

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.95

Мультифакторний підхід до персоналізованої терапії цукрового діабету 2-го типу в постковідний період: роль генетичних, нейромедіаторних та метаболічних детермінант

О.В. Зінич¹,
 А.В. Ковальчук¹,
 Н.М. Кушнар'ова¹,
 А.А. Шупрович¹,
 О.В. Прибила¹,
 К.О. Шишкань-Шилова¹,
 В.В. Ховака¹,
 Ю.М. Степанов²,
 І.А. Кленіна²,
 К.П. Комісаренко³

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

³Медичний центр «Адоніс-Лаб»

Резюме. У статті представлено результати комплексного клініко-генетичного дослідження, виконаного в межах трирічної наукової тематики відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». **Мета** роботи: визначити прогностичне значення поліморфізмів генів, що кодують ключові ферменти фолатного циклу метилентетрагідрофолатредуктази (*MTHFR*), метіонінсинтази (*MTR*), метіонінсинтази-редуктази (*MTRR*), біохімічних показників гомоцистеїнового обміну, рівнів серотоніну, гормонального статусу, концентрацій коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) та психоемоційних характеристик для стратифікації ризиків і персоналізації терапевтичної тактики у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) в постковідному періоді. **Матеріал і методи.** У дослідження було залучено 109 пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19) (75 осіб із ЦД2 та 34 — без порушень вуглеводного обміну). Обстеження включало аналіз клініко-анамнестичних даних, антропометричних параметрів, гормонально-метаболічного профілю, показників фолатного обміну, нейромедіаторної активності та психоемоційного стану. Поліморфізми генів (*MTHFR*) 677C>T, 1298A>C, (*MTR*) 2756A>G, (*MTRR*) 66A>G визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Рівні гомоцистеїну (ГЦ), серотоніну, фолієвої кислоти, пептиду пригнічення онкогенності 2 (ST2), кортизолу та дегідроепіандростерон-сульфата визначали імуноферментними та хемілюмінесцентними методами. Концентрації КЛЖК у копрофільтраті оцінювали за допомогою газової хроматографії. Психоемоційний стан визначали за допомогою валідизованих психометричних шкал. Статистичну обробку даних здійснювали з урахуванням характеру розподілу, з використанням параметричних і непараметричних критеріїв, поправки Шеффе, а також методів кореляційного та регресійного

© О.В. Зінич, А.В. Ковальчук, Н.М. Кушнар'ова, А.А. Шупрович, О.В. Прибила, К.О. Шишкань-Шилова, В.В. Ховака, Ю.М. Степанов, І.А. Кленіна, К.П. Комісаренко

Прикладні дослідження

аналізу. **Результати.** Носійство Т-алеля *MTHFR* 677С>Т достовірно асоціюється з підвищенням рівня ГЦ, зниженням концентрацій фолієвої кислоти та серотоніну, а також із несприятливими психоемоційними характеристиками. У пацієнтів із ЦД2 підвищення показника ST2 у гострій фазі коронавірусної інфекції та зниження в постковідному періоді на тлі терапії препаратами групи інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози -2 (ІНЗКТГ-2), порівняно з особами без діабету, може розцінюватися як маркер поліпшення серцево-судинного прогнозу. Застосування ІНЗКТГ-2 та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) сприяло вираженому поліпшенню метаболічного та гормонального профілю, зокрема щодо нормалізації серотонінового балансу, маркерів системного запалення порівняно з базовою терапією. **Висновки.** Комплексний аналіз генетичних, нейромедіаторних, гормональних і поведінкових детермінант дозволив окреслити фенотипи пацієнтів із підвищеним ризиком неефективної відповіді на лікування та обґрунтувати доцільність персоналізованого підходу до ведення ЦД2 у відновний період після COVID-19.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, COVID-19, постковідний період, фенотип, гомоцистеїн, поліморфізм генів фолатного циклу, ІНЗКТГ-2, арГПП-1, серотонін, ST2 пептид, коротколанцюгові жирні кислоти, дистрес, ожиріння, оцінка ризику.

Відомо, що успадковані генетичні особливості є однією з визначальних детермінант метаболічних та психофізіологічних ознак кожної людини, зокрема й особливостей її реакції на стресові навантаження. Застосування сучасних молекулярно-генетичних методів дає змогу виявити як можливі поліморфізми (мутації) базової послідовності ДНК, так і епігенетичні модифікації експресії окремих ключових генів, набуті під впливом чинників навколишнього середовища [1].

Процеси метилювання ДНК і гістонів є необхідним етапом регуляції генів на епігенетичному рівні шляхом модифікації зв'язування факторів транскрипції генів або сполук, що переносять метильні групи. Це призводить до пригнічення або, навпаки, збільшення експресії генів.

Метилювання ДНК та гістонів становить один із провідних механізмів епігенетичного контролю клітинних функцій, реалізація якого істотно залежить від фолатзалежного метаболізму [2]. Поліморфізми генів *MTHFR*, *MTR* і *MTRR*, а також дефіцит вітамінів групи В, зокрема фолатів і кобаламіну, знижують ефективність реметилювання ГЦ [3, 4]. Це зумовлює підвищення концентрації ГЦ в плазмі крові та розвиток гіпергомоцистеїнемії — патологічного стану, що асоціюється з тромбозами, ендотеліальною дисфункцією, атерогенними змінами, порушенням синтезу серотоніну та іншими нейромедіаторними дисфункціями, підвищуючи загальний ризик серцево-судинних, неврологічних і когнітивних порушень [5–11].

Подальші дослідження засвідчили, що до порушеного метаболізму ГЦ безпосередньо причетний одонуклеотидний поліморфізм гена *MTHFR* С677Т, який, зокрема, може бути пов'язаний із тяжкістю перебігу COVID-19. Виявлено тісний зв'язок між цим варіантом і летальністю від коронавірусної інфекції через тромбоемболічні ускладнення. Повідомлялось, що пацієнти з гомозиготним генотипом (СС) можуть мати меншу кількість негативних симптомів, ніж хворі які мають гетерозиготний (СТ) або гомозиготний за мутантним алелем (ТТ) генотип [6]. Крім того, у хворих на ЦД2 та в пацієнтів у пост-COVID-19 періоді виявлено взаємозв'язки між структурою генів, дотичних до фолатного циклу й метіоніну/ ГЦ, та проявами серцево-судинних, нейроендокринних і психоемоційних ускладнень, які нерідко розвиваються у віддалені терміни [3,12-14].

Незважаючи на зростання обсягу наукових даних щодо COVID-19, віддалені патогенетичні наслідки перенесеної інфекції — зокрема ті, що пов'язані з генетичною схильністю, нейроповедінковими змінами та потребою в індивідуалізованому лікуванні — залишаються недостатньо дослідженими. У цьому світлі особливої актуальності набуває поглиблене вивчення фолатзалежних механізмів, гормонально-нейротрансмітерних порушень і психоемоційних факторів, що впливають на клінічну відповідь на терапію у хворих на ЦД2 в період відновлення після COVID-19.

Матеріал і методи

Дослідження виконані в межах наукової тематики відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», затвердженої комісією з біоетики, протокол № 35/2 КЕ від 01.04.2021 р.

Усі пацієнти підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції й знеболення» відповідно до наказу МОЗ України від 14.02.2012 р., розробленого на підставі Гельсінської декларації 1975 р. (зі змінами і доповненнями 2000 р.). Дослідження схвалені комісією з біомедичної етики та проведені за письмовою згодою учасників.

Вивчення кардіоваскулярного ризику та розвитку когнітивних порушень у хворих на ЦД2 у гострій фазі COVID-19 та в постковідному періоді

Обстежено 93 хворих на ЦД2, з яких 43 (31 чоловік і 12 жінок), які перенесли COVID-19 середнього або тяжкого ступеня, що вимагало стаціонарного лікування на базі ДУ «ТМО Міністерства внутрішніх справ України», м. Київ. Діагноз підтверджували тестуванням за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (вірус ідентифіковано) згідно з протоколом Міністерства охорони здоров'я України (наказ від 17.09.2020 р. № 2116). Тривалість спостереження становила 9–12 місяців після негативного результату тесту на COVID-19 і виписки зі стаціонару. На момент захворювання всі пацієнти приймали метформін у вигляді монотерапії або в комбінації з похідними сульфонілсечовини. Вік обстежуваних із ЦД2 становив $66,4 \pm 1,31$ років (від 44 до 85 років). Тривалість госпіталізації $15,88 \pm 3,89$ днів (від 7 до 35 днів).

Пацієнти ретроспективно були розподілені на 2 групи: група 1 (n=25) отримала до метформіну додаткове лікування препаратами інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози -2 (іНЗКТГ-2) (дапагліфлозин 10 мг чи емплагліфлозин 10 мг), група 2 (n=18) – продовжила приймання комбінації метформін/сульфонілсечовина. Середній вік пацієнтів обох груп статистично не відрізнявся ($65,5 \pm 8,7$ та $67,3 \pm 10,3$ років), так само як і тривалість госпіталізації ($16,2 \pm 3,56$) та ($16,3 \pm 6,8$) днів відповідно. Ретроспективний поділ був зумовлений тим,

що терапія препаратами іНЗКТГ-2 призначалася всім пацієнтам із встановленим діагнозом серцевої недостатності (СН), проте фактично лише 25 з них розпочали відповідне лікування.

Для порівняння рівнів серотоніну в сироватці крові додатково обстежено 34 особи, які також хворіли на COVID-19, проте без порушення вуглеводного обміну (група 3); тривалість їхнього стаціонарного лікування сягала $14,6 \pm 3,1$ дня.

Пацієнти груп 1 (n=23), 2 (n=17) та 3 (n=34) пройшли також молекулярно-генетичний скринінг ключових ферментів фолатного циклу, після чого були стратифіковані на три підгрупи залежно від виявленого поліморфізму гена *MTHFR 677C>T*: підгрупа 1 С/С, підгрупа 2 С/Т, підгрупа 3 Т/Т.

Критерії включення: гостре захворювання на COVID-19 тривалістю не більш як 7 днів, вік старше 18 років і підписана інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: наявність діагностованої депресії або інших психічних захворювань у будь-який період до включення; прийом антидепресантів чи інших препаратів, що впливають на рівень серотоніну; злоякісне новоутворення в анамнезі (менш ніж за 5 років до початку дослідження).

Контрольну групу становили 50 осіб із ЦД2, які не хворіли на COVID-19 (група 4).

Дослідження особливостей метаболічної активності кишкової мікробіоти в пацієнтів із ЦД2 з різними фенотипами на тлі застосування арГПП-1

Для вивчення метаболічної активності кишкової мікробіоти в пацієнтів із ЦД2 та різними фенотипами на тлі застосування арГПП-1 було залучено 88 хворих із ЦД2, порівняних за віком, супутньою терапією й рівнем компенсації діабету. 91% обстежуваних мали загальне ожиріння, середній індекс маси тіла (ІМТ) становив ($34,70 \pm 6,6$) кг/м². Усі пацієнти демонстрували ознаки абдомінального ожиріння, що підтверджувалося середнім об'ємом талії ($118,0 \pm 11,24$) см.

Критерії включення: діагноз ЦД2 (тривалість понад 6 місяців), стабільна протягом 6 місяців пероральна цукрознижувальна терапія (крім арГПП-1), незмінений раціон впродовж дослідження.

Критерії виключення: приймання аналогів людського глюкагоноподібного пептиду 1; гострі або хронічні запальні процеси; панкреатит в анамнезі; тяжкі ураження печінки та жов-

Прикладні дослідження

чних шляхів (підвищення активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази більш ніж у 2,5 раза), жовчнокам'яна хвороба, швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв; діабетичний кетоз; неконтрольована чи ендокринна артеріальна гіпертензія; інфаркт міокарда, інсульт, нестабільна стенокардія за 60 днів до включення; СН III–IV за функціональною класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (New York Heart Association); онкологічні захворювання в анамнезі (включно з медулярною карциномою або множинною ендокринною неоплазією MEN 2); нестабільна діабетична ретинопатія, макулопатія; вагітність.

Дослідження особливостей виходу зі стресу залежно від тяжкості психоемоційних порушень у хворих на ЦД2 з різними гормонально-метаболічними фенотипами

Використано методику оцінки копінг-стратегій (COPE) [15], що охоплює різні типи психологічного захисту. Про тяжкість психоемоційних порушень свідчила наявність дистресу, визначеного за шкалою дистресу при діабеті (Diabetes Distress Scale, DDS-17) [16]. У дослідженні брали участь 122 пацієнти із ЦД2, розподілені на 4 групи: група 1 – ІМТ <30 кг/м², низький рівень вісцерального жиру (ВЖ) (<12 од); група 2 – ІМТ <30 кг/м², високий рівень ВЖ (>12 од); група 3 – ІМТ ≥30 кг/м², низький рівень ВЖ (<12 од); група 4 – ІМТ ≥30 кг/м², високий рівень ВЖ (>12 од). У кожній групі виділяли підгрупи пацієнтів із дистресом (більш як 2 бали за шкалою DDS-17), що підтверджувало наявність виражених психоемоційних розладів [16, 17].

Анкетування за методикою COPE включало 15 стратегій: частина з них визначаються як продуктивні (орієнтовані на раціональне осмислення ситуації), інші – непродуктивними (емоційнозумовлені) [15]. За кожною стратегією кількість балів може коливатись від 4 до 16, де вищі бали свідчили про схильність до цієї стратегії, нижчі – про її неприйняття.

Обстежуваним пацієнтам виконували загальноклінічні, біохімічні, гормональні та генетичні дослідження відповідно до поставлених задач.

Визначали антропометричні параметри: зріст, масу тіла, ІМТ, обсяг талії (ОТ). Композицію тіла оцінювали методом біоелектричного імпедансу (аналізатором Tanita BC 545N, Японія). Визначали індекс центрального ожиріння, ІЦО), який характеризує накопичення

жиру навколо внутрішніх органів, за формулою: ІЦО=ОТ (см)/зріст (см). Норма становить <0,5 у чоловіків і жінок.

Стан вуглеводного обміну характеризували за рівнем глюкози крові натще та глікованого гемоглобіну (HbA1c), а також за показником С-пептиду. Усі пацієнти перебували в стані декомпенсації (HbA1c >6,1%).

Усім пацієнтам виконували загальний аналіз крові (підрахунок еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, гематокриту, швидкість осідання еритроцитів). У сироватці крові визначали концентрації загального білка, білірубину, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, сечовини та креатиніну.

У сироватці крові імунотурбідиметричним методом аналізували концентрацію С-реактивного білка (<10 мг/л) і D-димера (<0,55 мг ФЕО/л). Рівень ST-2 у сироватці крові вимірювали до початку лікування та через 9 місяців після одужання за допомогою набору «ST2 Fine Test».

Визначали рівень ГЦ у сироватці крові методом хемілюмінесцентного імуноаналізу (референтні значення: до 15 мкмоль/л у віці до 65 років і до 20 мкмоль/л – старше 65). Концентрацію фолієвої кислоти встановлювали за допомогою імунохемілюмінесцентного аналізу на мікрочастинках (референтні значення 3–17 нг/мл, де ≥5,38 нг/мл відповідає нормі, 0,38–3,37 – дефіциту, 3,38–5,38 – помірному дефіциту).

Концентрацію серотоніну в сироватці крові визначали імуноферментним методом (набір Serotonin ELISA). Оптичну густину вимірювали на сертифікованому аналізаторі StatFax № 3200–2039 (Awareness Technology, США). Референтні показники – 100–270 нг/мл.

Визначення вмісту КЛЖК у копрофільтраті пацієнтів проводили з використанням апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень на базі газового хроматографа «Chromatek-Crystal». Виділення КЛЖК із копрофільтрату проводили згідно з методикою Guohua Zhao [18]. Показники КЛЖК досліджували на базі науково-дослідного сектору ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро).

Генотипування поліморфізмів генів фолатного циклу проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (Real-Time PCR). Для гена *MTHFR* аналізували позиції 677 (С/С – нормальний генотип, С/Т – ге-

терозигота, Т/Т — гомозигота) та 1298 (А/А — нормальний, А/С — гетерозигота, С/С — гомозигота). Для *MTR* оцінювали поліморфізм 2756 А>G (АА — доміантна гомозигота, АG — гетерозигота, GG — рецесивна гомозигота), для *MTRR* — позицію 66 А>G із відповідними генотипами. Генотипи інтерпретували залежно від функціональної активності ферментів: «нейтральний» — нормальна активність; «гетерозигота за мутантним алелем» — знижена; «гомозигота за мутантним алелем» — істотно знижена.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням пакета MedStat v.5.2 (2002–2019). Нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли за критерієм Шапіро–Уїлка або Колмогорова–Смірнова. При нормальному розподілі для міжгрупових порівнянь застосовували *t*-критерій Стьюдента, для динамічного аналізу — парний *t*-тест; за відсутності нормального розподілу — критерії Манна–Уїтні та Вілкоксона. Імовірність відмінностей вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Кількісні дані подано як середнє значення \pm стандартна похибка ($M \pm m$) або як медіана з квантилями ($Me [Q1; Q3]$). Кореляційний аналіз проводили із застосуванням коефіцієнта Пірсона (r). Оцінку метаболічних і кардіоваскулярних змін здійснювали з урахуванням поправки Шеффе.

Результати та обговорення

Вивчення впливу поліморфізмів генів фолатного циклу на ефективність протидіабетичної терапії у хворих на ЦД2 з проявами серцево-судинних порушень у постковідному періоді

Мета дослідження: визначення додаткових критеріїв для стратифікації груп ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів у постковідному періоді, ґрунтуючись на особливостях генотипу генів фолатного циклу.

Встановлено, що в 65% пацієнтів груп 1 і 2 виявлено нормальний монозиготний (63%) або гетерозиготний (10%) генотип *MTHFR* 677С>Т. Генотипові когорти не відрізнялися за віком, масою тіла, тривалістю госпіталізації та основними лабораторними показниками, включно з формулою крові, рівнями загального білка, холестерину, білірубіну, печінкових ферментів, глікемії натще й креатиніну.

Гіпергомоцистеїнемія є одним із ключових метаболічних чинників, що сприяє ураженню

серцево-судинної системи та нейрокогнітивним розладам, зокрема тривожно-депресивного спектра. Накопичені дані підтверджують зв'язок між кардіопатією та психоемоційними порушеннями, зумовлений ендотеліальною дисфункцією, окисненням ліпопротеїдів низької щільності, проліферацією гладком'язових клітин і активацією коагуляційного каскаду [5, 6].

У цьому контексті показовими є результати, що засвідчили зниження рівня ГЦ до референтних значень через дев'ять місяців після одужання в пацієнтів обох терапевтичних підгруп незалежно від генотипу *MTHFR*. Така динаміка відображає часткове відновлення фолатзалежного метаболізму та зменшення ризику серцево-судинних і нейрональних уражень. При цьому в носіїв алелі С/Т відзначено вірогідне підвищення рівня фолієвої кислоти ($p < 0,05$), тоді як у гомозигот С/С змін не спостерігалось ($p > 0,05$), що, ймовірно, пов'язано з вищою індивідуальною варіабельністю цього показника в цій підгрупі (табл. 1).

На момент госпіталізації з COVID-19 вихідні концентрації серотоніну пацієнтів групи 1 та 2 знаходилися на однаковому рівні незалежно від генотипу *MTHFR* 677 (С/С чи С/Т) й не відрізнялися статистично від показників пацієнтів групи 3 ($p > 0,05$) (табл. 2).

Через дев'ять місяців після перенесеної COVID-19 інфекції концентрація серотоніну статистично зросла (у двох терапевтичних когортах хворих на ЦД2 та в осіб групи 3 ($p < 0,05$)). Попри означену динаміку, показник залишався в межах фізіологічної норми (100–270 нг/мл) як до, так і після лікування. Натомість у пацієнтів групи 4 середні рівні серотоніну за аналогічний період істотно не змінювались ($p > 0,05$), що опосередковано підтверджує вплив перенесеної інфекції на нейромедіаторний баланс.

В обох підгрупах групи 1 виявлено помірну обернену кореляцію між рівнями ГЦ та серотоніну ($r = -0,39$ для С/С і $r = -0,48$ для С/Т; $p < 0,05$), що узгоджується з даними літератури про вплив гіпергомоцистеїнемії на серотоніновий обмін. Водночас встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями серотоніну та фолієвої кислоти ($r = 0,40$ і $r = 0,34$; $p < 0,05$), імовірно зумовлений додатковим надходженням фолатів у складі полівітамінних комплексів.

Узагальнені результати засвідчили, що обидві терапевтичні стратегії — комбіноване засто-

Прикладні дослідження

Таблиця 1. Динаміка сироваткових рівнів гомоцистеїну та фолатів у пацієнтів із різними генотипами *MTHFR* 677 у гострому та постковідному періодах залежно від призначеної цукрознижувальної терапії (M±m)

Table 1. Dynamics of serum homocysteine and folate levels in patients with different *MTHFR* 677 genotypes in the acute and post-COVID periods depending on the prescribed hypoglycemic therapy (M±m)

Терапія Therapy	Підгрупа C/C Subgroup C/C		Підгрупа C/T Subgroup C/T					
	група 1 group 1 (n=15)	група 2 group 2 (n=10)	група 1 group 1 (n=8)	група 2 group 2 (n=7)				
	до лікування before treatment	через 9 місяців after 9 months	до лікування before treatment	через 9 місяців after 9 months				
Гомоцистеїн, мкмоль/л Homocystein, µmol/L	18,33±1,88	10,08±0,27	14,12±1,69	9,51±0,77	15,42±2,11	10,05±0,43	15,52±1,90	9,52±0,71
<i>p</i>		0,033*		0,039*		0,038*		0,029*
Фолієва кислота, нг/мл Folic acid, ng/mL	3,83±0,54	4,15±0,53	5,47±1,08	6,82±0,81	3,72±0,39	6,31±1,08	4,15±0,53	6,93±0,81
<i>p</i>		0,583		0,391		0,049*		0,010*

Примітка. * – статистично значуще різниця показників до лікування і через 9 місяців ($p < 0,05$).

Note. * – the difference in indicators before treatment and after 9 months is statistically significant ($p < 0.05$).

Таблиця 2. Зміна сироваткової концентрації серотоніну в пацієнтів із різними генотипами *MTHFR* 677 під час гострої фази COVID-19 та через 9 місяців після одужання залежно від цукрознижувальної терапії (M±m)

Table 2. Change in serum serotonin concentration in patients with different *MTHFR* 677 genotypes during the acute phase of COVID-19 and 9 months after recovery depending on hypoglycemic therapy (M±m)

Групи пацієнтів Patient groups	Алель MTFR 677 Allele MTHFR 677	Концентрація серотоніну, нг/мл Serotonin concentration, ng/mL		<i>p</i>
		до лікування before treatment	через 9 місяців after 9 months	
		Група 1 Group 1 (n=23)	C/C (n=15)	
	C/T (n=8)	128,01±24,46	235,59±25,85*	0,022
Група 2 Group 2 (n=17)	C/C (n=10)	139,60±16,85	199,10±16,68	0,054
	C/T (n=7)	153,01±12,69	180,43±13,65	0,095
Група 3 Group 3	n=34	121,83±14,20	173,94±11,66*	<i>p</i> =0,006
Група 4 Group 4	n=50	148,32±12,42	141,43±10,52	<i>p</i> =0,675

Примітка. * – статистично значуще різниця показників до лікування і через 9 місяців ($p < 0,05$).

Note. * – statistically significant difference between indicators before treatment and after 9 months ($p < 0.05$).

сування метформіну з іНЗКТГ-2 або з препаратами сульфонілсечовини – ефективно коригують метаболічні порушення в пацієнтів із ЦД2 після перенесеного COVID-19, незалежно від варіанта поліморфізму *MTHFR* C677T. Вірогідне зниження рівня сироваткового ГЦ у поєднанні з контрольованим підвищенням серотоніну в межах фізіологічної норми свідчить про відновлення регуляції фолатзалежних метаболічних шляхів, включно з метилюванням та синтезом нейромедіаторів. Такі зміни не лише сприяють зменшенню системного запалення й стабілізації психоемоційного стану в постінфекційний період, але й створюють метаболічне підґрунтя для довгострокового зниження серцево-судинного та нейрокогнітивного ризику.

Вивчення кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ЦД2 у гострій фазі COVID-19 та в постковідному періоді

Мета дослідження полягала у визначенні впливу терапії іНЗКТГ-2 на рівень ST-2 пептиду та ГЦ у пацієнтів із ЦД2 (групи 1 і 2) порівняно з пацієнтами без порушень вуглеводного обміну (група 3). Аналіз проводився з урахуванням тривалості госпіталізації, потреби в кисневій підтримці, призначення глюкокортикоїдів,

а також частоти виникнення нових або прогресування наявних серцево-судинних подій у постковідному періоді.

У більшості пацієнтів групи 1 виявлена гіпертонічна хвороба II ступеня – у 14 пацієнтів (56%), тоді як III ступінь діагностовано в 11 осіб (44%). У групі 2 лише 5 пацієнтів (28%) мали гіпертонічну хворобу III ступеня, решта – II ступеня (72%). СН ІІА стадії виявлена в 16 пацієнтів (64%) групи 1 та в 6 пацієнтів (33%) групи 2, у решти пацієнтів – СН I стадії. У одного пацієнта з групи 2 зафіксовано СН ІІБ. Ознак СН не виявлено у 2 пацієнтів групи 1 та 3 пацієнтів групи 2.

Серед пацієнтів групи 1 п'ять осіб (20%) перенесли односторонню пневмонію, 8 (32%) – двобічну. У групі 2 вісім пацієнтів (44%) мали двобічну пневмонію, ще 2 (11%) – односторонню. Перебіг COVID-19 оцінювався як середньої тяжкості у 88% пацієнтів групи 1 та 100% групи 2. У групі 1 зареєстровано також 2 випадки тяжкого (8%) та 1 випадок легкого перебігу (4%). Кисневої підтримки потребували 4 пацієнти в обох

групах (16% у групі 1 та 22% у групі 2 відповідно), тоді як дексаметазон призначено 10 пацієнтам групи 1 (40%) та 4 – групи 2 (22%).

Найтяжчі прояви COVID-19 зафіксовано в пацієнтів без порушень вуглеводного обміну: 26 осіб (81%) мали двобічну пневмонію, 6 (19%) – односторонню; 12 (38%) потребували оксигенотерапії та глюкокортикоїдів. Попри це, тривалість госпіталізації була вірогідно коротшою, що свідчить про ефективнішу відповідь на лікування.

Як зазначалося, групи 1 та 2 не відрізнялися за віком, ІМТ, тривалістю госпіталізації та базовими лабораторними показниками, зокрема рівнями формених елементів крові, ШОЕ, біохімічних маркерів та функціональних показників печінки й нирок.

У досліджуваних групах пацієнтів через 9 місяців після одужання відзначено достовірне зниження рівня ГЦ в сироватці крові (табл. 3).

Виявлені зміни свідчать про активацію фолатного циклу та ефективніше перетворення ГЦ на метіонін, що зменшує його токсичність і по-

Таблиця 3. Динаміка рівнів гомоцистеїну та фолієвої кислоти в сироватці крові пацієнтів із ЦД2 до початку лікування COVID-19 та через 9 місяців після одужання

Table 3. Dynamics of serum homocysteine and folic acid levels in patients with type 2 diabetes before the start of COVID-19 treatment and 9 months after recovery

Показники Indicators	Група 1 Group 1 (n=25)				Група 2 Group 2 (n=18)			
	гомоцистеїн, мкмоль/л homocysteine, μmol/L		фолієва кислота, нг/мл folic acid, ng/mL		гомоцистеїн, мкмоль/л homocysteine, μmol/L		фолієва кислота, нг/мл folic acid, ng/mL	
	до лікування before treatment	після лікування after treatment	до лікування before treatment	після лікування after treatment	до лікування before treatment	після лікування after treatment	до лікування before treatment	після лікування after treatment
Медіана median	16,8	9,9*	4,4	4,8	14,4	10,1*	4,3	6,9*
I кuartіль (Q1) First quartile (Q1)	10,6	9,6	3,8	3,4	9,6	20,4	3,4	5,4
III кuartіль (Q3) Third quartile (Q3)	21,5	10,0	4,8	5,5	20,4	10,8	5,7	7,8
Мінімальне значення Minimum value	6,24	9,3	2,7	2,6	6,72	6,2	2,7	4,6
Максимальне значення Maximum value	28,2	11,9	7,4	13,0	29,2	18,5	7,3	16,3
95% ДІ 95% confidence interval	10,6-1,5	9,6-10,0	3,8-4,8	3,4-5,5	9,2-21,3	8,9-10,9	3,1-5,8	5,2-7,4

Примітка. * – $p < 0,05$ (порівняння даних, розподіл яких відрізняється від нормального із застосуванням t – критерію Вілкоксона).

Note. * – $p < 0.05$ (comparison of data whose distribution differs from normal using the Wilcoxon t -test).

Прикладні дослідження

тенційно знижує серцево-судинний ризик у пацієнтів, які отримували іНЗКТГ-2 або метформін/сульфонілсечовину.

У гострий період COVID-19 підвищення ГЦ (>12 мкмоль/л) спостерігалось в 52% пацієнтів групи 1 та 33% – групи 2. Через 9 місяців його рівень у цих групах нормалізувався, що може свідчити про відновлення ферментативної утилізації ГЦ та зниження судинного ризику. У групі 3 (без ЦД) рівень ГЦ в гостру фазу був вірогідно нижчим ($9,9 \pm 3,1$ мкмоль/л) порівняно з обома групами з ЦД2.

Після лікування в групі 2 відзначено вірогідне підвищення рівня фолієвої кислоти ($p < 0,05$), у групі 1 – лише тенденція до зростання ($0,10 < p < 0,05$). Оскільки підвищення фолатів могло бути пов'язане з прийманням вітамінних комплексів, зниження ГЦ в групі 1, ймовірно, обумовлене впливом терапії іНЗКТГ-2.

Оцінка концентрації ST2 у сироватці крові пацієнтів у постковідному періоді дозволила виявити відмінну динаміку цього серцево-судинного біомаркера в різних клінічних групах. Через 9 місяців після перенесеної коронавірусної інфекції у 8 пацієнтів групи 1 (32%) спосте-

рігалася клінічна регресія ХСН до I функціонального класу. Натомість у 7 пацієнтів групи 2 симптоматика була переоцінена кардіологами до СН ІА, що збільшило частку таких пацієнтів у цій групі до 72%. Важливим обмеженням дослідження є відсутність даних ехокардіографії та диференціації пацієнтів залежно від типу фракції викиду (збережена чи знижена), що могло б уточнити функціональні характеристики міокарда.

У пацієнтів контрольної групи, які не мали ЦД2, середній рівень ST2 був вірогідно нижчим порівняно з обома дослідними групами ($p < 0,05$). Крім того, протягом 9 місяців після перенесеного COVID-19 у них не спостерігалось суттєвих змін концентрації цього біомаркера (табл. 4).

Враховуючи нижчі рівні як ГЦ, так і ST2 у пацієнтів контрольної групи в гострому періоді коронавірусної інфекції, можна припустити, що підвищення обох маркерів у пацієнтів із ЦД2 асоціюється з гіршим серцево-судинним прогнозом, зокрема в контексті перебігу хронічної серцевої недостатності. Це підкреслює необхідність тривалого нагляду за пацієнтами з ЦД2 після перенесеного COVID-19 з метою вчасного

Таблиця 4. Динаміка концентрації біомаркера ST2 у сироватці крові пацієнтів із ЦД2 до лікування COVID-19 та через 9 місяців після одужання (групи 1–3)

Table 4. Dynamics of the concentration of biomarker ST2 in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus before COVID-19 treatment and 9 months after recovery (groups 1–3)

Показники Indicators	Група 1 Group 1 (n=25)		Група 2 Group 2 (n=18)		Група 3 Group 3 (n=32)	
	до лікування before treatment	після лікування after treatment	до лікування before treatment	після лікування after treatment	до лікування before treatment	після лікування after treatment
Медіана median	5,4	4,8*	4,9	5,7*	2,5	2,3
I кuartіль (Q1) First quartile (Q1)	5,0	3,1	4,3	5,1	2,1	2,0
III кuartіль (Q3) Third quartile (Q3)	6,2	5,1	5,2	6,2	2,8	2,9
Мінімальне значення Minimum value	4,2	1,3	2,7	2,7	1,7	1,6
Максимальне значення Maximum value	50,0	5,9	7,9	10,0	3,6	2,5
95% ДІ 95% confidence interval	5,1-6,2	3,5-5,1	4,3-5,2	5,1-6,2	2,3-2,7	2,1-2,8

Примітка. * – $p < 0,05$ (порівняння даних, розподіл яких відрізняється від нормального із застосуванням t – критерію Вількоксона).

Note. * – $p < 0.05$ (comparison of data whose distribution differs from normal using the Wilcoxon t -test).

виявлення та корекції поступальних порушень серцево-судинної системи.

Встановлене зниження рівня ST2 у сироватці крові пацієнтів із ЦД2 в постковідному періоді, у поєднанні зі зменшенням рівня ГЦ, може розцінюватися як сприятливий прогностичний маркер зниження серцево-судинного ризику. Такі зміни можуть свідчити про зменшення гіпертрофії кардіоміоцитів, ремоделювання структури міокарда та ураження судинного ендотелію, що асоціюється з терапевтичним ефектом ІНЗКТГ-2.

Дослідження особливостей метаболічної активності кишкової мікробіоти в пацієнтів із ЦД2 з різними фенотипами на тлі застосування арГПП-1

Метою дослідження було вивчення особливостей взаємозв'язку між рівнями мікробіальних метаболітів та гормонально-метаболічними порушеннями в пацієнтів із ЦД2 з різними фенотиповими характеристиками в динаміці терапії арГПП-1.

Терапія арГПП-1 сприяла вірогідному зниженню ІМТ, окружності талії, загального і ВЖ з урахуванням конституціональних особливостей. Паралельно відзначалося підвищення загального, внутрішньо- та позаклітинного об'єму рідини — маркера сприятливого прогнозу для серцево-судинної системи [19, 20]. Без істотних змін залишались м'язова маса, тілобудова, метаболічний вік і базальний обмін. Зафіксовано вірогідне зростання скелетно-вісцерального індексу — маркера, асоційованого з метаболічним синдромом, ЦД2 й саркопенічним ожирінням [21–23].

Також спостерігалось покращення вуглеводного обміну (зниження рівнів глюкози та HbA1c) і ліпідного профілю, що узгоджується з даними літератури [21, 24–27].

Після терапії арГПП-1 у пацієнтів виявлено вірогідне підвищення рівнів оцтової, пропіонової та масляної кислот у копрофільтраті, що свідчить про покращення функціонального стану мікробіоти (табл. 5).

Також встановлено зворотні кореляційні зв'язки між ІМТ та рівнями КЛЖК ($r=-0,28$ для оцтової, $-0,34$ для пропіонової та $-0,31$ для масляної кислот; $p<0,05$), що вказує на негативний зв'язок між фенотипом ожиріння та активністю бактерій-продуцентів КЛЖК.

Таблиця 5. Вплив арГПП-1 на вміст коротколанцюгових жирних кислот у копрофільтраті пацієнтів ($n=88$)

Table 5. Effect of arGPP-1 on the content of short-chain fatty acids in the coprofiltrate of patients ($n=88$)

Показники Indicators		Візит 1 Visit 1	Візит 2 Visit 2	p
Оцтова кислота, мкг/мл Acetic acid, µg/mL	M	1212,77	1515,54	p=0,0159
	±m	77,81	89,10	
	Me	1228,06	1428,82	
	±SD	453,71	518,95	
	min	403,79	551,58	
	max	2291,06	2995,44	
Пропіонова кислота, мкг/мл Propionic acid, µg/ mL	M	535,28	737,90	p=0,0009
	±m	40,06	58,21	
	Me	531,35	646,21	
	±SD	233,60	339,44	
	min	106,08	130,01	
	max	1150,92	1518,71	
Масляна кислота, мкг/мл Butyric acid, µg/mL	M	382,32	547,85	p=0,0013
	±m	30,37	54,52	
	Me	356,69	467,33	
	±SD	177,09	317,93	
	min	104,23	91,65	
	max	774,27	1208,30	

Примітка. p – достовірна різниця показників, $p<0,05$ (критерій Ст'юдента для двох пов'язаних вибірок).

Note. p – significant difference in indicators, $p<0.05$ (Student's t-test for two related samples).

Посилення продукції КЛЖК під впливом арГПП-1, з огляду на їхню роль у регуляції жиrowого метаболізму, енергетичного гомеостазу та інсулінової чутливості [28–31], може бути одним із механізмів протиобезогенного та гіпоглікемічного ефектів препарату [28–31]. Отримані морфо-метаболічні зміни також можуть бути пов'язані з активацією інших інкретинів (глюкагоноподібного пептиду 2, пептиду YY), що сприяють зменшенню апетиту та маси тіла [32].

Підвищення концентрацій КЛЖК у копрофільтраті можна розглядати як маркер позитивного впливу ліраглутиду на функціональну активність кишкової мікробіоти. Отже, фармакологічна модуляція мікробіоти є перспективною стратегією поліпшення метаболічного профілю та зниження серцево-судинного й неврологічного ризику при ЦД2.

Дослідження особливостей виходу зі стресу залежно від тяжкості психоемоційних порушень у хворих на ЦД2 з різними гормонально-метаболічними фенотипами

Прикладні дослідження

Аналіз отриманих даних продемонстрував варіативність проявів діабетичного дистресу та особливостей копінг-поведінки залежно від фенотипу ожиріння.

У групі 1 (без ожиріння та з низьким рівнем ВЖ) середній рівень дистресу за шкалою DDS-17 ($3,24 \pm 0,23$) був значно вищим, ніж у пацієнтів без дистресу ($1,56 \pm 0,07$). Для респондентів із дистресом була характерна непродуктивна стратегія подолання стресу – «Концентрація на емоціях», тоді як у групі без дистресу переважали адаптивні стратегії – «Активне опановування» та «Планування».

У пацієнтів групи 2 (без ожиріння, але з високим рівнем ВЖ) дистрес характеризувався переважним використанням непродуктивних копінг-стратегій: «Уникнення в думках», «Поведінкове уникнення» та «Використання заспокійливих засобів».

У групі 3 (пацієнти з ожирінням і низьким рівнем ВЖ) дистрес асоціювався з домінуванням непродуктивних стратегій подолання, серед яких найчастіше виявлялися «Уникнення проблем у думках» і «Концентрація на емоціях».

У групі 4 (пацієнти з ожирінням і високим рівнем ВЖ) дистрес найчастіше поєднувався з такими формами реагування, як «Поведінкове уникнення проблеми», «Використання заспокійливих» та умовно «позитивної» копінг-стратегії – «Пошук соціальної емоційної підтримки».

Дистрес виявлено в 45–71% пацієнтів із ЦД2, з тенденцією до зростання частоти його виявлення на тлі погіршення гормонально-метаболічного профілю. Найменша поширеність дистресу (45,71%) спостерігалась у хворих без ожиріння і з низьким рівнем ВЖ, а найвища (71,43%) – у пацієнтів з ожирінням та низьким рівнем ВЖ.

У групі з ожирінням та високим рівнем ВЖ дистрес виявлено в 52,08% пацієнтів. Ймовірно, це зумовлено статевими відмінностями: у групі 3 переважали жінки, схильні до емоційнішого реагування на стрес, тоді як у групі 4 – чоловіки, що характеризуються вищою стресостійкістю [15–17, 33].

Отже, більшість хворих на ЦД2 перебувають у стані дистресу, що не лише асоціюється з погіршенням гормонально-метаболічного стану, а й супроводжується схильністю до малоефективних стратегій подолання стресу, що потребує комплексної психоемоційної підтримки в процесі лікування.

Висновки

1. Через 9 місяців після перенесеного COVID-19 досліджувані антропометричні, гематологічні та біохімічні показники в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і без нього залишилися стабільними, що свідчить про відсутність віддаленого системного впливу інфекції на ці параметри.
2. У носіїв генотипів *метилентетрагідрофолатредуктази 677* гомозигот і гетерозигот зафіксовано нормалізацію первинно підвищеного рівня гомоцистеїну через 9 місяців спостереження. У підгрупах з алелем гетерозиготи це супроводжувалося вірогідним зростанням концентрації фолієвої кислоти незалежно від призначеної терапії.
3. У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які після перенесеного COVID-19 отримували інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози-2, концентрація серотоніну вірогідно зросла незалежно від генотипу *метилентетрагідрофолатредуктази 677* (гомозигота або гетерозигота); аналогічну динаміку спостерігали в осіб після інфекції без цукрового діабету, тоді як у групі з цукровим діабетом 2-го типу без COVID-19 на стандартній терапії рівень серотоніну залишався стабільним. На тлі застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози-2 зафіксовано помірну обернену кореляцію між серотоніном і гомоцистеїном ($r \approx -0,4$; $p < 0,05$) та пряму – між серотоніном і фолієвою кислотою ($r \approx 0,35$; $p < 0,05$), що підтверджує взаємозв'язок статусу метилювання з нейромедіаторним профілем.
4. Результати дослідження продемонстрували, що рівень кардіоваскулярного біомаркера пептида пригнічення онкогенності 2 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу вірогідно перевищує показники осіб без цукрового діабету як у фазу гострого COVID-19, так і через 9 місяців після одужання.
5. Визначені закономірності змін вмісту коротколанцюгових жирних кислот у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від морфо-фенотипових особливостей складу тіла, зокрема встановлені зворотні кореляційні зв'язки між значеннями індексу маси тіла та рівнями оцтової, пропіонової та

масляної кислоти ($r = -0,28; -0,34; -0,31$ відповідно; $p < 0,05$).

6. У 45–71% пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу виявлено психоемоційний дистрес, який вірогідно асоціювався з дисбалансом гормонально-метаболічних показників та морфо-фенотиповими особливостями. Для цих осіб характерне переважання непродуктивних копінг-стратегій, що обґрунтовує доцільність впровадження персоналізованих психосоціальних інтервенцій з урахуванням ступеня психоемоційного напруження та соматичного статусу.

Список використаної літератури

- Liu F, Chen J, Li Z, Meng X. Recent advances in epigenetics of age-related kidney diseases. *Genes (Basel)*. 2022 Apr 29;13(5):796. doi: 10.3390/genes13050796.
- Čugalj Kern B, Trebušak Podkrajšek K, Kovač J, Šket R, Jenko Bizjan B, Tesovnik T, et al. The role of epigenetic modifications in late complications in type 1 diabetes. *Genes (Basel)*. 2022 Apr 15;13(4):705. doi: 10.3390/genes13040705.
- Sun J, Jiang X, Zhao M, Ma L, Pei H, Liu N, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphisms with mild cognitive impairment susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Behav Neurol*. 2021 Sep 18;2021:2962792. doi: 10.1155/2021/2962792.
- Raina JK, Panjaliya RK, Dogra V, Sharma S, Anupriya, Kumar P. Association of MTHFR and MS/MTR gene polymorphisms with congenital heart defects in North Indian population (Jammu and Kashmir): a case-control study encompassing meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Pediatr*. 2022 Apr 25;22(1):223. doi: 10.1186/s12887-022-03227-z.
- Aghayan SS, Farajzadeh A, Bagheri-Hosseinebadi Z, Fadaei H, Yarmohammadi M, Jafarizani M. Elevated homocysteine, as a biomarker of cardiac injury, in panic disorder patients due to oxidative stress. *Brain Behav*. 2020 Dec;10(12):e01851. doi: 10.1002/brb3.1851.
- Ebesunun MO, Eruvulobi HU, Olagunju T, Owoye OA. Elevated plasma homocysteine in association with decreased vitamin B(12), folate, serotonin, lipids and lipoproteins in depressed patients. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2012 Jan;15(1):25-9. doi: 10.4314/ajpsy.v15i1.3.
- Yan S, Liu H, Yu Y, Han N, Du W. Changes of serum homocysteine and vitamin B12, but not folate are correlated with obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Front Psychiatry*. 2022 May 9;13:754165. doi: 10.3389/fpsy.2022.754165.
- Aishwarya S, Rajendren S, Kattimani S, Dhiman P, Haritha S, Ananthanarayanan PH. Homocysteine and serotonin: association with postpartum depression. *Asian J Psychiatr*. 2013 Dec;6(6):473-7. doi: 10.1016/j.ajp.2013.05.007.
- Attademo L, Bernardini F. Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? *Eur J Psychiatry*. 2021 Jan-Mar;35(1):62-63. doi: 10.1016/j.ejpsy.2020.10.004.
- Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedicinescience*. 2020 Mar 27;14:1022. doi: 10.3332/ecancer.2020.1022.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802-10. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Юр'єва НВ, Пасичник ВІ. Мотиваційні ресурси стресостійкості військовослужбовців підрозділів Національної гвардії України з конвоювання, екстрадиції та охорони підсудних: монографія. Харків: Національна академія НГУ; 2017. 226 с. (Yur'yeva NV, Pasichnyk VI. Motivational resources for stress resistance of servicemen of units of the National Guard of Ukraine on escort, extradition and protection of defendants: monograph. Kharkiv: National Academy of the National State University; 2017. 226 p. Ukrainian).
- Polonsky WH, Fisher L, Earles J, Dudl RJ, Lees J, Mullan J, et al. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):626-31. doi: 10.2337/diacare.28.3.626.
- Зінич ЛВ, Корпачев ВВ, Ховака ВВ. Дистрес при цукровому діабеті. *Ендокринологія*. 2022;27(2):124-32 (Zinich LV, Korpachev VV, Novaka VV. Distress in diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2022;27(2):124-32. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.124.
- Zhao G. Rapid determination of short-chain fatty acids in colonic contents and faeces of humans and rats by acidified water-extraction and direct-injection gas chromatography. *Biomedical chromatography*. 2006 Aug; 20(8): 674-82. doi:10.1002/bmc.580.
- Wato JC, Farquhar WB. Hydration status and cardiovascular function. *Nutrients*. 2019 Aug 11;11(8):1866. doi: 10.3390/nu11081866.
- Huang H, Zheng X, Wen X, Zhong J, Zhou Y, Xu L. Visceral fat correlates with insulin secretion and sensitivity independent of BMI and subcutaneous fat in Chinese with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 27;14:1144834. doi: 10.3389/fendo.2023.1144834.
- Wang A, Guan B, Zhang H, Xu H. Danger-associated metabolites trigger metaflammation: A crowbar in cardiometabolic diseases. *Pharmacol Res*. 2023 Dec;198:106983. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106983.
- Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Feb;16(2):155-66. doi: 10.1111/ggi.12579.
- Terada T, Boulé NG, Forhan M, Prado CM, Kenny GP, Prud'homme D, et al. Cardiometabolic risk factors in type 2 diabetes with high fat and low muscle mass: At baseline and in response to exercise. *Obesity (Silver Spring)*. 2017 May;25(5):881-91. doi: 10.1002/oby.21808.
- Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):740-56. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
- Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2023 update. *Endocr Pract*. 2023 May;29(5):305-40. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.
- Romera I, Rubio-de Santos M, Artola S, Suárez Fernández C, Conget I. GLP-1 RAs in Spain: a short narrative review of their use in real clinical practice. *Adv Ther*. 2023 Apr;40(4):1418-29. doi: 10.1007/s12325-023-02442-z.
- Lee RA, Harris CA, Wang JC. Glucocorticoid receptor and adipocyte biology. *Nucl Receptor Res*. 2018;5:101373. doi: 10.32527/2018/101373.
- Heiss CN, Olofsson LE. Gut microbiota-dependent modulation of energy metabolism. *J Innate Immun*. 2018; 10(3): 163-71. doi: 10.1159/000481519.

Прикладні дослідження

30. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 31;11:25. doi: 10.3389/fendo.2020.00025.
31. Madsen MSA, Holm JB, Pallejà A, Wismann P, Fabricius K, Rigbolt K, et al. Metabolic and gut microbiome changes following GLP-1 or dual GLP-1/GLP-2 receptor agonist treatment in diet-induced obese mice. *Sci Rep*. 2019 Oct 30;9(1):15582. doi: 10.1038/s41598-019-52103-x.
32. Naghipour S, Cox AJ, Peart JN, Du Toit EF, Headrick JP. Trimethylamine N-oxide: heart of the microbiota-CVD nexus? *Nutr Res Rev*. 2021 Jun;34(1):125-46. doi: 10.1017/S0954422420000177.
33. Perrin NE, Davies MJ, Robertson N, Snoek FJ, Khunti K. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2017 Nov;34(11):1508-20. doi: 10.1111/dme.13448.

Список скорочень

арГПП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1
ВЖ – вісцеральний жир
ГЦ – гомоцистеїн
ІМТ – індекс маси тіла
ІНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози -2
КЛЖК – коротколанцюгові жирні кислоти
СН – серцева недостатність
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
COVID-19 – коронавірусна хвороба
MTHFR – метилентетрагідрофолат-редуктаза
MTR – метіонінсинтаза
MTRR – метіонінсинтаза-редуктаза
ST2 – пептид пригнічення онкогенності 2

Multifactorial approach to personalized therapy for type 2 diabetes mellitus in the post-COVID period: role of genetic, neurotransmitter, and metabolic determinants

O.V. Zynych¹, A.V. Kovalchuk¹, N.M. Kushnarova¹,
 A.A. Shuprovych¹, O.V. Prybyla¹, K.O. Shyshkan-Shyshova¹, V.V. Khovaka¹, Yu.M. Stepanov²,
 I.A. Klenina², K.P. Komisarenko³

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

³«Adonis-Lab» Medical Center

Abstract. This article presents the results of a comprehensive clinical-genetic study conducted as part of a three-year research project at the Department of Age-Related Endocrinology and Clinical Pharmacology of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine». The study aimed to evaluate the prognostic significance of folate cycle gene polymorphisms (MTHFR, MTR, MTRR), biochemical markers of homocysteine metabolism, serotonin levels, hormonal status, concentrations of short-chain fatty acids (SCFAs), and psychoemotional characteristics

for risk stratification and personalization of therapeutic strategies in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the post-COVID period. **Material and methods.** The study involved 109 patients who had recovered from COVID-19 (75 people with T2DM and 34 without carbohydrate metabolism disorders). The examination included an analysis of clinical and anamnestic data, anthropometric parameters, hormonal and metabolic profile, folate metabolism indicators, neurotransmitter activity and psychoemotional state. Polymorphisms of MTHFR 677C>T, 1298A>C, MTR 2756A>G, and MTRR 66A>G genes were determined using real-time PCR. Levels of homocysteine, serotonin, folic acid, ST2, cortisol, and DHEA-S were measured using enzyme-linked immunosorbent and chemiluminescent assays. SCFA concentrations in fecal filtrates were analyzed via gas chromatography. Psychoemotional status was assessed using validated psychometric scales. Statistical data processing was carried out taking into account the nature of the distribution, using parametric and nonparametric criteria, Scheffe's correction, as well as methods of correlation and regression analysis. **Results.** Carriage of the T-allele of MTHFR 677C>T was significantly associated with elevated homocysteine levels, reduced folic acid and serotonin concentrations, and adverse psychoemotional characteristics. In T2DM patients, elevated ST2 levels during the acute phase of coronavirus infection and their reduction in the post-COVID period during treatment with SGLT2 inhibitors, compared to individuals without diabetes, may serve as a marker of improved cardiovascular prognosis. The use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists promoted a significant improvement in the metabolic and hormonal profiles, in particular the normalization of serotonin balance and markers of systemic inflammation compared to basic therapy. **Conclusions.** A comprehensive analysis of genetic, neurotransmitter, hormonal, and behavioral determinants made it possible to identify the phenotypes of patients with an increased risk of ineffective response to treatment and justify the feasibility of a personalized approach to the management of type 2 diabetes in the recovery period after COVID-19.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, COVID-19, post-COVID period, phenotype, homocysteine, folate cycle gene polymorphisms, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, serotonin, ST2 peptide, short-chain fatty acids, distress, obesity, risk assessment.

Для цитування: Зінич ОВ, Ковальчук АВ, Кушнар'ова НМ, Шупрович АА, Прибила ОВ, Шишкань-Шишова КО, Ховака ВВ, Степанов ЮМ, Кленіна ІА, Комісаренко КП. Мультифакторний підхід до персоналізованої терапії цукрового діабету 2-го типу в постковідний період: роль генетичних, нейромедіаторних та метаболічних детермінант. *Ендокринологія*. 2025;30(2):95-107. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.95.

Адреса для листування: Ковальчук Алла Володимирівна; alla.kovalchuk@i.ua; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Зінич Олеся Вадимівна, д-рка мед. наук, старш. наук. співр., керівниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну

речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-0516-0148; Ковальчук Алла Володимирівна, канд. мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-6591-1460; Кушнарєва Наталія Миколаївна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-5390-6784; Шупрович Анжела Анатоліївна, канд. біол. наук, старша наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-7437-0309; Прибила Ольга Володимирівна, докторка філософії, молодша наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-2212-1172; Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна, докторка філософії, молодша наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0939-5902; Ховака Віталій Васильович, канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-7358-8843; Степанов Юрій Миронович, член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, проф., директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», ORCID: 0000-0002-6721-2468; Кленіна Інна Анатоліївна, канд. біол. наук, завідувачка науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», ORCID: 0000-0002-5878-179X; Комісаренко Катерина Петрівна, лікар-ендокринолог, лікар-терапевт, Медичний центр «Адоніс-Лаб», ORCID: 0000-0002-6318-755X.

Особистий внесок: Зінич О.В. – концепція, дизайн дослідження, редагування статті; Ковальчук А.В. – збір даних, аналіз результатів, написання статті; Кушнарєва Н.М. – збір даних; Шупрович А.А – збір даних; Прибила О.В. - збір даних; Шишкань-Шишова К.О., Ховака В.В. – збір даних; Степанов Ю.М. – концепція дослідження; Кленіна І.А. – збір даних; Комісаренко К.П. – збір даних.

Фінансування: дослідження проведено за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, в рамках НДР «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози -2 у хворих на цукровий діабет 2-го типу в постковідному періоді» (№ 538, від 01.2022 р.) та згідно з договором про науково-дослідне співробітництво між ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» від 03.05.2023 р.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 10.05.2025 р.; перероблена 07.06.2025 р.; прийнята до друку 27.06.2025 р.; надрукована 30.06.2025 р.

Forcitation: Zynych OV, Kovalchuk AV, Kushnarova NM, Shuprovych AA, Prybyla OV, Shyshkan-Shyshova KO, Khovaka VV, Stepanov YuM, Klenina IA, Komisarenko KP. Multifactorial approach to personalized therapy for type 2 diabetes mellitus in the post-covid period: role of genetic, neurotransmitter, and metabolic determinants. *Endokrynologia*. 2025;30(2):95-107. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.95.

Correspondence address: Kovalchuk Alla Volodymyrivna; alla.kovalchuk@i.ua; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 69 Vyshgorodska St., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Zynych Olesia Vadymivna, MD, Leading Researcher, Head of Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-0516-0148; Kovalchuk Alla Volodymyrivna, PhD, Leading Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-6591-1460; Kushnarova Nataliia Mykolaivna, PhD, Senior Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine» ORCID: 0000-0002-5390-6784; Shuprovych Anzhela Anatoliivna, PhD, Senior Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine» ORCID: 0000-0002-7437-0309; Prybyla Olha Volodymyrivna, PhD, Junior Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID ID: 0000-0003-2212-1172; Shyshkan-Shyshova Kateryna Oleksandrivna, PhD, Junior Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0939-5902; Khovaka VV, PhD, Leading Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-7358-8843; Stepanov Yurii Myronovych, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, MD, Prof., Director, SI «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID: 0000-0002-6721-2468; Klenina Inna Anatoliivna, PhD, Head of the Research Sector, SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-5878-179X; Komisarenko Kateryna Petrivna, endocrinologist, therapist, «Adonis-Lab» Medical Center, ORCID: 0000-0002-6318-755X.

Personal contribution: Zynych O.V. – concept and design of the study, analysis of results, editing of the article; Kovalchuk A.V. – data collection, analysis of results, writing of the article; Kushnarova N.M. – data collection; Prybyla O.V. – data collection; Shyshkan-Shyshova K.O., Khovaka V.V. – data collection; Stepanov Yu.M. – concept of the study; Klenina I.A. – data collection; Komisarenko K.P. – data collection.

Funding: the study was conducted with the support of the Ministry of Health of Ukraine, within the framework of the research project «To study the phenotypic hormonal and metabolic features of the use of incretin mimetics and inhibitors of sodium-dependent glucose co-transporter-2 in patients with type 2 diabetes mellitus in the post-COVID period» (No. 538, dated 01.2022) and in accordance with the agreement on scientific and research cooperation between the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» and the State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» dated 03.05.2023.

Declaration of ethics: the authors declared the absence of conflicts of interest and financial obligations.

Article: received May 10, 2025; revised June 07, 2025; accepted June 27, 2025; published June 30, 2025.