

## РОЛЬ АПОПТОЗА ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

Канд. мед. наук Н. К. СУХОНОС

*Харьковский национальный медицинский университет, Украина*

**Сочетание хронического обструктивного заболевания легких и сахарного диабета 2-го типа взаимно утяжеляет течение патологий и ухудшает прогноз пациентов. Выявление активности механизмов апоптоза у таких больных является патогенетически значимым в диагностике данных заболеваний.**

*Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, сахарный диабет 2-го типа, апоптоз.*

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является гетерогенным респираторным заболеванием, характеризующимся воспалением дыхательных путей, ремоделированием и ограниченным легочным потоком воздуха. ХОЗЛ занимает одно из первых мест в мире среди бронхолегочной патологии, оно диагностировано у 384 млн человек, а смертность ежегодно составляет 3 млн случаев [1]. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, глобальная распространенность ХОЗЛ составляет 11,7% [2]. Возникновение ХОЗЛ связано с хроническим бронхиальным и альвеолярным воспалением в ответ на вредные частицы или газы, прежде всего оно развивается у тех, кто подвергается действию табачного дыма [3]. В дополнение к аномалиям легких данное заболевание имеет системный компонент, который включает значительные внелегочные эффекты: дисфункцию скелетных мышц, потерю массы тела, остеопороз и депрессию [4]. Патогенетические механизмы этих системных эффектов плохо изучены, но, вероятно, они взаимосвязаны и многофакторны (среди прочих – системное воспаление, физическая инертность, тканевая гипоксия и окислительный стресс) [4]. Внелегочные проявления ХОЗЛ могут привести к прогрессированию одышки, нарушению функционального состояния, снижению качества жизни, связанному со здоровьем, и увеличению риска смерти этих пациентов [5]. Тяжелое течение ХОЗЛ, частота госпитализаций, инвалидизация и смертность больных связаны с наличием сопутствующих заболеваний, одним из которых является сахарный диабет (СД).

СД – основное глобальное метаболическое расстройство, которым болеют примерно 300 млн человек во всем мире [6]. Многочисленные исследования показали, что хроническое воспаление является частью синдрома резистентности к инсулину и связано с развитием СД [7, 8]. Соответственно хроническое системное воспаление, вероятно, представляет собой один из общих

знаменателей ХОЗЛ и СД. Эпидемиологические исследования подтвердили, что СД чаще встречается у пациентов с ХОЗЛ и, возможно, влияет на их прогноз [9, 10]. С другой стороны, в серии исследований сообщалось об ассоциации СД и сниженной функции легких [11–13]. Несомненно, отношения между этими двумя тяжелыми заболеваниями сложны и не до конца изучены. Не раскрыты вопросы единства патогенеза, особенно апоптоза, при коморбидном течении.

В последние годы отмечается возрастание распространенности сочетания ХОЗЛ и СД вследствие увеличения продолжительности жизни населения и частоты этих заболеваний с возрастом. По данным [14, 15], сочетание СД и ХОЗЛ встречается в 2,0–35,8% случаев. Метаболические детерминанты СД 2-го типа потенциально способны запускать целый патофизиологический каскад, приводящий к эндотелиальной дисфункции, активации иммунновоспалительных и апоптотических процессов [16].

СД 2-го типа вызван периферической резистентностью к инсулину и неадекватным секреторным ответом бета-клеток поджелудочной железы. Таким образом, пациенты имеют «относительный» дефицит инсулина. Считается, что несколько патофизиологических состояний способствуют дисфункции бета-клеток. Одно из них – глюкотоксичность, при которой непрерывная чрезмерная стимуляция бета-клеток глюкозой приводит в конечном итоге к истощению запасов инсулина, ухудшению гипергликемии и ухудшению функции бета-клеток [17]. Вторая – это липотоксичность, при которой устойчиво повышенные свободные жирные кислоты способствуют разрушению бета-клеток [17]. Еще одно – изменение системы инкретина: инсулинотропные действия глюкозозависимого инсулинотропного полипептида значительно уменьшаются, а секреция глюкагоноподобного пептида 1 недостаточна у пациентов с СД 2-го типа [18–20].

СД 2-го типа – распространенное комплексное заболевание, при котором взаимодействуют

множественные генетические и экологические факторы. Связанные с патогенезом факторы окружающей среды включают сидячий образ жизни, привычку к употреблению продуктов с высоким содержанием жира, курение [21, 22]. Последнее также является независимым фактором риска развития ХОЗЛ [23], которое характеризуется разрушением альвеолярных стенок, что приводит к увеличению пространств и снижению площади поверхности для газообмена.

Апоптоз представляет собой сложный процесс, в результате которого происходит физиологически запрограммированная гибель клеток при эмбриогенезе и нормальной жизнедеятельности тканей для поддержания клеточного гомеостаза организма. Он играет также важную роль при патологических состояниях, обусловленных влиянием различных повреждающих факторов [24]. Одной из ключевых проблем современной медицины является регуляция процесса запрограммированной клеточной гибели, или апоптоза, в норме и патологии. К основным функциям апоптоза относится уравнивание клеточной пролиферации, элиминации поврежденных, трансформированных и инфицированных клеток.

Данные литературы последних лет свидетельствуют о том, что в патогенезе ХОЗЛ ведущую роль может играть дисрегуляция апоптоза клеток в легких и событий, с ним связанных. При физиологическом состоянии нейтрофилы гибнут вследствие апоптоза, далее следует фагоцитоз апоптотических телец макрофагами. Задержка апоптоза лейкоцитов приводит к перепроизводству кислородных метаболитов и протеолитических энзимов, которые, в свою очередь вызывают тканевое повреждение. Проведенные ранее исследования показали, что количество клеток, вступивших в апоптоз, в легких больных ХОЗЛ увеличено. Данные изменения могут быть обусловлены высоким уровнем проапоптотических факторов и активацией апоптоза, а также нарушениями в системе самоочистки ткани путем эффероцитоза. При ХОЗЛ дефекты апоптоза обнаружены не только в легких, но и в скелетных мышцах больных, что свидетельствует о системности дисрегуляции апоптоза и нарушении эффероцитоза [25].

Хроническое воспаление, особенно в периферических дыхательных путях и паренхиме, является отличительной чертой ХОЗЛ и может быть основной причиной мелкого разрушения дыхательных путей, которое прогрессирует с болезнью. ХОЗЛ так же ассоциируется с системным воспалением, которое может привести к сопутствующим заболеваниям. Существует характерная картина воспаления с увеличением количества макрофагов, Т- и В-лимфоцитов вместе с увеличением числа нейтрофилов в просвете дыхательных путей [26]. Воспалительный ответ при ХОЗЛ включает как врожденные, так и адаптивные иммунные ответы, которые связаны посредством активации дендритных клеток. Эндотелиальные

клетки и макрофаги — ключевые клетки, ответственные за запуск иммунного ответа при ХОЗЛ. Воспаление дыхательных путей обычно связано с Th2-цитокинами, продуцируемыми активированными CD4<sup>+</sup> Т-клетками, поляризованными в присутствии интерлейкина-4 (IL-4). Цитокины, продуцируемые клетками Th2, включают IL-4, IL-5 и IL-13 [26]. Однако как тяжелая астма, так и ХОЗЛ, а также бронхоэктазы и кистозный фиброз имеют особенности дисрегуляции, активации и выживаемости нейтрофилов, что приводит к высвобождению токсичных протеаз и реактивных видов кислорода, усугубляющих воспаление дыхательных путей и повреждение тканей. Важно отметить, что ни один из доступных в настоящее время методов медикаментозной терапии не направлен на нейтрофилы, хотя они, по-видимому, играют определенную роль в патогенезе болезни и становятся причиной повреждения тканей при ее тяжелом течении [27]. Таким образом, необходимы инновационные терапевтические подходы для лечения пациентов с ХОЗЛ и устойчивым нейтрофильным воспалением. Нейтрофилы являются наиболее распространенными лейкоцитами в крови, частью нашего естественного или врожденного иммунитета и вместе с NK-клетками, тромбоцитами и макрофагами действуют в основном как часть нашей микробной защиты. В частности, нейтрофилы — конечный эффектор клеток антимикробного иммунитета острого воспалительного ответа, они играют основную роль в очистке внеклеточных патогенов [28]. Микроорганизмы и частицы, достигающие дыхательных путей и легких, вызывают массовый приток нейтрофилов. Однако при заболеваниях дыхательных путей, в частности ХОЗЛ, наблюдаются избыточный выброс нейтрофилов, активация и дефектный апоптоз. Нейтрофильное производство активных форм кислорода и высвобождение сериновых протеаз, матриксных металлопротеиназ, миелопероксидазы и лизоцимов способствуют повреждению тканей легких и ремоделированию дыхательных путей. ХОЗЛ и тяжелая астма характеризуются устойчивым нейтрофильным воспалением дыхательных путей [29–34], а число жизнеспособных нейтрофилов в мокроте отрицательно коррелирует с функцией легких.

В механизме активационной элиминации клеток важное значение имеют рецепторы Fas (CD95). На современном этапе терапия ХОЗЛ носит большей частью симптоматический характер и не позволяет замедлить его прогрессирование. Сегодня продолжают активно изучаться механизмы развития ХОЗЛ. Так, изучение факторов, регулирующих экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов Fas, может дать важную информацию для разработки новых подходов в лечении ХОЗЛ. Исследования, проведенные на модели эмфиземы легких у животных, свидетельствуют о влиянии хемокиновых рецепторов CCR5 на уровень и РНК, кодирующей Fas. Рецепторы CCR5 относятся

к группе рецепторов 7-ТМС и преимущественно экспрессируются субпопуляцией Т-хелперов первого типа. При ХОЗЛ показано их участие в миграции Т-клеток из кровотока в легкие [35].

Ведущими звеньями в патогенезе аутоиммунных поражений являются дисрегуляция иммунитета и запрограммированная гибель клеток [36, 37]. В настоящее время контролируемый апоптоз рассматривается как основной механизм поддержания оптимального баланса клеток в очаге воспаления [38, 39]. Он ограничивает экспансию активированных клонов и препятствует развитию аутоиммунных реакций [36]. Оценить запрограммированную клеточную гибель возможно, определив количество лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов, экспрессирующих маркеров апоптоза — CD95, CD95L и Bcl2. В ранее проведенных исследованиях было показано, что у больных СД отмечается повышенная предрасположенность к апоптозу. Данные изменения могут быть проявлением защитной реакции, которая направлена на устранение избытка активных нейтрофилов, что, в свою очередь, усиливает повреждение тканей. Снижение количества лимфоидных клеток, чувствительных к индукции апоптоза, может быть признаком подавления запрограммированной клеточной гибели и нарушения элиминации активированных форм лимфоцитов. Увеличение экспрессии CD95L на лимфоцитах и нейтрофильных гранулоцитах при СД способствует усилению процессов запрограммированной клеточной гибели в островковых  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, инфильтрированных иммунокомпетентными клетками. Дисрегуляция апоптотической активности зависит от длительности заболевания и нарастает с его стажем [40].

В ряде недавно опубликованных работ было показано, что у пациентов с СД 1-го типа наблюдается выраженный дефект в экспрессии CD95 на В- и Т-лимфоцитах. Это позволило выдвинуть гипотезу о том, что потеря толерантности лимфоцитов к аутоантигенам при СД 1-го типа можно частично объяснить дефектной экспрессией CD95 на поверхности клетки. Данных изучения особенностей иммунного статуса и экспрессии маркеров апоптоза у пациентов с СД 2-го типа в литературе мы не нашли.

Известно, что накопление липидов в гепатоцитах может быть следствием повышенного поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень. Так, в организме больных СД 2-го типа с ожирением имеет место чрезмерное накопление СЖК, являющихся субстратами пероксидного окисления липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ стимулируют коллагенообразование, вызывают структурно-функциональные изменения в клеточных мембранах, митохондриях, что сопряжено с усилением продукции активных форм кислорода (АФК) и нарушением метаболизма в клетках печени. Известно, что чрезмерная генерация АФК может быть взаимосвязана с возрастанием активности апоптотических процессов. Ключевые механизмы

апоптоза сопряжены с функционированием каспаз — группы эволюционно консервативных цистеиновых протеиназ, которые осуществляют протеолиз белков, играющих важнейшую роль в инициации апоптоза. Активация каспаз — ключевой этап в промежуточных и терминальных стадиях программируемой клеточной смерти. Каспазы реорганизуют цитоскелет, нарушают структуру, репликацию и репарацию ДНК, прерывают сплайсинг, разрывают ядерные структуры и дезинтегрируют клетки на апоптотические тела. Важнейшим звеном каскадных апоптотических процессов, как правило, является каспаза-3. Оценка активности каспазы-3 считается одним из основных методов определения уровня апоптоза. Кроме того, важной характеристикой развития апоптотических процессов может служить активность каспазы-1, способствующей активации ряда эффекторных каспаз, включая каспазу-3. При избыточной активности свободнорадикального окисления (СО) биомолекул может происходить фрагментация ДНК, что выступает одним из критериев степени развития апоптоза. Особое значение для повреждения молекул ДНК имеет гидроксильный радикал, негативно воздействующий на пуриновые и пиримидиновые основания, а также на остатки рибозы и дезоксирибозы. К веществам-комплексонам, играющим роль хелаторов ионов металлов с переменной валентностью, относится цитрат, который способен элиминировать ионы  $Fe^{2+}$ , участвующие в образовании гидроксильного радикала из пероксида водорода в реакции Фентона. Обратимую реакцию превращения цитрата в изоцитрат катализирует фермент аконитатгидратаза (АГ; КФ 4.2.1.3), молекула которой легко разрушается АФК, что позволяет рассматривать данный фермент как чувствительную мишень действия свободных радикалов. Есть данные об антиоксидантных свойствах гормона эпифиза и экстрапинеальных тканей — мелатонина. В некоторых работах указывается, что мелатонин обладает противоопухолевым, антистрессовым и антиоксидантным эффектами. Результаты исследований свидетельствуют, что при СД 2-го типа, осложненном стеатогепатитом, в организме больных происходила активация процессов апоптоза, о чем свидетельствует возрастание активности каспазы-1 и каспазы-3, а также фрагментация ДНК. Интенсификация СО подтверждается также существенным торможением активности АГ, являющейся чувствительной мишенью действия АФК [41].

Как известно, при СД 2-го типа существует ряд патофизиологических нарушений, которые в конечном итоге приводят к гипергликемии, среди них — периферическая инсулинорезистентность, нарушение продукции глюкозы печенью и секреции инсулина [42]. Причиной прогрессирования СД 2-го типа служит постоянная гипергликемия, которая приводит к развитию оксидативного стресса во многих тканях и, как следствие, — к развитию осложнений. Следует особо отметить, что

$\beta$ -клетки не являются исключением, а находятся даже под бóльшим риском, чем другие ткани, поскольку в них крайне низкое содержание антиоксидантов. Таким образом, поражение  $\beta$ -клеток под воздействием высокого уровня гликемии является таким же осложнением СД, как ретинопатия, нейропатия и др. Центральным механизмом гибели  $\beta$ -клеток поджелудочной железы при СД в настоящее время считается апоптоз [43, 44].

Известно, что многие экзо- и эндотоксиканты относятся к апоптогенам. В последние годы получены новые подтверждения роли апоптоза в инициации, прогрессировании острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, нейродегенеративных и других заболеваний. Есть данные, свидетельствующие об участии апоптоза в патогенезе различных заболеваний, в том числе хронических гепатитов

и цирроза печени. Это позволяет рассматривать апоптоз как универсальный общепатологический процесс, ответственный за раннее возникновение или появление осложнений многочисленных заболеваний и синдромов. В настоящее время стремительно накапливаются сведения о ключевой роли апоптотической гибели клеток при различных заболеваниях, в том числе при СД [45–49].

На сегодняшний день недостаточно изучено влияние апоптоза при сочетанном течении ХОЗЛ и СД 2-го типа. Наличие данных патологий взаимно утяжеляет их течение и ухудшает прогноз. Выявление новых маркеров апоптоза может углубить знания о патогенезе данных заболеваний, а также оптимизировать диагностику и разработать новые подходы к лечению больных ХОЗЛ с сопутствующим СД 2-го типа.

#### Список литературы

1. *Mathers C. D.* Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C. D. Mathers, D. Loncar // PLoS Medicine.— 2006.— Vol. 3, № 11.— 442 p.
2. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and metaanalysis / D. Adeloye, S. Chua, C. Lee [et al.] // J. of Global Health.— 2015.— Vol. 5, № 2.— 020415.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2017.— URL: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>
4. *Agusti A. G.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. G. Agusti // Proc. Am. Thorac. Soc.— 2005.— Vol. 2 (4).— P. 71–73.
5. *Barnes P. J.* Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P. J. Barnes, B. R. Celli // Eur. Respir. J.— 2009.— Vol. 33 (5).— 1165 p.
6. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants / G. Danaei, M. M. Finucane, Y. Lu [et al.] // Lancet.— 2011.— Vol. 378 (9785).— P. 31–40.
7. *Crook M.* Type 2 diabetes mellitus: a disease of the innate immune system? / M. Crook // An update. Diabet Med.— 2004.— Vol. 21(3).— P. 203–210.
8. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, R. Jr. D'Agostino, G. Howard [et al.] // Circulation.— 2000.— Vol. 102 (1).— P. 42–49.
9. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD / D. M. Mannino, D. Thorn, A. Swensen, F. Holguin // Eur. Respir. J.— 2008.— Vol. 32 (4).— P. 962–971.
10. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care / J. R. Feary, L. C. Rodrigues, C. J. Smith [et al.] // Thorax.— 2010.— Vol. 65 (11).— P. 956–1018.
11. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway / M. Cazzola, L. Calzetta, P. Rogliani [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.— 2012.— Vol. 47 (4).— P. 509–525.
12. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer / S. F. Ehrlich, C. P. Jr. Quesenberry, S. K. Van Den Eeden [et al.] // Diabetes Care.— 2010.— Vol. 33 (1).— P. 55–60.
13. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study / W. A. Davis, M. Knuiman, P. Kendall [et al.] // Diabetes Care.— 2004.— Vol. 27 (3).— P. 752–759.
14. Chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for type 2 diabetes: a nationwide population-based study / C. T. Lee, I. C. Mao, C. H. Lin [et al.] // Eur. J. Clin. Invest.— 2013.— Vol. 43 (11).— P. 1113–1122.
15. Global Burden of Disease Study C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // The Lancet.— 2015.— URL: [www.thelancet.com/gbd/2013](http://www.thelancet.com/gbd/2013)
16. *Ковалева О. Н.* Активация триггерных механизмов апоптоза у больных артериальной гипертензией с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова, Х. Х. Аль Шейх Диб // Науч. вестн. Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация».— 2012.— № 22 (141), вып. 20.— С. 30–35.
17. *Del Prato S.* Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies / S. Del Prato // Diabet Med.— 2009.— Vol. 26.— P. 1185–1192.
18. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes / M. Nauck, F. Stöckmann, R. Ebert, W. Creutzfeldt // Diabetologia.— 1986.— Vol. 29.— P. 46–52.

19. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7–36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus / M. A. Nauck, M. M. Heimesaat, C. Orskov [et al.] // *J. Clin. Invest.*— 1993.— Vol. 91.— P. 301–307.
20. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients / M. B. Nielsen, M. B. Damholt, S. Madsbad [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2001.— Vol. 86.— P. 3717–3723.
21. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians / J. E. Manson, U. A. Ajani, S. Liu [et al.] // *Am. J. Med.*— 2000.— Vol. 109.— P. 538–542.
22. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women / F. B. Hu, J. E. Manson, M. J. Stampfer [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345.— P. 790–797.
23. *Tuder R. M.* Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / R. M. Tuder, I. Petrache // *J. Clin. Invest.*— 2012.— Vol. 122.— P. 2749–2755.
24. *Ащеулова Т. В.* Дистайні маркери апоптозу при артеріальній гіпертензії / Т. В. Ащеулова, О. М. Ковальова // *Журн. НАМН України.*— 2007.— Т. 13, № 2.— С. 319–325.
25. Апоптоз нейтрофилов в регионе асептического воспаления как проявление системной реакции при хронической обструктивной болезни легких / Н. А. Кириллова, Г. Э. Черногорюк, С. В. Федосенко [и др.] // *Сб. науч. тез. и ст. «Здоровье и образование в XXI веке».*— 2009.— Т. 11, № 2.— С. 773.
26. *Barnes P. J.* Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *Nature Rev. Immunology.*— 2008.— Vol. 8, № 3.— P. 183–192.
27. *Barnes P. J.* New molecular targets for the treatment of neutrophilic diseases / P. J. Barnes // *The J. of Allergy and Clinical Immunology.*— 2007.— Vol. 119, № 5.— P. 1055–1062.
28. *Nauseef W. M.* Neutrophils at work / W. M. Nauseef, N. Borregaard // *Nature Immunology.*— 2014.— Vol. 15, № 7.— P. 602–611.
29. Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma? / A. V. Kamath, I. D. Pavord, P. R. Ruparelia, E. R. Chilvers // *Thorax.*— 2005.— Vol. 60, № 7.— P. 529–530.
30. Chemokines, innate and adaptive immunity, and respiratory disease / I. Sabroe, C. M. Lloyd, M. K. Whyte [et al.] // *The Eur. Respir. J.*— 2002.— Vol. 19, № 2.— P. 350–355.
31. Eosinophilic inflammation in asthma / J. Bousquet, P. Chanet, J. Y. Lacoste [et al.] // *The New Engl. J. of Med.*— 1990.— Vol. 323, № 15.— P. 1033–1039.
32. Airway inflammation in smokers with nonobstructive and obstructive chronic bronchitis / M. Linden, J. B. Rasmussen, E. Piitulainen [et al.] // *The Am. Rev. of Respir. Dis.*— 1993.— Vol. 148, № 5.— P. 1226–1232.
33. Prosurvival activity for airway neutrophils in severe asthma / M. Uddin, G. Nong, J. Ward [et al.] // *Thorax.*— 2010.— Vol. 65, № 8.— P. 684–689.
34. CXCR2 antagonists for the treatment of pulmonary disease / R. W. Chapman, J. E. Phillips, R. W. Hipkin [et al.] // *Pharmacology & Therapeutics.*— 2009.— Vol. 121, № 1.— P. 55–68.
35. *Смирнова А. Ю.* Генетические аспекты мультифакторных бронхообструктивных заболеваний / А. Ю. Смирнова, В. В. Гноевых, Ю. А. Портнова // *Ульяновский медико-биологический журн.*— 2014.— № 1.— С. 8–18.
36. *Пекарева Е. В.* Маркеры апоптоза у больных сахарным диабетом 1 типа в дебюте заболевания / Е. В. Пекарева // *Сахарный диабет.*— 2009.— № 4.— С. 86–89.
37. *Awadhesh K. A.* Impact of lymphocyte apoptosis in diabetes mellitus / K. A. Awadhesh // *Asian J. of Med. Sci.*— 2011.— № 2.— P. 1–6.
38. *Filep J. G.* Neutrophil apoptosis: a target for enhancing the resolution of inflammation / J. G. Filep, E. L. Kebir // *J. Cell Biochem.*— 2009.— Vol. 108.— P. 1039–1046.
39. *Luo H. R.* Constitutive neutrophil apoptosis: mechanisms and regulation / H. R. Luo, F. Loison // *Am. J. Hematol.*— 2008.— Vol. 83.— P. 288–295.
40. *Барычева Л. Ю.* Экспрессия маркеров апоптоза при сахарном диабете 1 типа у детей / Л. Ю. Барычева, Н. Э. Эрдни-Горяева, М. В. Голубева // *Медицинский вестн. Северного Кавказа.*— 2013.— Т. 8, № 3.— С. 78–83.
41. Апоптоз и аконитатгидратаза при сахарном диабете 2 типа / С. С. Попов, А. Н. Пашков, А. А. Агарков, К. К. Шульгин // *Биомедицинская химия.*— 2015.— Т. 61, вып. 3.— С. 400–406.
42. Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association // *Diabetes Care.*— 2015.— Vol. 38, Suppl. 1.— P. S1–S94.
43. *Bredesen D. E.* Neuronal apoptosis: genetic and biochemical modulation / D. E. Bredesen.— N. Y.: Cold Spring Harbor Lab. Press, 1994.— P. 397–421.
44. *Фрейдлин И. С.* Структура, функции и регуляция иммунной системы / И. С. Фрейдлин // *Иммунодефицитные состояния; под ред. В. С. Смирнова, И. С. Фрейдлин.*— СПб.: Фолиант, 2000.— С. 17–89.
45. *Залесский В. Н.* Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда / В. Н. Залесский, Т. И. Гавриленко // *Врачебное дело.*— 2002.— № 1.— С. 8–15.
46. *Залесский В. Н.* Механизмы цитотоксических эффектов активных молекул кислорода и развития апоптоза / В. Н. Залесский, Н. В. Великая // *Совр. проблемы токсикологии.*— 2003.— № 1.— С. 11–17.
47. *Залесский В. Н.* Перспективы патофизиологически обоснованного применения модуляторов апоптоза в качестве нейро-, кардио-, гепато- и нефроцитопротекторов / В. Н. Залесский, А. А. Фильченков // *Совр. проблемы токсикологии.*— 2002.— № 4.— С. 64–70.
48. *Ігрунова К. М.* Апоптоз мононуклеарних клітин крові у хворих з патологією серцево-судинної системи / К. М. Ігрунова, М. М. Моторна, Т. І. Степачова // *Лабораторна діагностика.*— 2004.— № 1.— С. 16–18.
49. *Сепиашвили Р. И.* Апоптоз в иммунологических процессах / Р. И. Сепиашвили, М. Г. Шубич, Н. В. Колесникова // *Аллергология и иммунология.*— 2000.— № 1.— С. 15–23.

**РОЛЬ АПОПТОЗУ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-го ТИПУ**

Н. К. СУХОНОС

**Поєднання хронічного обструктивного захворювання легень і цукрового діабету 2-го типу взаємно обтяжує перебіг патологій та погіршує прогноз пацієнтів. Виявлення активності механізмів апоптозу у таких хворих є патогенетично значущим у діагностиці цих захворювань.**

*Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет 2-го типу, апоптоз.*

**THE ROLE OF APOPTOSIS IN THE COMBINED COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

N. K. SUKHONOS

**Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus overburden the course of the pathologies and worsens the prognosis in the patients. Detection of apoptosis mechanisms activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus is pathogenetically significant in the diagnosis of these diseases.**

*Key words: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, apoptosis.*

Поступила 30.06.2017