 28.08.2025



УДК 616.379-008.64-06:616.24-007.272-002.2-008.4]-092(048.8) <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.3.340743>

Н.А. Саніна*, 
Д.О. Сутирін, 
Т.С. Турлюн 

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ: ІНТЕГРАТИВНИЙ ОГЛЯД

Дніпровський державний медичний університет
вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Dnipro State Medical University
Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
*e-mail: nataliyasanina@gmail.com

Цитування: Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 3. С. 81-91

Cited: Medicni perspektivi. 2025;30(3):81-91

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, патогенез, імунний гомеостаз

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes, obesity, pathogenesis, immune homeostasis

Реферат. Сучасні уявлення про патогенетичні взаємозв'язки хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу: інтегративний огляд. Саніна Н.А., Сутирін Д.О., Турлюн Т.С. У теперішній час хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) розглядають як системне захворювання з множинними позалегеневими ефектами, що зумовлено системними проявами запального процесу. З іншого боку,

ожиріння, оксидативний стрес, хронічна гіперглікемія та інсулінорезистентність, притаманні цукровому діабету (ЦД) 2 типу, є ключовими факторами для посилення запальної відповіді організму. Метою нашого дослідження був інтегративний огляд наявної наукової літератури щодо визначення закономірностей, відношень та патогенетичних взаємозв'язків, які існують між цукровим діабетом 2 типу та хронічним обструктивним захворюванням легень. Використовувався метод емпіричного дослідження сучасної англомовної медичної літератури глибиною з 2003 до 2024 року включно з використанням пошукових систем на платформах PubMed та Google Scholar, реферативних баз даних наукової літератури Scopus та Web of Science, а також наукової бібліотеки Cochrane. За результатами пошуку відібрано та опрацьовано 59 інформаційних джерел. Аналіз здійснювався за допомогою системно-структурного, формально-логічного, бібліографічного методів та методу неформалізованого (традиційного) аналізу. Для візуального подання інформації авторами створені власні рисунки, розроблені за допомогою методу інфографіки на базі веб-ресурсу Miro (miro.com). Показано, що пацієнти з ЦД 2 типу мають підвищений ризик розвитку ХОЗЛ через активне системне запалення, ожиріння, інсулінорезистентність та оксидативний стрес. Окрім того, гіперглікемія сприяє зниженню функціональних параметрів легень та ремоделюванню дихальних шляхів. Жирова тканина відіграє важливу роль у патогенезі ХОЗЛ та ЦД 2 типу через продукцію адіпокінів, таких як лептин, резистин, адіпонектин та оментин. Дисбаланс між про- та протизапальними адіпокінами сприяє хронічному запаленню, що може призводити до погіршення функції легень. Оксидативний стрес, спричинений хронічною гіперглікемією, є важливим чинником у патогенезі ХОЗЛ. Активні форми кисню (АФК) активують сигнальні шляхи, що призводять до хронічного запалення та ураження легеневої тканини. Хронічна гіперглікемія впливає на функцію гладкої мускулатури (ГМ) бронхів, спричиняючи їхню гіперреактивність і надмірну проліферацію, що може погіршувати перебіг ХОЗЛ. Таким чином, ХОЗЛ та ЦД 2 типу тісно взаємопов'язані на рівні патогенетичних механізмів, і наявність одного з цих захворювань може сприяти розвитку й прогресуванню іншого. Подальші дослідження цих взаємозв'язків можуть сприяти розробці ефективніших підходів до діагностики, лікування та профілактики цих патологій.

Abstract. Current understanding of the pathogenetic relationships between chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus: an integrative review. Sanina N.A., Sutyryn D.O., Turlyun T.S. Currently, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered a systemic disease with multiple extrapulmonary effects, which is caused by systemic manifestations of the inflammatory process. On the other hand, obesity, oxidative stress, chronic hyperglycemia, and insulin resistance, inherent in type 2 diabetes mellitus (DM), are key factors for enhancing the body's inflammatory response. Our study aimed to review the existing scientific literature to determine the patterns, relationships, and pathogenetic relationships between type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease. The empirical research method of modern English-language medical literature was used in depth from 2003 to 2024, using search engines on the PubMed and Google Scholar platforms and the Scopus and Web of Science abstract scientific literature databases, and the Cochrane scientific library. Based on the search results, 59 information sources were selected and processed. The analysis used system-structural, formal-logical, bibliographic, and informal (traditional) methods. The authors designed their own figures to visually present information using the infographic methods based on the Miro web resource (miro.com). It has been shown that patients with type 2 diabetes mellitus have an increased risk of developing COPD due to active systemic inflammation, obesity, insulin resistance, and oxidative stress. In addition, hyperglycemia contributes to decreased lung functional parameters and airway remodeling. Adipose tissue plays a vital role in the pathogenesis of COPD and type 2 diabetes mellitus by producing adipokines, such as leptin, resistin, adiponectin, and omentin. An imbalance between pro- and anti-inflammatory adipokines contributes to chronic inflammation, leading to lung function deterioration. Oxidative stress caused by chronic hyperglycemia is an essential factor in the pathogenesis of COPD. Reactive oxygen species (ROS) activate signaling pathways that lead to chronic inflammation and damage to lung tissue. Chronic hyperglycemia affects the function of bronchial smooth muscles, causing its hyperreactivity and excessive proliferation, which can worsen the course of COPD. Thus, COPD and type 2 diabetes are closely interconnected at the level of pathogenetic mechanisms, and the presence of one of these diseases may contribute to the development and progression of the other. Further studies of these relationships may contribute to developing more effective approaches to diagnosing, treating, and prevention of given pathologies.

Згідно із загальноприйнятими визначеннями, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це гетерогенне захворювання, яке характеризується хронічними респіраторними симптомами (задишка, кашель, виділення мокротиння та/або наявність загострень) унаслідок аномалій дихальних шляхів (бронхіт, бронхіоліт) та/або альвеол (емфізема), що призводить до стійкої, часто прогресуючої обструкції дихальних шляхів) [1].

Головною ланкою патогенезу ХОЗЛ є хронічний запальний процес, наслідком якого є розвиток частково необоротної бронхіальної обструкції [2].

У патогенезі цього хронічного запалення та подальшому ремоделюванні повітроносних шляхів важливу роль відіграють інтерлейкіни (ІЛ) (такі як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-13, ІЛ-17, ІЛ-18, ІЛ-32), хемокіни та їх рецептори (CCL2-CCR2, CCL5-CCR5, CXCL1/CXCL8-CXCR2, CXCL9/CXCL10/CXCL11-CXCR3), фактори росту

(GM-CSF, TGF- β , EGF), протеази (MMP8, MMP9, MMP12, катепсина В, G, K, L, S, нейтрофільні протеази), а також ICAM-1, TNF- α , IFN γ . На протидію виступають протизапальні медіатори, такі як, наприклад, IL-10 [3-8].

Ураховуючи таку системність проявів запального процесу, у теперішній час ХОЗЛ розглядають як системне захворювання з множинними позалегеновими ефектами, які в ряді випадків і визначають прогноз для пацієнтів. Системне запалення при ХОЗЛ може мати різні наслідки, зокрема втрата ваги, атрофія та дисфункція скелетних м'язів, ендотеліальна дисфункція і серцево-судинні захворювання, остеопороз і депресії [9].

І навпаки, наявність захворювань, які супроводжуються системним запаленням, може призводити до спадання функції легень. Так, прикладом, ожиріння, оксидативний стрес, хронічна гіперглікемія та інсулінорезистентність, притаманні цукровому діабету (ЦД) 2 типу, є ключовими факторами для посилення запальної відповіді організму [10, 12, 13].

Метою нашого дослідження є інтегративний огляд наявної наукової літератури з цієї тематики для визначення закономірностей, відношень та патогенетичних взаємозв'язків, які існують між ЦД 2 типу та ХОЗЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вирішення мети був використаний метод емпіричного дослідження сучасної медичної літератури [14]. Нами було проведено огляд англомовної літератури з використанням пошукових систем на платформах PubMed та Google Scholar, реферативних баз даних наукової літератури Scopus та Web of Science, а також даних, наведених у Кокрейнівській бібліотеці. Критеріями включення публікацій в аналіз було дослідження клінічних та патогенетичних зв'язків ХОЗЛ та цукрового діабету 2 типу, ключовими словами для пошуку – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), цукровий діабет 2 типу, ожиріння, оксидативний стрес, хронічна гіперглікемія та інсулінорезистентність. Аналіз здійснювався за допомогою системно-структурного, формально-логічного, бібліографічного методів та методу неформалізованого (традиційного) аналізу. Період пошуку (ретроспективність) становить 21 рік (2003-2024 рр.). За результатами пошуку відібрано та опрацьовано 59 інформаційних джерел.

Також для візуального подання інформації використовувалися методи інфографіки. Для створення рисунків використовувався веб-ресурс Migo (migo.com). Рисунки, наведені в статті, є самостійною розробкою авторів.

Дослідження було схвалено комісією з біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету. Воно проводилося відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» (протокол № 29 від 19.06.2025 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показано в низці наукових робіт, наявний ЦД 2 типу або переддіабет підвищують ризик виникнення ХОЗЛ, погіршують його перебіг та сприяють більшій частоті загострень [15, 16]. У деяких джерелах зазначається, що підвищений рівень глюкози натще може бути предиктором розвитку ХОЗЛ, а також підвищує ризики загострень [17, 18].

Під час проведення спірометрії в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які не мали захворювань легень і не були курцями, було виявлено зниження життєвої ємності легень (ЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) та співвідношення ОФВ1/ЖЄЛ [19, 20]. Із подальшим прогресуванням цукрового діабету спірометричні показники продовжували погіршуватися [19, 20]. Порівнюючи спірометричні показники між групами пацієнтів з ЦД 2 типу та без ЦД 2 типу, які палять, також було виявлено зниження ОФВ1, пікової об'ємної швидкості видиху та співвідношення ОФВ1/ЖЄЛ у пацієнтів з наявним ЦД 2 типу [21, 22].

У хворих на ХОЗЛ за наявності супутнього ЦД 2 типу спостерігаються більш часті й тривалі загострення з вираженою клінічною симптоматикою, а також нижчі основні спірометричні показники, толерантність до фізичного навантаження (за тестом з 6-хвилинною ходьбою) за достовірно вищих показників біоімпедансного аналізу (ІМТ, % жирової маси, вісцерального жиру, кісткової, м'язової маси та метаболічний вік) [22].

Отже, існують клінічно значущі взаємозв'язки між ЦД 2 типу та ХОЗЛ. Розглянемо ці зв'язки з точки зору патогенезу цих захворювань (рис. 1).

ЦД 2 типу часто супроводжується наявністю ожиріння. Жирова тканина має здатність продукувати біологічно активні речовини – адипокіни, яким притаманна властивість регулювати імунну відповідь, а також інтерлейкіни та хемокіни. Одними з адипокінів, що виробляються жировою тканиною, є лептин, резистин, адипонектин та ометин [20, 23].

Лептин – це адипокін, відповідальний за зменшення відчуття голоду, чинить важливий для розуміння взаємозв'язку ЦД 2 типу і ХОЗЛ ефект – сприяє підвищенню рівня експресії

прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-6 ІЛ-8, TNF- α , IFN- γ , MCP-1, та пригнічує експресію протизапального цитокіна ІЛ-4 [24].

Резистин є одним з прозапальних адипокінів, унаслідок взаємодії з яким відбувається активація виділення лейкоцитами таких прозапальних

цитокінів, як TNF- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6. Крім того, резистин має здатність до активації NF- κ B через рецептори CAP1 та TLR4 [25]. NF- κ B, у свою чергу, сприяє індукції значної кількості генів запалення (TNF α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12p40) і цикло-оксигенази [26].

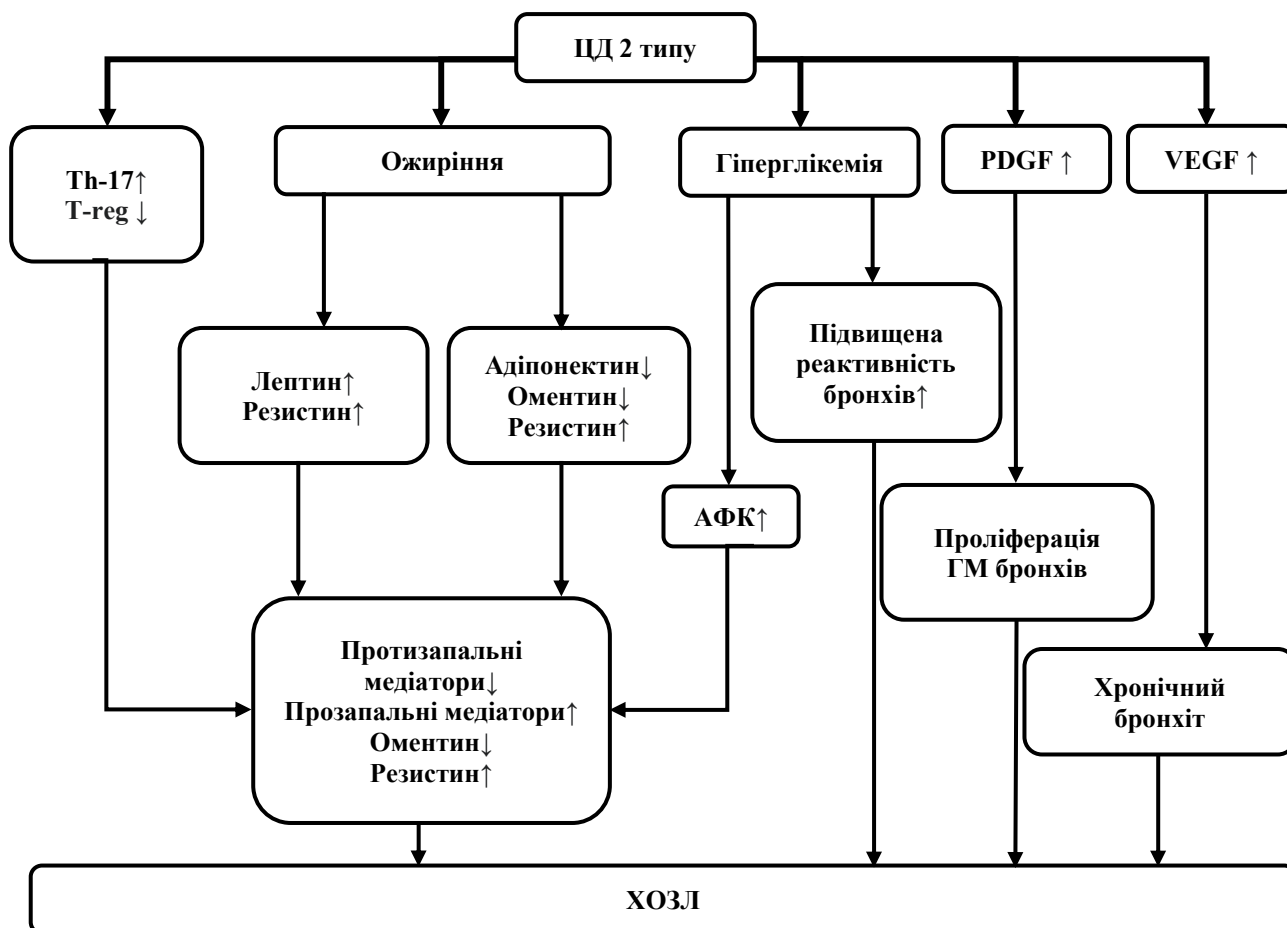


Рис. 1. Патогенетичні шляхи розвитку ХОЗЛ в осіб з наявністю цукрового діабету 2 типу

У жировій тканині продукуються також і протизапальні адипокіни, такі як адипонектин та оментин. Адипонектин, зокрема, чинить інгібуючу дію на NF- κ B та пригнічує експресію його субодиниці p65 [27], а також посилює експресію протизапального ІЛ-10 макрофагами та регуляторними Т-лімфоцитами. Було виявлено, що адипонектин чинить протизапальну дію в легеневій тканині шляхом інгібування синтезу TNF- α , ІЛ-6 та хемокінів CXCL8, CXCL10, які відіграють важливу роль у патогенезі ХОЗЛ [28, 30, 31].

Оментин має схожу з адипонектином протизапальну дію, знижуючи експресію ІЛ-6, ІЛ-8, ЦОГ-2 та TNF- α . Окрім того, він інгібує NF- κ B, що призводить до зменшення експресії прозапальних цитокінів [30].

Таким чином, зрушення балансу про- та протизапальних адипокінів у бік прозапальних у

пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням підтримує хронічний характер системного запалення, що, у свою чергу, може призвести до погіршення функції легень та розвитку ХОЗЛ [31, 32]. Патогенетичні шляхи таких змін наочно наведені на рисунку 2.

Іншою ланкою регуляції прозапальної відповіді організму є статеві гормони, такі як тестостерон. Показано зниження рівнів тестостерону в чоловіків з діагностованим ЦД 2 типу [33, 34, 35]. У тому числі більш суттєве зниження тестостерону спостерігали в пацієнтів з наявним діабетом без ожиріння порівняно з пацієнтами без діабету та ожиріння та пацієнтами без діабету з ожирінням [36]. Використання ж тестостерон-замісної терапії приводило до зменшення кількості всіх випадків госпіталізації чоловіків середнього віку, а також до уповільнення прогресування ХОЗЛ [37].

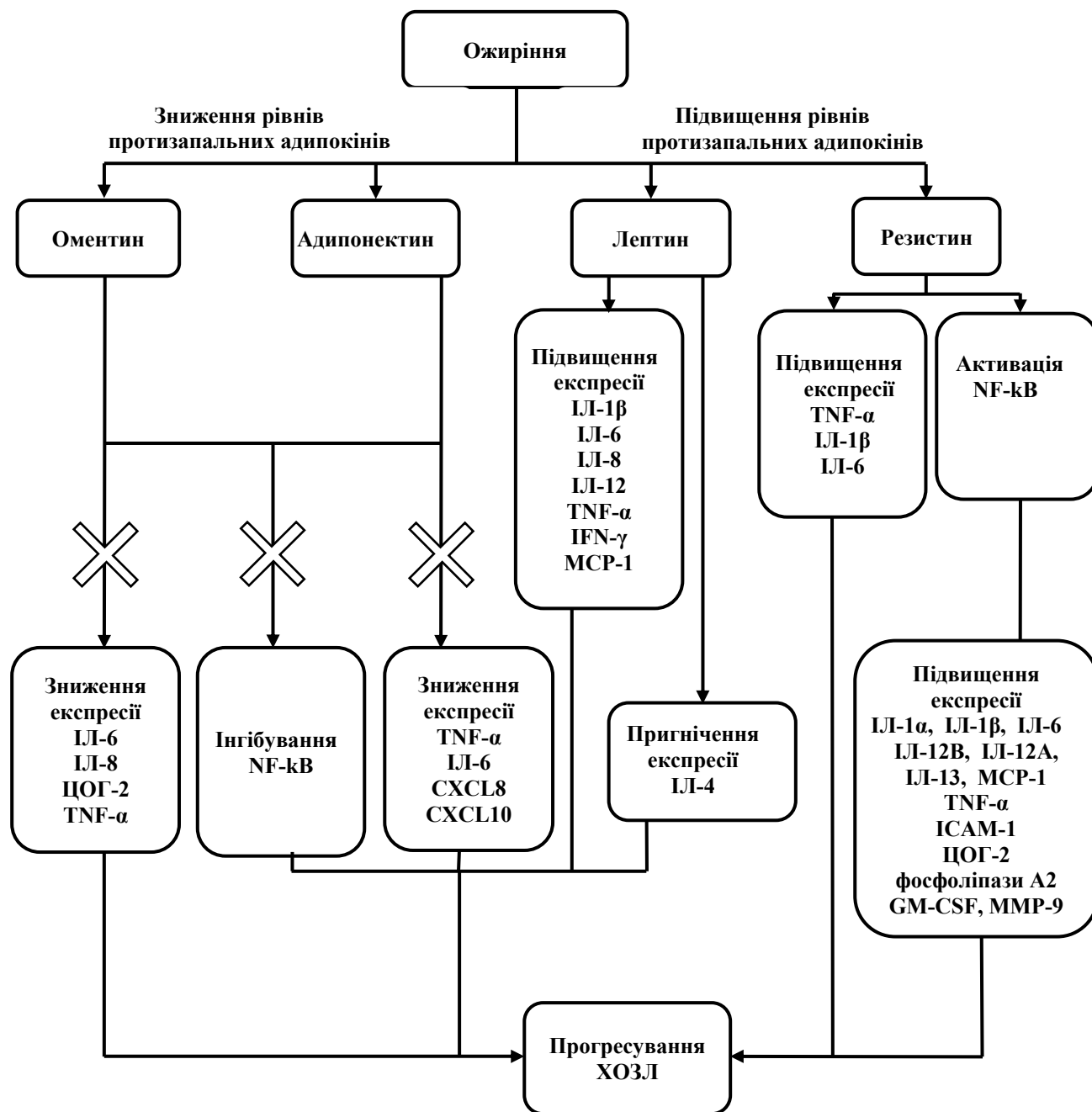


Рис. 2. Патогенетичні фактори прогресування ХОЗЛ за наявності ожиріння

Припускається, що одним з механізмів, які забезпечують зменшення прогресії ХОЗЛ, є протизапальна дія тестостерону. Тестостерон знижує рівні ІЛ-1 β та TNF- α , пригнічує ILC2 (innate lymphoid cell 2), відповідальні за продукцію ІЛ-13, знижує NF- κ B опосередковану експресію цитокінів, молекул адгезії і протеаз. Окрім безпосереднього впливу, тестостерон зменшує рівні циркулюючого прозапального адипокіну – лептину, що також чинить протизапальну дію [38, 39].

Не менш важливою ланкою хронічного запалення, ніж порушення адипокінової регуляції та гормонального балансу, є хронічна гіперглікемія,

наслідком якої є оксидативний стрес, що є однією з головних ланок патогенезу ХОЗЛ [40]. Отже, наслідком хронічної гіперглікемії може бути погіршення перебігу ХОЗЛ.

Існує декілька шляхів розвитку оксидативного стресу в умовах гіперглікемії. Один з них – це активація ензиму протеїнкінази С за рахунок збільшення продукції гліцеральдегід-3-фосфату під час гліколізу. Надлишковий гліцеральдегід-3-фосфат у результаті перетворюється до діацилгліцеролу (ДАГ), активатора протеїнкінази С. Наслідком активації протеїнкінази С є підвищення активності НАДФН-оксидази, що відповідальна за продукцію

активних форм кисню (АФК), нітроген-оксид синтази та ліпоксигенази.

Інша ланка, яка спричиняє оксидативний стрес в умовах гіперглікемії, – це підвищення активності поліолового шляху. Під час відновлення глюкози до сорбіту НАДФН використовується як кофактор, однак він також необхідний для відновлення окисненого глутатіону. Тим самим при виснаженні НАДФН у поліоловому шляху відбувається зниження активності антиоксидантної системи за рахунок зменшення відновлення глутатіону, що сприяє оксидативному стресу. Зниження рівнів НАДФН були виявлені, зокрема, і в легеневій тканині. АФК, у свою чергу, окрім безпосереднього пошкодження клітинних мембран, мають здатність до активації NF- κ B, що призводить до підвищення експресії прозапальних цитокінів, ферментів та молекул адгезії [11, 12].

Окрім безпосереднього впливу гіперглікемії на продукцію вільних радикалів, існує й опосередкований вплив, шляхом неферментативного глікозилювання білків, що призводить до формування кінцевих продуктів глікування (AGE – advanced glycation end products). AGE надалі взаємодіє з мембранними рецепторами RAGE, що призводить до низки реакцій: активації НАДФН-оксидази та нітроген-оксид синтази активації сигнальних шляхів, p38-MAPK, ERK, JAK, TGF- β , протеїн кінази C та NF- κ B.

Одночасно з AGE-RAGE опосередкованою індукцією активні форми кисню також здатні підвищувати експресію та активувати латентний TGF- β , що є важливим у патогенезі ХОЗЛ. TGF- β стимулює диференціацію міофібробластів у фібробласти, індукує апоптоз альвеолоцитів 2 типу, індукує проліферацію позаклітинного матриксу. Така дія TGF- β спричиняє ремоделювання повітроносних шляхів, що є однією з ланок патогенезу ХОЗЛ [12, 41, 42, 43].

Також показано, що хронічна гіперглікемія чинить негативний ефект на перебіг ХОЗЛ не тільки за рахунок стимуляції прозапальної відповіді, а й за рахунок впливу на функціонування гладкої мускулатури бронхів (рис. 3).

У дослідженнях показано, що гіперглікемія призводить до надмірної активації шляху Rho-ROCK, який, зокрема, здатний регулювати тонус гладкої мускулатури. Наслідком активації Rho-ROCK шляху є активація CPI-17, інгібітора міозин-фосфатази, який спричиняє фосфорилювання субодиниці MYTP1 міозин-фосфатази, тим самим знижуючи її активність. Таким чином, підвищені концентрації глюкози в крові сприяють розвитку гіперреактивності бронхів [44, 47].

Окрім гіперреактивності гладкої мускулатури бронхів, погіршенню перебігу ХОЗЛ також сприяє її надмірна проліферація. Збільшення маси гладкої мускулатури є характерною ознакою ремоделювання дихальних шляхів при астмі та ХОЗЛ [45]. Сприятливі проліферації можуть різноманітні фактори росту, наприклад, тромбоцитарний фактор росту (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF). Мітогенною активністю відносно гладкої мускулатури вирізняються АВ та ВВ ізоформи PDGF. В умовах ЦД 2 типу було виявлено підвищення в плазмі крові рівнів PDGF, особливо ізоформи ВВ [46, 47].

Окрім впливу на скоротливість гладкої мускулатури бронхів, Rho-ROCK шлях є важливим регулятором ефероцитозу. Ефероцитоз – це процес фагоцитозу загиблих унаслідок апоптозу клітин макрофагами чи іншими клітинами, здатними до фагоцитозу. Одним з етапів ефероцитозу є перебудова цитоскелету фагоцитарної клітини для подальшої інтерналізації загиблої клітини. Цей процес регулюється, зокрема, білками із сімейства ГТФаз Rho, а саме RhoA та Rac1. RhoA та Rac1 є антагоністами, Rac1 сприяє інтерналізації клітин, що зазнали апоптозу, тоді як RhoA, навпаки, пригнічує цей процес шляхом активації кінази ROCK, яка активує FilGAP – який безпосередньо пригнічує активність Rac1 [48].

Однією з ланок патогенезу ХОЗЛ є порушення фагоцитозу клітин, що зазнали апоптозу макрофагами та іншими клітинами, здатними до фагоцитозу. Накопичення загиблих клітин у подальшому сприяє перебігу хронічного запалення та навіть виникненню вторинного некрозу [49].

В умовах хронічної гіперглікемії підвищується продукція AGE, які, у свою чергу, призводять до активації RAGE-Rho-ROCK, що в подальшому призводить до інактивації Rac1 та порушення ефероцитозу [11, 48].

Таким чином, можна стверджувати, що вплив цукрового діабету 2 типу на ХОЗЛ може, зокрема, бути опосередкованим через порушення фагоцитарної діяльності клітин імунної системи.

Доволі суперечливим чинником патогенезу ХОЗЛ є фактор росту ендотелію судин (VEGF). VEGF є важливим фактором росту як лімфатичних, так і кровоносних судин, і в умовах його дефіциту спостерігається виникнення емфіземи. Існують переконливі дані про те, що рівні факторів ендотеліальної функції VEGF, VCAM-1 та TGF- β 1 у хворих на ЦД 1 та 2 типу є маркерами раннього прогресування ускладнень діабету, зокрема діабетичної хвороби нирок [50]. Однак було показано, що надлишок VEGF також негативно впливає на дихальні функції і сприяє

розвитку ХОЗЛ за бронхітичним типом [52]. Також високі рівні VEGF виявляються в крові пацієнтів з ЦД 2 типу, прямо корелюючи з ІМТ

та глікемією, тому можливо припустити взаємозв'язок між ЦД 2 типу та розвитком ХОЗЛ за бронхітичним типом [53, 54].

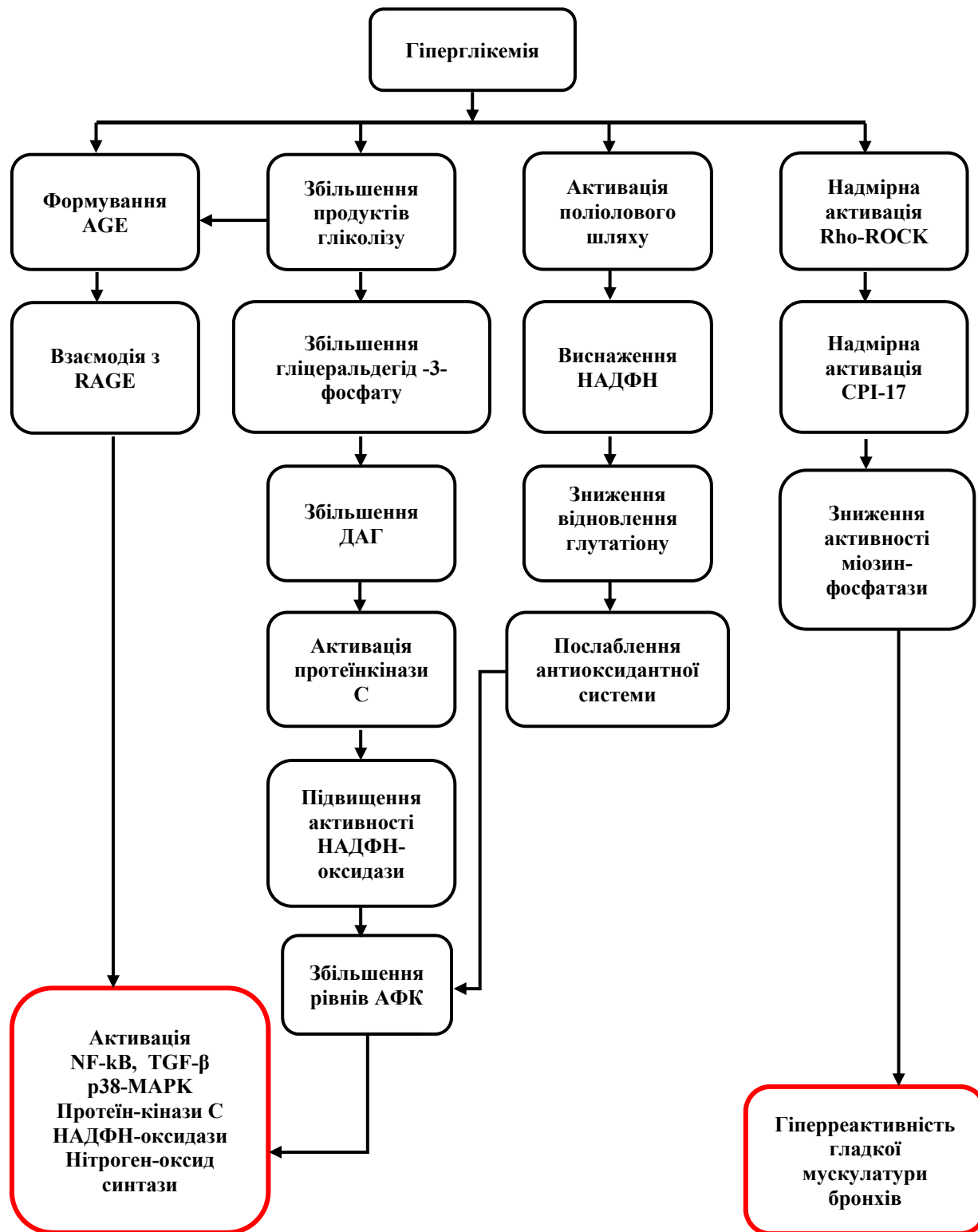


Рис. 3. Вплив гіперглікемії на розвиток бронхообструкції

Однією з ланок патогенезу ХОЗЛ є гіперсекреція слизу. Вважається, що одним з протеїнів, відповідальних за секрецію слизу, є гель-формуючий муцин MUC5AC, що продукується в келихоподібних клітинах повітряноносних шляхів [55], на частку якого припадає приблизно 95% усієї продукції муцину в епітелії дихальних шляхів.

Механізмом, що може поєднувати ЦД 2 типу та гіперсекрецію, може бути активуюча дія прозапальних медіаторів, таких як TNF- α . Унаслідок дії TNF- α підвищується активність NF- κ B, що призводить до підвищення експресії MUC5AC [56].

Окрім того, на активність секреції, опосередковану муцином MUC5AC, може впливати нітrogen-оксид (NO). Під дією прозапальних цитокінів, таких як TNF- α та IL-1 β , підвищується активність inducible NO-synthase (iNOS), що призводить до підвищення синтезу NO. У свою чергу, NO через сигнальний шлях РКС-МЕК-ERK1/2 підвищує активність MUC5AC, що в подальшому призводить до гіперсекреції та обструкції повітряноносних шляхів [57].

Однією з ланок патогенезу, що зумовлює виникнення прозапального стану, є зміна співвідношення між Т-хелперами 17 та регуляторними Т-лімфоцитами у бік Т-хелперів 17. Було виявлено, що збільшення популяції Т-хелперів 17 сприяє прогресії ХОЗЛ [54].

В умовах ЦД 2 типу було також виявлено збільшення популяції Т-хелперів 17 та зменшення популяції Т-регуляторних клітин, що пов'язують з ожирінням. За наявності ЦД 2 типу CD4+ диференціювались у Т-хелпери 17, які здатні продукувати прозапальні цитокіни IL-17 та IL-17F, важливі в патогенезі ХОЗЛ. Одночасно з цим спостерігалась зміна співвідношення між генами-регуляторами апоптозу BCL2/BAX у бік проапоптичного гена BAX у Т-регуляторних клітинах, що свідчить про більшу чутливість Т-регуляторних клітин до апоптичних сигналів [58, 59].

ВИСНОВКИ

1. Хронічне обструктивне захворювання легень та цукровий діабет 2 типу мають спільні патогенетичні механізми, ключовим з яких є системне запалення. Обидва захворювання супроводжуються порушенням імунного гомеостазу, що проявляється зміною рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів та адипокінів.

2. Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу мають підвищений ризик розвитку хронічного обструктивного захворювання легень через посилене системне запалення, ожиріння, інсулінорезистентність та оксидативний стрес. Окрім того, гіперглікемія сприяє зниженню функціональних параметрів легень та ремоделюванню дихальних шляхів.

3. Жирова тканина відіграє важливу роль у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень та цукрового діабету 2 типу через продукцію адипокінів, таких як лептин, резистин, адипонектин та оментин. Дисбаланс між про- та протизапальними адипокінами сприяє хронічному запаленню, що може призводити до погіршення функції легень.

4. Зниження рівня тестостерону в чоловіків з цукровим діабетом 2 типу є ще одним фактором, що сприяє прогресуванню хронічного обструктивного захворювання легень. Тестостерон-замісна терапія потенційно може мати протизапальний ефект і сповільнювати розвиток хронічного обструктивного захворювання легень.

5. Оксидативний стрес, спричинений хронічною гіперглікемією, є важливим чинником у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень. Активні форми кисню активують сигнальні шляхи, що призводять до хронічного запалення та ураження легеневої тканини.

6. Хронічна гіперглікемія впливає на функцію гладкої мускулатури бронхів, спричиняючи їхню гіперреактивність і надмірну проліферацію, що може погіршувати перебіг хронічного обструктивного захворювання легень.

7. Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу мають підвищену популяцію Т-хелперів 17 та знижену популяцію регуляторних Т-лімфоцитів, що сприяє прогресуванню хронічного обструктивного захворювання легень через посилення запальної відповіді.

8. Таким чином, хронічне обструктивне захворювання легень та цукровий діабет 2 типу тісно взаємопов'язані на рівні патогенетичних механізмів, і наявність одного з цих захворювань може сприяти розвитку й прогресуванню іншого. Подальші дослідження цих взаємозв'язків можуть сприяти розробленню ефективніших підходів до діагностики, лікування та профілактики цих патологій.

Внесок авторів:

Саніна Н.А. – концептуалізація, дослідження, написання (початковий проєкт, рецензування та редагування);

Сутирін Д.О. – дослідження, формальний аналіз, написання (початковий проєкт);

Турлюн Т.С. – методологія, дослідження, написання (початковий проєкт та редагування).

Фінансування. Роботу виконано за рахунок власних коштів дослідників, а також за підтримки наукової діяльності здобувачів Дніпровським державним медичним університетом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision. *Am J Resp Crit Care Med*. 2022;206(11):1317-25. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202204-0671PP>
2. Di Stefano A, Gnemmi I, Dossena F, Ricciar-dolo FL, Maniscalco M, Lo Bello F, et al. Pathogenesis of COPD at the cellular and molecular level. *Minerva Medica*. 2022 Jun;113(3):405-23. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.22.07927-7>
3. MacNee W. ABC of chronic obstructive pulmonary disease. Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ*. 2006;332:1202-4. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7551.1202>
4. Lange P, Ahmed E, Lahmar ZM, Martinez FJ, Bourdin A. Natural history and mechanisms of COPD. *Respirology*. 2021;26:298-321. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.14007>
5. Chen X-R, Wang D-X. Serum MCP-1 and NGAL are important in the acute inflammatory event of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021;18:425-31. doi: <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1954151>
6. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2008;118:3546-56. doi: <https://doi.org/10.1172/jci36130>
7. Cornwell W, Kim V, Song C, Rogers T. Pathogenesis of inflammation and repair in advanced COPD. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;31:257-66. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254066>
8. Xu J, Zeng Q, Li S, Su Q, Fan H. Inflammation mechanism and research progress of COPD. *Frontiers in Immunology*. 2024 Aug 9;15:1404615. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1404615>
9. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2003;21:347-60. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00405703>
10. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, Patel BM. Obesity: a chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus*. 2022 Feb 28;14(2):e22711. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.22711>
11. González P, Lozano P, Ros G, Solano F. Hyperglycemia and oxidative stress: an integral, updated and critical overview of their metabolic interconnections. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9352. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24119352>
12. Liu J, Han X, Zhang T, Tian K, Li Z, Luo F. Reactive oxygen species (ROS) scavenging biomaterials for anti-inflammatory diseases: from mechanism to therapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2023 Nov 30;16(1):116. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01512-7>
13. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The role of obesity in type 2 diabetes mellitus – an overview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25:1882. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25031882>
14. Antomonov MY. [Mathematical processing and analysis of medical and biological data]. Kyiv; 2018. 579 p. Ukrainian.
15. Damania D, Hameed S, Eng A, Douen A, Khan-nijao S, Sajawal Q, et al. Role of diabetes in exacerbation of COPD. *Chest*. 2021;160:A1888. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.1678>
16. Su J, Li M, Wan X, Yu H, Wan Y, Hang D, et al. Associations of diabetes, prediabetes and diabetes duration with the risk of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective UK Biobank study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2023;25:2575-85. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15142>
17. Chiu HT, Li TC, Li CI, Liu CS, Lin WY, Lin CC. Visit-to-visit glycemic variability is a strong predictor of chronic obstructive pulmonary disease in patients with type 2 diabetes mellitus: competing risk analysis using a national cohort from the Taiwan diabetes study. *PLOS ONE*. 2017;12:e0177184. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177184>
18. Chen G, Lin Q, Zhuo D, Cui J. Elevated blood glucose is associated with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2022;17:2453-59. doi: <https://doi.org/10.2147/copd.s378259>
19. Agarwal A, Grover A, Agarwal A. Pulmonary function test in patients of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2019;7:2240. doi: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20192505>
20. Sharma A, Sharma A, Chauhan R. Spirometric lung functions in type 2 diabetes mellitus: a hospital-based study. *Cureus*. 2023 May 12;15(5):e38919. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.38919>
21. Vaishnav BT, Gangani SK, Anand S, Ruchitha P, Mondkar S. Comparative study of spirometry parameters in chronic smokers with and without type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2024;13:2921-26. doi: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1770_23
22. Chernetska NV. [Features of the combined course of chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*. 2020;19:138-43. doi: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XIX.3.73.2020.19>
23. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, Navarro-Jiménez E, et al. The role of adipokines in health and disease. *Biomedicines*. 2023;11:1290. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051290>
24. Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clinical Science*. 2021;135(6):731-52. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20200895>
25. Zhang J, Lu E, Deng L, Zhu Y, Lu X, Li X, et al. Immunological roles for resistin and related adipokines in

- obesity-associated tumors. *International Immunopharmacology*. 2024;142:112911.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112911>
26. Iacobazzi D, Convertini P, Todisco S, Santarsiero A, Iacobazzi V, Infantino V. New insights into NF- κ B signaling in innate immunity: focus on immunometabolic crosstalks. *Biology*. 2023;12:776.
doi: <https://doi.org/10.3390/biology12060776>
27. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:1219. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21041219>
28. Ramos-Ramírez P, Malmhäll C, Tliba O, Rådinger M, Bossios A. Adiponectin/AdipoR1 axis promotes IL-10 release by human regulatory T cells. *Frontiers in Immunology*. 2021 May 18;12:677550.
doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.677550>
29. Salvator H, Grassin-Delyle S, Brollo M, Couderc L-J, Abrial C, Victoni T, et al. Adiponectin inhibits the production of TNF- α , IL-6 and chemokines by human lung macrophages. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:718929.
doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.718929>
30. Sena CM. Omentin: a key player in glucose homeostasis, atheroprotection, and anti-inflammatory potential for cardiovascular health in obesity and diabetes. *Biomedicines*. 2024;12:284.
doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020284>
31. Kocot J, Dziemidok P, Kiełczykowska M, Hordyjewska A, Szcześniak G, Musik I. Adipokine profile in patients with type 2 diabetes depends on degree of obesity. *Medical Science Monitor*. 2017;23:4995-5004.
doi: <https://doi.org/10.12659/msm.904318>
32. Abudalo R, Alqudah A, Qnais E, Athamneh RY, Oqal M, Alnajjar R. Interplay of adiponectin and resistin in type 2 diabetes: Implications for insulin resistance and atherosclerosis. *Pharmacia/Farmacăia*. 2024;71:1-8.
doi: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e114863>
33. Cheung KKT, Luk AOY, So WY, Ma RCW, Kong APS, Chow FCC, et al. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *Journal of Diabetes Investigation*. 2014;6:112-23.
doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12288>
34. Laghari M, Murtaza S, Talpur Z, Memon KA, Tehzeen A, Hamid M. Serum testosterone level in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021;33:517-22.
doi: <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i44b32703>
35. Gangwar SK, Verma SK, Modi S. Frequency and correlates of hypogonadism in adult males with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2021;25:320-5.
doi: https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_239_21
36. Khalil SHA, Dandona P, Osman NA, Assaad RS, Zaitoon BTA, Almas AA, et al. Diabetes surpasses obesity as a risk factor for low serum testosterone level. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 Jun 28;16(1):143.
doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01373-1>
37. Wang X, Huang L, Jiang S, Cheng K, Wang D, Luo Q, et al. Testosterone attenuates pulmonary epithelial inflammation in male rats of COPD model through preventing NRF1-derived NF- κ B signaling. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2021;13:128-40.
doi: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa079>
38. Traish A, Bolanos J, Nair S, Saad F, Morgentaler A. Do androgens modulate the pathophysiological pathways of inflammation? Appraising the contemporary evidence. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7:549.
doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7120549>
39. Grandys M, Majerczak J, Zapart-Bukowska J, Duda K, Kulpa JK, Zoladz JA. Lowered serum testosterone concentration is associated with enhanced inflammation and worsened lipid profile in men. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 Sep 9;12:735638.
doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.735638>
40. Barnes PJ. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Antioxidants*. 2022;11:965.
doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11050965>
41. Aschner Y, Downey GP. Transforming growth factor- β : master regulator of the respiratory system in health and disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2016;54:647-55.
doi: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0391tr>
42. Kraik K, Tota M, Laska J, Łacwik J, Paździerz Ł, Sędek Ł, et al. The role of transforming growth factor- β (TGF- β) in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cells*. 2024;13:1271.
doi: <https://doi.org/10.3390/cells13151271>
43. Chung J, Huda MN, Shin Y, Han S, Akter S, Kang I, et al. Correlation between oxidative stress and transforming growth factor-beta in cancers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:13181.
doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222413181>
44. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Lauro D, Novelli L, Page CP, et al. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2012;47:509-16.
doi: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0449oc>
45. Dekkers BGJ, Saad SI, van Spelde LJ, Burgess JK. Basement membranes in obstructive pulmonary diseases. *Matrix Biology Plus*. 2021;12:100092.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2021.100092>
46. Cao Z, Liu Y, Wang Y, Leng P. Research progress on the role of PDGF/PDGFR in type 2 diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;164:114983.
doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114983>
47. Kardas G, Daszyńska-Kardas A, Marynowski M, Brząkańska O, Kuna P, Panek M. Role of platelet-derived growth factor (PDGF) in asthma as an immunoregulatory factor mediating airway remodeling and possible pharmacological target. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:47.
doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00047>
48. Mao QY, He SY, Hu QY, Lu Y, Niu YX, Li XY, et al. Advanced Glycation End Products (AGEs) Inhibit Macrophage Efferocytosis of Apoptotic β Cells through Binding to the Receptor for AGEs. *J Immunol*. 2022 Mar 1;208(5):1204-13.
doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100695>
49. Kapellos TS, Conlon TM, Yildirim AÖ, Lehmann M. The impact of the immune system on lung injury and

- regeneration in COPD. *Eur Respir J*. 2023;62(4):2300589. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00589-2023>
50. Pertseva NO, Chub DI. [Endothelial function factors as markers of progression of diabetic kidney disease]. *Medychni perspektyvy*. 2018;23(2, part 1):110. Ukrainian.
51. Poto R, Loffredo S, Palestra F, Marone G, Pattella V, Varricchi G. Angiogenesis, lymphangiogenesis, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): few certainties and many outstanding questions. *Cells*. 2022;11:1720. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11101720>
52. Sun X, Zhang H, Liu J, Wang G. Serum vascular endothelial growth factor level is elevated in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Journal of International Medical Research*. 2019;47:5584-92. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060519872033>
53. Kurniawan LB, Rika Andriany, Yuyun Widaningsih, Esa T, Uleng Bahrun, Adnan E, et al. Glycemic control as the main determinant factor of serum VEGF levels in type 2 diabetes mellitus patients. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2023;61:135-40. doi: <https://doi.org/10.2478/rjim-2023-0009>
54. Lourenço JD, Ito JT, Martins MA, Tibério IFLC, Lopes FDTQDS. Th17/Treg imbalance in chronic obstructive pulmonary disease: clinical and experimental evidence. *Front Immunol*. 2021 Dec 9;12:804919. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.804919>
55. Ostedgaard LS, et al. Gel-forming mucins form distinct morphologic structures in airways. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017 Jun 27;114(26):6842-7. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1703228114>
56. Li J, Ye Z. The Potential Role and Regulatory Mechanisms of MUC5AC in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Molecules*. 2020;25:4437. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25194437>
57. Song JS, Kang CM, Yoo MB, Kim SJ, Yoon HK, Kim YK, et al. Nitric oxide induces MUC5AC mucin in respiratory epithelial cells through PKC and ERK dependent pathways. *Respir Res*. 2007 Mar 29;8(1):28. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-28>
58. Wang C, Wang H, Dai L, Zhang J, Fang L, Liu L, et al. T-Helper 17 cell/regulatory T-Cell imbalance in COPD combined with T2DM patients. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021;16:1425-35. doi: <https://doi.org/10.2147/copd.s306406>
59. Zhang S, Gang X, Yang S, Cui M, Sun L, Li Z, et al. The alterations in and the role of the Th17/Treg balance in metabolic diseases. *Front Immunol*. 2021 Jul 12;12:678355. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678355>

Стаття надійшла до редакції 30.04.2025;
затверджена до публікації 14.08.2025

