

- of the state of synergies between the structural and functional characteristics of the kidneys and liver during external use of a seaweed product Laminaria algae. Journal of Education, Health and Sport. 2024; 52: 215-228. DOI: 10.12775/JEHS.2024.52.108
87. Smirnov IV, Nasibullin BA, Gushcha SG. Determining the state of the structural-functional continuum of the kidney under the influence of natural mineral water with increased content of organic substances. Bulletin of problems in biology and medicine. 2023; 1 (2): 250-289. DOI: 10.29254/2077-4214-2023-4-171-250-259
88. Nasibullin BA, Gushcha SG, Strus OE, Volyanska VS, Godziyev MA Disorders of the functional, metabolic and structural relationship and interaction of organs of different functional systems in case of intoxication of various nature and the possibility of correcting them with mineral water. Actual problems of transport medicine. 2024; 4 (78): 144-155. DOI: 10.5281/zenodo.14539219
89. Gushcha SG, Nasibullin BA, Strus OE, Bakhodina EI, Muratov VN, Nikolenko SI, Arabadji MV, Plakida AL. Comprehensive toxic-biological assessment of coniferous extract. PhOL — PharmacologyOnLine. 2021; 3: 1442-1453. https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL_2021_3_A157_Gushchapdf
90. Babov K, Gushcha S, Koieva K, Strus O, Nasibullin V, Dmitrieva G, et al. Comparative assessment of biological activity of peloids of Ukraine of different genesis. Balneo Research Journal. 2020; 11 (4): 467-471. DOI: 10.12680/balneo.2020.380
- Вперше надійшла до редакції 01.02.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*

УДК: 616.379-008.64-002.5:616.24-002.5-092:612.015.11:616-097:616-084
DOI: <https://zenodo.org/records/15648766>

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ДИСВІТАМІНОЗІВ І МІКРОЕЛЕМЕНТОЗІВ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ: РОЛЬ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ПАТОГЕНЕЗІ УСКЛАДНЕНЬ

Кремінська І.Б., Заяць Л. М., Макойда І. Я., Матлюк М.П.
Івано-Франківський національний медичний університет
e-mail: Matliuk_Ma@ifnmu.edu.ua

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF VITAMIN AND MICROELEMENT DEFICIENCIES IN THE COMORBIDITY OF DIABETES AND TUBERCULOSIS: THE ROLE OF INFLAMMATORY PROCESSES AND OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF COMPLICATIONS

Kreminska I.B., Zaiats L.M., Makoida I.Ya., Matliuk M.P.
Ivano-Frankivsk National Medical University

Summary/Резюме

The issue of comorbidity between diabetes mellitus (DM) and pulmonary tuberculosis (TB) is highly relevant due to its high incidence. According to international organizations, the number of DM cases is steadily increasing, posing additional challenges for healthcare systems, as these patients have a higher risk of infectious diseases, particularly TB, which remains a leading cause of infectious mortality. The key pathogenetic mechanism of this comorbidity is oxidative stress, which not only affects the course of both diseases but also leads to vitamin and micronutrient deficiencies. Chronic hyperglycemia in DM stimulates the production of reactive oxygen species, which impair immune responses and create favorable conditions for the manifestation of *Mycobacterium tuber-*

culosis. Simultaneously, the inflammatory process in TB, characterized by high levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6), further exacerbates these pathophysiological disturbances. Vitamin and micronutrient imbalance is a critical factor influencing the clinical course of both diseases, as deficiencies in B vitamins, Magnesium, Zinc, Selenium, and other nutrients impair immune function, contribute to diabetic complications, and hinder TB treatment. Therefore, the comorbidity of DM and TB, along with associated vitamin and micronutrient deficiencies, is a complex issue requiring a comprehensive approach, both in terms of understanding pathophysiological mechanisms and developing effective therapeutic strategies. Research in this area is crucial for advancing modern approaches to prevention, diagnosis, and treatment.

Key words: *tuberculosis, diabetes mellitus, inflammation, vitamin and micronutrient deficiencies, oxidative stress.*

Проблематика коморбідності цукрового діабету (ЦД) та туберкульозу легень (ТБ) є доволі актуальною у зв'язку із високою частотою захворюваності. За даними міжнародних організацій, тенденція хворих на ЦД невпинно збільшується, що власне створює додаткові виклики для системи охорони здоров'я, адже пацієнти з цим діагнозом мають вищий ризик розвитку інфекційних захворювань, зокрема ТБ, який й надалі залишається однією з провідних причин інфекційної смертності. Основою патогенетичного механізму даної коморбідності є оксидативний стрес, який не лише впливає на перебіг основних хвороб, але й є причиною виникнення дисвітамінозів та мікроелементозів. При ЦД хронічна гіперглікемія стимулює продукцію активних форм кисню, які, впливаючи на імунну відповідь, створюють сприятливі умови для маніфестації *Mycobacterium tuberculosis*. Паралельно, запальний процес при ТБ, що характеризується високою концентрацією прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6), ще більше підсилює дані патофізіологічні порушення. Дисбаланс вітамінно-мікроелементного статусу є критичним чинником, що впливає на клінічний перебіг обох захворювань, оскільки дефіцит вітамінів групи В, а також магнію, цинку, селену та інших нутрієнтів, порушує функцію імунної системи, сприяючи збільшенню розвитку діабетичних ускладнень та погіршуючи терапевтичне лікування ТБ. Саме тому, проблема коморбідності ЦД та ТБ, включаючи супутні дисвітамінози та мікроелементози, є багатогранною і вимагає комплексного підходу як з точки зору патофізіологічних механізмів, так і для розробки ефективних терапевтичних стратегій. Дослідження цих процесів є надзвичайно важливим для формування сучасних підходів до профілактики, діагностики та лікування.

Ключові слова: *туберкульоз, цукровий діабет, запалення, вітамінно-мікроелементний дефіцит, оксидативний стрес.*

Коморбідність цукрового діабету (ЦД) та туберкульозу легень (ТБ) створює вогнище патофізіологічних процесів, які невпинно живлять один одного і утворюється стійке поточне коло патологічних змін, яке доволі важко розірвати. Гіперглікемія спричиняє оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію та мікроангіопатію, що полегшує гематогенне поширення *Mycobacterium tuberculosis*. Імунна дисфункція при ЦД (порушення макрофагальної активності, змінений профіль IL-

12, TNF- α) сприяє реактивації інфекції. ТБ, активуючи контрінсулярні механізми, підсилює інсулінорезистентність. Проти-туберкульозна терапія (рифампіцин, ізоніазид) погіршує глікемічний контроль. Хронічне запалення при ТБ посилює ПНП та нейродегенеративні зміни при ЦД. Системна запальна відповідь і гіперсенсibiliзація підвищують ризик алергічних реакцій та непереносимості препаратів, сприяючи хіміорезистентності (МЛС). Дослідження патофізіології ТБ-ЦД важли-

ве для розробки ефективних терапевтичних стратегій.

Мета. Дослідити, проаналізувати та узагальнити сучасні наукові дані щодо патофізіологічних механізмів розвитку дисвітамінозів і мікроелементозів при коморбідності ЦД та ТБ, із акцентом на роль оксидативного стресу та запальних процесів у патогенезі даних порушень. Особлива увага приділена вивченню взаємозв'язку між хронічною гіперглікемією, імунною дисфункцією, системним запаленням, порушенням мікроелементного гомеостазу та впливом антибактеріальної терапії на нутрієнтний гомеостаз. Саме узагальнення цих матеріалів сприятиме розробці патогенетично обґрунтованих підходів щодо корекції вітамінно-мікроелементних дефіцитів у пацієнтів із коморбідністю ЦД і ТБ, що може значно покращити результат терапії та зменшити ризик виникнення ускладнень.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведено у форматі систематичного аналізу літератури з метою узагальнення наявних наукових даних щодо патофізіологічних механізмів розвитку дисвітамінозів і мікроелементозів у пацієнтів із коморбідністю ЦД та ТБ. Пошук інформації здійснювався у провідних науково-медичних базах, таких як: PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar, а також у рекомендаціях BOOЗ, Міжнародної діабетичної федерації (IDF), Центру контролю та профілактики захворювань США (CDC) та матеріалах міжнародних конференцій. Для пошуку літератури використовували такі ключові слова та комбінації: “diabetes mellitus”, “tuberculosis”, “inflammation”, “oxidative stress”, “vitamin B deficiency”, “zinc deficiency”, “magnesium homeostasis”, “calcium homeostasis”, “selenium and immune response” тощо. Для аналізу були взяті публікації за період 2014–2024 рр. Розгляд ґрунтувався на використанні оригінальних досліджень також оглядові статті та мета-аналізи, що містили матеріали про зміни вітамінно-мікроелементного статусу при ЦД та/або ТБ, патофізіо-

логічні механізми оксидативного стресу та запальних реакцій, в тому числі вплив протитуберкульозної терапії (ізоніазид, рифампіцин, лінезолід тощо) на нутрієнтний гомеостаз пацієнтів. Водночас були виключені матеріали, що не містили конкретних даних про патогенез дисвітамінозів і мікроелементозів, тези конференцій та нерецензовані роботи. Матеріали підлягали якісному аналізу за допомогою методів контент-аналізу, порівняння та систематизації. Застосовувалася система PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) для оцінки якості та релеванності досліджень. Даний підхід дозволив сформулювати комплексне уявлення про роль запальних процесів, оксидативного стресу у формуванні ускладнень коморбідності ТБ та ЦД, що є ключовим для розробки ефективних стратегій корекції вітамінно-мікроелементних дисбалансів у цієї категорії пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення

Поеднана патологія ЦД та ТБ є причиною множинних порушень на молекулярному, клітинному та органному рівнях, що значно ускладнює перебіг обох захворювань і сприяє розвитку дефіциту вітамінів та мікроелементів. Механізми патогенезу, через які це виникає є багатогранними: порушення всмоктування вітамінів, зміни в їх транспортуванні та метаболізмі, а також взаємодії з лікарськими препаратами, що застосовуються при лікуванні обох захворювань [1].

Роль оксидативного стресу як каталізатора вітамінно-мікроелементного дефіциту

Ключовим та центральним механізмом у патогенезі дефіциту вітамінів та мікроелементів при коморбідності ЦД та ТБ є оксидативний стрес, що зумовлений підвищенням утворенням активних форм кисню (ROS). В нормі організм має антиоксидантну систему, що нейтралізує ці токсичні молекули. При ЦД хронічна гіперглікемія запускає низку патофізіологічних

механізмів, які призводять до розвитку оксидативного стресу, запальних процесів та ураження різних органів і систем. Одним із ключових механізмів є неферментативне (неглікозидне) глікозилювання білків, ліпідів і нуклеїнових кислот, що призводить до накопичення кінцевих продуктів глікозилювання (AGEs). Вони, взаємодіючи із рецепторами RAGE на поверхні клітин ендотелію, макрофагів та нейронів, сприяють активації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, таких, як NF- κ B, що сприяє підвищенню рівня прозапальних цитокінів, а саме: фактор некрозу пухлин β (TNF- β), інтерлейкін-6 (IL-6) та інтерлейкін-1 β (IL-1 β) [2]. Як результат, посилюється активація макрофагів, інфільтрація тканин і руйнування судинної стінки, що сприяє розвитку мікро- та макроангіопатій. Паралельно глюкоза в умовах інсулінорезистентності та дефіциту інсуліну надмірно перетворюється на сорбітол у межах поліолового шляху. Разом із тим фермент альдозоредуктаза використовує NADPH для відновлення глюкози до сорбітолу, наслідок виснаження запасів NADPH – ключового кофактора для синтезу відновленого глутатіону (GSH) головного внутрішньоклітинного антиоксиданта [2]. Зменшення GSH порушує систему детоксикації ROS, що призводить до накопичення супероксидного аніону ($O_2^{\cdot -}$), перекису водню (H_2O_2) та гідроксильного радикала ($OH^{\cdot}$). Підвищене утворення ROS здійснюється і в мітохондріях через надмірний транспорт електронів у дихальному ланцюзі. Гіперпродукція супероксидного аніону порушує функцію електронно-транспортного ланцюга, що сприяє ще більшому витоку електронів і генерації вільних радикалів. Перекис водню, що утворюється в цьому процесі, вступає в реакцію Фентона за участі іонів двовалентного заліза (Fe^{2+}), у результаті чого утворюється високоактивний гідроксильний радикал, що пошкоджує ліпіди, білки та ДНК [2]. Особливо вразливі до впливу ROS ліпідні мембрани через вміст поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), що легко піддаються процесу перекисного

окиснення (ПОЛ). Радикали атакують молекули ПНЖК, ініціюючи каскад реакцій, у результаті чого утворюються токсичні альдегіди, зокрема малоновий діальдегід (MDA) та 4-гідроксинафталаль (4-HNE). Дані сполуки зв'язуються з білками і нуклеїновими кислотами, спричиняючи їхню дисфункцію та сприяючи загибелі клітин [2, 3].

Зниження NADPH та оксидативний стрес негативно впливають на вироблення оксиду азоту (NO) – ключового вазодилататора, що забезпечує розслаблення судинної стінки. Підвищена концентрація супероксидного аніону сприяє його взаємодії з NO з утворенням пероксинітриту ($ONOO^{\cdot -}$) – потужного окисника, який пошкоджує ендотелій та спричиняє прогресування атеросклерозу. Також оксидативний стрес чинить руйнівну дію на панкреатичні β -клітини, у зв'язку із тим, що вони мають низький рівень експресії антиоксидантних ферментів, зокрема таких як супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT) і глутатіонпероксидаза (GPx). β -клітини стають вразливими до пошкодження ROS, що призводить до їхньої дисфункції та апоптозу, посилюючи дефіцит інсуліну. Також окислювальний стрес та запальні процеси сприяють пошкодженню периферичних нервових волокон, що є провідним механізмом розвитку діабетичних полінейропатій. ROS атакують мієлінові оболонки нервів, призводячи до їхньої демієлінізації, а також пошкоджують аксональні структури, що призводить до порушення передачі нервових імпульсів. У даних умовах організм потребує антиоксидантів, таких як вітаміни E і C. Вітамін E (α -токоферол) це ліпофільний антиоксидант, який вбудовується в мембрани клітин і захищає їх від перекисного окиснення. Вітамін C (аскорбінова кислота) водорозчинний антиоксидант, що регенерує окислену форму вітаміну E, підтримуючи його антиоксидантну дію. Вітаміни групи B, зокрема B1 (тіамін), B6 (піридоксин) та B12 (кобаламін), відіграють важливу роль у нервовій системі, сприяючи нормальному функціонуванню нейронів і

відновленню пошкоджених нервових волокон [3]. Мікроелементи, зокрема магній та цинк, теж мають важливе значення для підтримки антиоксидантного статусу. Магній стабілізує АТФ-залежні процеси, знижує вивільнення ROS та сприяє нормальному функціонуванню мітохондрій. Цинк є кофактором для супероксиддисмутази (SOD), яка нейтралізує супероксидний аніон, перетворюючи його на менш токсичний перекис водню. Хронічний оксидативний стрес і дефіцит антиоксидантів та мікроелементів сприяють розвитку ускладнень ЦД, таких як діабетична ретинопатія (ушкодження судин сітківки ока), діабетична нефропатія (поступове ураження нирок через пошкодження клубочків) і атеросклероз (утворення атеросклеротичних бляшок у судинах) [3-5].

ТБ це хронічне інфекційне захворювання, що характеризується вираженим оксидативним стресом, що відіграє провідну роль у розвитку деструктивних процесів у легеневій тканині. Основними джерелами ROS при ТБ є імунні клітини (макрофаги, нейтрофіли, Т-лімфоцити), мітохондріальна дисфункція, оксидативне пошкодження білків і ліпідів, в тому числі токсичний вплив протитуберкульозних препаратів. Індукція оксидативного стресу розпочинається ще на ранніх етапах патогенезу ТБ, коли *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) проникає в альвеолярні макрофаги. Після фагоцитозу бактерії макрофаги активують НАДФН-оксидазу (NOX2), яка продукує супероксидний аніон ($O_2^{\cdot -}$). Проте Mtb має здатність пригнічувати фаголізосомальне злиття та блокувати активність NOX2, що частково допомагає їй уникати знищення. При цьому макрофаги виділяють велику кількість прозапальних цитокінів, зокрема TNF- β , IL-1 α та IFN- γ , які через вплив на нейтрофіли насприяють активації адаптивного імунітету. Ті ж, у свою чергу, є ще більш потужним джерелом ROS. Оскільки продукують супероксид через NOX2 та утворюють гіпохлорит (HOCl) під дією мієлопероксидази. Усі ці процеси призводять

до потужного прооксидантного середовища, що призводить до некрозу макрофагів, загибелі епітеліальних клітин альвеол та поглиблення деструкції тканин [5, 6]. Значний внесок у розвиток оксидативного стресу при ТБ робить мітохондріальна дисфункція. В умовах хронічного запалення та гіпоксії відбувається пошкодження мітохондріальних мембран і порушення електрон-транспортного ланцюга, що призводить до неконтрольованого витоку електронів та утворення супероксиду ($O_2^{\cdot -}$). Ураження мітохондрій спричиняє не тільки енергетичний дефіцит, але й додаткове викидання проапоптотичних білків, таких як цитохром C, що підсилює запалення та клітинну загибель. Оксидативний стрес ускладнюється тим, що при ТБ відбувається виснаження антиоксидантної системи організму. У пацієнтів спостерігається зниження рівня глутатіону (GSH), одного з найважливіших внутрішньоклітинних антиоксидантів, а також порушення активності супероксиддисмутази (SOD) і каталази. Це зумовлено як високим рівнем ROS, які окислюють глутатіон, так і дефіцитом необхідних кофакторів (селену, цинку, вітамінів A, C, E), які підтримують функцію антиоксидантних ферментів [6-8].

Важливим фактором також протитуберкульозна терапія, що сприяє посиленню оксидативного стресу. Ізоніазид і рифампіцин метаболізуються в печінці, де вони стимулюють утворення реактивних метаболітів, які пошкоджують гепатоцити через механізми вільнорадикального окислення. Лінезолід, який застосовується при мультирезистентному ТБ, блокує мітохондріальний білковий синтез, що веде до енергетичного дефіциту, підвищеного утворення ROS та прогресування оксидативного ураження клітин.

Таким чином, при ЦД та ТБ спостерігається замкнене патологічне коло, в якому гіперглікемія, оксидативний стрес, запальні процеси та мікроелементні порушення взаємно посилюють один одного, сприяючи прогресуванню хвороби та її ускладнень. Поєднання цих факторів поси-

лює імунну дисфункцію, сприяючи затяжному перебігу інфекції та розвитку ускладнень. Це обґрунтовує необхідність корекції оксидативного дисбалансу у хворих на ТБ за допомогою антиоксидантної терапії, корекції мікроелементозів та відновлення функції мітохондрій для покращення ефективності лікування [9-11].

Патогенез дисвітамінозів при коморбідності ТБ та ЦД

В1 (тіамін) є важливим водорозчинним вітаміном, який виконує ключову роль у метаболізмі вуглеводів, зокрема у перетворенні глюкози на енергію. Як кофермент входить до складу: піруватдегідрогенази, альфа-кетоглутаратдегідрогенази та транскетолази, що забезпечують енергетичні потреби клітин, зокрема у тканинах, які мають високу метаболічну активність, таких як, нервова тканина та міокард. У пацієнтів з ЦД підвищена концентрація глюкози в крові призводить до глікозилювання білків, в тому числі й транспортерів тіаміну, що зменшує його абсорбцію. Гіперглікемія також стимулює осмотичний діурез, що підвищує втрату В1. В результаті розвивається дефіцит тіаміну, що є однією з основних причин розвитку полінейропатій [12]. Дані порушення в обміні глюкози викликають пошкодження мієлінових оболонок, аксонів та зниження нервової провідності, що проявляється болем, онімінням, слабкістю м'язів і порушенням чутливості (відчуття болю, температури), а також зниження когнітивних функцій, таких як пам'ять та концентрація. У пацієнтів з ТБ потреба в енергії збільшується, оскільки організм витрачає багато енергетичних ресурсів на боротьбу з інфекцією. Цей процес веде до збільшення потреби в тіаміні, проте через запальний процес і використання лікарських препаратів, таких як ізоніазид, активність тіамінази — ферменту, що перетворює активну форму В1 на неактивну, може бути інгібована. Без достатньої кількості тіаміну знижується ефективність процесів окисного фосфорилування в мітохондріях, що обмежує утворення АТФ — основного джерела енергії для клітин.

Патогенез полінейропатій при дефіциті В1:

- дефіцит тіаміндифосфату — порушення активності піруватдегідрогенази — накопичення пірувату та лактату — енергетичний дефіцит у нервових клітинах.
- порушення роботи натрій-калієвого насоса — затримка Na^+ — набряк і демієлінізація нервових волокон.
- порушення метаболізму нейротрансмітерів — дефіцит ацетилхоліну — порушення провідності нервових імпульсів.

Дефіцит вітаміну В1 призводить до акумуляції вільних радикалів, що ще більше посилює оксидативний стрес і пошкодження клітинних структур [12].

При ЦД та лікуванні ТБ ізоніазидом розвиваються порушення метаболізму вітаміну В6 (піридоксину). Гіперглікемія при ЦД викликає кілька важливих змін, що впливають на метаболізм піридоксину. Насамперед, високий рівень глюкози в крові призводить до накопичення гомоцистеїну — токсичної амінокислоти, яка пошкоджує клітини нервової системи, викликаючи нейропатії, в тому числі полінейропатію. Окислювальний стрес, що призводить до утворення вільних радикалів, сприяє пошкодженню клітин і ферментів, включаючи піридоксалькіназу — фермент, що перетворює піридоксин в його активну форму (піридоксальфосфат). Зниження активності цього ферменту веде до зниження біодоступності піридоксину, що негативно впливає на численні метаболічні процеси, зокрема на синтез нейротрансмітерів, таких як серотонін, дофамін і ГАМК. Ізоніазид, протитуберкульозний препарат, що має серйозний вплив на метаболізм В6. Утворюючи нерозчинні комплекси з піридоксином, він робить його біодоступність обмеженою. Ізоніазид також може пригнічувати активність піридоксалькінази [13, 14].

Патогенез дефіцити вітаміну В12 (кобаламіну) при коморбідності ЦД та ТБ зумовлений низкою причин: метформін,

який часто застосовують для контролю рівня глюкози, знижує всмоктування В12 в кишечнику, пошкоджуючи обкладальні клітини шлунка, що відповідають за виділення фактора Кастла. При ТБ порується всмоктування цього вітаміну, через використання ліків, таких як рифампіцин і ізоніазид. Без достатньої кількості В12 нервові клітини не можуть ефективно функціонувати, що спричиняє розвиток нейропатій, зокрема периферичних нервових розладів, таких як біль, оніміння, поколювання та слабкість у кінцівках. Також дефіцит В12 сприяє розвитку мегалобластної анемії. При гіповітамінозі ослаблюється імунна система, знижуючи активність Т-лімфоцитів, що впливає на здатність організму ефективно реагувати на інфекції. Це може ускладнити перебіг ТБ і підвищити ймовірність розвитку ускладнень або хронізації інфекції. Таким чином, порушення метаболізму В12 при коморбідності ЦД і ТБ веде до серйозних наслідків для організму. Це включає нейропатії, анемію, ослаблення імунної відповіді, що підвищує ризик ускладнень та погіршує перебіг обох захворювань [15].

Патогенез дисмікроелементозів при коморбідності ЦД та ТБ

Механізм розвитку дефіциту магнію (Mg²⁺) при коморбідності ЦД та ТБ є причиною низки патофізіологічних порушень, зокрема зі сторони серцево-судинної та нервової систем. Mg²⁺ є кофактором, що бере участь у понад 300 біохімічних процесах, включаючи регуляцію ферментативної активності, підтримку стабільності клітинних мембран, передачу нервових імпульсів і м'язову активність. Дефіцит може бути обумовлений кількома механізмами, пов'язаними з впливом гіперглікемії, медикаментозного лікування ТБ і порушень в обміні речовин при коморбідності цих захворювань [16]. Гіперглікемія при ЦД призводить до підвищеного виведення Mg²⁺ через посилений осмотичний діурез, що є результатом збільшеного рівня глюкози в крові. Водночас, гіперглікемія порушує транспорту-

вання Mg²⁺ всередину клітин через знижену активність транспортерів Mg²⁺ - АТРази, що знижує його біодоступність для клітинних процесів [16, 17]. Окислювальний стрес, що виникає при високому рівні глюкози, також активує ROS, що пошкоджує клітини і впливає на метаболізм Mg²⁺, зокрема на функціонування транспортних механізмів. Крім того, у пацієнтів з ЦД Mg²⁺ може втрачатися через пошкодження нирок, що додатково погіршує його баланс в організмі [16, 17]. Протитуберкульозні препарати (рифампіцин, ізоніазид) порушують всмоктування Mg²⁺ через кишкову мікрофлору, що необхідна для належної абсорбції цього елемента. Інфекційний процес при ТБ збільшує використання Mg²⁺ для підтримки роботи імунних клітин, ферментів і молекул, що активуються в умовах запалення. Оскільки Mg²⁺ бере участь у регуляції електролітного балансу, зокрема в обміні кальцію і калію в кардіоміоцитах. Його може спричинити аритмії, зокрема шлуночкові та передсердні аритмії, також підвищується ризик розвитку ішемічної хвороби серця через спазм коронарних артерій, що обмежує кровопостачання міокарда і збільшує ймовірність інфаркту міокарда. На електрокардіограмі дефіцит Mg²⁺ може проявлятися у вигляді подовження інтервалу QT, що свідчить про порушення серцевого ритму, і може бути ознакою таких аритмій, як torsades de pointes. Нервова система також зазнає значних змін при дефіциті Mg²⁺ [18]. Оскільки даний іон регулює активність кальцієвих каналів у нейронах, тому при дефіциті виникає їхня надмірна активація, що підвищує гіперзбудливість та призводить до судом та полінейропатій. Водночас виникають психоемоціональні порушення, такі як тривожні розлади та депресія. Оскільки Mg²⁺ також важливий для нормального функціонування м'язів, його дефіцит може призвести до м'язових спазмів, болю в кінцівках та порушень координації рухів, особливо у пацієнтів з діабетичною нейропатією [17-19].

Механізм розвитку дисмікроелемен-

тозу кальцію (Calz) у пацієнтів із коморбідністю ЦД та ТБ виникає через низку патофізіологічних механізмів, зокрема гіперглікемія, яка є характерною для ЦД, підвищує рівень інсуліну, що активує парашитовидні залози та збільшує секрецію паратиреоїдного гормону (ПТГ). ПТГ, в свою чергу, стимулює екскрецію Calz через нирки і вивільнення Calz з кісток, що сприяє розвитку гіпокальціємії. Гіперглікемія також порушує нормальну активність 1- α -гідроксилази, ферменту, що активує вітамін D, необхідний для абсорбції мікроелементу в кишечнику. Таким чином, порушення синтезу вітаміну D знижує здатність організму до всмоктування Calz, що ще більше посилює дефіцит цього елемента. Протитуберкульозна терапія запускає додаткові механізми, що сприяють дефіциту Calz. Рифампіцин знижує абсорбцію Calz, впливає на рівень вітаміну D, оскільки він пригнічує активність ферментів, що відповідають за синтез активної форми цього вітаміну [17, 20]. Ключовим патофізіологічним механізмом, що відіграє важливу роль у розвитку різноманітних патологічних процесів при дефіциті Calz в організмі, зокрема у пацієнтів з коморбідними станами, такими як ЦД та ТБ є активація кальпаїнів [20, 21]. Це кальцій-залежні протеази, які здатні розщеплювати білки в клітинах, відіграючи важливу роль у численних фізіологічних процесах, таких як регуляція клітинного циклу, апоптоз, регенерація тканин і запальні реакції. Протеази знаходяться в клітинах у неактивній формі, і їх активація контролюється рівнем Calz. Дефіцит Calz та надмірна активація кальпаїнів проявляється підвищеною нейронною збудливістю, що призводить до розвитку судом, спазмів, тремору [22].

Також при коморбідності ЦД та ТБ може виникати і гіперкальціємія, це пов'язано із наступним: у пацієнтів з ЦД функція нирок значно знижується, що порушує екскрецію кальцію. У разі ПНП 2-4 стадії нирки не здатні ефективно виводити надлишковий кальцій, що може спричинити

гіперкальціємію. Це посилює ризик розвитку кальцієвих відкладень у різних тканинах. Хронічне запалення, характерне для ЦД і ТБ, стимулює секрецію прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-13 та IL-6, що активують остеокласти. Це сприяє збільшенню резорбції кальцію з кісток, що підвищує рівень кальцію в крові, особливо при наявності тривалих запальних процесів. Гіперкальціємія, що виникає внаслідок хронічного запалення, посилює ці патологічні процеси через активацію кальційзалежних протеаз (кальпаїнів) та каспаз, що сприяє нейрональній дегенерації та апоптозу. Надмірне накопичення кальцію в цитоплазмі нейронів також підвищує активність N-метил-D-аспартатних (NMDA) рецепторів, що призводить до глутаматної ексайтотоксичності, ще більше погіршуючи виживаність нейронів у гіпоксичних умовах. Протимікробна терапія, зокрема лінезолід, може порушувати кальцієвий метаболізм, оскільки цей антибіотик інгібує синтез певних білків і викликає нейротоксичні ефекти, зокрема периферійну нейропатію, може бути посилено кальцієвою дисрегуляцією. Лінезолід підвищує рівень кальцію через вплив на кальційзалежні механізми, такі як активація NMDA-рецепторів, що посилює ексайтотоксичність [22-24].

У разі надмірного накопичення Calz в цитоплазмі клітин, що відбувається при його дефіциті в організмі або при порушенні транспорту, кальпаїни активуються і стають здатними до деградації різних білків, що може призвести до дисфункції:

- Розщеплення білки натрієвих, кальцієвих та кальцієвих (L-типу) каналів, що призводить до: подовження або вкорочення реполяризації, неконтрольованих вхідних струмів Na⁺ і Calz тригерна активність, позачергові скорочення. Вкорочення QT, розширення QRS при порушенні натрієвих каналів, зубець T висхідне коротко, низхідне довге;

- Порушення ріанодинових рецепторів: спонтанний вихід Calz, затримані післядеполяризації, передчасні скорочення та аритмії;

• Змін в цитоскелеті кардіоміоцитів: розщеплення білків (спектрин, десмін) нестабільність мембран і дисфункція міжклітинних з'єднань, що призводить до пароксизмальних тахікардій або фібриляцій [23, 24] .

Також при коморбідності розвивається гіпокаліємія. Порушення його рівня може бути наслідком комплексних патофізіологічних механізмів. Високий рівень глюкози в крові підвищує осмотичний тиск у ниркових канальцях, що призводить до збільшеного виведення води і калію (K⁺). Крім того, високий рівень інсуліну, який часто спостерігається у пацієнтів з ЦД, стимулює транспортування K⁺ в клітини через натрій-калієвий насос, що зменшує концентрацію калію в позаклітинному просторі. Протитуберкульозна терапія, включаючи застосування кортикостероїдів, які часто використовуються при лікуванні ТБ, також підвищує екскрецію K⁺ через нирки, що збільшує ризик розвитку гіпокаліємії [25]. Це все впливає у серйозні наслідки для серцево-судинної системи, зокрема порушення електричної активності серця. На електрокардіограмі відзначається подовження інтервалу QT, що підвищує ризик розвитку аритмій, зникає або згладжується Т-хвиля, що свідчить про порушення нормальної реполяризації шлуночків. Гіпокаліємія може викликати передсердні і шлуночкові екстрасистолі, а також порушення провідності, що призводять до подовження інтервалів PR та QRS [26, 29]. Порушення калієвого обміну також має вплив на нервову систему. При гіпокаліємії порушується нормальна реполяризація нейронів, що знижує їх здатність до адекватної відповіді на збудження, що проявляється у загальній слабкості, порушеннях концентрації та м'язових спазмах, які можуть прогресувати до паралічу. Важкі випадки можуть супроводжуватися конвульсіями та судомою [27].

Водночас, при деяких станах може спостерігатися гіперкаліємія, у хворих на ЦД, особливо на стадії нефропатії, знижує здатність до екскреції K⁺, що може

призвести до його накопичення в організмі. Також, при ацидозі, що часто спостерігається при недостатньому контролі глюкози, K⁺ виводиться з клітин у позаклітинний простір у відповідь на зниження рН, що сприяє розвитку гіперкаліємії. Крім того, деякі препарати, які використовуються при лікуванні ЦД, наприклад, інгібітори АПФ, можуть сприяти накопиченню K⁺ в організмі. У випадку гіперкаліємії зменшується градієнт концентрацій калію між внутрішнім і зовнішнім середовищем клітин, що уповільнює проведення імпульсів через серце, що проявляється в подовженні інтервалів PR та QRS, зниженні амплітуди R-хвилі і навіть зникненні нормальних QRS-комплексів, що є ознакою порушення деполяризації шлуночків [28, 29]. Також, високий рівень K⁺ уповільнює нервову передачу, що викликає млявість, сплутаність свідомості і знижену реакцію на зовнішні подразники. Можуть виникати порушення сенсорних функцій, зокрема поколювання чи оніміння кінцівок, а при дуже високому рівні K⁺ можливі серйозні неврологічні порушення, такі як судоми, зниження рівня свідомості та кома. У пацієнтів з ЦД та ТБ, де порушення калієвого балансу часто є наслідком лікування або супутніх захворювань, ці зміни можуть значно ускладнювати перебіг хвороби і потребують ретельного моніторингу та корекції рівня K⁺ для запобігання небезпечним ускладненням [27-29].

Висновки

Отже, коморбідність ЦД та ТБ створює порочне коло, де центральною патофізіологічною ланкою є оксидативний стрес, який об'єднує запалення, імунну дисфункцію, судинні ушкодження та метаболічні порушення. Дефіцит вітамінів та мікроелементів при поєднаній патології ЦД та ТБ, сприяє розвитку численних ускладнень, зокрема різного роду нейропатій та серцево-судинних порушень. Дисбалансу вітамінів групи В, зокрема В1, В6 і В12, а також магнію та кальцію, значно ускладнюють перебіг обох захворювань, що у свою чергу погіршує загаль-

ний стан пацієнтів. Саме тому, важливим є комплексний підхід до лікування, який має включати контроль глікемії, вітамінно-мікроелементного складу та запальних цитокінів. Використання антиоксидантної терапії, корекція дефіциту нутрієнтів може сприяти зменшенню ушкоджень тканин, покращенню відповіді на протитуберкульозне лікування та зниження частоти ускладнень.

References/Література

1. Bisht M. K., Dahiya P., Ghosh S., Mukhopadhyay S. The Cause-Effect Relation of Tuberculosis on Incidence of Diabetes Mellitus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023. Vol. 13, P. 1-8. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1134036.
2. Kundu J., Verma A., Verma I., Bhadada S. K., Sharma S. Molecular Mechanism of Interaction of Mycobacterium tuberculosis with Host Macrophages under High Glucose Conditions. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2021. Vol. 26, P. 1-7. DOI: 10.1016/j.bbrep.2021.100997.
3. Yew W. W., Leung C. C., Zhang Y. Oxidative Stress and TB Outcomes in Patients with Diabetes Mellitus? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017. Vol. 72, № 6. P. 1552-1555. DOI: 10.1093/jac/dkx046.
4. Navasardyan I., Yeganyan S., Nguyen H., Vaghashia P., Subbian S., Venketaraman V. Role of Oxidative Stress in Tuberculosis Meningitis Infection in Diabetics. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, № 9. P. 1-12. DOI: 10.3390/biomedicines11092568.
5. Al-Bari M. A A., Peake N., Eid N. Tuberculosis-Diabetes Comorbidities: Mechanistic Insights for Clinical Considerations and Treatment Challenges. *World Journal of Diabetes*. 2024. Vol. 15, № 5. P. 853-866. DOI: 10.4239/wjd.v15.i5.853.
6. Meng T., Qin W., Liu B. SIRT1 Antagonizes Oxidative Stress in Diabetic Vascular Complication. *Frontiers in Endocrinology*. 2020. Vol. 11, P. 1-7. DOI: 10.3389/fendo.2020.568861.
7. Ayelign B., Negash M., Genetu M., Wondmagegn T., Shibabaw T. Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Immunology Research*. 2019. Vol. 2019, P. 1-8. DOI: 10.1155/2019/6196532.
8. Ferlita S., Yegiazaryan A., Noori N., Lal G., Nguyen T., To K., Venketaraman V. Type 2 Diabetes Mellitus and Altered Immune System Leading to Susceptibility to Pathogens, Especially Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8, № 12. P. 1-12. DOI: 10.3390/jcm8122219.
9. Segura-Cerda C. A., Lypez-Romero W., Flores-Valdez M. A. Changes in Host Response to Mycobacterium tuberculosis Infection Associated with Type 2 Diabetes: Beyond Hyperglycemia. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019. Vol. 9, P. 1-8. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00342.
10. Kumar N.P., Moideen K., Bhootra Y., Nancy A., Viswanathan V., Shruthi B.S., et al. Elevated Circulating Levels of Monocyte Activation Markers among Tuberculosis Patients with Diabetes Co-Morbidity. *Immunology*. 2019. Vol. 156, P. 249-258. DOI: 10.1111/imm.13023.
11. Chao W.C., Yen C.L., Wu Y.H., Chen S.Y., Hsieh C.Y., Chang T.C., et al. Increased Resistin May Suppress Reactive Oxygen Species Production and Inflammasome Activation in Type 2 Diabetic Patients with Pulmonary Tuberculosis Infection. *Microbes and Infection*. 2015. Vol. 17, P. 195-204. DOI: 10.1016/j.micinf.2014.11.009.
12. Zheng Y., Xu Z., Chen X., Ma W., Cai J., Ma A. Thiamin and Riboflavin Status with Related Enzyme Activities in Pulmonary Tuberculosis with Diabetes Mellitus in Shandong Province of China. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2022. Vol. 31, № 2. P. 255-263. DOI: 10.6133/apjcn.202206_31(2).0011.
13. Kariuki J., Kariuki S., Angel P. The Role of Pyridoxine in the Prevention and Treatment of Neuropathy and Neurotoxicity Associated with Rifampicin-Resistant Tuberculosis Treatment Regimens: A Topic Review. *Journal of Tuberculosis Research*. 2023. Vol. 11, P. 33-48. DOI: 10.4236/jtr.2023.112004.
14. Bhargava M., Bhargava A. Pyridoxine for Patients Suffering from Drug-Susceptible Tuberculosis in India. *Public Health Action*. 2018. Vol. 8, № 2, P. 97-101. DOI: 10.5588/pha.18.0017.
15. Han Y., Wang M., Shen J., Zhang Z., Zhao M., Huang J., Chen Y., Chen Z., Hu Y., Wang Y. Differential efficacy of methylcobalamin and alpha-lipoic acid treatment on symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Minerva Endocrinologica*. 2018. Vol. 43, № 1. P. 11-18. DOI: 10.23736/S0391-1977.16.02505-0.
16. Park Y., Ahn Y. M., Jonnala S., Oh S., Fisher J. M., Goodwin M. B., Ioerger T. R., Via L. E., Bayliss T., Green S. R., Ray P. C., Wyatt P. G., Barry C. E. III, Boshoff H. I. Inhibition of CorA-Dependent Magnesium Homeostasis Is Cidal in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019. Vol. 63, № 10. P. e01006-19. DOI: 10.1128/AAC.01006-19.
17. Sharma P., Sahay R. N. Unusual Complication

- of Multidrug Resistant Tuberculosis. *Case Reports in Nephrology*. 2017. Vol. 2017. P. 6835813. DOI: 10.1155/2017/6835813.
18. Soeroto A Y., Darmawan G., Supriyadi R., Bhaskara P. G., Santoso P., Alisjahbana B., Parwati I. Comparison of Serum Potassium, Magnesium, and Calcium Levels between Kanamycin and Capreomycin-Based Regimen-Treated MultiDrug-Resistant Tuberculosis Patients in Bandung (CEASE MDR-TB): A Retrospective Cohort Study. *International Journal of Microbiology*. 2019. Vol. 2019. P. 5065847. DOI: 10.1155/2019/5065847.
 19. D'Elia J. A., Weinrauch L. A Role of Divalent Cations in Infections in Host-Pathogen Interaction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 18. P. 9775. DOI: 10.3390/ijms25189775.
 20. Haraus E., Cox H., Rich M., Mitnick C. D., Zimetbaum P., Furin J. QTc prolongation and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015. Vol. 19, № 4. P. 385-391. DOI: 10.5588/ijtld.14.0335.
 21. John S. M., Sagar S., Aparna J. K., Joy S., Mishra A. K. Risk factors for hypercalcemia in patients with tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology*. 2020. Vol. 9, № 1. P. 7-11. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy21119.
 22. Flowers R. C., Ocampo J., Krautbauer J., Kupin W. L. Hypercalcaemia in *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection. *BMJ Case Reports*. 2021. Vol. 14, № 11. P. e245800. DOI: 10.1136/bcr-2021-245800.
 23. Kazibwe A., Kyazze A P., Ssekamatte P., Mutebi E. I., Kibirige D., Kaddumukasa M., Kiguli S., Andia-Biraro I. TB infection in adults with diabetes mellitus in Uganda. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2023. Vol. 27, № 4. P. 308-314. DOI: 10.5588/ijtld.22.0614.
 24. Dehghan Manshadi S.A., Shafiee N., Piri S.M., Naghavi E., Moradi M. Disseminated tuberculosis presented with explicit hypercalcemia: A clinical case report. *Clinical Case Reports*. 2024. Vol. 12, № 2. P. e8507. DOI: 10.1002/ccr3.8507.
 25. Ayeni F.A., Oyetunde O.O., Aina B.A. The effect of collaborative care on treatment outcomes of newly diagnosed tuberculosis patients with type-2 diabetes mellitus and adverse drug reaction presentations: A prospective study. *International Journal of Mycobacteriology*. 2021. Vol. 10, P. 285-292.
 26. Vanino E., Granozzi B., Akkerman O.W., Munoz-Torrico M., Palmieri F., Seaworth B., Tiberi S., Tadolini M. Update of drug-resistant tuberculosis treatment guidelines: A turning point. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023. Vol. 130, Suppl 1. P. S12-S15. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.03.013. Epub 2023 Mar 12. PMID: 36918080.
 27. Saalai K. M., Mohanty A. The effect of glycemic control on clinic-radiological manifestations of pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *International Journal of Mycobacteriology*. 2021. Vol. 10, P. 268-270. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy9523.
 28. George J. T., Miraclin A. T., Sathyendra S., Michael J. S., Prasad J., Rebekah G. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus: Clinical profile and outcomes. *International Journal of Mycobacteriology*. 2022. Vol. 11, P. 400-406.
 29. Putra Q. N., Yulistiani Y., Soedarsono S., Subay S. Baseline glycated hemoglobin and potassium level correlated with pretreatment QT-corrected interval among patients with diabetic drug-resistant tuberculosis. *International Journal of Mycobacteriology*. 2023. Vol. 12, № 3. P. 241-247. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy9523. PMID: 37721227.
- Вперше надійшла до редакції 21.02.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування