

# Saxenda®

Ліраглутид ін'єкція

## Інноваційна терапія ожиріння, яка знижує масу тіла у 9 з 10 людей<sup>1, 2, 4</sup>



**9 з 10 пацієнтів досягли  
достовірного зменшення маси тіла<sup>2</sup>**



**У 1 з 3 пацієнтів зниження ваги більше 10%<sup>3</sup>**



**Утримання результату протягом 3 років<sup>1, 3</sup>**



ТОВ «Ново Нордіск Україна»,  
Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15,  
телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01,  
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com

UA215X00009

# Saxenda®

Ліраглутид ін'єкція

### Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (SAXENDA®)

**Реєстраційне посвідчення № UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.2021.** *Склад:* діюча речовина: ліраглутид; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виготовленого за технологією рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; *допоміжні речовини:* натрію гідрофосфат, дигідрат; пропіленгліколь; фенол; кислота хлористоводнева (для корекції рН); натрію гідроксид (для корекції рН); вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ А10В J02. **Показання.** Лікарський засіб Саксенда® застосовують для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та збільшеною фізичною активністю у дорослих пацієнтів з початковим індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м<sup>2</sup> (ожиріння) або від 27 до 30 кг/м<sup>2</sup> (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, такого як дисглікемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Якщо через 12 тижнів після прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5 % від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда® слід припинити. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Дозування Початкова доза становить 0,6 мг на добу. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг. **Спосіб введення** Лікарський засіб Саксенда® призначений тільки для підшкірного введення. Його не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат вводять підшкірно 1 раз на добу будь-який час незалежно від вживання їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були розлади травної системи (67,9 %). **Список побічних реакцій з боку імунної системи; порушення метаболізму і харчування; психічні розлади; з боку нервової системи; з боку серцево-судинної системи; з боку травної системи; з боку печінки та жовчних шляхів; з боку шкіри та підшкірних тканин; з боку нирок та сечовивідних шляхів; загальні розлади та реакції в місці ін'єкції; лабораторні дослідження.** **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2–8 °С) подалі від морозильної камери. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник/Виробник.** АТ Ново Нордіск. **Дата останнього перегляду.**

#### Список літератури:

**1.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (ліраглутид), розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл. РП UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.21. **2.** Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group; A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015; 373:11-22. **3.** Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399-1409. **4.** <https://www.novonordisk.com/about/who-we-are.html> доступно станом на 9.09.21

Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.



ТОВ «Ново Нордіск Україна»,  
Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15,  
телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01,  
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com

UA215X00009



Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

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

# Ендокринологія

## ENDOKRYNOLOGIA

УДК 612.43/.45:616.43/.45-06-08-084-089.87:616.379-008.64-036.22-053.2.7:312.2:002

**2021**

TOM 26, № 3

VOLUME 26, No. 3

Науково-практичний медичний журнал  
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.  
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік  
Frequency — 4 times a year



Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ  
Kyiv

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2021

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2021

# Ендокринологія

2021 Том 26, № 3

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»  
Свідоцтво про державну реєстрацію KB № 14099-3070 ПР від 17.06.2008  
Наказом Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки)

Наказом Міністерства освіти і науки України від 24.09.2020 р. № 1188 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (біологічні науки)

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]  
КВАЧЕНЮК А.М., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]  
КОВЗУН О.І. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]  
ПАСТЕР І.П. [відповідальний редактор]  
Богданова Т.І., Болгов М.Ю., Большова О.В., Вендзилевич Ю.М., Власенко М.В., Караченцев Ю.І., Коваленко А.Є., Корпачев В.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Орленко В.Л., Полторак В.В., Попова В.В., Пушкарєв В.М., Резніков О.Г., Скрипник Н.В., Спринчук Н.А., Товкай О.А., Урбанович А.М., Халангот М.Д., Dagogo-Jack S. (Сполучені Штати Америки), Yamashita S. (Японія)

## АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,  
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна  
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96  
E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті  
<http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку Вченою радою Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка Національної академії медичних наук України» від 01.10.2021 (протокол №5).

*Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.  
Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.  
Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.*

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», [www.medknyha.com.ua](http://www.medknyha.com.ua)  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК №3066 від 20.12.2007  
Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56  
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко, тел (066) 753-81-78, (067) 847-85-05  
Адреса: вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124, Україна  
Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 01.10.2021. Наклад 4000 прим.

Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. № 199

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2021

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2021

# ENDOKRYNOLOGIA

2021 Volume 26, No. 3

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3

Founder: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»  
Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008  
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 02.07.2020 N 886, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (medical sciences)  
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 24.09.2020 N 1188, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (biological sciences)

## EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]  
KVACHENYUK A.M., SOKOLOVA L.K. [deputy editors of the clinical endocrinology ]  
KOVZUN O.I. [deputy editor of the experimental endocrinology]  
PASTEUR I.P. [executive editor]  
Bogdanova T.I., Bolgov M.Yu., Bolshova O.V., Karachentsev Yu.I., Khalangot M.D., Korpachev V.V., Kovalenko A.Ye., Kravchenko V.I., Luchytskyy Ye.V., Orlenko V.L., Poltorak V.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnik N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.M., Vendzilovych Yu.M., Vlasenko M.V., Dagogo-Jack S. (United States of America), Yamashita S. (Japan)

## EDITORIAL ADDRESS:

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,  
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine  
Tel.: +380 (44) 430-36-94, fax: +380 (44) 428-19-96  
E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

Full text of the journal presented  
on <http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439

Electronic copies of the published articles are transmitted to the Vernadsky National Library of Ukraine for free access via Internet.

Approved for publication on the resolution of Scientific Council of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (01 October 2021, Protocol N 5)

*The editorial board is not always shares the author's opinion. The authors are responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the articles. The manufacturer, distributor or other organization provided the relevant materials have legal responsibility for the publication, content, significance and graphic reproduction of advertising materials about drugs or devices.  
No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.*

Publisher: «Publishing house MEDKNYHA» LLC, [www.medknyha.com.ua](http://www.medknyha.com.ua)  
Publishing entity certificate ДК № 3066 dated 20/12/2007  
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56  
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +380 (66) 753-81-78, +380 (67) 847-85-05  
Address: Kyrylivs'ka str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine  
Tel.: +380 (44) 587-81-07

For printing on 01.10.2021. Circulation 4000 copies.

Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199

© SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2021

© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2021

КОНТРОЛЮЙ ДІАБЕТ!<sup>1</sup>

# Діаформін<sup>®</sup>

metformin



СТАРТОВА  
ТЕРАПІЯ ЦД  
ІІ ТИПУ<sup>2</sup>

- Доведена біоеквівалентність
- Свобода від гіпоглікемії<sup>3</sup>
- Доступний вибір форм і дозувань!<sup>4</sup>

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Діаформін<sup>®</sup>

**Склад:** 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 500, 850 або 1000 мг метформіну (гідрохлориду). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемізуючі засоби. Бігуаніди. Код АТС А10В А02. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу (інсуліннезалежний) при неефективності дієтотерапії, особливо у хворих з надлишковою масою тіла; як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років. Зниження ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла, які застосовували метформін як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Спосіб застосування та дози.** Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг 2-3 рази на добу під час або після прийому їжі. Через 10-15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в сироватці крові. Повільне збільшення дози сприяє зменшенню побічних ефектів з боку травного тракту. Максимальна добова рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийомі.

**Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** Діаформін 500 мг № UA/2508/01/01 від 05.12.2014. Діаформін 850 мг № UA/2508/01/02 від 05.12.2014. Діаформін 1000 мг № UA/1514/01/03 від 12.05.2016. Діаформін SR 500 мг № UA/11856/01/01 від 23.01.2017. Діаформін SR 1000 мг № UA/11856/01/02 від 23.01.2017.

**Виробник.** ПАТ «Фармак».

**Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**

1. ADA/EASD Position Statement on Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes — Updated in January 2015. 2. American diabetic association. Standards of medicare in treatment of diabetes of diabetes — 2015. 2015; 38 (доп 1) :P. 1-93. January 2015. 3. Інструкції для медичного застосування препарату. 4. Дані аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармастандарт» компанії «Proxima Research», січень 2016.

УКР/ПРОМО/08/2017/ДФМ/ДМ/001

# Айглімет

vildagliptin+metformin



- Вплив на декілька патофізіологічних механізмів<sup>1</sup>
- Терапевтично оптимальна комбінація дозувань
- Надійний комплаєнс



# Айгліп®

Vildagliptin

- Глюкозозалежна регуляція вуглеводного обміну<sup>2</sup>
- Мінімальний ризик гіпоглікемії<sup>3</sup>
- Протективний вплив на функцію β-клітин<sup>4</sup>



## МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС

Важко з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ

**Склад:** Діючі речовини: вільдгліптин, метформін гідрохлорид. **Лікарська форма:** Таблетки, вагово-дозовані оболонкою. **Фармакокатегорія/фармакологічна група:** Препарати дієвостимуляції. Комбінація пероральних антидіабетичних препаратів. Код АТХ А10AD02. **Показання:** Айглімет показаний для лікування цукрового діабету 2 типу, дорозв'язаним, у яких досягнуто цільової рівня глікемії, але не було досягнуто цільових показників гликемії метформіном як монотерапії та/або вільдгліптин у вигляді окремих препаратів, у випадках, в яких фармакологічно (при використанні комбінованої терапії) як додатково до дієти та/або замість при лікуванні пацієнтів. Стан пацієнта не контролюється належним чином при застосуванні метформіну та сульфонілсечовини для проведення тривалого курсу комбінованої терапії з вільдгліптин або додатково до дієти та/або замість для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні пацієнтів, у яких застосування стабілізації діючої речовини та метформіну як монотерапії не забезпечує належного контролю рівня глюкози. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до вільдгліптину, або метформіну (діабетозом), або до будь-яких інших компонентів препарату. Дітя. Айглімет не рекомендується застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). **Побічні реакції:** Більшість випадків були легкими та зникли при продовженні застосування вільдгліптину та метформіну, деякі пацієнти повідомили про можливість з'ясування до медичного застосування препарату. **Особливості застосування:** Айглімет не впливає на функцію нирок у здорових осіб. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом 1 типу. **Умови зберігання:** Діяти лікарський засіб не потрібно спеціальних умов зберігання. Умови: По 7 таблеток у блистері, по 4 блистери у блистері. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Р.Л. №** UA/17/10/011 (Склад МДЗ України від 04 вересня 2020 р. № 2020). **Р.Л. №** UA/18/10/011 (Склад МДЗ України від 17 вересня 2020 р. № 2119). **Виробник:** AT «Фармак» (Україна); та в Україні: «Фармак», м. Київ, вул. Кирилівська, 63. **Місця продаж:** в офісній мережі «Фармак» та в аптеках «Фармак» (Україна).

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айглімет

Важко з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІП

**Склад:** діючі речовини: вільдгліптин 1 таблетка містить вільдгліптину 50 мг. **Лікарська форма:** Таблетки. **Фармакокатегорія/фармакологічна група:** Глібеліти. **Показання:** Лікування діабету 2 типу з цукровим діабетом 2 типу II. Як монотерапія, у складі комбінованої терапії з метформіном, сульфонілсечовини, інсуліном, у складі тривалого перорального режиму лікування з сульфонілсечовини та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізична активність не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Протипоказання:** Відомі гіперчутливість до вільдгліптину або до будь-якої його складової речовини. Застосування у період вагітності чи годівлі груддю. Дітями та підлітками віком до 18 років застосування препарату Айгліп не рекомендується. **Спосіб застосування та дози:** рекомендована доза вільдгліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг раніше та 50 мг ввечері. **Побічні реакції:** Більшість побічних реакцій, що виникали при лікуванні вільдгліптин, були легкими за характером та тривалими. **Особливості застосування:** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом 1 типу або діабетом 2 типу, у яких пацієнти не досягли цільових показників глікемії. Додаток застосування препарату для лікування пацієнтів з похворілими з боку шлунково-кишкового тракту, а також пацієнтів з РНГ, на генералізовану набуту гіпертензію. Горушення функції печінки: Айгліп не рекомендується для застосування пацієнтам з порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми. Контроль рівня функції печінки. **Умови зберігання:** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. **Упаковка:** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у блистері. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Р.Л. №** UA/17/15/01101, від «12» серпня 2019 р. (Склад МДЗ України від «12» серпня 2019 р. № 1772). **Виробник:** AT «Фармак».

J. D. Vague, A. Rehm, E. Rossi, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not exacerbate glioxamide-induced hyperglycemia but reduces glucose-induced glyceraldehyde peptide 1 and p-actin inhibitory polypeptide secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;97(11):4165-71. doi: 10.1210/clin.2006-1932.3. Fournier K, Schwedler A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148-1150. Garber AL, Foley JE, Vanczy MA, et al. Efficacy of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(10):47-52. doi: 10.1016/j.dib.2010.03.002. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin preserves pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaroy A, Voeller E, Meman K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Barkley BF.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування препаратів. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/06/2021/АЙМ/АЙГ/ДМ/001

AT «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.  
тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86  
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



**COVID-19**

- 227 Цукровий діабет і COVID-19: сучасні погляди на патогенетичні питання клініки та терапії

*Цимбалюк В.І., Тронько М.Д., Антипкін Ю.Г.,  
Попова В.В.*

- 248 Клінічні прояви синдрому пост-COVID-19

*Тронько М.Д., Орленко В.Л., Курінна Ю.В., Іваськіва К.Ю*

- 263 Рівень аполіпопротеїну А1 у хворих на цукровий діабет і коморбідні захворювання на тлі COVID-19

*Соколова Л.К., Бельчіна Ю.Б., Черв'якова С.А.,  
Пушкар'єв В.В., Фурманова О.В., Ковзун О.І.,  
Пушкар'єв В.М., Тронько М.Д.*

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

- 271 Роль вітаміну D-авто-/паракринної системи в розвитку метаболічного запального процесу в тканині печінки за експериментального цукрового діабету 2-го типу

*Шиманський І.О., Мазанова А.О., Лісаковська О.О.,  
Лабудзінський Д.О., Макарова О.О., Комісаренко Ю.І.,  
Великий М.М.*

- 281 Морфологічні зміни щитоподібної залози щурів після введення триптофану

*Янко Р.В.*

**COVID-19**

- 227 Diabetes mellitus and COVID-19: modern views on pathogenetic issues of clinic and therapy

*Tsybalyuk V.I., Tronko M.D., Antypkin Yu.G.,  
Popova V.V.*

- 248 Clinical manifestation of post-COVID-19 syndrome

*Tronko M.D., Orlenko V.L., Kurinna Yu.V., Ivaskiva K.Yu.*

- 263 The level of apolipoprotein A1 in patients with diabetes mellitus and comorbid diseases on the background of COVID-19

*Sokolova L.K., Belchina Y.B., Cherviakova S.A.,  
Pushkarev V.V., Furmanova O.V., Kovzun O.I.,  
Pushkarev V.M., Tronko M.D.*

**ORIGINAL PAPERS**

- 271 The role of vitamin D-auto-/paracrine system in the development of metabolic inflammation of liver tissue in experimental type 2 diabetes

*Shymanskyi I.O., Mazanova A.O., Lisakovska O.O.,  
Labudzynski D.O., Makarova O.O., Komisarenko Yu.I.,  
Veliky M.M.*

- 281 Morphological changes in the rat thyroid gland after tryptophan administration

*Yanko R.V.*

## **ОГЛЯДИ**

287 Оксидативний стрес у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком

*Черська М.С., Кухарчук Х.М., Гайова О.А.*

298 Експериментальне моделювання метаболічного синдрому, індукованого дієтою, у лабораторних тварин

*Левчук Н.І., Лукашеня О.С., Ковзун О.І.*

## **ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

311 Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (NEQ) – валідація та адаптація для української популяції

*Ланюш Ф.В., Урбанович А.М.*

## **АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ**

319 Пам'яті Володимира Гавриловича Науменка

## **REVIEWS**

287 Oxidative stress in patients with high cardiovascular risk

*Cherska M.S., Kukharchuk Kh.M., Haiova O.A.*

298 Experimental modeling of diet-induced metabolic syndrome in laboratory animals

*Levchuk N.I., Lukashenia O.S., Kovzun O.I.*

## **DIAGNOSIS AND TREATMENT**

311 Night-Eating Questionnaire (NEQ) – validation and adaptation for the Ukrainian population

*Laniush F.V., Urbanovych A.M.*

## **ACTUAL INFORMATION**

319 In memory of Volodymyr Naumenko

# Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика  
ЦД 2 типу



## Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові<sup>1,2</sup>
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)<sup>3,4</sup>
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності<sup>5</sup>
- Низький ризик розвитку диспепсії<sup>4,6</sup>
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%<sup>7</sup>



ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нерів, ЦД — цукровий діабет.

### Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR.

**Діюча речовина:** metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперлікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як наїще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зменшення ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом. **Р.П.** МОЗ Укра-

їни. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03, Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Santé, France; Мерк СЛ, Іспанія/Merck SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.


1. Garber AJ, et al. Am J Med 1997;103(6):640-1. 2. Fujjoka K, et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515-29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р.П. МОЗ України №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L, et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med. 2002; 346:393-403. RU5-C15/giup/0520/0037. UA-GLUC-PIM-092019-026





# Еутирокс


Оригінальний левотироксин



 Удосконалена формула<sup>1,2,3</sup>

 Відповідність сучасним<sup>1,2,3</sup>  
специфікаційним вимогам

 Унікальна лінійка  
з 6 дозувань<sup>4</sup>

 Інноваційна система  
захисту від фальсифікації<sup>5</sup>



## ЛЕГКО ПРИЗНАЧАТИ – ЗРУЧНО ТИТРУВАТИ!

MERCK  acino

### Скорочена інструкція

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розширення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на сайтах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.  
Склад: діюча речовина: левотироксин натрій; допоміжні речовини: маніт (E421), крохмаль кукурудзяний, желатин натрію крохмалевоза, кислота лимонна безводна, магнію стеарат. 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мг, або 50 мг, або 75 мг, або 100 мг, або 125 мг, або 150 мг. Лікарська форма: Таблетки. Фармакотерапевтична група: Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрій. Код АТХ H03A A01. Фармакологічні властивості: Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, надає ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Перетворюється на Т3 (трийодтиронін) у периферичних органах, і як ендокринний гормон впливає на Т3-рецептори. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. Показання: Еутирокс 25–200 мг. Лікування доброякісного еутиреозного зоба. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреозного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. Як змінює терапію при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитоподібною залозою. Еутирокс 25–100 мг: Як допоміжний препарат під час проведення антиплевральної терапії при плевритезі. Еутирокс 100/150/200 мг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату. Недостатність надиркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікуються. Гострий інфаркт міокарда, гострий інфаркт, гострий панкреатит. Комбінована терапія левотироксином та антиплевральними засобами у період вагітності не призначається. Побічні реакції: Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при перерозуванні, у разі перевищення дози індивідуальної переносимості левотироксину, якщо дозу швидко підвищувати на початку лікування. Серцевої аритмії (міготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардії, станокордії, відчуття серцебиття, пригнітє головний біль, безсоння, відчуття тривоги, поведомум мозку, тремор; бльовання, діарея, зменшення маси тіла; підвищене потовиділення, м'язова слабкість та судороги; підвищення температури тіла, розлади менструального циклу. При підвищенні чутливості до компонентів препарату можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі та з боку дихальних шляхів, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, задихку. Надходила інформація про випадки розвитку ангіонервотного набряку (набряк Квінке), (розділ охоронено, для детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: За рецептом. Р.л. UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. Виробник: Мерк Хелскайс КГАА, Німеччина / Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, Бульвар В. Гавела, 8. Поширення інформації знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів: 1. Conceptor, D., Gandia, P., Montastruc, J.L., et al. Levotyroxin® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 58, 827–833 (2019). 2. Gotwald-Hostalek U., Uhl W., Wolna P., Kahaly G.J. New levothyroxine formulation meeting 95–105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. Curr Med Res Opin. 2017 Feb; 33(2):169–174. 3. Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. Curr Med Res Opin. 2019 Jan; 35(1):147–150. 4. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЕУТИРОКС (UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06) 5. Внутрішня інформація компанії Merck.  
UA-EUT-IM-082021-032

UA-EUT-00008

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.227

# Цукровий діабет і COVID-19: сучасні погляди на патогенетичні питання клініки та терапії

**В.І. Цимбалюк<sup>1</sup>,  
М.Д. Тронько<sup>2</sup>,  
Ю.Г. Антипкін<sup>3</sup>,  
В.В. Попова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Національна академія медичних наук України

<sup>2</sup> ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

<sup>3</sup> ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

**Резюме.** Пацієнти з цукровим діабетом (ЦД) знаходяться в центрі уваги з ранніх стадій пандемії COVID-19, оскільки епідеміологічні дані показують, що вони схильні до підвищеного ризику важких клінічних наслідків. Водночас як глобальна пандемія COVID-19 продовжує розвиватися, стає все більш очевидним, що зв'язок між COVID-19 і ЦД є складною патофізіологічною взаємодією. Наслідки COVID-19 важчі в пацієнтів із ЦД, який здатний прискорити виникнення гострих метаболічних ускладнень, таких як діабетичний кетоацидоз і гіперглікемія. Механізми, які лежать в основі цих зв'язків залишаються нез'ясованими, але вони, очевидно, включають рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2), сайт зв'язування для коронавірусу 2 важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), що експресується в ключових метаболічних органах, зокрема, у β-клітинах підшлункової залози (ПШЗ). Потенційно тропізм SARS-CoV-2 до β-клітин може призвести до пошкодження клітин і порушення секреції інсуліну, викликаючи гіперглікемію і кетоацидоз. Розуміння двонапрямної взаємодії між ЦД і COVID-19 буде мати вирішальне значення для профілактики та лікування пацієнтів із ЦД. Наявні епідеміологічні дані про COVID-19 не підтверджують гіпотезу про те, що пацієнти з ЦД схильні до підвищеного ризику інфікування порівняно із загальною популяцією. На сьогодні встановлено, що декомпенсований ЦД є незалежним чинником, який обтяжує перебіг коронавірусної інфекції та вірогідно підвищує ризики фатального наслідку захворювання. В огляді представлена квінтесенція еволюції поглядів патогенетичних і клінічних аспектів розуміння механізмів цього патологічного тандему, а також терапевтичних стратегій лікування пацієнтів із COVID-19 і ЦД. Оскільки захворюваність на ЦД продовжує зростати в усьому світі, наразі, більш ніж коли-небудь, профілактика ЦД та боротьба з ним повинні стати пріоритетом систем охорони здоров'я всіх країн світу.

**Ключові слова:** COVID-19, цукровий діабет, патогенез, клініка, лікування.

Місто Ухань (Wūhàn), провінція Хубей (Húběi), Китай, було відправною точкою вірусної пандемії [1]. COVID-19 — це вірусне інфекційне захворювання, яке

викликає SARS-CoV-2, що є частиною родини Coronaviridae, яке раніше також викликало епідемію SARS у 2002 році та епідемію MERS у 2008 [2-5]. Це одноланцюговий вірус з оболонковою РНК, названий на честь його

© В.І. Цимбалюк, М.Д. Тронько, Ю.Г. Антипкін, В.В. Попова

VERTE ►

## COVID-19

коронаподібних виступів на поверхні, який можна виявити за допомогою електронної мікроскопії [6].

У всьому світі зареєстровано понад 170 000 000 підтверджених випадків COVID-19. Оновлена кількість випадків захворювання в англомовних джерелах у вигляді інтерактивної карти з висвітленням підтверджених випадків в усьому світі викладена на сайтах Всесвітньої організації охорони здоров'я (World Health Organization, WHO) та Європейського центру з профілактики та контролю захворювань (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) [7].

Для написання огляду літератури було здійснено пошук статей у базах даних PubMed і Google Scholar до 10 травня 2021 року за такими ключовими словами: «SARS-CoV-2», «COVID-19», «коронавірусна інфекція», «патогенез», «підшлункова залоза», «клінічні особливості», «діагностика», «лікування», «діабет». Ми також отримали повний текст відповідних перехресних посилань за результатами пошуку. Крім того, ми отримали доступ до наявної на цей час наукової літератури та рекомендацій на вебсайтах Всесвітньої організації охорони здоров'я та Центрів із контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC).

COVID-19 — захворювання з величезною контагіозністю і високою смертністю, яке виникло нещодавно. Нові дані свідчать про те, що ЦД є одним із найпоширеніших супутніх захворювань у пацієнтів із COVID-19, причинно-наслідковий зв'язок яких ще не встановлено, а раніше ЦД розглядається як чинник ризику несприятливих наслідків COVID-19.

ЦД — це метаболічне захворювання, що проявляється хронічно високою концентрацією глюкози крові в організмі. Поширеність ЦД в усьому світі різко зросла: у 2019 р. на це захворювання страждали 463 мільйони людей, з яких 95% складати пацієнти з ЦД 2-го типу (ЦД2) [8]. Зараз у багатьох пацієнтів із ЦД захворювання не діагностується. Терапевтичні інтервенції значно знижують частоту виникнення ускладнень захворювання, що робить необхідним виявлення ЦД на ранній стадії його розвитку.

У пацієнтів із COVID-19 на тлі ЦД вища ймовірність поганого прогнозу і смерті. З огляду

на високу захворюваність на ЦД в усьому світі, ці люди складають значну частину населення, сприйнятливою до COVID-19. Декілька чинників пов'язані з вищим ризиком смертності від COVID-19, а саме: чоловіча стать, похилий вік, гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, серцево-судинні захворювання (ССЗ), хронічна обструктивна хвороба легенів і рак [9].

У нещодавньому дослідженні повідомлялося про 10% смертність серед пацієнтів із COVID-19, які страждають на ЦД [10]. Для нових діагностованих випадків ЦД рівень смертності та потреби в штучній вентиляції легень були значно вищими, ніж у людей з уже наявним захворюванням. На пацієнтів з інфекцією COVID-19 також негативно впливає неконтрольована гіперглікемія, яка значно підвищує потенційний ризик ускладнень.

Прозапальний статус, ослаблення вродженої імунної відповіді, підвищений рівень експресії АПФ2, поряд із судинною дисфункцією і протромботичним станом у людей із ЦД, імовірно, сприяють більшій сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2 і погіршенню прогнозу. З другого боку, активне запалення, пошкодження острівців Лангерганса, викликане вірусною інфекцією, і лікування глюкокортикоїдами можуть, своєю чергою, призвести до порушення регуляції глюкози в людей із ЦД, що ускладнює перебіг захворювання. Тому регуляція глікемії в людей із COVID-19, особливо з важким захворюванням, має велике значення [11].

На сьогодні питання взаємозв'язку і взаємозумовленості COVID-19 і коморбідних захворювань є найбільш дискусійними серед усіх патогенетичних аспектів нової коронавірусної інфекції. Хоча на цей момент патогенез COVID-19 до кінця не вивчений, він може бути схожим на патогенез вірусу SARS-CoV.

Відзначено, що найважчі й смертельні випадки COVID-19 мали місце в людей літнього віку або в пацієнтів із супутніми захворюваннями, зокрема, із ССЗ, ЦД, хронічними захворюваннями легень, нирок, гіпертонії та онкологічними захворюваннями [12-15]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, рівень смертності серед пацієнтів з артеріальною гіпертонією досягає 8%, серед пацієнтів із ЦД — 9%. В Американському дослідженні показано, що серед 1122 пацієнтів,

госпіталізованих із приводу COVID-19, рівень смертності під час перебування в клініці серед тих, хто страждає на ЦД або гіперглікемію, був у чотири рази вищим (28,8%), ніж у пацієнтів із нормальним рівнем глюкози (6,2%) [16].

Зниження ймовірності ускладнень і смертності від усіх причин також було пов'язано з хорошою регуляцією глікемії [17]. А.А. Al Nauek та співавт. у результаті дослідження чинників, які можуть підвищити ризик госпіталізації пацієнтів із COVID-19 та ЦД, повідомили, що госпіталізація пацієнтів не залежала від високого рівня глікованого гемоглобіну в пацієнтів Саудівської Аравії [18].

У метааналізі Китайських дослідників показано, що високий рівень глікованого гемоглобіну є предиктором госпітальної смертності пацієнтів із COVID-19 [19]. Особи з підвищеним рівнем глікованого гемоглобіну схильні до підвищеного ризику COVID-19 повинні виконувати рекомендації лікаря і регулярно точно відстежувати та регулювати метаболізм глюкози [17, 19]. Було висловлено припущення, що ЦД може посилювати тяжкість інфекції SARS-CoV-2 різними шляхами, які сприяють розвитку кінцевих продуктів глікування (глікації), токсичності глюкози, ендотеліту, пошкодженню життєво важливих органів і летального наслідку [20].

Коронавірус, що викликає захворювання COVID-19, потрапляє в клітини-мішені завдяки рецепторам особливого білка – АПФ2, який вірус використовує як вхідні ворота. Водночас АПФ2 є мішенню цілої низки лікарських препаратів (інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину 2 – сартанів), які широко застосовуються в пацієнтів із ССЗ, артеріальною гіпертензією та ЦД.

#### **Патофізіологічні аспекти COVID-19 і ЦД**

COVID-19 та ЦД пов'язані з гострим і хронічним запаленням, і, відповідно, можуть впливати один на одного з точки зору клінічного прогресування й наслідку. Таким чином, необхідні подальші дослідження як взаємовпливу цих захворювань, так і розробки терапевтичного підходу до лікування ЦД на тлі COVID-19.

Хронічна гіперглікемія є основним метаболічним порушенням при ЦД і викликає глюкозотоксичність тканин організму з утворенням кінцевих продуктів глікації [21]. Ці

механізми відповідальні за розвиток хронічних ускладнень ЦД. Ранні дослідження показали, що пацієнти літнього віку з хронічними захворюваннями, зокрема з ЦД, схильні до більшого ризику розвитку важкого перебігу COVID-19 і підвищеної смертності [12, 13, 22]. Крім того, за останніми даними, ЦД займає пріоритетне місце щодо смертності серед госпіталізованих пацієнтів [23].

Як відомо, ЦД – це хронічний запальний стан, що характеризується множинними метаболічними й судинними порушеннями, які детермінують реакцію на патогенні мікроорганізми [24]. Крім того, ЦД характеризується високою прозапальною цитокиновою відповіддю, особливо інтерлейкінів 1 і 6 та фактора некрозу пухлин  $\alpha$  за відсутності екзогенної імуностимуляції. За наявності ж зовнішнього тригера в пацієнтів із ЦД виникає ситуація гіперцитокінемії, цитокинового шторму, на тлі COVID-19, ускладненого гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС, Acute respiratory distress syndrome, ARDS) і системною поліорганною недостатністю [25]. Гіперглікемія і резистентність до інсуліну сприяють збільшенню синтезу кінцевих продуктів глікування (глікації) та різкого підвищення секреції прозапальних цитокинів, наростання рівня окисного стресу, а також стимулюють вироблення молекул адгезії, які опосередковують запалення тканин [24, 26].

Згідно з даними, отриманими з моменту появи COVID-19, це захворювання має дві фази, які перекриваються. Перша фаза значною мірою характеризується непропорційною реакцією імунітету, яка викликає цитокиновий шторм і, як наслідок, завдає значної шкоди організму. Крім того, запалення викликає вироблення значної кількості чинників, пов'язаних з ініціацією каскаду коагуляції, що призводить до виникнення тромбів і пов'язаного з ними синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, стану, дуже схожого на той, який спостерігається під час сепсису [27]. Цей запальний процес може стати основним механізмом, який призводить до більшої схильності до інфекцій із гіршими наслідками в пацієнтів із ЦД [26].

Деякі дефекти імунітету розглядаються в тісному зв'язку з гіперглікемією. З другого боку, погано контрольований ЦД пов'язаний

## COVID-19

із пригніченням проліферативної відповіді лімфоцитів на різні тригери [25], а також із порушенням функцій моноцитів/макрофагів і нейтрофілів [24]. Похилий вік пов'язаний із дефектами функції Т- і В-клітин та надлишковою дисфункціональною продукцією маркерів запалення, тобто ЦД2 автономно або в поєднанні з літнім віком, гіпертонією і/або ССЗ може сприяти недостатньому контролю реплікації SARS-CoV-2 і тривалішій прозапальній відповіді, що може призвести до фатального кінця [14, 28].

Раніше висувалися гіпотези, що приймання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) може підвищувати ризик захворювання на вірусну інфекцію. Щоб потрапити всередину клітини, вірус SARS-CoV-2 зв'язується через свій білок S із рецепторами АПФ2, розташованими на мембранах альвеолярних клітин легень, нирок, міокарда і кишківника, тому саме ці органи може вражати новий коронавірус. Рецептор АПФ2 дуже важливий для проникнення SARS-CoV-2 в клітини. Він у достатній кількості експресується епітеліальними клітинами легень, кишківника, нирок і судин.

Х.С. Лі, та співавт. [29] показали, що пацієнти з ЦД також експресують великі концентрації АПФ2, і його рівень значно підвищується в тих, хто приймає іАПФ або БРА. Була висловлена гіпотеза про те, що поліморфізм АПФ2 пов'язаний із деякими неінфекційними захворюваннями, такими як ЦД, гіпертонія, інсульт і генетичною схильністю до розвитку інфекції SARS-CoV-2 [3]. Оскільки реакція імунофарбування на АПФ2 виявила його присутність в острівцях ПШЗ, було висловлено припущення, що SARS-CoV може пошкоджувати  $\beta$ -клітини острівців Лангерганса і викликати маніфестацію автоімунного ЦД 1-го типу [30, 31].

Як зазначалося вище, роль АПФ2 в патогенезі ЦД у поєднанні з COVID-19 широко обговорювалася в останніх публікаціях і на сьогодні вже частково вивчена. З огляду на те, що АПФ2 є функціональним рецептором для SARS-CoV-2 і його експресійні рівні можуть бути підвищені, деякі автори раніше стверджували, що препарати іАПФ і БРА можуть спричинити негативний вплив на перебіг і наслідок

захворювання в пацієнтів із COVID-19 [32]. На противагу цьому твердженню, інші дослідники стверджують, що іАПФ і БРА можуть бути досить ефективними в терапії коронавірусної інфекції [33], оскільки SARS-CoV і його вірусний Spike білок після з'єднання з функціональним рецептором для SARS-CoV-2 — АПФ2, знижують експресію АПФ2 в наступні стадії захворювання після досягнення вкрай високого рівня вірусемії [34].

Як відомо, АПФ розщеплює ангіотензин (Ang) I до Ang II. Ang II зв'язується з рецептором Ang II і потім опосередковує численні системні ефекти, такі як стимулювання вазоконстрикції, забезпечення нормоволемії, регуляція імунної системи та місцеві ефекти в серцево-судинній системі. У ренін-ангіотензин-альдостеронової системі (РААС) АПФ2 виконує протилежну АПФ роль. АПФ2 каталізує перетворення Ang I в Ang-(1-9) і Ang II в Ang-(1-7). Ang-(1-7) зв'язується з рецептором Mas для опосередкування різних ефектів, у тому числі: вазорелаксацію, кардіозахист, антиоксидантну [35] і проти-запальну дію [36] та інгібування індукованої Ang II передачі сигналів [37, 38]. Вісь АПФ2-Ang-(1-7) вважається важливою терапевтичною мішенню при ССЗ [39]. Додаткові дані показали, що рівень АПФ2 підвищується в пацієнтів із ЦД1 і ЦД2, гіпертонією, серцевою недостатністю і хронічними захворюваннями нирок [40-42]. Причина підвищеної експресії АПФ2 в цих пацієнтів — захисна відповідь для протидії впливу несприятливих наслідків Ang II. Експресія АПФ2 більш виражена в ендокринній тканині ПШЗ порівняно з екзокринною тканиною [43]. Ступінь пошкодження тканин SARS-CoV обумовлюється рівнем експресії тканинного АПФ2. Таким чином, віруси SARS-CoV можуть пошкоджувати острівці ПШЗ і викликати дебют ЦД [44].

Якщо імунна система не в змозі перемогти інфекцію, SARS-CoV-2 буде масово реплікуватися, займати клітинний АПФ2 і руйнувати клітини пацієнта. Як наслідок, система Ang II-AT1 не може бути неактивною. У результаті маніфестує цитокінетичний шторм, і в кінцевому підсумку дихальна система, серцево-судинна система та інші органи втрачають свої функції.

Клінічні дані показали, що серед стаціонарних пацієнтів із COVID-19 близько 30%

мають основні захворювання і підвищений ризик смерті. Найпоширенішою була гіпертонія, потім ЦД і ішемічна хвороба серця [14, 45]. Оскільки вісь Ang II-AT1 вже гіперактивна при цих захворюваннях, SARS-CoV-2 ще більше знижує вироблення функціонального АПФ2 [13, 46]. Отже, у пацієнтів із цими основними захворюваннями набагато швидше розвивається важкий перебіг хвороби та трансформується в критичний стан. Таким чином, рецептор АПФ2 виконує суперечливі функції в патофізіології інфекції SARS-CoV-2: одну, де АПФ2 полегшує захворювання як сайту зв'язування SARS-CoV-2, а іншу, де знижена експресія АПФ2 може сприяти важкому травматичному ураженню легень після інфікування [47].

На думку деяких авторів, експресія АПФ2 знижується в пацієнтів із ЦД, можливо, внаслідок глікування, ніж підвищеної схильності до важких пошкоджень легень і маніфестації ГРДС у пацієнтів із ЦД на тлі COVID-19 [48, 49]. Отже, надекспресія АПФ2 буде контрпродуктивною в пацієнтів із COVID-19, оскільки SARS-CoV-2 використовує АПФ2 як рецептор для проникнення в пневмоцити господаря [50]. Експресія АПФ2 помітно підвищена в пацієнтів із ЦД і гіпертонією, які отримують іАПФ або БРА, як адаптивну відповідь для протидії підвищеним рівням Ang II і Ang I. Раніше вважалося, що використання АПФ2-стимулюючих препаратів сприяє проникненню SARS-CoV-2 в пневмоцити та може призводити до важких і смертельних захворювань [51].

Нині використання препаратів – інгібіторів РААС повністю відновлено, оскільки експресія АПФ2 при їх застосуванні є одним із захисних механізмів у функціонуванні РААС. Вірус зв'язується з клітинами через свій тримерний пік глікопротеїн, що робить цей білок ключовою мішенню для потенційної терапії та діагностики [50]. Таким чином, надлишкова експресія АПФ2, хоча і сприяє проникненню SARS-CoV-2, все ж відіграє протекторну роль для тканини легень, як і для інших органів і систем, оскільки перешкоджає запуску патологічного каскаду системних реакцій, зумовлених зломом РААС, що призводять до поліорганної дисфункції. ЦД пов'язаний із гіршими наслідками в пацієнтів із COVID-19,

проте, сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2 вища в людей із декомпенсованим ЦД. Згідно з дослідженнями, поширеність ЦД серед інфікованих вірусом COVID-19, приблизно така сама, як і в загальній популяції [52, 53].

Як раніше було встановлено, АПФ2 і дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) є рецепторами для проникнення коронавірусу. У нещодавніх публікаціях велася широка дискусія щодо можливості ДПП-4 бути рецептором для COVID-19. У серії останніх досліджень висловлено припущення, що ДПП-4 є основним рецептором близькосхідного респіраторного коронавірусного синдрому (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus, MERS-CoV), але не SARS-CoV-2, тобто не рецептором COVID-19 [54].

Фермент ДПП-4 є трансмембранним глікопротеїном II типу, що експресується в багатьох тканинах, включаючи імунні клітини. ДПП-4 також відома як CD26, білок клітинної поверхні лімфоцитів, який відіграє важливу роль у функціонуванні Т-клітин [55]. ДПП-4/CD26 присутня й активна в легенях і конститутивно експресується фібробластами легень, де вона спричиняє проліферативну дію. ДПП-4/CD26 також є маркером міграції та функціональної активації фібробластів, включаючи синтез колагену та секрецію запальних цитокінів [56].

Хоча функції ДПП-4 ще не повністю вивчені, вона відіграє основну роль у метаболізмі глюкози та інсуліну. ДПП-4 руйнує інкретини, такі як глюкагоноподібний пептид 1 (ГПП-1) і глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид, що в кінцевому підсумку призводить до зниження секреції інсуліну та порушення метаболізму вісцеральної жирової тканини. ДПП-4 регулює постпрандіальну глікемію за допомогою деградації ГПП-1. Експресія ДПП-4 вища у вісцеральній жировій тканині та безпосередньо корелює із запаленням адипоцитів і резистентністю до інсуліну. ДПП-4 також відіграє важливу роль в імунній регуляції, активуючи Т-клітини, експресію CD86 і шлях нуклеарного фактора «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB).

Оскільки інгібітори ДПП-4 зазвичай застосовуються в лікуванні ЦД у всьому світі, у низці досліджень прозвучало припущення про

## COVID-19

можливе використання ДПП-4 як рецептора для SARS-CoV-2 і, відповідно, гіпотетичної можливості потенціювання ресурсної захисної дії інгібіторів ДПП проти COVID-19 [57].

D.J. Drucker постулює, що рівні ГПП-1 та активність ДПП-4 регулюються інфекцією і запаленням, і, своєю чергою, інгібітори ДПП-4 й агоністи рецептора ГПП-1 також можуть модулювати запалення. АПФ2 і ДПП-4, є встановленими перетворювачами метаболічних сигналів і шляхів, що регулюють запалення, фізіологію нирок і серцево-судинної системи та гомеостаз глюкози [58].

Дипептидилпептидаза, загальна фармакологічна мішень для ЦД. З другого боку, ДПП-4 проявляє прозапальну активність. Хоча зв'язок SARS-CoV-2 і ДПП-4 залишається ще нез'ясованим, використання інгібіторів ДПП-4 може надати терапевтичні можливості для лікування пацієнтів із ЦД і COVID-19 в клінічній практиці [59, 60].

#### Терапевтична тактика в пацієнтів із ЦД на тлі COVID-19

За даними Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, ADA), пацієнти з ЦД мають вищий рівень ускладнень і смертності від COVID-19, оскільки ЦД спочатку асоційований із порушенням імунної відповіді, що робить їх сприйнятливими до інфекцій. З другого боку, вважається, що гіперглікемія в пацієнтів із ЦД може бути причиною дисфункції імунної відповіді, що призводить до нездатності контролювати поширення патогенних мікроорганізмів і робить таких хворих сприйнятливими до інфекцій, що повністю узгоджується з твердженням Ritesh Gupta про те, що терапевтична курація ЦД передбачає, перш за все, хороший глікемічний контроль при маніфестації COVID-19 [61].

ЦД асоціюється з поганим прогнозом при багатьох вірусних інфекціях, зокрема й при коронавірусній. Механізми, що запропоновані для цієї очевидної асоціації COVID-19 і ЦД, включають численні порушення аж до повного зламу вродженої імунної системи. Крім того, іАПФ і БРА, які широко використовуються в людей із ЦД, є сполучною ланкою між COVID-19 і ЦД. іАПФ/БРА призводять до посилення регулювання АПФ2, який конститутивно експресується в легенях, серці, кишківнику, нирках і судинному ендотелії [62, 63].

Найвні епідеміологічні дані про COVID-19 не підтверджують гіпотезу про те, що пацієнти із ЦД схильні до підвищеного ризику інфікування порівняно із загальною популяцією [51, 62], і очевидно, що ЦД, особливо коли він погано контролюється, наражає хворих на велику небезпеку смертельного наслідку [15, 64, 65].

Нещодавно було висунуто припущення, що агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1Ra) та інгібітори натрій-глюкозного контранспортера 2 (Sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT-2i) піоглітазон і навіть інсулін можуть викликати надмірну експресію рецептора АПФ2 [66, 67], що підвищує ризик розвитку в пацієнтів із ЦД серйозніших наслідків при зараженні. Ця проблема має велике значення, оскільки сьогодні стверджується, що оптимальний глікемічний контроль при ЦД необхідний, як ніколи раніше [67, 68].

Коли порушувалось питання про можливу індукцію експресії АПФ2 щодо використання іАПФ або БРА, Європейське агентство лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) та кілька наукових товариств наголосили, що поки це є лише гіпотезою, яка виходить із деяких досліджень *in vitro* і ще не підтверджена будь-якими клінічними даними в людей, уражених COVID-19, тому абсолютно невиправдано припиняти використання таких ліків, які дуже ефективні й безпечні для порятунку життя людей, що було підтверджено в подальших рекомендаціях [69]. У низці останніх публікацій стверджується, що подібні рекомендації терміново необхідно адаптувати до застосування антигіперглікемічної терапії [70]. Наразі, деякі цукрознижувальні препарати можуть мати побічні дії при використанні [71].

Зараз багатьма дослідниками розглядаються можливості перегляду призначення цукрознижувальної терапії пацієнтам із ЦД і COVID-19. Інсулін є безпечним вибором у більшості випадків і залишається єдиною терапією для людей із ЦД1 й може розглядатися як чудова альтернатива для людей із ЦД2, що мають поганий глікемічний контроль. На думку деяких вчених, метформін і препарати сульфанілсечовини не взаємодіють з АПФ2 й

можуть бути безпечно продовжені при легкому перебігу COVID-19 [72].

Навпаки, в недавніх публікаціях показано, що піоглітазон активує експресію АПФ2 в чутливих до інсуліну тканинах у щурів і знижує активність дизінтегрин та металопротеази 17 (A disintegrin and metalloprotease 17, ADAM-17) у скелетних м'язах людини [73-75]. Хоча надзвичайно важливо стежити за тим, щоб пацієнти контролювали рівень глюкози в крові амбулаторно для запобігання важкої інфекції COVID-19, є також міркування щодо використання ліків за амбулаторних умов [76, 77]. Рекомендується розглянути питання про припинення приймання метформіну, особливо якщо в пацієнта спостерігаються більш серйозні симптоми та є ризик зневоднення, оскільки це може збільшити ймовірність лактоацидозу або пошкодження печінки [78, 79].

Інгібітори SGLT2 також рекомендується скасувати через ризик зменшення об'єму та виникнення діабетичного кетоацидозу в пацієнтів із COVID-19 [77, 80]. Ризик еуглікемічного діабетичного кетоацидозу з інгібіторами SGLT2 спостерігається навіть через кілька днів після відміни препарату [80]. Можна продовжити прийом РА GLP-1 і інгібіторів ДПП-4. Пацієнтам слід рекомендувати уникати зневоднення і регулярно їсти, щоб запобігти серйозним захворюванням, які пов'язані зі зневодненням. Терапію інсуліном не можна припиняти, а пацієнту слід регулярно контролювати рівень глюкози в крові (кожні 2-4 години). Може знадобитися коригування дози інсуліну [77, 81].

Ефективність терапії GLP-1Ra і SGLT-2i для профілактики ССЗ і захворювань нирок у хворих на ЦД добре відома [82], що найімовірно важливо для збереження гарної функціональної активності серцево-судинної та ниркової систем, особливо під час пандемії. Пацієнти з ССЗ або нирковими захворюваннями мають гірший прогноз під час COVID-19 [14], тому необхідно зберегти цілісність і функціональність ниркової та серцево-судинної систем у пацієнтів із ЦД, які можуть бути порушені інфекцією COVID-19. Хоча немає конкретних даних про застосування інгібітора SGLT2 під час інфекції COVID-19, бажано не приймати його в стадії гострого періоду захворювання через підвищений ризик дегідратації та діабетичного кетоацидозу [83, 84].

Запалення відіграє ключову роль під час інфекції SARS-CoV-2 [85]. ДПП-4 експресується в багатьох тканинах, зокрема в дихальних шляхах, що становить потенційну мішень для зниження тяжкості COVID-19 у пацієнтів із ЦД, оскільки є метою терапії на основі інкретинів, і це спонукало до дискусії про те, чи можуть інгібітори ДПП-4, які зараз використовуються для лікування людей із ЦД2, бути ефективними в пацієнтів із ЦД і SARS-CoV-2 [86].

Деякими авторами висловлюється припущення, що потенційна протизапальна роль інгібіторів ДПП-4 порушує питання, чи може модуляція ДПП-4 допомогти компенсувати цитокіно-опосередковані гострі респіраторні ускладнення COVID-19 [87]. Інгібітори ДПП-4 пов'язані з низьким ризиком гіпоглікемії та відносно безпечні. При додаванні до базального інсуліну вони покращують глікемічний контроль без збільшення ризику гіпоглікемії навіть серед госпіталізованих пацієнтів [88]. Але ці препарати мають меншу терапевтичну користь у пацієнтів із важкою формою COVID-19. Хоча пацієнти з легкими симптомами можуть продовжувати приймати інгібітори ДПП-4, проте їх необхідно скасовувати при гострих важких захворюваннях і замінювати на інсулін.

Крім того, слід підкреслити, що аналоги рецепторів ГПП-1 протягом багатьох років демонстрували значні протизапальні та антиадипогенні ефекти, знижуючи резистентність до інсуліну [89, 90]. Ефект зниження запального стресу та периферичної резистентності до інсуліну шляхом ослаблення асоціації з макрофагами за допомогою ГПП-1-залежної передачі сигналів і регулювання поляризації макрофагів M1/M2, було описано з пригніченням ДПП-4 і активацією ГПП-1 [91]. Аналогічні дані про вплив на запалення також отримані для SGLT-2i [92] і піоглітазону [93].

Терапію агоністом рецептора ГПП-1, імовірно, слід тимчасово припинити в пацієнтів із гемодинамічною нестабільністю, нирковою та шлунково-кишковою дисфункціями. Лікування GLP-1RA може викликати шлунково-кишкові побічні ефекти, що супроводжуються гіповолемією і регургітацією [94]. Під час важкого перебігу COVID-19 при використанні препаратів сульфанілсечовини складно контролювати рівень глюкози в крові. Тому в таких

## COVID-19

пацієнтів препарати сульфанілсечовини слід замінювати на інсулін. Тіазолідиндіони, зокрема, піоглітазон, є менш сприятливим варіантом для стаціонарного лікування важкохворих пацієнтів через затримку рідини й наростальний системний набряк. Вони також протипоказані пацієнтам із гемодинамічною нестабільністю, печінковою або серцевою дисфункціями [95].

Наразі немає прямих доказів за або проти продовження приймання статинів у пацієнтів із ЦД і COVID-19. Є попередні повідомлення про підвищені рівні ферментів печінки й м'язів, асоційованих із COVID-19, хоча важкі захворювання печінки або рабдоміоліз не характерні для коронавірусної інфекції [96]. Тому зараз постулюється персоналізована терапія пацієнтів із ЦД і COVID-19 з урахуванням показань до терапії статинами, а також можливих лікарських взаємодій із протівірусними препаратами.

Отже, в очікуванні конкретних клінічних даних, безумовно, необхідний баланс між потенційними небезпечними ефектами застосування в клініці деяких ліків, підтвердженими в основному експериментальними даними, і доведеним впливом препаратів на серцево-судинну і ниркову системи, а також їхнім потенціалом протизапальної дії [97].

Аналізуючи клінічний досвід терапії пацієнтів із ЦД під час пандемії COVID-19, R. Pal і S.K. Bhadada підкреслили, що протималарійний препарат гідроксихлорохін використовувався як профілактика проти COVID-19 у багатьох країнах; проте, у разі одночасного введення гідроксихлорохіну разом з іншими антидіабетичними препаратами дози супутньої терапії повинні бути переглянуті, особливо в пацієнтів із вищим гіпоглікемічним ризиком [66].

Дійсно, вже понад 30 років відомо, що гідроксихлорохін має гіпоглікемічний ефект, який може спровокувати важкі епізоди гіпоглікемії. G.D. Smith та співавт. описали значне поліпшення глікемічних показників у небагатьох пацієнтів із ЦД2, які отримували гідроксихлорохін [98]. Це відкриття було потім підтверджено A. Quatrago та співавт. у дослідженні, у якому описується ЦД2, який лікували інсуліном або глібенкламідом у комбінації з гідроксихлорохіном протягом 6 місяців.

Автори виявили значне зниження глікованого гемоглобіну — на 3,3% порівняно з плацебо і зниження доз інсуліну на 30% [99].

Зараз гідроксихлорохін у дозі 400 мг/добу схвалений у деяких країнах як додатковий антидіабетичний препарат третьої лінії після метформіну та препаратів сульфанілсечовини в людей із ЦД2 [100]. Препарат діє шляхом підвищення внутрішньоклітинного рН, який пригнічує ферментативну деградацію інсуліну, що призводить до рециркуляції значної частини інсуліну в активній формі. Відповідно до його імуномодулювальних властивостей гідроксихлорохін також здатний зменшувати секрецію прозапальних цитокінів, особливо фактора некрозу пухлин  $\alpha$  та інтерлейкіну-6, знижуючи резистентність до інсуліну.

Цікаво, що гідроксихлорохін ефективний проти SARS-CoV-2 *in vitro* і знижує вірусне навантаження в пацієнтів із COVID-19. Механізми дії включають порушення зв'язування між клітинним АПФ2 і шиповим вірусним білком SARS-CoV-2 шляхом підвищення внутрішньоклітинного/ендосомального рН, а також інгібування презентації антигену, подальшого придушення активації Т-клітин і гіперсекреції прозапальних цитокінів, сприяючи запобіганню цитокінового шторму [101].

Хоча запалення пов'язане з порушенням рівня глюкози, основний механізм гіпоглікемічного ефекту гідроксихлорохіну все ж залишається до кінця не з'ясованим [102]. Описано, що хлорохін збільшує секреторну відповідь С-пептиду, потенційно відображаючи поліпшену функцію  $\beta$ -клітин ПШЗ [103]. Зниження внутрішньоклітинної деградації інсуліну та збільшення його накопичення також були визначені як можливі ефекти гідроксихлорохіну на експериментальних моделях [104].

З огляду на попередні повідомлення про вплив хлорохіну/гідроксихлорохіну на метаболізм глюкози рекомендовано бути обачними при призначенні препарату пацієнтам з ЦД і COVID-19. Коригування дози пероральних протидіабетичних препаратів та/або інсуліну може стати необхідним для запобігання можливих гіпоглікемічних подій [105].

Протималарійні препарати хлорохін і гідроксихлорохін використовувалися для лікування інфекції SARS-CoV-2 попри їхні потенційні побічні ефекти [106, 107]. Вважається, що

два основних механізми дії гідроксихлорохіну полягають у його обмеженні розщеплення вірусного білка на ділянці зв'язування АПФ2 та його протизапальних та імуномодулювальних властивостей [108]. Гідроксихлорохін також знижує рівень глюкози в крові внаслідок підвищення чутливості до інсуліну і поліпшення функції  $\beta$ -клітин ПШЗ [109], що дозволило призначати гідроксихлорохін як протидіабетичний препарат у деяких країнах [110].

Отже, може знадобитися коригування раніше призначених протидіабетичних препаратів аби уникнути гіпоглікемії в рідкісних випадках у пацієнтів із ЦД, які приймають гідроксихлорохін [111-113]. Слід зазначити, що дослідження показали суперечливі результати щодо ефективності гідроксихлорохіну при лікуванні пацієнтів із COVID-19 [114, 115]. Необхідні краще сплановані дослідження для оцінки його терапевтичної ефективності [116].

В останніх роботах вірогідно встановлено, що гіперглікемія при госпіталізації – при діабетичному статусі – є ключовим предиктором смерті та тяжкості COVID-19 серед некритичних пацієнтів. Імовірність смерті в людей з аномально високим рівнем глюкози була більше ніж у два рази вищою, ніж у людей із нормальними показниками (41,4% проти 15,7%). Також у них була підвищена потреба в апараті штучної вентиляції легенів і у відділенні інтенсивної терапії. Ці результати наочно демонструють простий і практичний спосіб стратифікації ризику смерті в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 [117].

Діабетична ретинопатія і кардіоміопатія є протипоказаннями для призначення гідроксихлорохіну. Отже, антигіперглікемічний ефект гідроксихлорохіну заслуговує на серйозне вивчення в подальших клінічних дослідженнях у пацієнтів із ЦД на тлі коронавірусної інфекції.

Інсулін порівняно з іншими препаратами, що знижують рівень глюкози, використовується переважно в госпіталізованих пацієнтів. Також у цих пацієнтів кращою стратегією лікування гіперглікемії є підшкірна інсулінова терапія інсуліном базальної або проміжної дії разом із болусним інсуліном [118]. У таких пацієнтів можуть бути виправдані менш агресивні схеми введення інсуліну, спрямовані на просту мінімізацію глюкозурії, дегідратації

та порушень електролітного балансу. Хоча не існує строгих рекомендацій щодо режиму інсуліну для контролю глікемії в критично важких пацієнтів, можуть використовуватися внутрішньовенні інфузії інсуліну і короткі або швидкодіючі болуси інсуліну. При визначенні дозування інсуліну слід враховувати тяжкість захворювання, стан харчування, супутні препарати й тенденцію до глікемічних коливань [119], тобто в пацієнтів із ЦД1 та COVID-19 і гіперглікемією важливо контролювати рівень глюкози й кетонів у крові, підтримувати гідратацію та продовжувати терапію інсуліном.

На сьогодні розроблені рекомендації щодо лікування інфекцій у пацієнтів із ЦД, які поширюються на пацієнтів, у яких також діагностований COVID-19. Загалом пацієнти з ЦД, особливо ті, чиє захворювання не контролюється або погано контролюється, можуть бути сприйнятливішими до інфекцій, оскільки гіперглікемія може знижувати імунітет.

Контроль рівня глюкози є ключовим чинником у зв'язку з тим, що хороший контроль глікемії може сприяти зниженню ризику і тяжкості інфекції. В ADA повідомили, що в Китаї люди з ЦД мають вищі показники серйозних ускладнень і смертності, ніж люди з вірусом без ЦД. Однак є кілька способів знизити цей ризик. Згідно з рекомендаціями ADA, «якщо ЦД добре лікують, ризик серйозного захворювання від COVID-19 приблизно такий же, як і в населення в цілому».

ЦД, який не лікують належним чином, може збільшити ризик пов'язаних із ним ускладнень, одним з яких може бути серцева недостатність – це один стан, який вказаний Всесвітньою організацією охорони здоров'я та Центрів із контролю і профілактики захворювань, як такий, що створює вищий ризик серйозних ускладнень від COVID-19.

ADA постулює, що вірусні інфекції, такі як новий коронавірус, підсилюють запалення, яке також маніфестує, коли рівень глюкози в крові перевищує цільовий показник, що ще більше підвищує ризик виникнення ускладнень. Ожиріння є основним чинником ризику ЦД і, мабуть, незалежним чинником ризику важкого захворювання при COVID-19. Таким чином, частота важких захворювань, ймовірно, буде особливо високою в регіонах і серед

## COVID-19

населення, де поширені як ожиріння, так і діабет.

Оскільки важча гіперглікемія супроводжує прогресування до важкого легеневого і системного захворювань, кращий метаболічний контроль досягається при використанні інсуліну або інших засобів. Ускладнення ЦД (зокрема захворювання нирок, серця і периферичних судин) можуть бути додатковими чинниками ризику.

Деякі маркери системного запалення підвищуються у важких випадках, що створює нові потенційні терапевтичні мішені. Особливу зацікавленість викликає спостереження, де експресія АПФ2 пов'язана з ЦД може бути залучена в цю вірусну інфекцію, що зумовлює напрямок для досліджень із розробки цілеспрямованих втручань [120].

Пацієнти з ЦД1 і ЦД2 мають вищий ризик діабетичного кетоацидозу при захворюванні вірусною інфекцією. Якщо пацієнт із ЦД знаходиться в стані діабетичного кетоацидозу, це може ускладнити запобігання сепсису і септичного шоку, які, згідно з ADA, «є одними з найсерйозніших ускладнень, з якими стикаються деякі люди з COVID-19». За рекомендаціями ADA, пацієнтам з ЦД і COVID-19, які знаходяться у важкому стані, слід призначити інсулін, а пероральні цукрознижувальні препарати, зокрема метформін та інгібітори SGLT2, слід скасувати [121].

Це стандартна тактика в пацієнтів, що знаходяться в критичному стані. Метформін може підвищувати рівень молочної кислоти, а інгібітори SGLT2 викликають гіповолемію, пригнічують метаболізм жирів і потенціюють ацидоз. У доклінічних дослідженнях метформін продемонстрував протизапальну дію і зниження біомаркерів запалення в людей із ЦД2. Останні дані показали, що використання метформіну значно знижує ймовірність смерті. У людей, які отримували метформін, ризик смерті становив 11%, що був таким же, як і в загальній популяції COVID-19, і значно нижчим у пацієнтів із ЦД, які не отримували метформін (24% смертності) [72]. Припиняється також введення аналогів ГПП-1, які можуть викликати регургітацію, і піоглітазону, терапія якими супроводжується гіперволемією.

Протизапальні та імуномодулювальні ефекти інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА

редуктази або статинів припускають, що вони можуть бути корисні для лікування грипу та бактеріальних інфекцій [122, 123]. Дослідження, виконане в Китаї, показало, що використання статинів було пов'язано з нижчим ризиком смерті від усіх причин і сприятливим профілем одужання в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 [124].

Нині терапія статинами активно застосовується в пацієнтів із ЦД на тлі коронавірусної інфекції. В останніх дослідженнях статини показані як незалежний захисний чинник виживання [125].

Є дані, які свідчать, що COVID-19 значно збільшує ймовірність тромбоемболічних подій і є переважною причиною смерті [126-128]. Перші свідчення аномальних параметрів коагуляції, пов'язаних із COVID-19, з'явилися в ранніх звітах із Китаю. Наприклад, вихідні характеристики перших 99 пацієнтів, госпіталізованих в Ухані, показали, що 6% мали підвищений час згортання крові, 5% – підвищений рівень протромбіну і 36% – підвищений рівень D-димеру [124]. Інше дослідження, виконане в Китаї, показало, що в пацієнтів, які померли від COVID-19, рівень D-димеру і продуктів розпаду фібрину був статистично значуще підвищеним [129]. У дослідженні, в якому брали участь китайські пацієнти середнього віку з COVID-19, понад 71% померлих відповідали критеріям синдрому внутрішньосудинного згортання крові. Слід зазначити, що нині 11 досліджень виявили високі показники венозної тромбоемболії в пацієнтів із діагнозом COVID-19 [130].

Коагулопатія, пов'язана з COVID-19, змінюється від помірних змін результатів лабораторних досліджень до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові з переважним фенотипом тромботичної та/або поліорганної недостатності [131]. Глибока запальна реакція у зв'язку з інфекцією SARS-CoV-2 призводить до розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [128]. Дисфункція ендотелію судин робить свій внесок у патофізіологію мікроциркуляторних змін у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 [132].

Важливо відзначити, що SARS-CoV-2 може проникати в ендотеліальні клітини та інфікувати їх через рецептор АПФ2, при цьому

реплікація вірусу викликає інфільтрацію запальних клітин, апоптоз ендотеліальних клітин і протромботичні ефекти мікросудин [133, 134]. Патологоанатомічні дослідження пацієнтів, які померли від інфекції SARS-CoV-2, показали наявність вірусних включень в ендотеліальних клітинах і секвестрованих інфільтрацією мононуклеарних і поліморфноядерних клітин із доказами апоптозу ендотелію [134].

Таким чином, дані свідчать про те, що підвищене вивільнення чинників згортання крові та порушення регуляції та руйнування ендотеліальних клітин є основними механізмами збільшення тромбоемболії в пацієнтів із COVID-19 [135]. Ендотеліальна дисфункція може також пояснювати повідомлення про цереброваскулярні ускладнення в молодших пацієнтів і в пацієнтів з ішемією міокарда і/або тромбоемболічними ускладненнями [134, 136].

У декількох публікаціях повідомляється про підвищений ризик тромбоемболії в пацієнтів із ЦД за межами конкретної ситуації з інфекцією SARS-CoV-2. Наприклад, в одному з популяційних досліджень показано, що пацієнти з ЦД2 мають підвищений ризик венозної тромбоемболії порівняно з контрольною групою (ОР 1,44, 95% ДІ 1,27-1,63) [137]. Крім того, ризик тромбоемболії легеневої артерії був вищим у пацієнтів із ЦД2, ніж у пацієнтів контрольної групи (ОР 1,52, 95% ДІ 1,22-1,90).

В іншому дослідженні показано, що частота тромбозу глибоких вен після повної заміни колінного суглоба була статистично вірогідно вищою в пацієнтів із ЦД, ніж у пацієнтів без нього [138]. Також було виявлено, що ЦД пов'язаний зі збільшенням більш ніж у два рази ризику утворення виразок після тромбозу глибоких вен [139, 140]. Таким чином, пацієнти з ЦД вже належать до категорії високого ризику тромбоемболічної події або інсульту [141].

Точні молекулярні та клітинні механізми, що лежать в основі підвищеного згортання крові в пацієнтів із COVID-19, наразі недостатньо вивчені, а звичайна профілактика не завжди ефективна для запобігання тромбоемболії [142]. Однак антикоагулянтна терапія низькомолекулярним гепарином дає кращі прогнози в пацієнтів із важкою формою

COVID-19 із великим ризиком тромбоемболії, наприклад, у пацієнтів із підвищеним рівнем D-димеру [143]. Таким чином, необхідно починати антикоагулянтну терапію в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 від помірного до важкого ступеня захворювання.

Хоча докази, що підтверджують будь-який прямий вплив аналогів ГПП-1 на ризик тромбоемболії обмежені, кілька досліджень на тваринах показали, що лікування аналогами ГПП-1 пригнічує утворення атероми та стабілізує бляшки в сонних артеріях і дугах аорти [144, 145]. Фактично, гліптини можуть зберігати ендотеліальну функцію завдяки своєму протизапальному, антиоксидантному і потенційно захисному впливу на судинну систему, що є корисними аспектами в боротьбі з COVID-19 [125]. Введення ГПП-1 *in vitro* знижує експресію матриксних металопротеїназ 2 та білка хемотаксиса моноцитів (Monocyte chemoattractant protein 1, MCP1) і транслокацію NF- $\kappa$ B-p65, що пов'язано з високим ризиком тромбоемболії [144]. Дослідження серцево-судинних наслідків показало, що терапія дулаглутидом (аналогом ГПП-1 тривалої дії) знижує частоту інсульту в пацієнтів із ЦД2 [146].

Таким чином, пацієнтам із ЦД необхідно вибирати протидіабетичні засоби, що знижують ризик тромбоемболічних подій. Зараз проводяться численні клінічні випробування для оцінки безпеки та ефективності можливих препаратів, включаючи ремдесивір, тоцилізумаб, лопінавір/ритонавір, рибавірин, інтерферон, хлорохінін та інші, які досить широко використовуються в усіх країнах із початку пандемії [147]. Хоча для жодного з препаратів немає надійних доказів специфічної протівірусної ефективності або клінічних результатів щодо лікування COVID-19, деякі препарати використовуються на підставі обмежених клінічних даних або проходять клінічні випробування. Проблеми безпеки препаратів повинні бути співставлені з їхньою відносною користю. Зараз є певні проблеми щодо деяких із цих препаратів, які застосовуються в пацієнтів із ЦД.

#### **Лікування COVID-19 у хворих на ЦД**

Глобальна пандемія COVID-19 зумовила пошук ефективних засобів профілактики та лікування інфекції SARS-CoV-2 [131]. Наразі тривають численні клінічні випробування,

## COVID-19

спрямовані на вивчення імунної відповіді на інфекцію. Однак ефективність більшості ліків ще не доведена. Синдром вивільнення цитокінів — «цитокіновий шторм» — вважається центральним у патогенезі швидкого погіршення і стрімкого наростання поліорганної дисфункції в пацієнтів із COVID-19. Отже, імуномодулювальні агенти постулюються як вельми ефективні.

Одним із фармакологічних варіантів, який актуальний для пацієнтів із ЦД, є хлорохін/гідроксихлорохін. Широко використовуваний для лікування малярії та автоімунних захворювань хлорохін також вважається противірусним препаратом широкого спектра дії. Деякі автори повідомляли, що гідроксихлорохін покращує глікемічний контроль у декомпенсованих, резистентних до базової антидіабетичної терапії, пацієнтів із ЦД [148]. Гіпоглікемія є відомим несприятливим ефектом (впливом) терапії гідроксихлорохіном.

Встановлено такі механізми антигіперглікемічної активності хлорохіну/гідроксихлорохіну: зниження внутрішньоклітинної деградації інсуліну, збільшення опосередкованого інсуліном транспорту глюкози й секреції інсуліну, а також підвищення чутливості до інсуліну [148]. Отже, на думку деяких дослідників, слід дотримуватися особливої обережності при одночасному використанні цих препаратів з іншими засобами, які знижують рівень глюкози, що може спричинити необхідність зменшення дози препаратів [149].

Імунодепресанти, схвалені для терапії автоімунних захворювань, включаючи тяжкий ревматоїдний артрит — тоцилізумаб, або актерм, спрямовані на придушення гіперсекреції інтерлейкіну-6, який є однією з ланок патофізіологічного циклу цитокінового шторму в пацієнтів із COVID-19 на тлі діабету.

Системні кортикостероїди, як відомо, викликають гіперглікемію, перш за все, внаслідок підвищення постпрандіальних рівнів глюкози, інсулінорезистентності та дисфункції β-клітин ПШЗ, що часто вимагає початку інсулінової терапії [150]. Всупереч цій проблемі, внутрішньовенна терапія дексаметазоном статистично значуще збільшувала кількість днів без ШВЛ у пацієнтів із важким ГРДС і COVID-19 [151, 152]. Крім того, в метааналізі з клінічних випробувань показано, що

системна терапія кортикостероїдами пов'язана зі зниженням короткострокової смертності від усіх причин у пацієнтів із важкою формою COVID-19 [153]. Лікування гідрокортизоном у стаціонарі за різними схемами також показало тенденцію до кращого результату [154].

Однак інше дослідження не змогло довести жодного позитивного ефекту низьких доз гідрокортизону при лікуванні пацієнтів із COVID-19 [155]. Причиною таких результатів, що розчаровують, може бути доза, менша, ніж оптимальна. Необхідні подальші дослідження для з'ясування впливу фармакологічного лікування COVID-19 на метаболізм глюкози в пацієнтів із ЦД.

Тяжке пошкодження легеневої тканини з подальшою маніфестацією ГРДС частково зумовлено потужною імунною відповіддю. Хоча кортикостероїди пригнічують запалення легенів, вони також одночасно пригнічують імунітет [156]. З огляду на системний гіперглікемічний ефект і серйозний вплив цих препаратів на імунну відповідь [157], слід дотримуватися особливої обережності в пацієнтів із ЦД. Нині кортикостероїди широко використовуються при лікуванні важкого ГРДС, викликаного вірусною пневмонією, і зарекомендували себе як препарати вибору для пацієнтів, які перебувають у важкому стані [158]. Оскільки при застосуванні даних препаратів у пацієнтів із ЦД може наростати гіперглікемія, може виникнути необхідність в ескалації інсулінової терапії [149].

Загальна мета застосування противірусних препаратів полягає в тому, щоб зупинити реплікацію нової вірусної РНК, котрі дають можливість інфікованим клітинам пацієнтів із COVID-19 стати «виробничими майданчиками» для дублювання нових віріонів. Аналоги нуклеотидів здійснюють це шляхом включення основи в реплікувальний ланцюг, від якої вірусна РНК-полімераза не може ефективно здійснювати дублювання. На сьогодні івермектин — протипаразитарний препарат, який рекомендований до досить широкого застосування, продемонстрував противірусну активність щодо SARS-COV-2. Його раннє призначення може знижувати вірусне навантаження, зменшувати тяжкість захворювання і ризик подальшого розповсюдження інфекції [159, 160].

Препарат ремдесивір спочатку випробовувався у хворих на лихоманку Ебола. Раніше Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA, USFDA) схвалило його використання для пацієнтів із вкрай важким перебігом COVID-19. Ремдесивір, інгібітор нуклеотидного аналога РНК-залежної РНК-полімерази, підвищував глікемію і збільшував інсулінорезистентність у мишей, які отримували дієту з високим вмістом жирів [160]. Навпаки, підвищення рівня глюкози в крові було однаковим між групами, які отримували ремдесивір, і групами, які отримували плацебо, у двох рандомізованих клінічних дослідженнях із мультиетнічними групами та пацієнтами з Китаю [161-163]. Таким чином, потрібні додаткові докази, щоб з'ясувати його вплив на метаболізм глюкози.

Зараз 5 клінічних випробувань в Китаї та США оцінюють, чи може ремдесивір зменшити ризик ускладнень або скоротити терміни перебігу захворювання в пацієнтів із COVID-19. На цей момент FDA дозволила використання ремдесивіру, який, хоча і не впливає на зниження летальності, однак значно скорочує терміни перебігу захворювання в пацієнтів із менш тяжкими формами патології [164]. Наразі проводяться подальші дослідження для оцінки ефективності ремдесивіру в пацієнтів із COVID-19 і ЦД, а також у пацієнтів із мультиморбідністю.

Противірусні препарати — інгібітори протеази перешкоджають утворенню нових віріонів інфікованими клітинами, зв'язуючи та інактивує вірусні протеази, щоб зупинити реплікацію вірусу. Скринінгове дослідження продемонструвало, що лікування лопінавіром-ритонавіром (Abbvie) і рибавірином знижує смертність і ГРДС порівняно з терапією тільки одним рибавірином [165]. Ритонавір додають до лопінавіру як фармакокінетичний підсилювач [166]. Цей препарат є потужним інгібітором цитохрому СYP 3A4, ферменту, який інактивує лопінавір. Повідомлялося, що інгібітори протеази, лопінавір і ритонавір, збільшують ризик виникнення гіперглікемії та дебюту вперше виявленого ЦД, викликають декомпенсацію наявного ЦД і розвиток діабетичного кетоацидозу [167-170].

Ще одна проблема, пов'язана з інгібіторами протеази, — це фармакологічна взаємодія з цукрознижувальними препаратами, які вводять спільно. Пацієнтам, які застосовують ці комбінації препаратів, рекомендується частий моніторинг рівня глюкози в крові і корегування дозування. Зараз клінічні дослідження ефективності препаратів у хворих із коронавірусною інфекцією тривають [171].

Створення вакцини має на меті створення довготривалого імунітету. Наразі проводяться випробування нових препаратів для оцінки безпеки та імунної відповіді. На відміну від ДНК-вакцин, вакцини мРНК можуть інтегруватися в геном господаря, знижуючи ризик мутацій [172].

Вакцина мРНК-1273 являє собою нову інкапсульовану в ліпідну наночастинку на основі мРНК, яка кодує стабілізовану передпрефузією форму білка шипа [173]. Префузійна форма ідентифікується як просторова конформація білка шипа, перш ніж він вступить у зв'язок з АПФ2. Антитіла проти префузійної форми можуть запобігати проникненню вірусу, а також зменшувати поширення віріонів.

Макролідний антибіотик азитроміцин, який використовується для інгібіції синтезу бактеріального білка шляхом зв'язування з субодиницею бактеріальної рибосоми, також використовується для лікування загострень хронічних обструктивних хвороб легенів і реактивних захворювань дихальних шляхів. Це друге використання може зображати модульовальну дію азитроміцину на імунні клітини. Він зменшує вивільнення респіраторно-синцитіального вірусу за рахунок зменшення передачі сигналів інтерферону *in vivo* та уповільнює вивільнення прозапальних цитокінів у гладеньких м'язах дихальних шляхів та епітеліальних клітинах [174].

У проспективному дослідженні, виконаному у Франції за участю 22 пацієнтів, відзначено, що комбінація 600 мг гідроксихлорохіну й азитроміцину (500 мг у перший день і потім 250 мг щодня протягом наступних 4 днів) знижувала вірусне навантаження ефективніше, ніж один гідроксихлорохін [175]. Основною побічною дією азитроміцину є пролонгація інтервалу QT, що призводить до порушень серцевого ритму [176].

В одному когортному дослідженні 5-денний курс азитроміцину призводив до майже триразового збільшення смертності через

## COVID-19

серцево-судинні ускладнення порівняно з клінічними дослідженнями інших видів антибіотиків [177], хоча в наступному когортному дослідженні [178] і метааналізі проспективних рандомізованих контрольованих досліджень не виявили підвищеного ризику смерті [179].

Раніше висловлювалися побоювання, що інгібітори РААС можуть підвищувати сприйнятливність до SARS-CoV-2 [30]. Інфекція SARS-CoV-2 викликає активацію РААС, яка може призвести до «цитокінового шторму» через вісь AngII. У суб'єктів із вже наявним ЦД, інфікованих SARS-CoV-2, важкий перебіг захворювання пов'язаний із попереднім прозапальним статусом та ендотеліальною дисфункцією, а також частотою супутніх захворювань, таких як ожиріння, артеріальна гіпертензія, ССЗ, неалкогольна жирова хвороба печінки та хронічна хвороба нирок, а також із неконтрольованою гіперглікемією, що викликає підвищення тяжкості захворювання, збільшення кількості госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії та може бути причиною поганого прогнозу й вищих показників смертності в пацієнтів із ЦД [171].

Терапія з використанням відповідних цукрознижувальних засобів та правильне регулювання рівня глюкози в крові сприяє одужанню і виживанню пацієнтів із ЦД і COVID-19. Різні аспекти, такі як переваги, протипоказання й обмеження використання певних комбінацій цукрознижувальних засобів і протівірусних препаратів, які можуть вплинути на результат захворювання в пацієнтів із ЦД і COVID-19, повинні бути ретельно проаналізовані.

На сьогодні одним із перспективних напрямків у придушенні коронавірусної інфекції також вважається введення більш розчинних форм АПФ2. У дослідженнях на мишах продемонстровано, що COVID-19 пригнічує білок АПФ2, зв'язуючи його спайк-протеїн, що сприяє важкому пошкодженню легенів [180]. Це свідчить, що надлишок АПФ2 може конкурентно зв'язуватися з COVID-19 не тільки для нейтралізації вірусу, але і для збереження клітинної активності АПФ2, яка негативно регулює ренін-ангіотензинову систему, захищаючи легені від пошкодження.

Таким чином, лікування розчинною формою АПФ2 може виконувати подвійну роль: уповільнення проникнення вірусу в клітини й

захист легенів від пошкодження. Нарешті, як демонструють недавні дослідження, альвеолярні клітини, інфіковані коронавірусом, експресують на своїй поверхні менше АПФ2, ніж нормальні клітини *in vitro*.

Під час пандемії COVID-19 в літературі активно тривають дискусії щодо переваг або шкоди, пов'язаних із використанням інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину. Крім класичного РААС, альтернативні компоненти, включаючи АПФ2, Ang (1-7), Ang (1-9) і рецептор Mas, можуть бути долучені до проникнення й прогресування SARS-CoV-2. Багато міжнародних медичних спільнот рекомендують продовжувати приймати інгібітори РААС, тому що немає доведених доказів їхньої шкоди при їх використанні в контексті ЦД і COVID-19.

Раніше багатьма дослідниками висувалася гіпотеза, що застосування іАПФ і БРА підвищує схильність до COVID-19, і висловлювалася гіпотеза блокади рецепторів АПФ2 або запобігання зв'язування з ними COVID-19 за допомогою інших засобів як інноваційного підходу, який можна було б використовувати для створення нового препарату для зниження смертності серед людей, уражених вірусом.

Іншими авторами висувається припущення, що ССЗ, а не імунодефіцит, є найважливішими чинниками ризику COVID-19. Пацієнти з ССЗ, мабуть, мають більший ризик розвитку інфекції COVID-19. Одна з можливих причин може бути наступною: пацієнти з супутніми захворюваннями, такими як артеріальна гіпертензія, ЦД2, патологія серця і нирок, можуть мати показання до застосування іАПФ і БРА.

Чи можливий зв'язок між цими спостереженнями? Чи підвищується експресія рецепторів АПФ2 в клітинах-мішенях вірусу внаслідок використання іАПФ та БРА і, отже, чи вищий ризик важкого перебігу в людини? Нині твердо встановлено, що застосування інгібіторів РААС має потужну захисну дію на тканину легенів [181].

Наразі немає даних про оптимальне лікування пацієнтів із ЦД, інфікованих SARS-CoV-2, а також пацієнтів із COVID-19, в яких розвивається глікемічна декомпенсація. Жоден із представлених препаратів не виявився домінуючим у лікувальній стратегії для терапії COVID-19 і, наразі, терапевтичний прорив

досягнуто тільки при використанні дексаметазону. Ретельний моніторинг рівня глюкози та аналіз взаємодії лікарських засобів можуть сприяти поліпшенню клінічної симптоматики й зниженню ризиків несприятливих наслідків. Індивідуальні терапевтичні стратегії та оптимальні цілі контролю глюкози повинні бути сформульовані на підставі тяжкості захворювання, наявності супутніх захворювань і ускладнень, пов'язаних із ЦД, з урахуванням віку пацієнтів та наявності інших обтяжливих чинників.

Доведено, що коронавірусна інфекція має великий вплив на лікування ЦД, тому що посилює запалення і змінює реакцію імунної системи, що призводить до складнощів у контролі глікемії. Інфекція SARS-CoV-2 також збільшує ризик тромбоемболії та з більшою ймовірністю викликає кардіореспіраторну недостатність у пацієнтів із ЦД порівняно з пацієнтами без нього. Зараз вважається, що всі ці механізми сприяють поганому прогнозу в пацієнтів із ЦД і COVID-19.

Під час пандемії COVID-19 суворий глікемічний контроль і управління чинниками ризику ССЗ мають вирішальне значення для пацієнтів із ЦД. Ліки, які застосовують як при ЦД, так і при серцево-судинних захворюваннях, слід відповідно скоригувати для людей із високим ризиком зараження SARS-CoV-2 [182-184]. Грунтуючись на даних результатах, комбіноване лікування цими двома агентами може бути кориснішим, ніж будь-яким з них окремо. Однак слід мати на увазі, що ефективність дексаметазону в лікуванні COVID-19 була доведена в добре спланованих рандомізованих клінічних дослідженнях, таких як «Рандомізована оцінка терапії Covid-19» (Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy, RECOVERY), тоді як таких переконливих досліджень для гідроксихлорохіну не виконувалося [182].

Глобальна пандемія COVID-19, безперечно, становить значну небезпеку для здоров'я людей, особливо для пацієнтів із ЦД. Специфічна терапія знаходиться на стадії створення, на відміну від вакцини від COVID-19. Оптимальна стратегія ведення таких пацієнтів, наприклад, підбір цукрознижувальних, антигіпертензивних і гіполіпідемічних препаратів, є важливою проблемою для сучасних і майбутніх досліджень. ЦД і інші супутні

захворювання є важливими предикторами важкого перебігу і високої смертності в пацієнтів із COVID-19 [185].

Нині необхідні подальші клінічні дослідження, щоб забезпечити краще розуміння патофізіологічних механізмів, що лежать в основі зв'язку між COVID-19 і ЦД, для здійснення ефективного терапевтичного прориву як у лікувальних стратегіях, так і в медикаментозних тактиках, націлених на запобігання коронавірусної інфекції в пацієнтів із ЦД.

### Список використаної літератури

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433.
- Ugwueze CV, Ezeokpo BC, Nnolim BI, Agim EA, Anikpo NC, Onyekachi KE. COVID-19 and diabetes mellitus: the link and clinical implications. *Dubai Diabetes Endocrinol J*. 2020;26:69-77.
- Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. *Respirology*. 2003 Nov;8 Suppl(Suppl 1): S9-14.
- Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019 Jan 14;11(1), pii: E59.
- Poutanen SM. Etiologic agents of infectious diseases. In: Long S, Pickering L, Prober C, editors. *Principles and practice of paediatric infectious diseases*. 4th ed. Elsevier; 2012. p. 1547-712.
- European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 situation update worldwide. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> [Accessed 31st May 2021].
- Chan JC, Lim LL, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P, et al. The lancet commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet*. 2021 Dec 19;396(10267):2019-82.
- Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):1416-24.
- Hafidh K, Abbas S, Khan A, Kazmi T, Nazir Z, Aldaham T. The clinical characteristics and outcomes of COVID-19 infections in patients with diabetes at a tertiary care center in the UAE. *Dubai Diabetes Endocrinol J*. 2021;26(4):1-6.
- Li G, Chen Z, Lv Z, Li H, Chang D, Lu J. Diabetes mellitus and COVID-19: associations and possible mechanisms. *Int J Endocrinol*. 2021 Apr 1;2021:7394378.
- 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;323(13):1239-42.
- Guan W, Ni Z, Hu Yu, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:91-5.
- Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of

## COVID-19

- COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020 Jul;14(4):813-21.
17. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020 Jun 2;31(6):1068-77.e3.
  18. Al Hayek AA, Robert AA, Matar AB, Algarni A, Alkubedan H, Alharbi T, et al. Risk factors for hospital admission among COVID-19 patients with diabetes. A study from Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2020 Oct;41(10):1090-7.
  19. Zhu Z, Mao Y, Chen G. Predictive value of HbA1C for adverse prognosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. (January 1, 2021). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3758344>.
  20. Sur J, Sharma J, Sharma D. Diabetes might augment the severity of COVID-19: a current prospects. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Jan 5;7:613255.
  21. Yang P, Feng J, Peng Q, Liu X, Fan Z. Advanced glycation end products: potential mechanism and therapeutic target in cardiovascular complications under diabetes. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Dec 6;2019:9570616.
  22. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020 Mar 23;323(18):1775-6.
  23. Corona G, Pizzocaro A, Vena W, Rastrelli G, Semeraro F, Isidori AM, et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Jun;22(2):275-96.
  24. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? – A mini-review. *Gerontology.* 2013; 59(2):99-104.
  25. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999 Dec;26(3-4):259-65.
  26. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018 May;34(5):575-84.
  27. López-Collazo E, Avendaño-Ortiz J, Martín-Quirós A, Aguirre LA. Immune response and COVID-19: A mirror image of sepsis. *Int J Biol Sci.* 2020;16(14):2479-89.
  28. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 May 1;318(5): E736-41.
  29. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2017 Nov;125(Pt A):21-38.
  30. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system. Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. 2020;126:1456-74.
  31. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010 Sep;47(3):193-9.
  32. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631-7.
  33. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020 Aug;81(5):537-40.
  34. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr;162:108142.
  35. Benter IF, Yousif MH, Dhaunsi GS, Kaur J, Chappell MC, Diz DI. Angiotensin-(1-7) prevents activation of NADPH oxidase and renal vascular dysfunction in diabetic hypertensive rats. *Am J Nephrol.* 2008;28(1):25-33.
  36. El-Hashim AZ, Renno WM, Raghupathy R, Abduo HT, Akhtar S, Benter IF. Angiotensin-(1-7) inhibits allergic inflammation, via the MAS1 receptor, through suppression of ERK1/2- and NF- $\kappa$ B dependent pathways. *Br J Pharmacol.* 2012 Jul;166(6):1964-76.
  37. Santos RA. Angiotensin-(1-7). *Hypertension.* 2014 Jun;63(6):1138-47.
  38. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 Jul 8;100(14):8258-63.
  39. Chamsi-Pasha MA, Shao Z, Tang WH. Angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2014 Mar;11(1):58-63.
  40. Anguiano L, Riera M, Pascual J, Valdivielso JM, Barrios C, Betriu A, et al. Circulating angiotensin-converting enzyme 2 activity in patients with chronic kidney disease without previous history of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Jul;30(7):1176-85.
  41. Wang G, Lai FM, Kwan BC, Lai KB, Chow KM, Li PK, et al. Expression of ACE and ACE2 in patients with hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(3):141-9.
  42. Gilbert A, Liu J, Cheng G, An C, Deo K, Gorret AM, et al. A review of urinary angiotensin converting enzyme 2 in diabetes and diabetic nephropathy. *Biochem Med (Zagreb).* 2019 Feb 15;29(1):010501.
  43. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J.* 2020 May 14;55(5):2000688.
  44. Agarwal S, Agarwal SK. Endocrine changes in SARS-CoV-2 patients and lessons from SARS-CoV. *Postgrad Med J.* 2020 Jul;96(1137):412-6.
  45. AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: Insights from cardiovascular aging science. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):747-8.
  46. Kiely DG, Cargill RI, Wheeldon NM, Coutie WJ, Lipworth BJ. Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale. *Cardiovasc Res.* 1997 Jan;33(1):201-8.
  47. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005 Aug;11(8):875-9.
  48. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005 Jul 7;436(7047):112-6.
  49. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020 Mar 2;48(0): E004.
  50. Qiao W, Wang C, Chen B, Zhang F, Liu Y, Lu Q, et al. Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiology.* 2015;131(2):97-106.
  51. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020 Apr; 8(4): e21.
  52. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest.* 2020 Jun;43(6):867-9.
  53. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Jan 3;30(1):84-91.
  54. Ceccarelli M, Berretta M, Venanzi Rullo E, Nunnari G, Cacopardo B. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Mar;24(5):2781-3.
  55. Nieto-Fontarigo JJ, González-Barcala FJ, San José E, Arias P, Nogueira M, Salgado FJ. CD26 and asthma: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Apr;56(2):139-60.
  56. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr;162:108125.
  57. Anderluh M, Kocic G, Tomovic K, Kocic H, Smelcerovic A. DPP-4 inhibition: A novel therapeutic approach to the treatment of pulmonary hypertension? *Pharmacol Ther.* 2019 Sep;201:1-7.
  58. Drucker DJ. Insufficient evidence' to recommend DPP-IV inhibitor treatment in type 2 diabetes with COVID-19. Available from: <https://www.healio.com/news/endocrinology/20200420/insufficient-evidence-to-recommend-dppiv-inhibitor-treatment-in-type-2-diabetes-with-covid19>. [Accessed 31st May 2021].

59. Sun B, Huang S, Zhou J. Perspectives of antidiabetic drugs in diabetes with coronavirus infections. *Front Pharmacol*. 2021 Jan 29;11:592439.
60. Smelcerovic A, Kocic G, Gajic M, Tomovic K, Djordjevic V, Stankovic-Djordjevic D, et al. DPP-4 inhibitors in the prevention/treatment of pulmonary fibrosis, heart and kidney injury caused by COVID-19 – a therapeutic approach of choice in type 2 diabetic patients? *Front. Pharmacol*. 2020 Aug 5;11:1185.
61. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care*. 2020 May; dc200660.
62. Viswanathan V, Puvvula A, Jamthikar AD, Saba L, Johri AM, Kotsis V, et al. Bidirectional link between diabetes mellitus and coronavirus disease 2019 leading to cardiovascular disease: A narrative review. *World J Diabetes*. 2021 Mar 15;12(3):215-37.
63. Gupta R, Hussain A, Misra A. Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Jun;74(6):864-70.
64. Klonoff DC, Umpierrez GE. Letter to the Editor: COVID-19 in patients with diabetes: Risk factors that increase morbidity. *Metabolism*. 2020 Jul;108:154224.
65. Ceriello A, Stoian AP, Rizzo M. COVID-19 and diabetes management: What should be considered? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 May;163:108151.
66. Pal R, Bhadada SK. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 May;163:108146.
67. Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Akamine T, Yokota T, et al. SGLT2 inhibitors as a therapeutic option for diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2017 May 18;18(5):1083.
68. Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude Publica*. 2020;54:60.
69. European Medicines Agency. EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic> [Accessed 27st May 2021].
70. Prattichizzo F, La Sala L, Rydén L, Marx N, Ferrini M, Valensi P, Ceriello A. Glucose-lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Dec;26(2 suppl):73-80.
71. Wilding J, Fernando K, Milne N, Evans M, Ali A, Bain S, et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes management: key evidence and implications for clinical practice. *Diabetes Ther*. 2018 Oct;9(5):1757-73.
72. Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 13;11:600439.
73. Filardi T, Morano S. COVID-19: is there a link between the course of infection and pharmacological agents in diabetes? *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1053-60.
74. Zhang W, Li C, Liu B, Wu R, Zou N, Xu YZ, et al. Pioglitazone upregulates hepatic angiotensin converting enzyme 2 expression in rats with steatohepatitis. *Ann Hepatol*. 2013 Nov-Dec;12(6):892-900.
75. Salem ESB, Grobe N, Elased KM. Insulin treatment attenuates renal ADAM17 and ACE2 shedding in diabetic Akita mice. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2014 Mar 15;306(6): F629-39.
76. Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, Lovati E, Rossi A, Pastore I, et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter, case-control, retrospective, observational study. *Diabetes Care*. 2020 Dec;43(12):2999-3006.
77. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jun;8(6):546-50.
78. Diaz-Ramos A, Eilbert W, Marquez D. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use: a case report and review of the literature. *Int J Emerg Med*. 2019 Sep 5;12(1):27.
79. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Diabetes: the importance of prevention, management, and support. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cdresponse/about-COVID-19.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cdresponse/about-COVID-19.html). Updated July 28, 2020. [Accessed August 31, 2020].
80. Korytkowski M, Antinori-Lent K, Drincic A, Hirsch IB, McDonnell ME, Rushakoff R, et al. A pragmatic approach to inpatient diabetes management during the COVID-19 pandemic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Sep 1;105(9): dgaa342.
81. Kimberly E Ng. The effect of COVID-19 on patients with diabetes. *US Pharm*. 2020;45(11)9-12.
82. Israelsen SB, Pottegård A, Sandholdt H, Madsbad S, Thomsen RW, Benfield T. Comparable COVID-19 outcomes with current use of GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors or SGLT-2 inhibitors among patients with diabetes who tested positive for SARS-CoV-2. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Jun;23(6):1397-401.
83. Das L, Dutta P. SGLT2 inhibition and COVID-19: The road not taken. *Eur J Clin Invest*. 2020 Dec;50(12): e13339.
84. Meyer EJ, Gabb G, Jesudason D. SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis: a South Australian clinical case series and Australian spontaneous adverse event notifications. *Diabetes Care*. 2018 Apr;41(4): e47-9.
85. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020 May;20(5):269-70.
86. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 May-Jun;14(3):211-2.
87. Solerte SB, Di Sabatino A, Galli M, Fiorina P. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetol*. 2020 Jul;57(7):779-83.
88. Gomez-Peralta F, Abreu C, Gomez-Rodriguez S, Barranco RJ, Umpierrez GE. Safety and efficacy of DPP4 inhibitor and basal insulin in type 2 diabetes: an updated review and challenging clinical scenarios. *Diabetes Ther*. 2018 Oct;9(5):1775-89.
89. Rizzo M, Nikolic D, Banach M, Patti AM, Montalto G, Rizvi AA. Incretin-based therapies, glucometabolic health and endothelial inflammation. *Curr Pharm Des*. 2014;20(31):4953-60.
90. Rizzo M, Nikolic D, Patti AM, Mannina C, Montalto G, McAdams BS, et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: Potential underlying mechanisms. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Sep;1864(9 Pt B):2814-21.
91. He J, Yuan G, Cheng F, Zhang J, Guo X. Mast cell and M1 macrophage infiltration and local pro-inflammatory factors were attenuated with incretin-based therapies in obesity-related glomerulopathy. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017 Sep;15(7):344-53.
92. Amin EF, Rifaai RA, Abdel-Latif RG. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020 Oct;34(5):548-58.
93. Ceriello A. Thiazolidinediones as anti-inflammatory and anti-atherogenic agents. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 Jan-Feb;24(1):14-26.
94. Deane AM, Horowitz M Comment. Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2): e40-1.
95. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. 2020 Sep;5(3):279-84.
96. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;5(6):529-30.
97. Tadic M, Cuspidi C, Sala C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020 Jun;22(6):943-8.
98. Smith GD, Amos TA, Mahler R, Peters TJ. Effect of chloroquine on insulin and glucose homeostasis in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Feb 21;294(6570):465-7.
99. Quattraro A, Consoli G, Magno M, Caretta F, Nardoza A, Ceriello A, et al. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Intern Med*. 1990 May 1;112(9):678-81.

## COVID-19

100. Chakravarti HN, Nag A. Efficacy and safety of hydroxychloroquine as add-on therapy in uncontrolled type 2 diabetes patients who were using two oral antidiabetic drugs. *J Endocrinol Invest.* 2021 Mar;44(3):481-92.
101. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jul;56(1):105949.
102. Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, Bhatia R, Gleeson T, Lu B, Solomon DH. Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2010 Dec;62(12):3569-73.
103. Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas – a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002 Mar;55(3):209-19.
104. Emami J, Pasutto FM, Mercer JR, Jamali F. Inhibition of insulin metabolism by hydroxychloroquine and its enantiomers in cytosolic fraction of liver homogenates from healthy and diabetic rats. *Life Sci.* 1999;64(5):325-35.
105. Penlioglou T, Papachristou S, Papanas N. COVID-19 and diabetes mellitus: May old anti-diabetic agents become the new philosopher's stone? *Diabetes Ther.* 2020 May 7;11(6):1-3.
106. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Sep 1;5(9):1036-41. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020 Sep 1;5(9):1071.
107. Bessière F, Roccia H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, et al. Assessment of QT intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol.* 2020 Sep 1;5(9):1067-9.
108. Satarker S, Ahuja T, Banerjee M, E VB, Dogra S, Agarwal T, Nampoothiri M. Hydroxychloroquine in COVID-19: potential mechanism of action against SARS-CoV-2. *Curr Pharmacol Rep.* 2020 Aug 24:1-9.
109. Wasko MC, McClure CK, Kelsey SF, Huber K, Orchard T, Toledo FG. Antidiabetogenic effects of hydroxychloroquine on insulin sensitivity and beta cell function: a randomised trial. *Diabetologia.* 2015 Oct;58(10):2336-43.
110. Infante M, Ricordi C, Fabbri A. Antihyperglycemic properties of hydroxychloroquine in patients with diabetes: Risks and benefits at the time of COVID-19 pandemic. *J Diabetes.* 2020 Sep;12(9):659-67.
111. Gupta A. Real-world clinical effectiveness and tolerability of hydroxychloroquine 400 mg in uncontrolled type 2 diabetes subjects who are not willing to initiate insulin therapy (HYQ-Real-World study). *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(6):510-9.
112. Shojania K, Koehler BE, Elliott T. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis. *J Rheumatol.* 1999 Jan;26(1):195-6.
113. COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *Eur J Intern Med.* 2020 Dec;82:38-47.
114. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):287-96.
115. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Jan;17(1):11-30.
116. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):103-16.
117. Mendez CE, Umpierrez GE. Pharmacotherapy for hyperglycemia in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Spectr.* 2014 Aug; 27(3):180-8.
118. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009 Jun;32(6):1119-31.
119. Riddle MC, Buse JB, Franks PW, Knowler WC, Ratner RE, Selvin E, et al. COVID-19 in people with diabetes: urgently needed lessons from early reports. *Diabetes Care.* 2020 Jul;43(7):1378-81.
120. Peric S, Stulnig TM. Diabetes and COVID-19: Disease-management-people. *Wien Klin Wochenschr.* 2020 Jul;132(13-14):356-61.
121. Novack V, Eisinger M, Frenkel A, Terblanche M, Adhikari NK, Douvdevani A, et al. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med.* 2009 Jul;35(7):1255-60.
122. Papazian L, Roch A, Charles PE, Penot-Ragon C, Perrin G, Roulier P, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Oct 23;310(16):1692-700.
123. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y, et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020 Aug 4;32(2):176-187.e4.
124. 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.
125. Corrao S, Pinelli K, Vacca M, Raspanti M, Argano C. Type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A narrative review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 31;12:609470.
126. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:148-50.
127. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020 Jun 4;135(23):2033-40.
128. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844-7.
129. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with Coronavirus Disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2020 Sep;158(3):1143-63.
130. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020 May 12;75(18):2352-71.
131. Oxford AE, Halla F, Robertson EB, Morrison BE. Endothelial cell contributions to COVID-19. *Pathogens.* 2020 Sep 25;9(10):785.
132. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005 May 24;111(20):2605-10.
133. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-8.
134. Fei Y, Tang N, Liu H, Cao W. Coagulation Dysfunction. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Oct 1;144(10):1223-9.
135. Iba T, Levy JH, Wada H, Thachil J, Warkentin TE, Levi M. Subcommittee on disseminated intravascular coagulation. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019 Feb;17(2):415-9.
136. Chung WS, Lin CL, Kao CH. Diabetes increases the risk of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2015 Oct;114(4):812-8.
137. Zhao Z, Wang S, Ma W, Kong G, Zhang S, Tang Y, et al. Diabetes mellitus increases the incidence of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014 Jan;134(1):79-83.
138. Galanaud JP, Bertoletti L, Amitrano M, Fernández-Capitán C, Pedrajas JM, Rosa V, et al. Predictors of post-thrombotic ulcer after acute DVT: The RIETE registry. *Thromb Haemost.* 2018 Feb;118(2):320-8.

139. Olesen KKW, Madsen M, Gyldenkerne C, Thrane PG, Würtz M, Thim T, et al. Diabetes mellitus is associated with increased risk of ischemic stroke in patients with and without coronary artery disease. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):3347-54.
140. Overvad TF, Skjøth F, Lip GY, Lane DA, Albertsen IE, Rasmussen LH, et al. Duration of diabetes mellitus and risk of thromboembolism and bleeding in atrial fibrillation: Nationwide Cohort Study. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2168-74.
141. Arepally GM, Ortel TL. Changing practice of anticoagulation: will target-specific anticoagulants replace warfarin? *Annu Rev Med*. 2015;66:241-53.
142. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094-9.
143. Lim S, Lee GY, Park HS, Lee DH, Tae Jung O, Kyoung Min K, et al. Attenuation of carotid neointimal formation after direct delivery of a recombinant adenovirus expressing glucagon-like peptide-1 in diabetic rats. *Cardiovasc Res*. 2017 Feb;113(2):183-94.
144. Vinué Á, Navarro J, Herrero-Cervera A, García-Cubas M, Andrés-Blasco I, Martínez-Hervás S, et al. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1801-12.
145. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-30.
146. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob agents chemother*. 2020; AAC.00483-20.
147. Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, Bhatia R, Gleeson T, Lu B, Solomon DH. Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2010 Dec;62(12):3569-73.
148. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Yogendranathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia*. 2020 May 14;1-13.
149. Deane AM, Horowitz M Comment. Is incretin-based therapy ready for the care of hospitalized patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2): e40-1.
150. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79.
151. Ortolani C, Pastorello EA. Hydroxychloroquine and dexamethasone in COVID-19: who won and who lost? *Clin Mol Allergy*. 2020 Sep 9;18:17.
152. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol*. 2021 Jan;74(1):168-84.
153. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1317-29.
154. Smith GD, Amos TA, Mahler R, Peters TJ. Effect of chloroquine on insulin and glucose homeostasis in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Feb 21;294(6570):465-7.
155. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):473-5.
156. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2009 Jul-Aug;15(5):469-74.
157. Anesi GL, Manaker S, Finlay G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Critical care issues. UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-issues?> [Accessed 27st May 2021].
158. Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and hope during the pandemic. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1292-5.
159. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and COVID-19. *Postgrad Med J*. 2020 Sep;96(1139):550-5.
160. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun;178:104787.
161. Sreekanth Reddy O, Lai WF. Tackling COVID-19 using remdesivir and favipiravir as therapeutic options. *ChemBiochem*. 2021 Mar 16;22(6):939-48.
162. Jorgensen SCJ, Kebriaei R, Dresser LD. Remdesivir: Review of pharmacology, pre-clinical data, and emerging clinical experience for COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020 Jul;40(7):659-71.
163. Joensen LE, Madsen KP, Holm L, Nielsen KA, Rod MH, Petersen AA, et al. Diabetes and COVID-19: psychosocial consequences of the COVID-19 pandemic in people with diabetes in Denmark-what characterizes people with high levels of COVID-19-related worries? *Diabet Med*. 2020 Jul;37(7):1146-54.
164. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):641-8.
165. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004 Mar;59(3):252-6.
166. Hull MW, Montaner JSG. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Ann Med*. 2011 Aug;43(5):375-88.
167. Verdugo-Paiva F, Izcovich A, Ragusa M, Rada G. Lopinavir-ritonavir for COVID-19: A living systematic review. *Medwave*. 2020 Jul 15;20(6): e7967.
168. American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1): S211-S220.
169. Echeopar-Sabogal J, D'Angelo-Piaggio L, Chanamé-Baca DM, Ugarte-Gil C. Association between the use of protease inhibitors in highly active antiretroviral therapy and incidence of diabetes mellitus and/or metabolic syndrome in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS*. 2018 Apr;29(5):443-52.
170. Liu X, Chen H, Shang Y, Zhu H, Chen G, Chen Y, et al. Efficacy of chloroquine versus lopinavir/ritonavir in mild/general COVID-19 infection: a prospective, open-label, multicenter, randomized controlled clinical study. *Trials*. 2020 Jul 8;21(1):622.
171. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787-99.
172. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Apr;17(4):261-79.
173. Hodgson J. The pandemic pipeline. *Nat Biotechnol*. 2020 Mar 20;38(5):523-32.
174. Parnham MJ, Haber VE, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2014 Aug;143(2):225-45.
175. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug;97:396-403.
176. Goldstein EJC, Owens Jr RC, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. *Clin Infect Dis*. 2006 Dec 15;43(12):1603-11.
177. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012 May 17;366(20):1881-90.
178. Baker WL, Couch KA. Azithromycin for the secondary prevention of coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Apr 15;64(8):830-6.
179. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2013 May 2;368(18):1704-12.
180. Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florín MJ, Álava-Rabasa S, Gallego-Galiana J, Pérez-Cruz GF, Usandizaga-Elio I, et al. Compassionate use of rectal ozone (O3) in severe COVID-19 pneumonia: a case-control study. *SN Compr Clin Med*. 2021 Mar 22:1-15.
181. Zhou Y, Vedantham P, Lu K, Agudelo J, Carrion R Jr, Nunneley JW,

## COVID-19

- et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Res.* 2015 Apr;116:76-84.
182. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693-704.
183. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1307-16.
184. Gautret P, Million M, Jarrot PA, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020 Dec; 16(12):1159-84.
185. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Aug 20;383(8):789-90.

## Diabetes mellitus and COVID-19: modern views on pathogenetic issues of clinic and therapy

V.I. Tsybalyuk<sup>1</sup>, M.D. Tronko<sup>2</sup>, Yu.G. Antypkin<sup>3</sup>,  
V.V. Popova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Academy of Medical Sciences of Ukraine

<sup>2</sup>SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine»

<sup>3</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named acad. O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine»

**Abstract.** Patients with diabetes mellitus have been in the spotlight since the early stages of the pandemic, as growing epidemiological data suggest that they are at increased risk of severe clinical consequences of COVID-19. As the global COVID-19 pandemic continues to evolve, it is becoming increasingly clear that the link between COVID-19 and diabetes mellitus is a complex pathophysiological interaction. The effects of COVID-19 are more severe in patients with diabetes, which can accelerate the onset of acute metabolic complications such as diabetic ketoacidosis and hyperglycemia. The mechanisms underlying these linkages remain unclear, but they apparently include the angiotensin-converting enzyme 2 receptor, the binding site for severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) coronavirus 2 in key metabolic organs, in particular, in  $\beta$ -cells of the pancreas. Potentially tropism of SARS-CoV-2 to  $\beta$ -cells can lead to cell damage and impaired insulin secretion, causing hyperglycemia and ketoacidosis. Understanding the two-way interaction between diabetes and COVID-19 will be critical to the prevention and treatment of diabetic patients. Currently available epidemiological data on COVID-19 do not support the hypothesis that diabetic patients are at increased risk of infection compared to the general population. To date, it has been established that decompensated diabetes is an independent factor that aggravates the course of coronavirus infection and significantly increases the risk of fatal disease. The review presents the quintessence of the evolution of views of pathogenetic and clinical aspects of understanding the mechanisms of this pathological tandem, as well as therapeutic strategies for the treatment of patients with COVID-19 and diabetes mellitus. As the incidence of diabetes mellitus continues to rise worldwide, it is now, more than

ever, that diabetes prevention and control must become a priority in the health systems of all countries.

**Keywords:** COVID-19, diabetes mellitus, pathogenesis, clinic, treatment.

## Сахарный диабет и COVID-19: современные взгляды на патогенетические вопросы клиники и терапии

В.И. Цымбалюк<sup>1</sup>, Н.Д. Тронько<sup>2</sup>, Ю.Г. Антипкин<sup>3</sup>,  
В.В. Попова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная академия медицинских наук Украины

<sup>2</sup>ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

<sup>3</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины»

**Резюме.** Пациенты с сахарным диабетом (СД) находятся в центре внимания с ранних стадий пандемии, поскольку растущие эпидемиологические данные показывают, что они подвержены более высокому риску тяжелых клинических исходов COVID-19. По мере того как глобальная пандемия COVID-19 продолжает развиваться, становится все более очевидным, что взаимодействие между COVID-19 и СД представляет собой сложное патофизиологическое взаимодействие. Исходы COVID-19 более тяжелые у пациентов с СД, который способен ускорить возникновение острых метаболических осложнений заболевания, таких как диабетический кетоацидоз и гипергликемия. Эти механизмы, лежащие в основе этих связей остаются неясными, но они, очевидно, включают рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2, сайт связывания для коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), который экспрессируется в ключевых метаболических органах, в частности, в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Потенциально тропизм SARS-CoV-2 к  $\beta$ -клеткам может привести к повреждению клеток и нарушению секреции инсулина, вызывая гипергликемию и кетоацидоз. Понимание двунаправленного взаимодействия между СД и COVID-19 будет иметь решающее значение для профилактики и лечения пациентов с СД. Имеющиеся на данный момент эпидемиологические данные по COVID-19 не подтверждают гипотезу о том, что пациенты с СД подвержены повышенному риску инфицирования по сравнению с общей популяцией. На сегодняшний день установлено, что декомпенсированный СД является независимым фактором, отягощающим течение коронавирусной инфекции и достоверно повышающим риски фатального исхода заболевания. В обзоре представлена квинтэссенция эволюции взглядов патогенетических и клинических аспектов понимания механизмов данного патологического тандема, а также терапевтических стратегий лечения пациентов с COVID-19 и СД. Поскольку уровень заболеваемости СД продолжает расти во всем мире, сейчас, более чем когда-либо, профилактика СД и борьба с ним должны стать приоритетом систем здравоохранения всех стран мира.

**Ключевые слова:** COVID-19, сахарный диабет, патогенез, клиника, лечение.

**Для цитування:** Цимбалюк ВІ, Тронько МД, Антипкін ЮГ, Попова ВВ. Цукровий діабет і COVID-19: сучасні погляди на патогенетичні питання клініки та терапії. *Ендокринологія*. 2021;26(3):227-247. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.227.

**Адреса для листування:** Попова Вікторія Василівна, porovavv27@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Цимбалюк Віталій Іванович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, Президент НАМН України, ORCID: 0000-0001-7544-6603; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-7421-0981; Антипкін Юрій Геннадійович, д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, академік-секретар відділення клінічної медицини НАМН України, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України», ORCID: 0000-0002-8018-4393; Попова Вікторія Василівна, д-р мед. наук, завідувачка відділу профілактичної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID:0000-0002-4116-0671.

**Особистий внесок:** Цимбалюк В.І. — керівництво, контроль і рецензування статті; Тронько М.Д. — ідея роботи й консультація під час редагування статті; Антипкін Ю.Г. — аналіз літературних джерел і написання тексту; Попова В.В. — вивчення літератури по темі, аналіз літературних джерел і написання тексту.

**Фінансування:** стаття підготована в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

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

**Стаття:** надійшла до редакції 04.06.2021 р.; перероблена 30.09.2021 р.; прийнята до друку 01.10.2021 р.; надрукована 20.10.2021 р.

**For citation:** Tsybalyuk VI, Tronko MD, Antipkin YuG, Popova VV. Diabetes mellitus and COVID-19: modern views on pathogenetic issues of clinic and therapy. *Endokrynologia*. 2021;26(3):227-247. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.227.

**Correspondence address:** Popova Victoria Vasylivna, porovavv27@gmail.com, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Tsybalyuk Vitaly Ivanovich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, President of the NAMS of Ukraine, ORCID: 0000-0001-7544-6603; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-7421-0981; Antypkin Yuriy Gennadievich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Acad. of the NAMS of Ukraine, Academician-Secretary of the Department of Clinical Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the State Institution «A.N. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and

Gynecology of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-8018-4393; Popova Victoria Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Preventive Diabetology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-4116-0671.

**Personal contribution:** Tsybalyuk V.I. — management, control and review of article; Tronko M.D. — idea of work and consultations when editing an article; Antypkin Yu.G. — analysis of literary sources and text writing; Popova V.V. — study of literature on the topic, analysis of literary sources and text writing.

**Funding:** The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine».

**Declaration of Ethics:** The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

**Article:** received 04 June 2021; revised 30 September 2021; accepted 01 October 2021; published 20 October 2021.

**Для цитування:** Цимбалюк ВІ, Тронько НД, Антипкін ЮГ, Попова ВВ. Сахарный диабет и COVID-19: современные взгляды на патогенетические вопросы клиники и терапии. *Эндокринология*. 2021;26(3):227-247. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.227.

**Адрес для переписки:** Попова Виктория Васильевна, porovavv27@gmail.com, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Цимбалюк Виталий Иванович, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, Президент НАМН Украины, ORCID: 0000-0001-7544-6603; Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ORCID: 0000-0001-7421-0981; Антипкин Юрий Геннадьевич, д-р мед. наук, проф., акад. НАМН Украины, академик-секретарь отделения клинической медицины НАМН Украины, директор ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», ORCID: 0000-0002-8018-4393; Попова Виктория Васильевна, д-р мед. наук, заведующая отделом профилактической диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ORCID: 0000-0002-4116-0671.

**Личный вклад:** Цимбалюк В.И. — руководство, контроль и рецензирование статьи; Тронько Н.Д. — идея работы и консультация при редактировании статьи; Антипкин Ю.Г. — анализ литературных источников и написания текста; Попова В.В. — изучение литературы по теме, анализ литературных источников и написания текста.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования НАМН Украины по плану научно-исследовательских работ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 02.06.2021 г.; переделана 30.09.2021 г.; принята к печати 01.10.2021 г.; напечатана 20.10.2021 г.

# Клінічні прояви синдрому пост-COVID-19

М.Д. Тронько,  
В.Л. Орленко,  
Ю.В. Курінна,  
К.Ю. Іваськіва

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

**Резюме.** На сьогодні пандемія COVID-19 триває вже близько двох років. Хоча знання фахівців значно покращились у питаннях профілактики та лікування важких форм захворювання, патогенез та лікування синдрому пост-COVID-19 залишаються актуальними питаннями в медичній та науковій спільноті. Актуальність проблеми полягає в значному поширенні цього стану серед перехворілих, зниженні якості життя пацієнтів, нестачі знань про частоту, механізми перебігу та причини віддалених наслідків, нечітких уявленнях стосовно підходів до діагностики та лікування, а також відсутності нормативних документів щодо ведення таких пацієнтів. У серпні 2020 року британськими дослідниками вперше було запропоновано термін пост-COVID-19. Наявні дані свідчать про значні відмінності в епідеміологічних оцінках поширеності синдрому пост-COVID-19 через відмінності в методах відбору, періодах спостереження та розмірах вибірок. Частота синдрому пост-COVID-19 оцінюється в 10-35%, тоді як для госпіталізованих пацієнтів вона може досягати й 85%. Втомлюваність є найпоширенішим симптомом, про який повідомляється в 17,5-72,0% випадків після перенесеного COVID-19, потім услід за задишкою, частота якої становить 10-40%, виникають психічні проблеми, біль у грудях, нюхова і смакова дисфункція, що зустрічаються відповідно до 26, 22 та 11% реконвалесцентів. Більше однієї третини пацієнтів із синдромом пост-COVID-19 мають вже наявні супутні захворювання, найчастіше зустрічаються гіпертонія та цукровий діабет. Опубліковані на сьогодні дані свідчать про те, що більшість пацієнтів із синдромом пост-COVID-19 мають хороший прогноз без подальших ускладнень та летальних наслідків. Більшість досліджень досі зосереджувалися на симптомах, пов'язаних із синдромом пост-COVID-19, а не на дисфункції органів. В огляді представлено аналіз досліджень щодо визначення синдрому пост-COVID-19, вивчення впливу перенесеної інфекції на різні системи органів та надано основні потенційні механізми розвитку ускладнень. Особлива увага приділена наслідкам перенесеного COVID-19 з боку ендокринних органів. Запропоновані рекомендації щодо обстеження і ведення пацієнтів із синдромом пост-COVID-19.

**Ключові слова:** синдром пост-COVID-19, патогенез, діагностика, клініка, лікування.

Коронавірусне захворювання COVID-19 (аббревіатура від англ. Corona Virus Disease — 2019) викликається  $\beta$ -коронавірусом SARS-CoV-2, який вперше було виявлено від пацієнтів із пневмонією невідомої на той час етіології в китайському місті Ухань у грудні 2019 року. З моменту появи першого зараження

SARS-CoV-2 він швидко поширився від Китаю до багатьох інших країн [1].

30 січня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ, World Health Organization, WHO) оголосила спалах COVID-19 надзвичайною ситуацією у сфері суспільної охорони здоров'я, що має міжнародне значення, а вже 11 березня епідемія

була названа пандемією [2]. За повідомленням ВООЗ, станом на 25 вересня 2021 року, було зареєстровано 230 418 451 випадок захворювання на COVID-19, зокрема 4 724 876 смерті [3]. В Україні станом на 20 вересня 2021 року було зафіксовано 2 379 483 підтверджених випадків COVID-19 із 55 424 летальними [4].

SARS-CoV-2 може проявлятися різним спектром форм, починаючи від безсимптомної форми, закінчуючи загрозливим для життя гострим респіраторним дистрес-синдромом або септичним шоком [5]. Однак із прогресією пандемії, клініцисти почали спостерігати тривалі наслідки та симптоми перенесеного гострого COVID-19. Все більше нових повідомлень про стійкі втоми, кашель, задишку, когнітивну дисфункцію та інше з'являються в науковій літературі після перенесеного COVID-19, незалежно від його тяжкості.

Метою огляду є опис наявних наукових даних про синдром пост-COVID-19, формування основних підходів до класифікації та визначення потенційних механізмів його патогенезу.

У серпні 2020 року вперше було запропоновано, що пост-COVID-19 розпочинається через 3 тижні після появи перших симптомів, а «хронічний COVID-19» — це персистенція симптомів понад 12 тижнів після перших проявів хвороби [6]. У настанові Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), що була опублікована 18 грудня 2020 року, даються два визначення постгострого COVID-19: «тривалий симптомний COVID-19» для пацієнтів, які все ще мають симптоми між 4 та 12 тижнями після початку захворювання, і «синдром пост-COVID-19» для тих пацієнтів, які все ще мають симптоми більше ніж через 12 тижнів [7].

Це практичні та корисні клінічні визначення, оскільки, з клінічної точки зору, більшість інфекцій, спричинених SARS-CoV-2, протікають безсимптомно або легко, тому 3-4 тижні — це розумний термін для визначення видужання від гострого респіраторного вірусного захворювання [8]. Цей термін підтверджується епідеміологічними даними, адже реплікаційно-компетентний вірус не був виділений через 10 днів після появи симптомів при легкій і середній формах тяжкості та через 20 днів після

важкої. Середня тривалість позитивності полімеразної ланцюгової реакції в симптомних пацієнтів становить 24 дні [9], а середня тривалість серед безсимптомних — 24,5 доби [10]. Отже, ці клінічні визначення підтверджуються вірусологічними даними [11].

На сьогодні медична література на тему пост-COVID-19 включає повідомлення про суб'єктивні симптоми в пацієнтів, які одужали від різних форм важкості гострого COVID-19. Також описуються різні прояви патології внутрішніх органів після перенесеної гострої інфекції. Тому, щоб стандартизувати наше сучасне розуміння синдрому пост-COVID-19, було запропоновано поділити його прояви на такі категорії: залишкові симптоми, які зберігаються після одужання від гострої інфекції, порушення функції органів, що залишаються після одужання, і нові симптоми або синдроми, які розвиваються після початково безсимптомної або легкої інфекції [8].

### **Стойкі симптоми після тяжкої форми COVID-19**

На сьогодні втома є одним із найбільш частих симптомів, які пацієнти відчують після відновлення внаслідок перенесеної гострої інфекції SARS-CoV-2. Carfi et al. повідомляють про стійкі симптоми в 143 пацієнтів із COVID-19, опитаних після виписки зі стаціонару [12]. Усі пацієнти в цьому дослідженні мали негативний результат тесту полімеразної ланцюгової реакції в період спостереження. Автори відзначають, що 87% пацієнтів мали принаймні один залишковий симптом у середньому через 60 днів після появи симптомів, при цьому найпоширенішими з них були: втома (53,1%), задишка (43,4%) та артралгії (27,3%). Важливо, що більшість із тих, хто має постійні симптоми (55%), мали їх 3 або більше, що свідчить про високий загальний тягар небажаних залишкових симптомів для пацієнтів.

У дослідженні з Великобританії шляхом телефонного опитування було оцінено 100 пацієнтів із COVID-19 у середньому через 48 днів після виписки з лікарні [13]. Зі 100 обстежених пацієнтів 32 мали необхідність перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Середній вік серед пацієнтів становив 70,5 років, тоді як серед госпіталізованих у ВІТ — 58,5 років. Значна втома, не характерна для стану пацієнта до захворювання, також була найбільш

## COVID-19

поширеною серед пацієнтів, зокрема в тих, які перебували у ВІТ (72%). Задишка була більш поширена серед пацієнтів реанімації (66%), ніж серед пацієнтів загальноотерапевтичних палат (ЗТП) (43%). Майже половина пацієнтів, які перебували у ВІТ, повідомляли про симптоми посттравматичного стресового розладу. Про нові або погіршення наявних проблем із концентрацією уваги повідомляли 16% пацієнтів ЗТП та 34% пацієнтів ВІТ.

У дослідженні з Франції, при телефонному опитуванні 120 виписаних пацієнтів (96 із відділення ЗТП; 24 з ВІТ) із середнім періодом спостереження 110,9 дня після надходження до стаціонару найбільш частими симптомами були: втома (55%), задишка (42%), втрата пам'яті (34%), проблеми з концентрацією уваги (28%) та розлади сну (30,8%). Вірогідно значущої різниці в симптоматиці між пацієнтами, які потрапляли до ВІТ, та тими, хто потрапляв до ЗТП, не було [14].

#### **Стійкі симптоми після легкої форми COVID-19**

Згідно звіту Центру контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), стійкі симптоми виникали в пацієнтів із переважно легким COVID-19 [15]. Це дослідження включало 274 пацієнти, які проходили тестування на SARS-CoV-2. З учасниками дослідження зв'язувалися телефоном у середньому через 16 днів після тестування. Середній вік респондентів становив 42,5 роки, 52% склали жінки. Із 270 респондентів, які завершили опитування, найбільш часто повідомлялося про такі стійкі симптоми, як кашель (43%), втома (35%) та задишку (29%). Усього 35% пацієнтів повідомили, що не повернулись до свого початкового стану здоров'я. Був також вірогідно суттєвий зв'язок між наявністю хронічних захворювань та неповерненням до базового стану здоров'я. Іншими факторами ризику неповернення до звичного стану здоров'я стали ожиріння та наявність психічного захворювання.

#### **Дисфункція органів після COVID-19**

Прояви гострого COVID-19 на різні системи органів є добре описаними [16]. Однак на сьогодні вже досить часто повідомляється про персистентні порушення функцій органів після гострої фази цього захворювання.

Симптоми, які відмічають пацієнти після перенесеної гострої інфекції, дуже різні й, зокрема, включають: загальні (гарячка, біль і втомлюваність), прояви з боку дихальної системи (кашель і задишка), з боку серцево-судинної системи (стискання і біль у грудній клітці та посилене серцебиття), неврологічні (нейрокогнітивні розлади, порушення концентрації уваги та пам'яті, головні болі, порушення сну, симптоми периферичної нейропатії: поколювання й оніміння й запаморочення), з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, нудота, діарея, порушення апетиту, включаючи анорексію), з боку опорно-рухового апарату (біль у м'язах і суглобах), психічні (депресія та тривога), із боку ЛОР-органів (біль у вухах, шум у вухах, порушення нюху і смаку та біль у горлі) і шкірні (висип) [7].

Отож, особливість синдрому пост-COVID-19 полягає в тому, що він впливає на тих, хто пережив COVID-19, при будь-якому ступені тяжкості захворювання. Дослідження показали, що тривалий COVID вражає навіть пацієнтів із легким та середнього ступеня тяжкості перебігом захворювання та молодих людей, які не потребували підтримки дихання, госпіталізації чи інтенсивної терапії. Розглянемо відомі на сьогодні наслідки перенесеного COVID-19 на різні системи органів.

#### **Органи дихання і синдром пост-COVID-19**

У гострій фазі зараження SARS-CoV-2 класифікація тяжкості захворювання переважно залежить від важкості легеневих проявів. У звіті, отриманому при обстеженні 72 314 пацієнтів із Китаю, зазначено, що важкий перебіг інфекції був у 14% пацієнтів, критичний — у 5% [17]. Гострий респіраторний дистрес синдром — ще один клінічний прояв важкого або критичного COVID-19. В одному з перших звітів, що описують 138 госпіталізованих пацієнтів з Уханю, Китай, цей синдром трапився в 19,6% пацієнтів [18].

Стосовно періоду після одужання, у дослідженні зі 110 госпіталізованими пацієнтами, що перехворіли на гострий COVID-19, тести легеневої функції проводили або в день виписки з лікарні або за 1 день до цього [19]. Це тестування зафіксувало відхилення в дифузійній здатності легень до вуглекислого газу (diffusing capacity of the lungs for carbon

monoxide, DLCO), при цьому 47,2% пацієнтів мали <80% передбачуваної DLCO. Зменшення показника частіше спостерігається серед пацієнтів, які перенесли захворювання важче. Загалом 30,4%, 42,4% та 84,2% відповідно серед осіб із легким захворюванням, пневмонією та важкою пневмонією мали порушення в DLCO ( $p < 0,5$ ). Опис симптоматики пацієнтів не було подано в це дослідження, тому адекватно зіставити DLCO з об'єктивними даними неможливо.

Додатково проведено окреме дослідження на 13 пацієнтах із тестуванням легеневої функції після клінічного одужання від COVID-19 (за день до виписки з лікарні) та через 6 тижнів після виписки. Вони показали рестриктивний характер змін у 10 з 13 пацієнтів із покращенням через 6 тижнів [20]. Однак форсована життєва ємність все ж була нижчою за нижню межу норми через 6 тижнів після виписки.

В іншому дослідженні також спостерігалося зниження дифузійної здатності легенів, що корелювало з рентгенологічними відхиленнями в 42% тих, хто одужав від COVID-19, через три місяці після виписки з лікарні, незалежно від початкової тяжкості захворювання [21]. Навіть через шість місяців після появи симптомів рентгенологічні аномалії легенів все ще були присутні приблизно в половині тих обстежених пацієнтів [22].

У багатьох інших повідомленнях також виявлено рентгенологічні докази фіброзу легенів тривалістю до шести місяців серед тих, хто пережив COVID-19 після виписки з лікарні, що також корелювало з початковою тяжкістю захворювання [23-28]. Тому в пацієнтів із підозрюваним синдромом пост-COVID-19 варто виключати зниження життєвої ємності легень.

### **Серцево-судинна система і синдром пост-COVID-19**

У звіті про 138 госпіталізованих кардіологічних пацієнтів з Уханю при гострому COVID-19 гострі пошкодження серця мали місце в 10 пацієнтів (7,2%), шок – у 12 пацієнтів (8,7%) та аритмії – у 23 пацієнтів (16,7%) [17]. Середній рівень тропоніну I (нормальний діапазон <26,2 пг/мл) становив 6,4 нг/мл у всіх госпіталізованих пацієнтів і 11,0 пг/мл у пацієнтів ВІТ.

У проспективному когортному дослідженні з проведенням магнітно-резонансної

томографії серця були оцінені серцеві прояви пост-COVID-19 у 100 пацієнтів, що нещодавно одужали від COVID-19 (як мінімум 2 тижні від встановлення первинного діагнозу, мали полегшення респіраторних симптомів та негативний результат полімеразної ланцюгової реакції) [29]. Середній час після початку COVID-19 та проведення магнітно-резонансної томографії становив 71 день (діапазон 64-92 дні). Порівняно з пацієнтами контрольної групи, що мали серцево-судинні фактори ризику, учасники, які одужали від COVID-19, мали фракцію викиду лівого шлуночка (57% порівняно з 62%;  $p < 0,001$ ) і в них частіше виявляли підвищення тропоніну T (>3 пг/мл) (71% порівняно з 31%;  $p < 0,001$ ).

Незалежно від наявних коморбідностей, 78% пацієнтів, що нещодавно одужали від COVID-19, за даними магнітно-резонансної томографії мали такі ураження серця: запалення міокарда, регіонарні рубці та посилення МР-сигналу від перикарда [29]. Більшість пацієнтів у цьому дослідженні мали безсимптомний перебіг захворювання ( $n=18$ ), або легкий та помірний ( $n=49$ ), тоді як третина потребувала госпіталізації. Слід зазначити, що 36% пацієнтів повідомили про постійну задишку і загальне виснаження на момент оцінки, а 16% із них були раніше госпіталізовані. За результатами цього дослідження важко встановити, чи були ці суб'єктивні симптоми наслідками серцевих відхилень, або ж наслідками супутньої легеневої патології.

### **Тромбоемболічний стан і синдром пост-COVID-19**

Доведено, що гостра інфекція SARS-CoV-2, особливо у важкій формі, асоціюється з підвищеним ризиком венозної тромбоемболії (ВТЕ) [30]. Довгостроковий ризик ВТЕ є менш чітко вивченим.

У ретроспективному спостережному когортному дослідженні зі 163 пацієнтами, з яких 26% вимагали госпіталізації, сукупна захворюваність на ВТЕ через 30 днів після виписки становила 0,6% [31]. Сукупна частота всіх тромбозів (включаючи легенево-емболію, тромб лівого шлуночка, оклюзію центральної артерії сітківки, тромбоз артеріовенозної діалізної фістули та ішемічний інсульт) становила 2,5%. У цих дослідженнях показники ВТЕ та частоти кровотеч не відрізнялись від таких,

## COVID-19

що були під час госпіталізацій з інших причин, не пов'язаних із COVID-19 [32-34].

В іншому дослідженні за участі 102 пацієнтів було виявлено низький рівень ВТЕ (<1%) у середньому через 44 дні після госпіталізації через COVID-19 [35]. Цей висновок узгоджується з великим оглядом ВТЕ у пацієнтів із COVID-19, виписаних із лікарні Кінгс-Коледж у Великобританії [36]. У це дослідження включались ВТЕ, діагностовані в лікарні принаймні через 48 годин після надходження чи післяопераційно та до 90 днів після виписки. Загалом, 1877 пацієнтів, виписаних після госпіталізації внаслідок COVID-19, були включені в аналіз. Виявлено 84 епізоди ВТЕ, що відбулися протягом досліджуваного періоду. 11% випадків ВТЕ сталися в середньому через 8 днів після виписки. Автори підрахували частоту пацієнтів, у яких розвинулась ВТЕ, як 4,8 на 1000 виписаних. Співвідношення шансів ВТЕ, асоційованих із COVID-19, порівняно з показниками, що спостерігались у 2019 році до COVID-19, було 1,6 і не виявилось вірогідно значущим.

### Нервова система і синдром пост-COVID-19

Посмертні дослідження хворих на SARS показали, що вірус проникав через гематоенцефалічний бар'єр до гіпоталамуса через нюховий нерв [37]. У результаті було виявлено, що шлях цього вірусу йшов так, як це було запропоновано раніше у хворих із синдромом хронічної втоми/міалгічним енцефаломієлітом (chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis, CFS/ME), включаючи порушення лімфодренажу з мікроглії [38].

Один з основних шляхів лімфодренажу головного мозку пролягає через периваскулярні простори вздовж нюхових нервів через решітчасту пластинку до слизової оболонки носа [39]. Оскільки патогенез коронавірусу відбувається подібним шляхом, він може пояснити аносмію, що спостерігається в частини хворих на COVID-19. Це порушення призводить до накопичення прозапальних цитокінів, таких як інтерферон-гамма та інтерлейкін 7 [40], для яких передбачається, що вони можуть впливати на неврологічний контроль «лімфатичної системи», як це спостерігається в CFS/ME [41].

Накопичення цитокінів у центральній нервовій системі може призводити до

поствірусних симптомів шляхом їх скупчення навколо шлуночків мозку і в гіпоталамусі, що призводить до вегетативної дисфункції, яка може проявлятися підвищенням температури, а в довгостроковій перспективі — порушенням регуляції сну/неспання, когнітивної дисфункції та значної втоми. Оскільки це трапилось після спалаху SARS, то і частка пацієнтів, які постраждали від COVID-19, можуть перейти в поствірусний синдром, який ми сьогодні називаємо «синдромом пост-COVID-19».

SARS-CoV-2 проявив нейротропні властивості та приблизно в 36% пацієнтів із COVID-19 розвиваються неврологічні ознаки й такі симптоми, як головний біль, енцефалопатія та парестезії [42]. Також були задокументовані випадки підтвердженого вірусного енцефаліту, спричиненого SARS-CoV-2 [43]. Зокрема, було виявлено пошкодження кардіореспіраторного центру в стовбурі мозку у хворих на COVID-19 [44]. Оскільки нейрони рідко регенерують, дисфункція стовбура мозку може бути тривалою, що призводить до неврологічних та кардіореспіраторних наслідків, які, ймовірно, можуть лежати в основі синдрому пост-COVID-19 [45, 46].

Стовбур мозку експресує вищі рівні ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2, angiotensin I converting enzyme 2, ACE2), рецептора до SARS-CoV-2, ніж інші ділянки мозку [47]. У протоколах розтинів також були знайдені докази наявності генів та білків SARS-CoV-2 у стовбурі мозку померлих жертв COVID-19 [48-50]. Тому тривалі нейрозапальні процеси можуть викликати неврологічні симптоми та пошкодження протягом тривалого часу після перенесеного COVID-19.

### Нирки та синдром пост-COVID-19

Гостре пошкодження нирок (ГПН) добре описане як потенційне ускладнення в госпіталізованих пацієнтів через важкий COVID-19 із частотою 37-40% у Сполучених Штатах Америки [51, 52]. Менше відомостей щодо довгострокового відновлення функції нирок після гострого періоду.

Після обстеження 9 657 пацієнтів, які поступили в стаціонар із COVID-19 протягом березня та квітня 2020 року, було виявлено, що ГПН (як із необхідністю замісної ниркової терапії, так і без неї) було суттєво пов'язано з ризиком смерті [53]. Автори також зазначають, що 31%

зі 108 пацієнтів із ГПН, яким була потрібна така терапія, залишались на діалізі під час виписки, що свідчить про тривалість порушення функції нирок попри вирішення гострої інфекції COVID-19. У 36,9% пацієнтів із ГПН, які не потребували замісної ниркової терапії, спостерігалася дисфункція нирок на момент виписки з лікарні.

В епоху до COVID-19 було показано, що ГПН асоційоване зі збільшенням смертності та підвищеним ризиком виникнення хронічної хвороби нирок *de novo* [54].

### **Ендокринні залози та синдром пост-COVID-19**

#### ***Система гіпофіз-гіпоталамус-наднирники***

На цей момент відсутні дані про прямий ефект вірусу COVID-19 на гіпофіз або гіпоталамус, однак автори описали докази впливу SARS на них у дослідженні за участі 61 пацієнта [55]. 40% тих, хто вижив, мали біохімічні докази центральної надниркової недостатності, більшість з яких були зворотні та протягом року вирішилися. Запропонованим механізмом розвитку був гіпофізит або пряме ураження гіпоталамусу вірусом.

Показано, що антитіла, які виробляються проти вірусу, руйнують адренкортикотропний гормон і призводять до притуплення реакції кортизолу на стрес [56]. Базуючись на попередньому досвіді із SARS, геномну подібність цих коронавірусів, ми можемо припустити, що COVID-19 здатен впливати на вісь гіпоталамус-гіпофіз і ми повинні мати низький поріг підозри на центральну адренкортикотропну недостатність у пацієнтів із синдромом пост-COVID-19 [57, 58].

#### ***Система гіпофіз-щитоподібна залоза***

Зараз недостатньо даних щодо впливу COVID-19 на щитоподібну залозу (ЩЗ). Рецептори АПФ2, як місце входу COVID-19, розташовані й в ЩЗ [59]. Описані випадки розвитку підгострого тиреоїдиту в пацієнтів із діагнозом гострої інфекції COVID-19 та в період реконвалесценції [60-62]. Враховуючи, що етіологію підгострого тиреоїдиту приписують вірусним інфекціям, не дивно, що COVID-19 також здатен його спричинити.

У дослідженні THYRCOV проводили оцінку функції ЩЗ в пацієнтів із COVID-19, виходячи з гіпотези, що «цитокіновий шторм», пов'язаний із COVID-19, може вплинути на

функцію ЩЗ та/або важкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2 (SARS-CoV-2), а також на клітини ЩЗ, як це було раніше продемонстровано щодо інфекції SARS-CoV-1.

Ретроспективно проводилась оцінка функціональних тестів ЩЗ та показників сироваткового інтерлейкіну-6 у 287 пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19 у відділення інтенсивної терапії [63]. У 58 пацієнтів (20,2%) було виявлено тиреотоксикоз, у 15 (5,2%) — гіпотиреоз та 214 (74,6%) мали нормальну функцію ЩЗ. У багатоваріантному аналізі тиреотоксикоз виявився значною мірою асоційованим із високим рівнем інтерлейкіну-6.

Таким чином, дослідження дає перші докази того, що COVID-19 може бути пов'язаний із високим ризиком розвитку тиреотоксикозу у зв'язку з системною імунною активацією, спричиною інфекцією SARS-CoV-2. Важливо зазначити, що хоча інфекції пов'язують із генезом автоімунних захворювань ЩЗ, досі не було показано, що наявність автоімунного захворювання ЩЗ призводить до підвищеної схильності до інфекційних хвороб загалом та COVID-19 зокрема.

#### ***Система гіпофіз-гонади***

Дані щодо впливу COVID-19 на жіночі статеві залози й репродуктивну функцію обмежені. Нещодавно припускали, що COVID-19 може атакувати тканини яєчників та ендометрій через експресію АПФ2 в цих тканинах [64, 65]. Jing et al. надали глибокий огляд потенційних мішеней COVID-19, які можуть впливати на репродуктивне здоров'я, також відзначаючи експресію АПФ2 в ооцитах, яєчниках, матці та піхві [66].

Чоловіки з COVID-19 мають вищий ризик несприятливих наслідків та смерті порівняно з жінками попри однакову поширеність інфекції [67]. Статеві відмінності імунної відповіді загалом (не специфічні для COVID-19) вивчалися давно. Хоча процес складний, експерти зазначають, що дорослі жінки виявляють сильнішу вроджену та адаптивну імунну відповідь, ніж чоловіки, що згодом приводить до швидшого очищення від патогенних мікроорганізмів, але сприяє їх підвищеній сприйнятливості до запальних та автоімунних захворювань [68].

Дослідження самців і самок мишей, інфікованих SARS, показало, що миші-самці були

## COVID-19

більш сприйнятливими до зараження порівняно з самками [69]. Автори підкреслюють захисний ефект естрогену в самок, відзначаючи збільшення смертності мишей після оваріектомії або лікування антагоністом рецепторів естрогену. В іншому дослідженні на мишах, інфікованих вірусом грипу А, було встановлено, що оваріектомовані самки мишей, які отримували естрадіол, мали меншу ступінь тяжкості захворювання з меншою захворюваністю порівняно з мишами, які отримували плацебо попри однакові титри вірусу [70]. Це галузь майбутніх досліджень у спробі зрозуміти різницю щодо тяжкості між чоловіками та жінками з COVID-19.

АПФ2 експресується в яєчках людини, насамперед у сперматогоніях, клітинах Лейдіга та клітинах Сертолі [71]. Рівень експресії там, мабуть, найвищий в організмі [72]. Крім того, клітинна трансмембранна серинова протеаза (transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2), також важлива для вірусного проникнення до клітини, теж присутня в яєчках [73]. Клітини Лейдіга виробляють тестостерон, а клітини Сертолі взаємодіють зі сперматогенними клітинами, здійснюючи контроль диференціації клітин сперми.

COVID-19 поділяє 76% амінокислотної послідовності з SARS, який спричиняв орхіт та значне руйнування статевих клітин у яєчках людини [74]. Отже, існує можливість того, що COVID-19 проникає в яєчка через АПФ2 і перешкоджає вивільненню тестостерону та виробленню сперми, тим більше, що кров'яно-яєчковий бар'єр може порушуватися при наявності системного або місцевого запалення.

Є кілька повідомлень про дискомфорт у ділянці мошонки, навіть сильний біль у мошонці в людей із COVID-19 та одне повідомлення про випадок орхіепідиdimіту [75-77].

Рівні тестостерону, лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону та пролактину вимірювали у 81 госпіталізованих із підтвердженим COVID-19 пацієнтів у віці від 20 до 54 років із середнім віком 38 років [78]. Контрольну групу склали чоловіки відповідного віку, яким раніше проводили оцінку репродуктивної функції та які вважалися здоровими з нормальною фертильністю. Важливо пам'ятати, що будь-яка гостра хвороба може знизити рівень тестостерону.

Тестостерон номінально, але не суттєво знижувався в пацієнтів із COVID-19 порівняно з контролем, однак рівень лютеїнізуючого гормону був значно вищим. Співвідношення тестостерону до лютеїнізуючого гормону було значно нижчим в інфікованих осіб. Ця картина підвищеного рівня лютеїнізуючого гормону із вірогідно незмінним тестостероном є такою, що може спостерігатися при ранній недостатності статевих залоз і говорить про прямий ефект COVID-19 на гіпоталамус або гіпофіз і, ймовірно, на клітини Лейдіга чоловічих гонад. Фолікулостимулюючий гормон залишався без змін. Цей ефект на яєчка може бути спричинений прямим пошкодженням яєчка вірусом або непрямим імунною реакцією [79].

Сперму досліджували на мРНК COVID-19 у 12 постраждалих чоловіків у віці від 22 до 38 років та в зразках яєчок 67-річного чоловіка, який помер [80]. Жоден зі зразків не був позитивним щодо мРНК COVID-19. В іншому дослідженні також не було виявлено мРНК COVID-19 у спермі 34 чоловіків, зібраних між 8 і 75 днями після діагностики COVID-19 [81].

Пацієнти з середньо-важкою інфекцією мали вірогідно значуще погіршення якості сперми (концентрація сперми, загальна кількість сперми в еякуляті, загальна кількість моторики, що прогресує, та загальна кількість повної моторики) порівняно з чоловіками, які одужали.

Вищенаведені дані можуть свідчити про доцільність виключення первинного гіпогонадизму в пацієнтів із підозрюваним синдромом пост-COVID-19.

### ***Підшлункова залоза та синдром пост-COVID-19***

Між COVID-19 та цукровим діабетом (ЦД) існує двоспрямована залежність. З одного боку, ЦД асоціюється з підвищеним ризиком розвитку тяжкого перебігу COVID-19. З другого боку, у хворих на COVID-19 часто спостерігаються вперше виявлені ЦД та важкі метаболічні ускладнення вже наявного захворювання, включаючи діабетичний кетоацидоз та гіперосмолярність, для контролю яких необхідні надзвичайно високі дози інсуліну [82-84].

Такі клінічні прояви вказують на складну патофізіологію ЦД, пов'язаного з COVID-19. Оскільки SARS-CoV-2 зв'язується з рецептором АПФ2, який експресується в ключових

метаболічних органах і тканинах, включаючи  $\beta$ -клітини підшлункової залози, жирову тканину, клітини тонкої кишки та нирок, цілком імовірно, що SARS-CoV-2 та терапія, що використовується для його лікування, може спричинити плеiotропні зміни метаболізму глюкози і ускладнювати патофізіологію вже наявного ЦД або призводити до нових механізмів захворювання [85].

Описані випадки ЦД, схильного до кетозу, які були викликані іншими коронавірусами, що зв'язуються з рецепторами АПФ2. У пацієнтів із пневмонією, викликану SARS, спостерігались більш часті випадки підвищеної глікемії натще, ніж серед хворих на пневмонію некоронавірусної етіології [86]. У сукупності ці спостереження підтверджують гіпотезу про потенційний діабетогенний ефект COVID-19, крім загальноновизнаної реакції на стрес, пов'язаної з важкою хворобою, і відповіді на глюкокортикоїдну та протівірусну терапію. Однак незрозуміло, чи зберігаються зміни порушення обміну глюкози в пацієнтів, які одужали від COVID-19 і страждають на синдром пост-COVID-19.

Для розв'язання цього питання міжнародна група провідних дослідників ЦД, що беруть участь у проєкті CoviDIAB (Global Registry of COVID-19-related diabetes), створила глобальний реєстр пацієнтів із ЦД, пов'язаним із COVID-19 [87]. Метою реєстру є встановлення ступеня та фенотипу вперше виявленого ЦД, який визначається гіперглікемією, підтвердженим COVID-19, негативною історією ЦД в анамнезі та нормальним рівнем глікованого гемоглобіну до хвороби. Він може бути використаний для дослідження епідеміологічних особливостей та патогенезу ЦД, пов'язаного з COVID-19, і його впливу на персистування симптомів після одужання від гострих проявів.

### **Інші клінічні синдроми, пов'язані із синдромом пост-COVID-19**

Задokumentовано численні випадки мультисистемного запального синдрому, що виникають через 2-6 тижнів після зараження SARS-CoV-2 в дітей та дорослих. Ці пацієнти не обов'язково мають позитивний статус SARS-CoV-2 або важке респіраторне захворювання. Проте, вони показали підвищений рівень системних маркерів запалення (наприклад,

C-реактивного білка, інтерлейкіну-6, феритину та D-димеру), серцеві, шлунково-кишкові чи неврологічні симптоми [88-92].

Затримка проявів мультисистемного запального синдрому після зараження SARS-CoV-2 свідчить про залучення до цього порушення адаптивної імунної системи, зокрема, автоантитіл [93]. Можливо, що залишкове запалення та симптоми після SARS-CoV-2 призводять до тривалого COVID-19 у дітей та дорослих.

Дійсно, підвищення рівня маркерів запалення (наприклад, C-реактивного білка, інтерлейкіну-6 і D-димеру) та лімфопенії було пов'язано з синдромом пост-COVID-19. Досить цікаве рентгенологічне дослідження виявило, що в людей, які одужали від COVID-19 та в яких симптоми зберігались протягом  $\geq 30$  днів після виписки, збільшене поглинання  $^{18}\text{F}$ -флуоридо-оксиглюкози. Це означає наявність постійного запалення в кістковому мозку та кровоносних судинах [94].

Виявлено підвищений рівень судинних прозапальних біомаркерів, що корелював із легневим ушкодженням серед пацієнтів із COVID-19, виписаних за три місяці до цього [95]. Однак існують і інші дослідження пост-COVID-19, які не виявили зв'язку з прозапальними біомаркерами. Ці дані свідчать про те, що довготривале запалення може лише частково пояснити патофізіологію синдрому пост-COVID-19 [96, 97].

Ще одне можливе джерело запалення при тривалому COVID може знаходитися в кишківнику. Відомо, що SARS-CoV-2 ефективно розмножується в клітинах шлунка та кишківника завдяки високій експресії рецепторів 2 в них, що призводить до посилення фекального виділення SARS-CoV-2 в пацієнтів [98-100]. Хоча поширеність симптомів з боку шлунково-кишкового тракту може змінюватись між різними дослідженнями, виявлено, що ці прояви (наприклад, втрата апетиту, нудота, блювота, діарея та дискомфорт у животі) зустрічаються в 10-20% пацієнтів із COVID-19 [101, 102].

Важливо, що шлунково-кишкові симптоми також були зареєстровані приблизно в третини осіб із тривалим COVID-19 [103-105]. Порушення мікробіому кишківника спостерігалось серед пацієнтів із COVID-19, яке зберігалось протягом 10-30 днів після

## COVID-19

одужання [106, 107]. У цих дослідженнях дисбактеріоз також корелював зі зростанням тяжкості COVID-19, запальними біомаркерами та тривалим виділенням SARS-CoV-2 з калом. Оскільки кишківник тісно переплетений з імунною системою та нейромедіаторами, порушення мікробіому після перенесеного COVID-19 може робити свій внесок у розвиток синдрому пост-COVID-19.

### **Потенційні механізми розвитку синдрому пост-COVID-19**

Враховуючи широкий спектр гострих клінічних проявів COVID-19, механізми пост-COVID-19, імовірно, багатофакторні. Наприклад, при SARS-CoV вірус має потенціал до прямої нейроінвазії та відомо, що саме ця здатність призводить до стійких нервово-психічних наслідків [108].

Одним із запропонованих механізмів стійких наслідків SARS-CoV та SARS-CoV-2 є добре описаний, індукований вірусами «цитокіновий шторм» та дисрегуляція імунної відповіді [109]. Крім того, важливо зауважити, що компетентний до реплікації вірус рідко виділяється через 20 днів після настання перших симптомів [9]; це свідчить про те, що стійкі симптоми зумовлені, в основному, імунологічними явищами.

Іншим можливим поясненням може бути персистенція реплікації вірусу в місцях, прихованих від імунної системи, де він є захищеним. Також у патологоанатомічному дослідженні гістологічних зразків легеневої тканини було виявлено важкі ураження ендотелію поряд із дифузним тромбозом і мікроангіопатією [110]. Тому uszkodження ендотелію та тривала його дисфункція можуть також відігравати певну роль у тривалій симптоматиці та порушенні функції органів.

Показано, що синдром активації тучних клітин може лежати в основі патофізіологічного генезу пост-COVID-19 [111, 112]. Тучні клітини служать фактором активації фіброblastів, що може призвести до фіброзу легень, як це спостерігається у хворих із симптомами постковіду. Дійсно, було показано, що SARS-CoV-2 викликає запальні реакції тучних клітин поряд з іншими імунними клітинами в пацієнтів із COVID-19 [113, 114].

Синдром, що виникає після інтенсивної терапії, — це інший добре описаний стан, який

включає симптоми стійкої когнітивної дисфункції, набуту слабкість, втому, задишку та нав'язливі спогади після виписки з лікарні, — також може бути фактором, що сприяє розвитку пост-COVID-19 у пацієнтів, що перебували у ВІТ [115].

Ще багато чого слід дізнатись про взаємодію всіх цих факторів, потенційно нові фактори та їх відносний внесок у стійкі симптоми та порушення функції органів після гострого COVID-19. Імунологічне походження мульти-системного запального синдрому також продовжується досліджуватись.

### **Ведення пацієнтів із синдромом пост-COVID-19**

На жаль, чітких доказових рекомендацій для клініциста досі не існує. Однак зважаючи, що синдром пост-COVID-19 спричинений комбінацією механізмів, для його лікування потрібен багатосторонній підхід до пацієнта і приділення уваги не лише фізичній стороні його здоров'я, але й когнітивній, психологічній, соціальній та професійній [7].

Пропонується, щоб пацієнти, які перенесли COVID-19, були обстежені лікарем і щоб рішення про тип лабораторних і візуалізаційних досліджень ґрунтувалися на інформації, отриманій у результаті детального опитування та об'єктивного обстеження. Під час збору анамнезу необхідно в'яснити дату появи перших симптомів і хронологію появи нових, також потрібно запитати про симптоми нейрокогнітивних і психічних розладів, визначити, чи виникли ускладнення в ході COVID-19 (наприклад, ниркова недостатність, тромбоемболічні ускладнення тощо), на що в цей час скаржить-ся пацієнт, і який ступінь вираженості симптомів, дізнатись чи є супутні захворювання і якщо так, то які, та чи вплинув COVID-19 на їх перебіг і лікування.

При фізикальному обстеженні обов'язковим є вимірювання температури, пульсу, тиску та насичення крові киснем. Додаткові дослідження не завжди необхідні, але можуть допомогти визначити причину симптомів і виключити тяжкі ускладнення, такі як інфаркт міокарда, тромбоемболія тощо. Також у настанові NICE щодо ведення пацієнтів із довготривалими проявами COVID-19 рекомендують негайну госпіталізацію, якщо в пацієнта із підозрюваним пост-COVID-19 є ознаки небезпечних для

життя станів, таких як важка гіпоксемія або зниження сатурації кисню під час фізичних вправ, ознаки важкого захворювання легень, біль у грудях або прояви мультисистемного запального синдрому.

Запропоновано виконати аналізи крові (загальний аналіз крові, тести на С-реактивний білок, феритин, натрійуретичний пептид типу В (brain natriuretic peptide, BNP)) і тести для оцінки функції нирок, печінки та ЩЗ. Крім того, можна оцінити сатурацію кисню в спокої та (якщо немає протипоказань) після швидкого, наскільки це можливо, виконання присідань протягом 1 хв. Зниження сатурації на 3% вказує на порушення і вимагає подальшої пульмонологічної діагностики. Під час цього тесту також рекомендується виміряти пульс і оцінити вираженість задишки. Особам із симптомами, що вказують на синдром постуральної ортостатичної тахікардії, наприклад, посиленням серцебиттям або запамороченням у вертикальному положенні, слід виміряти артеріальний тиск і пульс в положенні стоячи й лежачи (3-хвилинний тест активної вертикалізації, 10-хвилинний — якщо є підозра на вегетативну дисфункцію).

Терапевтична тактика залежить від виявлених порушень у конкретного пацієнта. Оскільки специфічного лікування не існує, після виключення тяжких ускладнень COVID-19 тактика ґрунтується на посимптомному лікуванні, спрямованому на підтримку одужання. У разі нейрокогнітивних розладів і депресії — зважити необхідність консультації психолога і психіатра.

Усім пацієнтам потрібно рекомендувати фізичну реабілітацію, зокрема виконувати легкі аеробні вправи в темпі відповідно до індивідуальних можливостей. Рівень складності вправ збільшується поступово в межах допустимих рівнів, поки не спостерігається поліпшення втоми та задишки, як правило, від чотирьох до шести тижнів. Реабілітація також включає дихальні вправи, спрямовані на контроль повільних, глибоких вдихів для посилення ефективності дихальних м'язів, особливо діафрагми. Вдих слід робити носом, надуваючи живіт, і видихати ротом. Такі легкі аеробні та дихальні вправи слід виконувати щодня через 5-10 хв протягом дня. Когнітивно-поведінкова терапія та психологічна

підтримка також можуть допомогти покращити самопочуття та психічне здоров'я тих, хто одужав [116].

Вакцинація — імовірно перспективний та ефективний засіб профілактики синдрому пост-COVID-19.

## Висновок

Цей огляд демонструє сучасне розуміння синдрому пост-COVID-19, відносно нового та маловивченого стану, який може вплинути на тих, хто перехворів COVID-19, незалежно від початкової тяжкості захворювання або віку. Обговорювались симптоми, епідеміологія, патофізіологія, пов'язані фактори ризику та можливе ведення таких хворих.

Однак, багато що залишається неоднозначним у цьому синдромі. Це може бути обумовлено його численним симптомокомплексом та складною патофізіологією, починаючи від мультисистемного пошкодження і закінчуючи довготривалим запаленням.

Отже, майбутні дослідження вкрай важливі для кращого розуміння пост-COVID-19. Наразі лише клінічна оцінка, посимптомне лікування та реабілітація визнані потенційно ефективними для поліпшення симптомів пост-COVID-19. Очевидно, пандемія принесла нам хвилю нового хронічного стану, який заслуговує серйозної уваги серед наукових та медичних спільнот.

## Список використаної літератури

1. Ouassou H, Kharchoufa L, Bouhrim M, Daoudi NE, Imtara H, Bencheikh N, et al. The pathogenesis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): evaluation and prevention. *J Immunol Res.* 2020 Jul 10;2020:1357983. doi: 10.1155/2020/1357983.
2. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> [Accessed 25th Sept 2021].
3. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). Available from: [https://covid19.who.int/?gclid=EAIaIQobChMI\\_at\\_rjN7gIVDbwYCh-3WXQAZAAAYASAAEgL28\\_D\\_BwE](https://covid19.who.int/?gclid=EAIaIQobChMI_at_rjN7gIVDbwYCh-3WXQAZAAAYASAAEgL28_D_BwE) [Accessed 25th Sept 2021].
4. WHO: Ukraine. Coronavirus disease (COVID-19). Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ua> [Accessed 25th Sept 2021].
5. WHO. Clinical management of COVID-19. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> [Accessed 25th Sept 2021].
6. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
7. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021 Feb;9(2):129. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
8. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM,

## COVID-19

- Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: An overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Oct 21;7(12): ofaa509. doi: 10.1093/ofid/ofaa509.
9. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2249-51. doi: 10.1093/cid/ciaa460.
  10. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hep/duration-isolation.html> [Accessed 25th Sept 2021].
  11. Noh JY, Yoon JG, Seong H, Choi WS, Sohn JW, Cheong HJ, et al. Asymptomatic infection and atypical manifestations of COVID-19: Comparison of viral shedding duration. *J Infect.* 2020 Nov;81(5):816-46. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.035.
  12. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-5. doi:10.1001/jama.2020.
  13. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021 Feb;93(2):1013-22. doi: 10.1002/jmv.26368.
  14. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020 Dec;81(6): e4-6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
  15. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jul 31;69(30):993-8. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
  16. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-93. doi:10.1001/jama.2020.12839.
  17. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
  18. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
  19. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020 Jun 18;55(6):2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020.
  20. Fumagalli A, Misuraca C, Bianchi A, Borsa N, Limonta S, Maggiolini S, et al. Pulmonary function in patients surviving to COVID-19 pneumonia. *Infection.* 2021 Feb;49(1):153-7. doi: 10.1007/s15010-020-01474-9.
  21. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021 Sep 7;73(5): e1089-98. doi: 10.1093/cid/ciaa1750.
  22. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):220-32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
  23. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppegno P, Avanzi GC et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw Open.* 2021 Jan 4;4(1): e2036142. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
  24. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2021 Apr;299(1): E177-86. doi: 10.1148/radiol.2021203153.
  25. Truffaut L, Demey L, Bruyneel AV, Roman A, Alard S, De Vos N, et al. Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission. *Respir Res.* 2021 Jan 21;22(1):29. doi: 10.1186/s12931-021-01625-y.
  26. Liu D, Zhang W, Pan F, Li L, Yang L, Zheng D, et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir Res.* 2020 May 24;21(1):125. doi: 10.1186/s12931-020-01385-1.
  27. Marvisi M, Ferrozzi F, Balzarini L, Mancini C, Ramponi S, Uccelli M. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: Factors predicting fibrotic evolution. *Int J Infect Dis.* 2020 Oct;99:485-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.054.
  28. Wei J, Yang H, Lei P, Fan B, Qiu Y, Zeng B, et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *J Xray Sci Technol.* 2020;28(3):383-9. doi: 10.3233/XST-200685.
  29. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Nov 1;5(11):1265-73. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
  30. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145-7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
  31. Patel R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020 Sep 10;136(11):1342-6. doi: 10.1182/blood.2020007938.
  32. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005 Apr;3(4):692-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
  33. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2167-77. doi: 10.1056/NEJMoa1110899.
  34. Gibson CM, Halaby R, Korjian S, Daaboul Y, Arbetter DF, Yee MK, et al. APEX Investigators. The safety and efficacy of full- versus reduced-dose betrixaban in the Acute Medically Ill VTE (Venous Thromboembolism) Prevention With Extended-Duration Betrixaban (APEX) trial. *Am Heart J.* 2017 Mar;185:93-100. doi: 10.1016/j.ahj.2016.12.004.
  35. Engelen MM, Vandenbrielle C, Balthazar T, Claeys E, Gunst J, Guler I, et al. Venous thromboembolism in patients discharged after COVID-19 hospitalization. *Semin Thromb Hemost.* 2021 Jun;47(4):362-71. doi: 10.1055/s-0041-1727284.
  36. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 2020 Sep 10;136(11):1347-50. doi: 10.1182/blood.2020008086.
  37. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011 Mar 24;11:37. doi: 10.1186/1471-2377-11-3.
  38. Hives L, Bradley A, Richards J, Sutton C, Selve J, Basu B, et al. Can physical assessment techniques aid diagnosis in people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis? A diagnostic accuracy study. *BMJ Open.* 2017 Nov 13;7(11): e017521. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017521.
  39. Kida S, Pantazis A, Weller RO. CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. *Anatomy, histology and immunological significance.* *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1993 Dec;19(6):480-8. doi: 10.1111/j.1365-2990.1993.tb00476.x.
  40. Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia IJ, et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Aug 22;114(34): E7150-8. doi: 10.1073/pnas.1710519114.
  41. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis:

- International Consensus Criteria. *J Intern Med.* 2011 Oct;270(4):327-38. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x.
42. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
  43. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, Crabbio M, Magni E, De Giuli V, et al. Clinical presentation and outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-related encephalitis: The ENCOVID multicenter study. *J Infect Dis.* 2021 Jan 4;223(1):28-37. doi: 10.1093/infdis/jiaa609.
  44. Gandhi S, Srivastava AK, Ray U, Tripathi PP. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? *ACS Chem Neurosci.* 2020 May 20;11(10):1379-81. doi: 10.1021/acscemneuro.0c00217.
  45. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):552-5. doi: 10.1002/jmv.25728.
  46. Yong SJ. Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: a hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021 Feb 17;12(4):573-80. doi: 10.1021/acscemneuro.0c00793.
  47. Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM. SARS-CoV-2 Infectivity and neurological targets in the brain. *Cell Mol Neurobiol.* 2020 Aug 25:1-8. doi: 10.1007/s10571-020-00947-7.
  48. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020 Nov;19(11):919-29. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2.
  49. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021 Feb;24(2):168-75. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5.
  50. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):989-92. doi: 10.1056/NEJMc2019373.
  51. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):209-18. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
  52. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Jan;32(1):151-60. doi: 10.1681/ASN.2020050615.
  53. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al. Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* 2021 Feb;77(2):204-15.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.002.
  54. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(5):477-85. doi: 10.1038/ki.2011.405.
  55. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Aug;63(2):197-202. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x.
  56. Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS – implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Med Hypotheses.* 2004;63(5):855-62. doi: 10.1016/j.mehy.2004.04.009.
  57. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest.* 2020 Jul;43(7):1027-31. doi: 10.1007/s40618-020-01276-8.
  58. Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L, et al. Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses.* 2020 Feb 22;12(2):244. doi: 10.3390/v12020244.
  59. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020 Apr 28;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
  60. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after Sars-COV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul 1;105(7):dgaa276. doi: 10.1210/clinem/dgaa276.
  61. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest.* 2020 Aug;43(8):1171-2. doi: 10.1007/s40618-020-01312-7.
  62. Asfuroglu Kalkan E, Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J Endocrinol Invest.* 2020 Aug;43(8):1173-4. doi: 10.1007/s40618-020-01316-3.
  63. Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol.* 2020 Oct;183(4):381-7. doi: 10.1530/EJE-20-0335.
  64. Reis FM, Bouissou DR, Pereira VM, Camargos AF, dos Reis AM, Santos RA. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertil Steril.* 2011 Jan;95(1):176-81. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.060.
  65. Vaz-Silva J, Carneiro MM, Ferreira MC, Pinheiro SV, Silva DA, Silva-Filho AL, et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reprod Sci.* 2009 Mar;16(3):247-56. doi: 10.1177/1933719108327593.
  66. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020 Jun 1;26(6):367-73. doi: 10.1093/molehr/gaaa030.
  67. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health.* 2020 Apr 29;8:152. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152.
  68. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016 Oct;16(10):626-38. doi: 10.1038/nri.2016.90.
  69. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Immunol.* 2017 May 15;198(10):4046-53. doi: 10.4049/jimmunol.1601896.
  70. Robinson DP, Hall OJ, Nilles TL, Bream JH, Klein SL. 17 $\beta$ -estradiol protects females against influenza by recruiting neutrophils and increasing virus-specific CD8 T cell responses in the lungs. *J Virol.* 2014 May;88(9):4711-20. doi: 10.1128/JVI.02081-13.
  71. Wang Z, Xu X. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. *Cells.* 2020 Apr 9;9(4):920. doi: 10.3390/cells9040920.
  72. Verma S, Saksena S, Sadri-Ardekani H. ACE2 receptor expression in testes: implications in coronavirus disease 2019 pathogenesis†. *Biol Reprod.* 2020 Aug 21;103(3):449-51. doi: 10.1093/biolre/iaaa080.
  73. Bahadur G, Acharya S, Muneer A, Huirne J, ukaszuk M, Doeski PA, et al. SARS-CoV-2: diagnostic and design conundrums in the context of male factor infertility. *Reprod Biomed Online.* 2020 Sep;41(3):365-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.05.014.
  74. Xu J, Qi L, Chi X, Yang J, Wei X, Gong E, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod.* 2006 Feb;74(2):410-6. doi: 10.1095/biolreprod.105.044776.
  75. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020 Jun;113(6):1135-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024.
  76. La Marca A, Busani S, Donno V, Guaraldi G, Ligabue G, Girardis M. Testicular pain as an unusual presentation of COVID-19: a brief review of SARS-CoV-2 and the testis. *Reprod Biomed Online.* 2020 Nov;41(5):903-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.07.017.
  77. Gagliardi L, Bertacca C, Centenari C, Merusi I, Parolo E, Ragazzo V, et al. Orchiepididymitis in a boy with COVID-19. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Aug;39(8):e200-2. doi: 10.1097/INF.0000000000002769.
  78. Fathi M, Vakili K, Aliaghaei A, Nematollahi S, Peirouvi T, Shalazar-Jalali A. Coronavirus disease and male fertility: a systematic review. *Middle East Fertil Soc J.* 2021;26(1):26. doi: 10.1186/s43043-021-00073-4.

## COVID-19

79. Illiano E, Trama F, Costantini E. Could COVID-19 have an impact on male fertility? *Andrologia*. 2020 Jul;52(6): e13654. doi: 10.1111/and.13654.
80. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol Reprod*. 2020 Jun 23;103(1):4-6. doi: 10.1093/biolre/ioaa050.
81. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril*. 2020 Aug;114(2):233-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028.
82. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Jun;164:108166. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108166.
83. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1935-41. doi: 10.1111/dom.14057.
84. Ren H, Yang Y, Wang F, Yan Y, Shi X, Dong K, et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 May 11;19(1):58. doi: 10.1186/s12933-020-01035-2.
85. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570.
86. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010 Sep;47(3):193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
87. COVIDIAB registry. Available from: <https://covidiab.e-dendrite.com/index.html> [Accessed 25th Sept 2021].
88. Amato MK, Hennessy C, Shah K, Mayer J. Multisystem inflammatory syndrome in an adult. *J Emerg Med*. 2021 Jul;61(1): e1-3. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.02.007.
89. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill*. 2020 Jun;25(22):2001010. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010.
90. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection — United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Oct 9;69(40):1450-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6940e1.
91. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020 Jun 3;369: m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094.
92. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-69. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
93. Roe K. A viral infection explanation for Kawasaki disease in general and for COVID-19 virus-related Kawasaki disease symptoms. *Inflammopharmacology*. 2020 Oct;28(5):1219-22. doi: 10.1007/s10787-020-00739-x.
94. Sollini M, Ciccarelli M, Cecconi M, Aghemo A, Morelli P, Gelardi F, et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 May;48(5):1460-6. doi: 10.1007/s00259-020-05084-3.
95. Zhou M, Yin Z, Xu J, Wang S, Liao T, Wang K, et al. Inflammatory profiles and clinical features of COVID-19 survivors three months after discharge in Wuhan, China. *J Infect Dis*. 2021 Apr 4; jia181. doi: 10.1093/infdis/jia181.
96. Kucuk A, Cumhuri Cure M, Cure E. Can COVID-19 cause myalgia with a completely different mechanism? A hypothesis. *Clin Rheumatol*. 2020 Jul;39(7):2103-4. doi: 10.1007/s10067-020-05178-1.
97. Lacourt TE, Vichaya EG, Chiu GS, Dantzer R, Heijnen CJ. The high costs of low-grade inflammation: persistent fatigue as a consequence of reduced cellular-energy availability and non-adaptive energy expenditure. *Front Behav Neurosci*. 2018 Apr 26;12:78. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00078.
98. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Kooops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020 Jul 3;369(6499):50-4. doi: 10.1126/science.abc1669.
99. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1831-33.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
100. Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, Zeng Q, Rothlauf PW, Sonnek NM, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol*. 2020 May 13;5(47): eabc3582. doi: 10.1126/sciimmunol.abc3582.
101. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):81-95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
102. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):667-78. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
103. Liang L, Yang B, Jiang N, Fu W, He X, Zhou Y, et al. Three-month follow-up study of survivors of coronavirus disease 2019 after discharge. *J Korean Med Sci*. 2020 Dec 7;35(47): e418. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e418.
104. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, Á Steig B, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands — a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 30: ciaa1792. doi: 10.1093/cid/ciaa1792.
105. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100463. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
106. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Apr;70(4):698-706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
107. Zuo T, Zhan H, Zhang F, Liu Q, Tso EYK, Lui GCY, et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology*. 2020 Oct;159(4):1302-10.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.048.
108. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:34-9. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
109. Broderick G, Fuite J, Kreitz A, Vernon SD, Kliman N, Fletcher MA. A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun*. 2010 Oct;24(7):1209-17. doi: 10.1016/j.bbi.2010.04.012.
110. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-8. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
111. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov;100:327-32. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.016.
112. Kazama I. Stabilizing mast cells by commonly used drugs: a novel therapeutic target to relieve post-COVID syndrome? *Drug Discov Ther*. 2020 Nov 4;14(5):259-61. doi: 10.5582/ddt.2020.03095.
113. Gebremeskel S, Schanin J, Coyle KM, Butuci M, Luu T, Brock EC, et al. Mast cell and eosinophil activation are associated with COVID-19 and TLR-mediated viral inflammation: implications for an anti-siglec-8 antibody. *Front Immunol*. 2021 Mar 10;12:650331. doi: 10.3389/fimmu.2021.650331.
114. Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19

patients. *Cell Host Microbe*. 2020 Jun 10;27(6):883-90.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017.

115. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012 Feb;40(2):502-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232da75.
116. Greenhalgh T, Knight M. Long COVID: A Primer for Family Physicians. *Am Fam Physician*. 2020 Dec 15;102(12):716-7.

## Clinical manifestation of post-COVID-19 syndrome

**M.D. Tronko, V.L. Orlenko, Yu.V. Kurinna, K.Yu. Ivaskiva**

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

**Abstract.** Nowadays, the COVID-19 pandemic has been going on for about two years. Although the knowledge of specialists has significantly improved in the prevention and treatment of severe forms of the disease, but the pathogenesis and treatment of post-COVID-19 syndrome remain relevant issues in the medical and scientific communities. The urgency of the problem is the significant spreading of this condition among patients, reduced quality of patients life, lack of knowledge about the frequency, mechanisms and causes of long-term COVID-19 consequences, unclear ideas about approaches to diagnosis and treatment, and lack of regulations for such patients. The term post-COVID-19 was firstly proposed in August 2020 by British researchers. The existing evidence suggests large variations in estimates of the prevalence and incidence of post-covid syndrome because of the differences in study populations, recruitment methods, follow-up periods, and sample sizes. The incidence of post-COVID syndrome is estimated at 10-35%, while for hospitalized patients it can reach 85%. Fatigue is the most common symptom reported in 17.5-72% of post-COVID cases, followed by residual dyspnea with an incidence ranging from 10-40%, followed by mental problems, chest pain, olfactory and taste dysfunction occurring in 26, 22 and 11% of reconvalescents, respectively. More than one third of patients with post-COVID syndrome have pre-existing comorbidities, hypertension and diabetes mellitus being the most common. Data published to date suggest that most patients with post-COVID-19 syndrome have a good prognosis without further complications and lethal consequences. Most studies so far have focused on symptoms associated with post-covid syndrome rather than organ dysfunction. The review presents an analysis of research to determine post-COVID-19 syndrome, the study of the impact of the infection consequences on different organ systems and the main potential mechanisms for the development of complications. Particular attention is paid to the effects of COVID-19 on endocrine organs. Recommendations for examination and management of patients with post-COVID-19 syndrome are offered.

**Keywords:** post-COVID-19 syndrome, pathogenesis, diagnosis, clinic, treatment.

## Клинические проявления синдрома пост-COVID-19

**Н.Д. Тронько, В.Л. Орленко, Ю.В. Куренная, Е.Ю. Иваськива**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** На сегодня пандемия COVID-19 длится уже около двух лет. Хотя знания специалистов значительно улучшились в вопросах профилактики и лечения тяжелых форм заболевания, патогенез и лечение синдрома пост-COVID-19 остаются актуальными вопросами в медицинском и научном сообществах. Актуальность проблемы заключается в значительном распространении этого состояния среди переболевших, снижении качества жизни пациентов, недостатка знаний о частоте, механизмах протекания и причинах отдаленных последствий, нечетких представлениях о подходах к диагностике и лечению, а также отсутствию нормативных документов по ведению таких больных. В августе 2020 года, британскими исследователями впервые был предложен термин пост-COVID-19. Имеющиеся данные свидетельствуют о значительных различиях в эпидемиологических оценках распространенности постковидного синдрома из-за различий в методах отбора, периодах наблюдения и размерах выборок. Частота пост-COVID-19 синдрома оценивается в 10-35%, тогда как для госпитализированных пациентов она может достигать и 85%. Утомляемость является наиболее распространенным симптомом, о котором сообщается в 17,5-72,0% случаев после перенесенного COVID-19, затем вслед за одышкой, частота которой составляет 10-40% идут психические проблемы, боль в груди, обонятельная и вкусовая дисфункция, встречаются соответственно до 26, 22 и 11% реконвалесцентов. Более одной трети пациентов с пост-COVID-19 синдромом имеют сопутствующие заболевания, чаще всего встречаются гипертония и сахарный диабет. Имеющиеся опубликованные данные свидетельствуют о том, что большинство пациентов с пост-COVID-19 синдромом имеют хороший прогноз без дальнейших осложнений и летальных исходов. Большинство исследований до сих пор были сосредоточены на симптомах, связанных с постковидным синдромом, а не на дисфункции органов. В обзоре представлен анализ исследований по определению синдрома пост-COVID-19, изучение влияния перенесенной инфекции на различные системы органов и представлены основные потенциальные механизмы развития осложнений. Особое внимание уделено последствиям перенесенного COVID-19 со стороны эндокринных органов. Предложенные рекомендации по обследованию и ведению пациентов с пост-COVID-19 синдромом.

**Ключевые слова:** синдром пост-COVID-19, патогенез, диагностика, клиника, лечение.

**Для цитування:** Тронько МД, Орленко ВЛ, Курінна ЮВ, Іваськіва КЮ. Клінічні прояви синдрому пост-COVID-19. Ендокринологія. 2021;26(3):248-262. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.248.

## COVID-19

**Адреса для листування:** Орленко Валерія Леонідівна, orleva@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Орленко Валерія Леонідівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувач науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0002-8400-576X; Курінна Юлія Вікторівна, мол. наук. співроб. науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0001-8404-2424; Іваськіва Катерина Юріївна, старш. наук. співроб. науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0003-1680-4663.

**Особистий внесок:** Тронько М.Д. — ідея роботи, участь у розробці концепції статті; Орленко В.Л. — ідея роботи, участь у розробці концепції статті, підбір та аналіз літературних джерел, консультування під час редагування статті, написання, оформлення, підготовка до друку статті; Курінна Ю.В. — підбір та аналіз літературних джерел, написання тексту, оформлення, підготовка до друку статті; Іваськіва К.Ю. — аналіз літературних джерел, оформлення, підготовка до друку статті.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100644).

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

**Стаття:** надійшла до редакції 27.09.2021 р.; перероблена 30.09.2021 р.; прийнята до друку 01.10.2021 р.; надрукована 20.10.2021 р.

**For citation:** Tronko MD, Orlenko VL, Kurinna YuV, Ivaskiva KYu. Clinical manifestation of post-COVID-19 syndrome. *Endokrynologia*. 2021;26(3):248-262. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.248.

**Correspondence address:** Valeriia Leonidivna Orlenko, orleva@ukr.net, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Tronko Mykola Dmytrovyich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Orlenko Valeriia Leonidivna, MD, PhD, Head of Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0002-8400-576X; Kurinna Yuliia Viktorivna, Researcher of Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0001-8404-2424; Ivaskiva Kateryna Yuriivna, MD, PhD, Senior Researcher of Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0003-1680-4663.

**Personal contribution:** Tronko M.D. — the idea of work, participation in the development of the concept of the article; Orlenko V.L. — idea of work, participation in the development of the concept of the

article, selection and analysis of literary sources, consulting during the editing of the article, writing, design, preparation for publication of the article; Kurinna Yu.V. — selection and analysis of literary sources, writing the text, design, preparation for publication of the article; Ivaskiva K. Yu. — analysis of literary sources, design, preparation for publication of the article.

**Funding:** The article was prepared within the budget funding according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (State registration number: 0120U100644).

**Declaration of ethics:** the authors declared the absence of a conflict of interest and financial obligation.

**Article:** received 27 September 2021; revised 30 September 2021; accepted 01 October 2021; published 20 October 2021.

**Для цитування:** Тронько НД, Орленко ВЛ, Куренная ЮВ, Иваськіва ЕЮ. Клинические проявления синдрома пост-COVID-19. *Эндокринология*. 2021;26(3):248-262. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.248.

**Адрес для переписки:** Орленко Валерия Леонидовна, orleva@ukr.net; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, г. Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, директор, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Орленко Валерия Леонидовна, д-р мед. наук, старш. науч. сотр., заведующая научно-консультативного отдела амбулаторно-профилактической помощи больным с эндокринной патологией, ORCID: 0000-0002-8400-576X; Куренная Юлия Викторовна, мл. науч. сотр. научно-консультативного отдела амбулаторно-профилактической помощи больным с эндокринной патологией, ORCID: 0000-0001-8404-2424; Иваськіва Екатерина Юрьевна, старш. науч. сотр. научно-консультативного отдела амбулаторно-профилактической помощи больным с эндокринной патологией, ORCID: 0000-0003-1680-4663

**Личный вклад:** Тронько М.Д. — идея работы, участие в разработке концепции статьи; Орленко В.Л. — идея работы, участие в разработке концепции статьи, подбор и анализ литературных источников, консультирование при редактировании статьи, написание, оформление, подготовка к печати статьи; Куринная Ю.В. — подбор и анализ литературных источников, написание текста, оформление, подготовка к печати статьи; Иваськіва Е.Ю. — анализ литературных источников, оформление, подготовка к печати статьи.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования по плану научно-исследовательских работ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» (№ государственной регистрации: 0120U100644).

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 27.09.2021 г.; переработана 30.09.2021 г.; принята в печать 01.10.2021 г.; напечатана 20.10.2021 г.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.263

# Рівень аполіпопротеїну А1 у хворих на цукровий діабет і коморбідні захворювання на тлі COVID-19

Л.К. Соколова,  
Ю.Б. Бельчіна,  
С.А. Черв'якова,  
В.В. Пушкар'юв,  
О.В. Фурманова,  
О.І. Ковзун,  
В.М. Пушкар'юв,  
М.Д. Тронько

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

**Резюме.** Підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та аполіпопротеїну А1 (АроА1) у плазмі асоціюється зі зниженим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Окрім потенційної кардіопротекторної функції, ЛПВЩ та АроА1, основні аполіпопротеїни ЛПВЩ, також мають проти-діабетичні властивості. **Мета.** Метою дослідження було визначити рівень АроА1 у крові хворих на цукровий діабет (ЦД), коронавірусну інфекцію 2019 року (COronaVirus Disease 2019, COVID-19) та інші супутні захворювання (n=81), а також вплив цукрознижувальних препаратів на рівень АроА1. **Матеріал і методи.** АроА1 визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу («Elabscience», США); вимірювання проводили при оптичній довжині хвилі 450 нм. **Результати.** Рівень АроА1 у крові хворих на ЦД і, особливо, на COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей. На рівень АроА1 впливають супутні захворювання. Хронічний автоімунний тиреоїдит (ХАТ), хронічна ниркова недостатність (ХНН) та артеріальна гіпертензія (АГ) призводять до вірогідного зниження рівня АроА1 в крові. Лікування метформіном, або у вигляді монотерапії, або в поєднанні з іншими препаратами (переважно інсуліном), суттєво не впливає на рівень АроА1 порівняно зі середнім показником для всієї групи. У хворих, які отримували сульфонілсечовину (СС), рівень АроА1 значно нижчий від середнього рівня для групи та норми. Значний позитивний вплив на кількість АроА1 у плазмі спостерігався у хворих, які отримували комбінацію препаратів з інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози-2 (НЗКГ-2i, sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors, iSGLT2) та, особливо, інгібіторами дипептидилпептидази-4 (ДПП-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4i). Обговорюються можливі механізми зниження рівня АроА1 за умов захворювання на COVID-19 та ЦД. **Висновок.** Таким чином, рівень АроА1 може бути одним із перспективних маркерів тяжкого перебігу COVID-19.

**Ключові слова:** аполіпопротеїн А1, COVID-19, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, гіпоглікемічні засоби.

АроА1, основний білковий компонент ЛПВЩ, є поліпептидом із 243 амінокислот і молекулярною масою 28 кДа. Частилки ЛПВЩ, що циркулюють, містять одну або кілька копій

АроА1 [1]. АроА1 синтезується переважно в печінці та тонкому кишківнику [2].

Окрім своєї ролі в структурі ЛПВЩ, АроА1 також важливий для їх функціональності. АроА1 у безліпідній формі та в незрілій, бідній на ліпіди формі — пре-β1-ЛПВЩ, яка

© Л.К. Соколова, Ю.Б. Бельчіна, С.А. Черв'якова, В.В. Пушкар'юв, О.В. Фурманова, О.І. Ковзун, В.М. Пушкар'юв, М.Д. Тронько

## COVID-19

складається переважно з ApoA1 та фосфоліпідів із молекулярною масою 60-70 кДа, сприяє виходу холестерину за допомогою транспортеру ABCA1 (АТФ-зв'язуюча касета А1) з пінистих клітин, що утворюються з макрофагів, і, таким чином, ініціює зворотний транспорт холестерину з цих клітин, що полегшує поглинання його печінкою та, зрештою, виведенням холестерину кишківником [1, 3].

Останні дані свідчать про те, що, регулюючи клітинний гомеостаз холестерину, ЛПВЩ та ApoA1 можуть також регулювати запальні реакції в ендотеліальних клітинах та інших типах клітин, що активуються прозапальними подразниками в артеріальній інтимі [3, 4].

Було встановлено, що підвищений рівень ЛПВЩ та ApoA1 у плазмі асоціюється зі зниженим ризиком розвитку ССЗ. Окрім потенційної кардіопротекторної функції, ЛПВЩ та ApoA1 також характеризуються протидіабетичними властивостями. Підвищення рівня ЛПВЩ і ApoA1 у плазмі покращує глікемічний контроль у хворих на ЦД 2-го типу внаслідок посилення функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози та підвищення чутливості до інсуліну. Отже, лікування, що підвищує рівень ЛПВЩ, може бути корисними при ССЗ, пов'язаних із ЦД [5, 6]. ApoA1 також стимулює поглинання глюкози *in vivo* в скелетних та серцевих м'язах [7].

Встановлено, що співвідношення ApoB/ApoA1 асоційоване з ЦД 2-го типу і пропонується як новий біомаркер для його прогнозування [8]. Метааналіз також показує, що зниження рівня ApoA1 та підвищення рівня ApoB, а також співвідношення ApoB/A1 є факторами ризику першого ішемічного інсульту [9].

Кілька клінічних випробувань із використанням інфузійної терапії ЛПВЩ/ApoA1 продемонстрували обнадійливі результати. Застосування генетичного перенесення є альтернативним способом використання корисних серцево-судинних ефектів ЛПВЩ/ApoA1 на додаток до інфузійної терапії ЛПВЩ [10].

**Метою дослідження** було визначити рівень ApoA1 у крові хворих на ЦД, COVID-19 та інші супутні захворювання.

### Матеріал і методи

Дослідження проводилось у відділі діабетології ДУ «Інститут ендокринології та метаболізму

ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Протокол дослідження було затверджено Комітетом з етики установи. Усі хворі підписали інформовану згоду на проведення подальших діагностичних і наукових досліджень. У процесі виконання дослідження дотримувались принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу Міністерства охорони здоров'я України № 281 від 01.11.2000 р.

Основну групу обстежених склали 60 хворих (35 жінок і 25 чоловіків) на ЦД 1-го (n=18) і 2-го (n=42) типів із різною коморбідною патологією, 8 з яких мали в анамнезі COVID-19 та 21 хворий (13 жінок і 8 чоловіків) на ЦД, ССЗ та COVID-19. ЦД діагностували згідно критеріїв Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, ADA), оновлених у 2021 р. Діагностику та лікування коморбідних захворювань проводили згідно протоколів, затверджених Міністерством охорони здоров'я України. Як контроль використовували кров здорових людей (n=7) без супутніх захворювань, репрезентативних за віком і статтю.

Хворі досліджувальних груп були репрезентативні за віком, статтю, тривалістю захворювання на ЦД і станом компенсації вуглеводного обміну. Середній вік хворих становив 61,4 роки (30-72 роки).

Кров отримували за допомогою стандартної венепункції та зберігали в пробірках з ЕДТА. Плазму відокремлювали центрифугуванням протягом 1 год після забору крові. Зразки зберігали при  $-80^{\circ}\text{C}$  до використання. ApoA1 визначали (n=81) за допомогою набору для імуноферментного аналізу («Elabscience», США). Вимірювання проводили при оптичній довжині хвилі 450 нм на імуноферментному планшетному аналізаторі Stat Fax 3200 («Awareness Technology», США) [11].

Глікований гемоглобін (Hb1Ac) визначали за допомогою набору One HbA1c FS («DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Німеччина). Вимірювання проводили при оптичній довжині хвилі 660 нм.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програмного забезпечення Origin 7.0. Результати дослідження представлені як  $M \pm m$  (n). Для порівняння груп даних використовували t-тест Стьюдента. Значення вважали вірогідними при  $p \leq 0,05$ .

### Результати і обговорення

У хворих на ЦД рівень Hb1Ac становив  $9,62 \pm 0,27\%$  (референтні значення:  $<7\%$ ); індекс маси тіла —  $30,69 \pm 1,06$  кг/м<sup>2</sup> (референтні значення:  $18,0-24,9$  кг/м<sup>2</sup>). Вміст глюкози натще в крові хворих на COVID-19 та ЦД становив  $9,6 \pm 0,92$  ммоль/л (референтні значення:  $4,4-7,2$  ммоль/л), на момент виписки —  $6,72 \pm 0,62$  ммоль/л. Середнє насичення O<sub>2</sub> у хворих на COVID-19 становило  $87,3 \pm 0,7\%$  (референтні значення:  $>94\%$ ), що свідчить про важкий перебіг захворювання.

Середній рівень ApoA1 у крові здорових людей становив  $1,885 \pm 0,067$  г/л, що знаходиться у верхньому діапазоні норми (референтні значення:  $2,02-2,25$  г/л) (табл. 1). У хворих на ЦД цей показник значно нижчий —  $1,211 \pm 0,041$  г/л, що ближче до нижньої межі норми ( $1,04-1,08$  г/л), а у хворих на ЦД після одужання від COVID-19 —  $0,976 \pm 0,020$  г/л, що нижче норми. Не спостерігалось вірогідної різниці рівнів ApoA1 в плазмі хворих на ЦД 1-го та 2-го типів ( $1,27 \pm 0,042$  г/л та  $1,19 \pm 0,050$  г/л відповідно).

У хворих на ЦД та COVID-19 вміст ApoA1 у крові становить приблизно  $0,25$  г/л, що більш ніж у 4 рази нижче норми та в 7,5 рази нижче контрольних значень. Цікаво, що відмінності між хворими на COVID-19 і ЦД або ССЗ та хворими лише на COVID-19 відсутні (табл. 1, група 3).

У крові деяких хворих на COVID-19 рівень ApoA1 знизився майже до нульових значень —  $0,09$  г/л. Той факт, що рівень ApoA1 у крові не знижується у хворих на COVID-19, ЦД і ССЗ порівняно з хворими без супутніх захворювань, свідчить про те, що COVID-19 створює комплекс значно потужніших факторів, які впливають на вміст ApoA1, і таке зниження досягає межі. Слід зазначити, що після одужання від COVID-19 рівень ApoA1 відновлюється, хоча і залишається нижче рівня у хворих на ЦД (табл. 1, групи 2 та 3).

**Таблиця 1.** Рівень ApoA1 у плазмі крові у хворих на ЦД, ССЗ і COVID-19

**Table 1.** Plasma ApoA1 levels in patients with diabetes mellitus (DM), cardiovascular diseases and COVID-19

№	Групи Groups	ApoA1 (г/л) ApoA1, g/L
1	Контроль Control	$1,885 \pm 0,067$ (7)
2	Хворі на ЦД Patients with DM	$1,211 \pm 0,041$ (60)*
3	Хворі на ЦД після перенесеного COVID-19 Patients with DM after COVID-19	$0,976 \pm 0,020$ (8)* #
4	Хворі на ЦД і COVID-19 Patients with DM and COVID-19	$0,257 \pm 0,022$ (16)* ##
5	Хворі на COVID-19 Patients with COVID-19	$0,258 \pm 0,044$ (5)* ##
6	Хворі на COVID-19, ЦД і ССЗ Patients with COVID-19, DM and cardiovascular diseases	$0,294 \pm 0,006$ (5)* ##

Примітка: \* — вірогідна різниця порівняно з групою 1 ( $p < 0,0001$ );

# — вірогідна різниця порівняно з групою 2 ( $p < 0,05$ );

## — вірогідна різниця порівняно з групами 2 і 3 ( $p < 0,001$ ).

Note: \* — significant difference compared with the group 1 ( $p < 0,0001$ );

# — significant difference compared with the group 2 ( $p < 0,05$ );

## — significant difference compared with the groups 2 and 3 ( $p < 0,001$ ).

У хворих на ЦД 2-го типу з інсулінорезистентністю часто спостерігаються дисліпідемія [12]. Зниження рівня ApoA1 у крові хворих на ЦД та збільшення ризику ССЗ було відзначено в багатьох дослідженнях [13-15]. Було встановлено взаємозв'язок вмісту ЛПВЩ й ApoA1 у сироватці крові з ризиком розвитку важкої інфекції SARS-CoV-2 [16].

ApoA1 було визначено як ініціювальний фактор білкового комплексу, а білок амілоїду бета A4 (amyloid beta A4 protein, APP), епідермальний фактор росту (epidermal growth factor, EGF) і комплемент C3 були основними критичними елементами в цій мережі. ApoA1 має протизапальні властивості, які можуть сприяти регуляції імунної відповіді. Отримані дані вказують на те, що підвищення кількості комплексу C3 та зниження кількості ApoA1 у сечі впливають на ригідність дихання і, отже, на тяжкість COVID-19 [17]. До того ж порушення регуляції білка амілоїду бета A4 та ApoA1 може сприяти виникненню можливих побічних ефектів COVID-19 у нервовій системі [18].

У плазмі хворих на COVID-19 суттєво зменшувався рівень ApoA1, а також зазнавали значного впливу ліпідні профілі зі зниженням рівнів загального холестерину, ЛПВЩ і ліпопротеїнів низької щільності та підвищенням рівня

## COVID-19

тригліцеридів [11, 19]. Індукована COVID-19 гіполіпідемія позитивно корелювала з тяжкістю захворювання [20].

Зниження рівня ApoA1 у хворих на COVID-19 свідчить про пригнічення його синтезу печінкою та/або заміщення сироваткового амیلлоїду А (serum amyloid A, SAA) у ЛПВЩ [19]. Також ці зміни були пов'язані з патогенезом хронічного пневмоніту, що призводить до легеневого фіброзу, та хімазою тучних клітин, яка послаблювала захисний ефект ApoA1 проти фіброзу.

Ці результати свідчать, що хімаза, яка продукується тучними клітинами, може відігравати важливу роль у деградації ApoA1 [2, 21]. Крім того, карбоксипептидаза А, матриксні металопротеїнази MMP-3 і MMP-14 також можуть брати участь у деградації ApoA1 [21, 22].

Запальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини (tumor necrosis factor, TNF) та інтерлейкін 1 $\beta$  (interleukin 1 beta, IL-1 $\beta$ ), які виділяються у великих кількостях під час зараження COVID-19, пригнічують продукування ApoA1 гепатоцитами та збільшують експресію SAA, який стає основним білковим компонентом ЛПВЩ [10]. Нарешті, down-регуляція експресії ApoA1 може відбуватися на рівні транскрипції [23].

На рівень ApoA1 впливають супутні захворювання. У першу чергу це ХАТ, ХНН і АГ (табл. 2). Зменшення кількості ApoA1 і ApoA2 за умов ХНН відмічалось раніше [24-26]. Дані щодо впливу ХАТ та вузлового зоба на концентрацію ApoA1 обмежені, проте показано, що хронічні автоімунні захворювання призводять до зменшення концентрації ApoA1 та зростання кількості SAA в крові хворих [27-29]. Відомо також, що при АГ спостерігається дисліпідемія і зниження рівня ApoA1 в плазмі [30-32].

Рівень ApoA1 залежить від методу лікування (табл. 3). Так, терапія метформіном у вигляді монотерапії або в поєднанні з іншими препаратами (переважно з інсуліном) суттєво не впливає на рівень ApoA1 порівняно зі середнім показником для групи (групи 2, 3 та 9). Монотерапія інсуліном також не впливала на вміст ApoA1 (група 8). У хворих, які отримували СС, рівень ApoA1 був значно нижчим від середнього рівня для всієї групи та норми (група 4). Значний позитивний вплив щодо рівня ApoA1 у плазмі спостерігався у хворих, які отримували комбінацію препаратів із НЗКГ-2і та, особливо, із ДПП-4і (групи 5 і 6).

Особливий інтерес представляє значне зниження рівня ApoA1 порівняно зі середнім рівнем ліпопротеїну у хворих на ЦД після комбінованого лікування з СС. Деякі дослідники припускають, що препарати СС можуть впливати на серцеву функцію, а також можуть бути пов'язані з гіршими наслідками після інфаркту міокарда [33].

За останні десятиліття повідомлялося про збільшення смертності від ССЗ у хворих на ЦД, які приймали толбутамід. У клініці Mayo (Rochester, Minnesota, USA) у 185 хворих на ЦД, які перенесли інфаркт міокарда, коефіцієнт шансів на смерть становив 2,77 для хворих, які отримували препарати СС на момент інфаркту [33, 34].

**Таблиця 2.** Рівень ApoA1 у плазмі крові хворих на ЦД та супутні захворювання

**Table 2.** Plasma ApoA1 levels in patients with DM and comorbidities

№	Групи Groups	ApoA1 (г/л) ApoA1, g/L
1	Контроль Control	1,885 $\pm$ 0,067 (7)
2	Середнє по групі Group average	1,211 $\pm$ 0,041 (60)*
3	Хворі на ЦД і ХАТ Patients with DM and chronic autoimmune thyroiditis	1,017 $\pm$ 0,026 (14)* #
4	Хворі на ЦД без ХАТ Patients with DM without chronic autoimmune thyroiditis	1,212 $\pm$ 0,045 (46)* ##
5	Хворі на ЦД і вузловий зоб Patients with DM and goiter	1,264 $\pm$ 0,050 (14)*
6	Хворі на ЦД без вузлового зобу Patients with DM without goiter	1,134 $\pm$ 0,041 (46)* ##
7	Хворі на ЦД і ХНН Patients with DM and chronic renal failure	1,064 $\pm$ 0,041 (37)* #
8	Хворі на ЦД без ХНН Patients with DM without chronic renal failure	1,268 $\pm$ 0,037 (23)* ##
9	Хворі на ЦД і АГ Patients with DM and arterial hypertension	1,068 $\pm$ 0,045 (39)* #
10	Хворі на ЦД без АГ Patients with DM without arterial hypertension	1,214 $\pm$ 0,037 (21)* ##

Примітка: \* — вірогідна різниця порівняно з групою 1 ( $p < 0,0001$ ); # — вірогідна різниця порівняно з усередненим значенням групи 2 ( $p < 0,05$ ); ## — вірогідна різниця між групами 3 і 4, 5 і 6, 7 і 8, 9 і 10 ( $p < 0,05$ ).

Note: \* — significant difference compared with the group 1 ( $p < 0,0001$ ); # — significant difference compared with the the average values of group 2 ( $p < 0,05$ ); ## — significant difference between groups 3 and 4, 5 and 6, 7 and 8, 9 and 10 ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3.** Вплив лікування на рівень ApoA1 у плазмі крові хворих на ЦД**Table 3.** Effects of treatment on ApoA1 plasma value of patients with DM

№	Групи Groups	ApoA1 ApoA1
1	Контроль Control	1,885±0,067 (7)
2	Середнє по групі Group average	1,211±0,041 (60)*
3	Комбінація з метформіном Combination with metformin	1,243±0,042 (30)*
4	Комбінація з СС Combination with sulfonyleurea	0,794±0,092 (9)* #
5	Комбінація з НЗКГ-2і Combination with iSGLT2	1,329±0,065 (8)* #
6	Комбінація з ДПП-4і Combination with DPP-4i	1,472±0,088 (5)* #
7	Комбінація з інсуліном Combination with insulin	1,280±0,036 (40)*
8	Монотерапія з інсуліном Monotherapy with insulin	1,224±0,042 (18)*
9	Монотерапія з метформіном Monotherapy with metformin	1,223±0,090 (6)*

Примітка: \* — вірогідна різниця порівняно з групою 1 ( $p < 0,0001$ );# — вірогідна різниця порівняно з усередненим значенням групи 2 ( $p < 0,05$ ).Note: \* — significant difference compared with the group 1 ( $p < 0,0001$ );# — significant difference compared with the the average value of group 2 ( $p < 0,05$ ).

Крім того, висока доза глібенкламіду пригнічувала функцію АТФ-зв'язувальної касети під родини А члена 1 (ATP binding cassette subfamily A member 1, ABCA1) та опосередкований ApoA1 відтік холестерину, а також послаблювала експресію ABCA1 [35], що може призвести до накопичення холестерину в макрофагах атеросклеротичних бляшок. Не виключено, що зниження рівня ApoA1 може бути відображенням негативних процесів, що відбуваються під час лікування СС.

Навпаки, поєднання препаратів з інгібіторами НЗКГ-2 та ДПП-4 спричинило помітне підвищення рівня ApoA1, що узгоджується з їх позитивним впливом на серцево-судинну функцію при ЦД [36, 37]. До того, глюкагоноподібний агоніст рецептора пептиду-1 (glucagon like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA), ДПП-4і та НЗКГ-2і позитивно впливають на ліпідний обмін при ЦД [38].

Монотерапія метформіном або інсуліном, а також лікування метформіном у поєднанні з іншими лікарськими засобами, суттєво не впливають на рівень ApoA1. Комбіноване

лікування інсуліном та іншими препаратами мало позитивний вплив на рівень ApoA1. Відомо, що гіперінсулінемія є атерогенним фактором [39], але не виключено, що лікування інсуліном у поєднанні з ДПП-4і та НЗКГ-2і призводить до збільшення кількості ApoA1 у плазмі. Позитивний вплив метформіну щодо серцево-судинної функції можливо пояснюється зниженням концентрацій ендотеліна-1 (endothelin-1, ET-1) та N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного гормону В-типу (N-terminal fragment of the BNP precursor, NT-proBNP), а також збільшенням вмісту глюкагоноподібного пептиду-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) за дії цих препаратів [40, 41].

## Висновки

1. Рівень ApoA1 у крові хворих на ЦД і особливо з COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей. Рівень ApoA1 може бути одним із перспективних маркерів важкого перебігу COVID-19.
2. На рівень ApoA1 впливають супутні захворювання. Наявність АТ, ХНН та АГ призводять до зниження рівня ліпопротеїду в крові.
3. Лікування метформіном як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з іншими препаратами (переважно інсуліном) суттєво не впливає на рівень ApoA1 порівняно зі середнім показником для всієї групи. У хворих, які отримували СС, рівень ApoA1 значно нижчий від середнього рівня для групи та норми. Значний позитивний вплив на рівень ApoA1 у плазмі спостерігався у хворих, які отримували комбінацію препаратів із НЗКГ-2і та, особливо, інгібіторів ДПП-4.

## Список використаної літератури

1. Lund-Katz S, Phillips MC. High density lipoprotein structure-function and role in reverse cholesterol transport. *Subcell Biochem.* 2010;51:183-227. doi: 10.1007/978-90-481-8622-8\_7.
2. Inoue Y, Okamoto T, Honda T, Nukui T, Takemura T, Tozuka M, et al. Disruption in the balance between apolipoprotein A-I and mast cell chymase in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Immun Inflamm Dis.* 2020 Dec;8(4):659-71. doi: 10.1002/iid3.355.
3. Kareinen I, Baumann M, Nguyen SD, Maaninka K, Anisimov A, Tozuka M, et al. Chymase released from hypoxia-activated cardiac mast cells cleaves human apoA-I at Tyr<sup>192</sup> and compromises its cardioprotective activity. *J Lipid Res.* 2018 Jun;59(6):945-57. doi: 10.1194/jlr.M077503.
4. Mineo C, Shaul PW. Regulation of signal transduction by HDL. *J Lipid Res.* 2013 Sep;54(9):2315-24. doi: 10.1194/jlr.R039479.
5. Rye KA, Barter PJ, Cochran BJ. Apolipoprotein A-I interactions with insulin secretion and production. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Feb;27(1):8-13. doi: 10.1097/MOL.0000000000000253.

## COVID-19

6. Di Bartolo BA, Cartland SP, Genner S, Manuneechi Cholan P, Vellozzi M, Rye KA, et al. HDL improves cholesterol and glucose homeostasis and reduces atherosclerosis in diabetes-associated atherosclerosis. *J Diabetes Res.* 2021 May 6;2021:6668506. doi: 10.1155/2021/6668506.
7. Fritzen AM, Domingo-Espín J, Lundsgaard AM, Kleinert M, Israelsen I, Carl CS, et al. ApoA-1 improves glucose tolerance by increasing glucose uptake into heart and skeletal muscle independently of AMPK $\alpha_2$ . *Mol Metab.* 2020 May;35:100949. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.013.
8. Mao Y, Xu Y, Lu L. The nonlinear association between apolipoprotein B to apolipoprotein A1 ratio and type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(1): e5834. doi: 10.1097/MD.0000000000005834. Erratum in: *Medicine (Baltimore).* 2017 Mar 24;96(12): e6541. Erratum in: *Medicine (Baltimore).* 2017 Apr 28;96(17): e6821.
9. Dong H, Chen W, Wang X, Pi F, Wu Y, Pang S, et al. Apolipoprotein A1, B levels, and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case-control study. *Metab Brain Dis.* 2015 Dec;30(6):1319-30. doi: 10.1007/s11011-015-9732-7.
10. Chyu KY, Shah PK. HDL/ApoA-1 infusion and ApoA-1 gene therapy in atherosclerosis. *Front Pharmacol.* 2015 Sep 1;6:187. doi: 10.3389/fphar.2015.00187.
11. Tronko MD, Cherviakov SA, Pushkarev VV, Belshina YV, Kovzun OI, Pushkarev VM, et al. Apolipoprotein A1 level in plasma of patients with diabetes and diabetic patients with COVID-19 as a possible marker of disease. *Rep Nac Acad Sci Ukr.* 2021;4:110-3. doi: 10.15407/dopovidi2021.04.110.
12. Wolkowicz P, White CR, Anantharamaiah GM. Apolipoprotein mimetic peptides: an emerging therapy against diabetic inflammation and dyslipidemia. *Biomolecules.* 2021 Apr 23;11(5):627. doi: 10.3390/biom11050627.
13. Cochran BJ, Ong KL, Manandhar B, Rye KA. High density lipoproteins and diabetes. *Cells.* 2021 Apr 9;10(4):850. doi: 10.3390/cells10040850.
14. Gao L, Zhang Y, Wang X, Dong H. Association of apolipoproteins A1 and B with type 2 diabetes and fasting blood glucose: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2021 Apr 1;21(1):59. doi: 10.1186/s12902-021-00726-5.
15. Retnakaran R, Ye C, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B. Serum apoA1 (Apolipoprotein A-1), insulin resistance, and the risk of gestational diabetes mellitus in human pregnancy – brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019 Oct;39(10):2192-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313195.
16. Hilser JR, Han Y, Biswas S, Gukasyan J, Cai Z, Zhu R, et al. Association of serum HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection. *J Lipid Res.* 2021 Mar 2;62:100061. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100061.
17. Zamanian Azodi M, Arjmand B, Zali A, Razzaghi M. Introducing APOA1 as a key protein in COVID-19 infection: a bioinformatics approach. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2020 Fall;13(4):367-73.
18. Yang Y, Zhu Z, Fan L, Ye S, Lou K, Hua X, et al. Low serum level of apolipoprotein A1 is an indicator of severity in patients with coronavirus disease 2019. Preprint from Research Square; 2020 May 29. doi: 10.21203/rs.3.rs-31251/v1.
19. Begue F, Tanaka S, Mouktadi Z, Rondeau P, Veeren B, Diotel N, et al. Altered high-density lipoprotein composition and functions during severe COVID-19. *Sci Rep.* 2021 Jan 27;11(1):2291. doi: 10.1038/s41598-021-81638-1.
20. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol.* 2020 May-Jun;14(3):297-304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008.
21. Usami Y, Kobayashi Y, Kameda T, Miyazaki A, Matsuda K, Sugano M, et al. Identification of sites in apolipoprotein A-I susceptible to chymase and carboxypeptidase A digestion. *Biosci Rep.* 2012 Dec 6;33(1):49-56. doi: 10.1042/BSR20120094.
22. Park JH, Park SM, Park KH, Cho KH, Lee ST. Analysis of apolipoprotein A-I as a substrate for matrix metalloproteinase-14. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 May 27;409(1):58-63. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.04.105.
23. Georgila K, Vyrila D, Drakos E. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), immunity, inflammation and cancer. *Cancers (Basel).* 2019 Aug 1;11(8):1097. doi: 10.3390/cancers11081097.
24. Vaziri ND. Causes of dysregulation of lipid metabolism in chronic renal failure. *Semin Dial.* 2009 Nov-Dec;22(6):644-51. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00661.x.
25. Zhang H, Shi S, Zhao XJ, Wang JK, Liu ZW, Liu FQ, et al. Association between the lipid profile and renal dysfunction in the heart failure patients. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(1):52-61. doi: 10.1159/000498834.
26. Barbagallo CM, Cefal AB, Giammanco A, Noto D, Caldarella R, Ciaccio M, et al. Lipoprotein abnormalities in chronic kidney disease and renal transplantation. *Life (Basel).* 2021 Apr 5;11(4):315. doi: 10.3390/life11040315.
27. Duarte-Delgado NP, Lujan TP, Arbeláez-Cortés Á, García-Valencia J, Zapata A, Rojas M, et al. Identification of levels of serum amyloid a and apolipoprotein A1 in serum proteomic analysis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patients. *Autoimmune Dis.* 2018 Nov 21;2018:6728541. doi: 10.1155/2018/6728541.
28. Yuan J, Li LI, Wang Z, Song W, Zhang Z. Dyslipidemia in patients with systemic lupus erythematosus: Association with disease activity and B-type natriuretic peptide levels. *Biomed Rep.* 2016 Jan;4(1):68-72. doi: 10.3892/br.2015.544.
29. Chen W, Wang Q, Zhou B, Zhang L, Zhu H. Lipid metabolism profiles in rheumatic diseases. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 9;12:643520. doi: 10.3389/fphar.2021.643520.
30. Khirfan G, Li M, Wang X, DiDonato JA, Dweik RA, Heresi GA. Abnormal levels of apolipoprotein A-I in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2021 Apr 22;11(2):20458940211010371. doi: 10.1177/20458940211010371.
31. Purohit P, Mathur R. Hypertension association with serum lipoproteins, insulin, insulin resistance and C-Peptide: unexplored forte of cardiovascular risk in hypothyroidism. *N Am J Med Sci.* 2013 Mar;5(3):195-201. doi: 10.4103/1947-2714.109187.
32. Mei Z, Zhou S, Huang B, Mo Y, Hou H. Proteomic identification of candidate plasma biomarkers for preeclampsia in women with pregnancy-induced hypertension. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017 Oct 1;10(10):10383-91.
33. Sola D, Rossi L, Schianca GP, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci.* 2015 Aug 12;11(4):840-8. doi: 10.5114/aoms.2015.53304.
34. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR Jr. Sulphonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jan;33:119-24. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00557-9.
35. Terao Y, Ayaori M, Ogura M, Yakushiji E, Uto-Kondo H, Hisada T, et al. Effect of sulfonylurea agents on reverse cholesterol transport in vitro and vivo. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(6):513-30. doi: 10.5551/jat.7641.
36. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2669-701. doi: 10.2337/dci18-0033.
37. Scheen AJ. The safety of gliptins: updated data in 2018. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Apr;17:387-405. doi: 10.1080/14740338.2018.1444027.
38. Patti AM, Giglio RV, Papanas N, Rizzo M, Rizvi AA. Future perspectives of the pharmacological management of diabetic dyslipidemia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019 Feb;12(2):129-43. doi: 10.1080/17512433.2019.1567328.
39. Golshahi J, Validi E, Akbari M. The association between fasting serum insulin, apo-lipoproteins level, and severity of coronary artery involvement in non-diabetic patients. *Adv Biomed Res.* 2014 Sep 12;3:192. doi: 10.4103/2277-9175.140624.
40. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakov SA, Vateba TS, Kovzun OI, et al. The effect of metformin treatment on the level of GLP-1, NT-proBNP and endothelin-1 in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol.* 2020 Aug;16(8):26-31. doi: 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222882.
41. Sokolova LK, Belchina YB, Pushkarev VV, Cherviakov SA, Vateba TS, Kovzun OI, et al. The level of endothelin-1 in the blood of patients with diabetes, treated with hypoglycemic drugs. *Endokrynologia.* 2020 Oct 6;25(3):201-6. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.201.

## The level of apolipoprotein A1 in patients with diabetes mellitus and comorbid diseases on the background of COVID-19

L.K. Sokolova, Y.B. Belchina, S.A. Chervyakova,  
V.V. Pushkarev, O.V. Furmanova, O.I. Kovzun,  
V.M. Pushkarev, M.D. Tronko

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

**Abstract.** Increased levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and apolipoprotein A1 (ApoA1) in plasma is associated with a reduced risk of developing cardiovascular diseases (CVD). In addition to its potential cardioprotective function, HDL and ApoA1, the main HDL apolipoprotein, also have antidiabetic properties. **Aim. The aim** of the study was to determine the level of ApoA1 in the blood of patients (n=81) with diabetes, COVID-19, other comorbidities, as well as the effect of hypoglycemic drugs on apolipoprotein levels. **Material and methods.** ApoA1 was determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Elabscience, USA). The measurements were performed at an optical wavelength of 450 nm. **Results.** The level of ApoA1 in the blood of patients with diabetes and especially with COVID-19 was significantly lower than in the blood of healthy people. The level of ApoA1 is affected by comorbidities. Chronic autoimmune thyroiditis, chronic renal failure and arterial hypertension lead to a probable decrease in blood lipoprotein levels. Treatment with metformin, either in combination with other drugs (mainly insulin) or as monotherapy, does not significantly affect the level of ApoA1 compared to the entire group average. In patients treated with sulfonylurea, the level of ApoA1 is significantly lower than the average level for the group and the norm. A significant positive effect on the amount of ApoA1 in plasma was observed in patients treated with a combination of drugs with sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and especially dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Possible mechanisms of apoA1 decrease in COVID-19 and diabetes are discussed. **Conclusion.** Thus, the level of ApoA1 may be one of the promising markers of severe COVID-19.

**Keywords:** apolipoprotein A1, COVID-19, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, hypoglycemic agents.

## Уровень аполипопротеина А1 у больных сахарным диабетом и коморбидные заболевания на фоне COVID-19

Л.К. Соколова, Ю.Б. Бельчина, С.А. Червякова,  
В.В. Пушкарев, О.В. Фурманова, Е.И. Ковзун,  
В.М. Пушкарев, М.Д. Тронько.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Повышенный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А1 (АпоА1) в плазме

ассоциируется с пониженным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Кроме потенциальной кардиопротекторной функции, ЛПВП и АпоА1, основные аполипопротеины ЛПВП, также имеют противодиабетические свойства. **Цель.** Целью исследования было определение уровня АпоА1 в крови больных сахарным диабетом (СД), коронавирусной инфекцией 2019 года (СORonaVirus Disease 2019, COVID-19), другими сопутствующими заболеваниями (n=81), а также влияние сахароснижающих препаратов на уровень аполипопротеина. **Материал и методы.** АпоА1 определяли с помощью наборов для иммуноферментного анализа («Elabscience», США). Измерения проводили при оптической длине волны 450 нм. **Результаты.** Уровень АпоА1 в крови больных СД и, особенно, COVID-19 был значительно ниже, чем в крови здоровых людей. На уровень АпоА1 влияют сопутствующие заболевания. Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАТ), хроническая почечная недостаточность (ХПН) и артериальная гипертензия (АГ) приводят к достоверному снижению уровня липопротеина в крови. Лечение метформином в сочетании с другими препаратами (преимущественно инсулином), либо в виде монотерапии существенно не влияет на уровень АпоА1 по сравнению со средним показателем для всей группы. У больных, получавших сульфонилмочевину (СС), уровень АпоА1 значительно ниже среднего уровня для группы и нормы. Существенное положительное влияние на количество АпоА1 в плазме наблюдалось у больных, получавших комбинацию препаратов с ингибиторами натрийзависимого котранспортера глюкозы-2 (sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors, iSGLT2) и, особенно, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4). Обсуждаются возможные механизмы снижения АпоА1 в условиях COVID-19 и диабета. **Вывод.** Таким образом, уровень АпоА1 может быть одним из перспективных маркеров тяжелого COVID-19.

**Ключевые слова:** аполипопротеин А1, COVID-19, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, гипогликемические средства.

**Для цитування:** Соколова ЛК, Бельчина ЮБ, Червякова СА, Пушкарев ВВ, Фурманова ОВ, Ковзун ОІ, Пушкарев ВМ, Тронько МД. Рівень аполіпопротеїну А1 у хворих на цукровий діабет і коморбідні захворювання на тлі COVID-19. Ендокринологія. 2021;26(3):263-270. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.263.

**Адреса для листування:** Пушкарев Володимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Бельчина Юлія Богуславівна, канд. мед. наук, завідувачка науково-організаційного відділу, ORCID: 0000-0002-4289-8977; Червякова Світлана Анатоліївна, мол. наук. співр. відділу діабетології, ORCID: 0000-0002-6917-5736; Пушкарев Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Фурманова Ольга Валентинівна, мол. наук. співр. відділу профілактичної діабетології, головний лікар клініки, ORCID 0000-0002-9414-7761; Ковзун

## COVID-19

Олена Ігорівна, д-р біол. наук, чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкарєв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Особистий внесок:** Соколова Л.К. і Пушкарєв В.М. — аналіз даних, аналіз літературних джерел і написання тексту; Черв'якова С.А., Бельчина Ю.Б. і Фурманова О.В. — підбір та клінічне обстеження пацієнтів та осіб контрольної групи, збір і підготовка біоматеріалів; Пушкарєв В.В. — проведення лабораторних досліджень, оформлення статті та переклад; Ковзун О.І. — написання і редагування тексту; Тронько М.Д. — ідея роботи й консультація під час редагування статті.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України».

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

**Стаття:** надійшла до редакції 23.09.2021 р.; перероблена 30.09.2021 р.; прийнята до друку 01.10.2021 р.; надрукована 20.10.2021 р.

**For citation:** Sokolova LK, Belchina YB, Chervyakova SA, Pushkarev VV, Furmanova OV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The level of apolipoprotein A1 in patients with diabetes mellitus and comorbid diseases on the background of COVID-19. *Endokrynologia*. 2021;26(3):263-270. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.263.

**Correspondence address:** Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, pushkarev.vm@gmail.com, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska st., Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Sokolova Lyubov Konstyantynivna, Doctor of Medical Sciences, Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Belchina Yuliya Boguslavivna, MD, Head of the Research and Organization Department, ORCID: 0000-0002-4289-8977; Chervyakova Svitlana Anatoliyivna, Junior Researcher of Diabetology Department, ORCID: 0000-0002-6917-5736; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, PhD in Biology, Senior Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Furmanova Olga Valentynivna, Junior Researcher of the Department of Preventive Diabetology, Chief Physician of the Clinic, ORCID: 0000-0002-9414-7761; Kovzun Olena Ihorivna, Doctor of Biological Sciences, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director for Research of the Institute, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Doctor of Biological Sciences, Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Tronko Mykola Dmytrovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAS of Ukraine, Academician of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology and Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Personal contribution:** Sokolova L.K. and Pushkarev V.M. — data analysis, analysis of literary sources and text writing; Chervyakova S.A.,

Belchina Yu.B. and Furmanova O.V. — selection and clinical examination of patients and persons of the control group, collection and preparation of biomaterials; Pushkarev V.V. — laboratory research, article preparation, translation; Kovzun O.I. — writing and editing text; Tronko M.D. — Idea of work and consultation when editing an article.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine».

**Declaration of ethics:** the authors declared the absence of a conflict of interest and financial obligations.

**Article:** received 23 September 2021; revised 30 September 2021; accepted 01 October 2021; published 20 October 2021.

**Для цитування:** Соколова ЛК, Бельчина АБ, Червякова СА, Пушкарєв ВВ, Фурманова ОВ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Уровень аполипротеина А1 у больних сахарним діабетом и коморбидные заболевания на фоне COVID-19. *Эндокринология*. 2021;26(3):263-270. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.263.

**Адрес для переписки:** Пушкарєв Владимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com, ГУ «Інститут ендокринології и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Соколова Любовь Константиновна, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, заведующая отделом диabetологии, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Бельчина Юлия Богуславовна, канд. мед. наук, заведующая научно-организационного отдела, ORCID: 0000-0002-4289-8977; Червякова Светлана Анатольевна, мл. науч. сотр. отдела профилактической диabetологии, ORCID: 0000-0002-6917-5736; Фурманова Ольга Валентиновна, мл. науч. сотр. отдела диabetологии, главный врач клиники, ORCID: 0000-0002-9414-7761; Пушкарєв Виктор Владимирович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела фундаментальных и прикладных проблем ендокринологии, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Ковзун Елена Игоревна, д-р биол. наук, чл.-корр. НАМН Украины, заместитель директора Института по науке, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкарєв Владимир Михайлович, д-р биол. наук, ст. науч. сотр., главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем ендокринологии, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Тронько Николай Дмитриевич, д-р мед. наук, чл.-корр. НАН Украины, акад. НАМН Украины, заведующий отделом фундаментальных и прикладных проблем ендокринологии, директор Института, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Личный вклад:** Соколова Л.К. и Пушкарєв В.М. — анализ данных, анализ литературных источников и написание текста; Червякова С.А., Бельчина Ю.Б. и Фурманова О.В. — подбор и клиническое обследование пациентов и лиц контрольной группы, сбор и подготовка биоматериалов; Пушкарєв В.В. — проведение лабораторных исследований, оформление статьи и перевод; Ковзун Е.И. — написание и редактирование текста; Тронько Н.Д. — идея работы и консультация при редактировании статьи.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования НАМН Украины по плану научно-исследовательских работ ГУ «Інститут ендокринології и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины».

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья** поступила в редакцию 23.09.2021 г.; переделана 30.09.2021 г.; принята к печати 01.10.2021 г.; напечатана 20.10.2021 г.

# ПЕРЕВІРЕНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2\*



Метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг



МЕТАФОРА®

**Склад:** 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 850 мг; 1 таблетка містить метформіну гідрохлорид 1000 мг. **Показання:** Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтаралії та/або фізичних навантажень, особливо у хворих з надмірною масою тіла. Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надмірною масою тіла як препарат першої лінії лікування неефективної дієтаралії. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); печінкова недостатність; гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. **Протипоказання:** Найчастішими небажаними реакціями на постійне лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків зникають самостійно. **Побічні реакції:** 2 роки. Категорія відліку. За рецептом. Виробник, АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

МЕТАФОРА®-SR

**Склад:** 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 1000 мг; Лікарська форма: Таблетки пролонгованої дії. **Показання:** Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) та/або з порушеною глікемією натще (ПГН), та/або з підвищеним рівнем НbA1c. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтаралія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль. **Протипоказання:** • Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; • будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); • діабетична прекома; • ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); • гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок; зневодження організму, тяжкої інфекційної захворювання, шок; • захворювання, що можуть призводити до розвитку гіліксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дикальція недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; • печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **Термін придатності:** 2 роки. Категорія відліку. За рецептом. Виробник, АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!

ЦД - цукровий діабет  
\* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ  
МЕТАФОРМІН®-SR, МЕТАФОРМІН®-SR (1000 мг/хв) від 1993 до 2021  
МЕТАФОРМІН®-SR, МЕТАФОРМІН®-SR (850 мг/хв) від 1993 до 2021  
МЕТАФОРМІН®-SR, МЕТАФОРМІН®-SR (500 мг/хв) від 1993 до 2021  
Інформація про ліки: як читати, як користуватися, як зберігати, як отримувати допомогу при побічних реакціях на ліки, як отримувати допомогу при побічних реакціях на ліки, як отримувати допомогу при побічних реакціях на ліки.

# D<sub>3</sub> Декрістол®

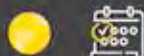
НІМЕЦЬКИЙ  
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ  
20 000 МО

Відтєнер лише  
1 капсула  
на тиждень!\*

Зручні правила прийому:

## ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D\*

1 капсула  
на тиждень



(незалежно від початкового рівня  
у період з листопада по квітень)



1 упаковка  
на 5 місяців

## ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D\*

2 капсули  
на тиждень



(протягом 6–12 тижнів)

потім

1 капсула  
на тиждень



(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки  
для подолання  
дефіциту

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

\* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круті прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № ЦА/17961/01/01, наказ МОЗ України № 3606 від 30.07.2021 р. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холкальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг, або 20 000 МО, вітаміну D<sub>3</sub>. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протиположання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, солі або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіперальбемія D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефрозитіас. Ніркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від < 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія відпуску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D<sub>3</sub> – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mibe

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина [www.dekristol.com.ua](http://www.dekristol.com.ua)  
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13  
Тел./факс: (044) 254-39-36(38)

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, святах з медичної тематики.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.271

# Роль вітаміну D-авто-/ паракринної системи в розвитку метаболічного запального процесу в тканині печінки за експериментального цукрового діабету 2-го типу

І.О. Шиманський<sup>1</sup>,  
А.О. Мазанова<sup>1</sup>,  
О.О. Лісаковська<sup>1</sup>,  
Д.О. Лабудзинський<sup>1</sup>,  
О.О. Макарова<sup>1</sup>,  
Ю.І. Комісаренко<sup>2</sup>,  
М.М. Великий<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

**Резюме.** На сьогодні дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферолу) та порушення сигналювання через рецептор вітаміну D (vitamin D receptor, VDR) вважають одними із факторів ризику розвитку гепатопатії на тлі цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Протизапальна і гепатопротекторна дія вітаміну D<sub>3</sub> і в цілому наукове обґрунтування можливості його ефективного застосування в клініці ЦД2 активно висвітлюється в літературі, однак конкретні механізми залишаються недостатньо з'ясованими. **Мета** — дослідження впливу вітаміну D<sub>3</sub> на рівень експресії мРНК ключових компонентів вітаміну D-авто-/паракринної системи та цитокінового шляху фактора некрозу пухлини-альфа/транскрипційного фактора NF-κB (tumor necrosis factor alpha/nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, TNF-α/NF-κB) у тканині печінки за експериментального ЦД2. **Матеріал і методи.** У щурів-самців лінії Вістар викликали ЦД2 шляхом поєднання високожирової дієти та низької дози стрептозо-тоцину (25 мг/кг). Вимірювання вмісту триацилгліцеролів, холестеролу, вищих жирних кислот, загальних ліпідів та загального холестеролу в сироватці крові проводили стандартними біохімічними методами. Вміст 25(OH)D визначали методом імуноензимного аналізу. Аналіз експресії мРНК генів *RelA*, *Ikb*, *Tnf-α*, *Cyp27a1*, *Cyp2r1*, *Cyp27b1* та *Vdr* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. **Результати.** Експериментальний ЦД2 супроводжувався дефіцитом вітаміну D в організмі піддослідних тварин та розвитком діабетичної гепатопатії, свідченням чого є підвищення активності аланінамінотрансферази, а також акумулювання холестеролу, триацилгліцеролів і вищих жирних кислот у крові тварин. Показано зниження вмісту мРНК ключових компонентів вітаміну D-авто-/паракринної системи в печінці діабетичних тварин, що призводило до порушення сигналювання через VDR та активування цитокінового шляху TNF-α/NF-κB. Введення вітаміну D<sub>3</sub>

© І.О. Шиманський, А.О. Мазанова, О.О. Лісаковська, Д.О. Лабудзинський,  
О.О. Макарова, Ю.І. Комісаренко, М.М. Великий

## Оригінальні дослідження

в дозі 800 МО/кг протягом 30 діб тваринам із ЦД2 істотно нормалізувало експресію *Vdr* та ензимів метаболічного перетворення вітаміну D у тканині печінки та знижувало експресію прозапальних факторів — NF-κB та TNF-α. **Висновки.** Застосування вітаміну D<sub>3</sub> в комплексній терапії ЦД2 потенційно може чинити гепатопротекторний ефект шляхом нормалізування функціонального стану вітамін D-авто-/паракринної системи печінки та модулювання прозапальних процесів, залежних від ядерного фактора κB.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, діабетична гепатопатія, прозапальні цитокіни, вітамін D-авто-/паракринна система, вітамін D<sub>3</sub>, гепатопротекторний ефект.

На сьогодні дефіцит вітаміну D набув статусу пандемії з вираженими клінічними ефектами [1]. Його поширеність варіюється в залежності від географічного положення, сезону та етнічної приналежності. Попри певні відмінності в лабораторних методах, які використовуються для визначення порогової величини забезпеченості вітаміном D та його дефіциту в різних країнах, очевидним є факт, що практично в усьому світі реєструються субоптимальні рівні 25-гідроксиколекальциферолу (25(OH)D) — маркеру рівня вітаміну D в організмі, у будь-якій із вікових груп [2].

Впродовж багатьох років вітамін D вважався регулятором мінерального обміну в організмі людини й тварин, але наукові досягнення останніх років дозволили розширити уявлення про його фізіологічну роль [2]. У низці досліджень продемонстровано, що гормонально активна форма вітаміну D — кальцитріол (calcitriol, 1α, 25(OH)<sub>2</sub>D) здатна регулювати процеси диференціювання та проліферації, а також контролювати ангиогенез і апоптотичну загибель клітин [3]. Беручи до уваги плейотропні ефекти вітаміну D, його дефіцит сьогодні пов'язують із ризиком розвитку ряду захворювань різної етіології (автоімунні, онкологічні та серцево-судинні). Зокрема, вітамін D-недостатність/дефіцит вважається одним із факторів ризику розвитку ЦД2 і метаболічного синдрому, що сприяє збільшенню інсулінорезистентності та зниженню секреції інсуліну [4].

Одним з ускладнень ЦД2 є розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки [5], викликаной надмірним надходженням вільних жирних кислот, результатом чого є виникнення так званого жирового запалення в гепатоцитах, що індукує зміни гістологічної структури печінки продуктами переокисного окислення та дисфункцію мітохондрій [6]. Своєю чергою,

порушення нормального функціонування гепатоцитів може призводити до виникнення дефіциту гормонально активних форм вітаміну D в організмі через недостатню активність ензимів його гідроксилювання, зокрема, мітохондрійної вітамін D 25-гідроксилази (vitamin D 25-hydroxylase, CYP27A1) та мікросомної вітамін D 25-гідроксилази (vitamin D 25-hydroxylase, CYP2R1), відповідальних за утворення 25-гідроксिवітаміну D [7].

Одним із потенційних механізмів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки за ЦД2 вважають надмірну активацію макрофагів печінки, їх перехід у прозапальний стан, що викликає активування фактора некрозу пухлини α (tumor necrosis factor alpha, TNF-α) та ядерного фактора транскрипції κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB) [8]. З іншого боку, відомо, що VDR може зв'язуватись з β субодиницею кінрази інгібітора NF-κB (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta, IKKβ) та блокувати TNF-α-індуковану його активацію [9]. Таким чином, компенсований рівень вітаміну D в організмі активує вітамін D-ендокринну систему за ЦД2 та може запобігти розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки шляхом пригнічення утворення прозапальних факторів.

**Метою** даної роботи було дослідити зміни транскрипції ключових компонентів вітамін D-ендокринної системи та модуляторів запалення — TNF-α, NF-κB та IκB, які опосередковують розвиток глікемічної гепатопатії, на тлі експериментального ЦД2 та коригувальний вплив вітаміну D<sub>3</sub>.

## Матеріал і методи

У дослідженнях використовували щурів-самців лінії Wistar вагою 230±12 г. Для моделювання ЦД2, тварин протягом 60 діб утримували

на дієті (54% корму віварію, 25% жиру, 20% фруктози та 1% жовчі) з подальшою внутрішньоочеревинною ін'єкцією стрептозотоцину (25 мг/кг). Через два тижні розвитку діабету тваринам перорально вводили олійний розчин вітаміну D<sub>3</sub> (cholecalciferol; «Sigma», США) у дозі 800 МО (20 мкг)/кг упродовж 30 діб. Контрольні тварини упродовж всього експерименту отримували стандартний корм віварію.

На 105 добу експерименту проводили тестування толерантності до дії інсуліну. Після вимірювання початкового (базального) рівня глюкози натщесерце (0 хв) тваринам внутрішньоочеревинно вводили розчин 0,7 Од/кг інсуліну, через 30, 45, 60, 90 та 120 хв відбирали проби крові та визначали концентрацію глюкози.

Після декапітації тварин із використанням ефірного наркозу швидко відбирали кров для приготування сироватки та вилучали печінку для подальшого проведення ПЛР [10]. Визначення активностей аланінамінотрансферази та аспаратамінотрансферази в сироватці крові проводили за методом Райтмана-Френкеля з використанням стандартних наборів («Філісіт-Діагностика», Україна) згідно з інструкцією виробника. Вміст загального протеїну в сироватці крові визначали методом Лоурі. Загальні ліпіди, триацилгліцероли, вільні жирні кислоти та холестерол досліджували, використовуючи стандартні набори реагентів «Biolatest» («Erba Lachema», Чеська Республіка) згідно з інструкцією виробника. Вміст 25-гідроксिवітаміну D визначали з використанням імуноензимної тест-системи за методом, описаним раніше [11].

Визначення експресії генів у тканині печінки проводили методом кількісної ПЛР у реальному часі з використанням набору «Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X)» («Thermo Fisher Scientific», США) згідно інструкції виробника. Тотальну РНК отримували з використанням набору «innuPREP RNA Mini Kit 2.0» («Analytik Jena», Німеччина). Концентрацію РНК вимірювали за допомогою спектрофотометру/флуориметру DS-11 («DeNovix Inc.», США). Синтез кДНК проводили з використанням набору «Maxima H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit» («Thermo Fisher Scientific»,

США) згідно з інструкцією виробника. Температура відпалу праймерів +58 °С, кількість циклів – 50. Специфічні праймери створювали з використанням on-line програмного забезпечення «Primer Blast» на платформі NCBI (табл. 1). В якості референса було використано ген гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогенази (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, *Gapdh*).

**Таблиця 1.** Перелік праймерів для проведення кількісної ПЛР у реальному часі

**Table 1.** List of primers for quantitative real-time PCR

Ген інтересу Gene of interest	Послідовність праймерів The sequence of primers
<i>RelA (NF-κB)</i>	сенс / sense 5'-GTAAGTGGCCAGACACAGACGA-3' антисенс / antisense 5'-CTCGGGAAGGCACAGCAATA-3'
<i>Ikb</i>	сенс / sense 5'-TGAAGTGTGGGGCTGATGTC-3' антисенс / antisense 5'-AGGGCAACTCATCTCCGTG-3'
<i>Tnf-α</i>	сенс / sense 5'-TCAGCGAGGACACCAAGG-3' антисенс / antisense 5'-CTCTGCCAGTTCCACATCTC-3'
<i>Cyp27a1</i>	сенс / sense 5'-TCGACACATCCTGATTGGAAGG-3' антисенс / antisense 5'-TCTCATGCGGGCTCAACACAG-3'
<i>Cyp2r1</i>	сенс / sense 5'-CCTTCTGCTACTACTCGTGC-3' антисенс / antisense 5'-GCATGGTCTATCTCGCCAAA-3'
<i>Cyp27b1</i>	сенс / sense 5'-TGGGTGCTGGAACTAACCC-3' антисенс / antisense 5'-TCGCAGACTGATTCCACCTC-3'
<i>Vdr</i>	сенс / sense 5'-TCATCCCTACTGTGTCCCGT-3' антисенс / antisense 5'-TGAGTGCTCCTTGTTTCGTG-3'
<i>Gapdh</i>	сенс / sense 5'-TGAACGGGAAGCTCACTGG-3' антисенс / antisense 5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'

Для виведення тварин з експерименту використовували легкий ефірний наркоз, дотримуючись вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних і наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, які використовуються в наукових дослідженнях» та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.). Етика всіх експериментальних процедур із тваринами була затверджена Комісією з біологічної

## Оригінальні дослідження

безпеки та біоетики Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (протокол № 3 від 21 травня 2021).

Обробку даних проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики з вирахуванням середнього значення (M) й стандартної похибки середнього ( $\pm m$ ). Для визначення вірогідності відмінностей між отриманими величинами вибірок використовували однофакторний дисперсійний аналіз (one-way ANOVA) з поправкою Бонферроні. Вірогідними вважали відмінності при  $p \leq 0,05$ . Опрацювання і статистичну обробку результатів проводили з використанням програми Origin Lab 8.5.

## Результати та обговорення

Як відомо, ключову роль у розвитку каскаду метаболічних порушень за ЦД2 відіграє інсулінорезистентність [12], одним із наслідків якої є порушення ліпідного обміну, що сприяє збільшенню маси тіла. Поєднання інсулінорезистентності з дисфункцією  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози є важливим етапом переходу предіабетичного стану в ЦД2 [13]. Як видно з **табл. 2** після утримання тварин на високожировій дієті протягом 60 діб та подальшої ін'єкції стрептозотоцину спостерігалася стійка тенденція до зниження маси тіла, що найбільш імовірно пов'язано з порушенням вуглеводного і білкового обміну внаслідок розвитку ЦД2, що прогресує і яке підтверджується зростанням у 3 рази концентрації глюкози в сироватці крові. Значна гіперглікемія свідчить про декомпенсацію інсулінорезистентності периферичних тканин із підвищеною секрецією інсуліну  $\beta$ -клітинами, які вижили.

Інтраперитонеальний тест толерантності до екзогенного інсуліну показав, що в діабетичних тварин базальний рівень глюкози в крові після нічного голодування був вірогідно підвищений в усі інтервали часу після введення інсуліну (**рис. 1**). Концентрація глюкози в крові щурів із ЦД2 під дією інсуліну досягала мінімальних значень через 120 хв (7,50 ммоль/л), у контрольній групі — через 45 хв (2,63 ммоль/л).

Відомо, що інтенсивне надходження вищих жирних кислот із жирової тканини внаслідок

**Таблиця 2.** Біохімічні параметри сироватки крові щурів за ЦД2 і при введенні вітаміну D<sub>3</sub> (M $\pm$ m, n=7)

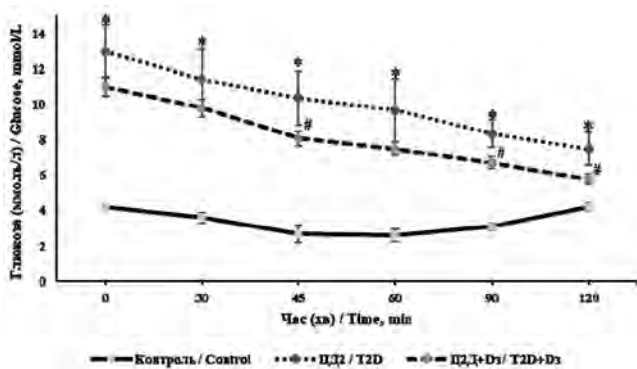
**Table 2.** Biochemical parameters of rat serum in type 2 diabetes (T2D) and after D<sub>3</sub> administration (M $\pm$ m, n=7)

Показники Indicators	Контроль Control	ЦД2 T2D	ЦД2+D <sub>3</sub> T2D+D <sub>3</sub>
Вага тварин (г) Body weight, g	384,8 $\pm$ 12,2	360,9 $\pm$ 12,7	368,3 $\pm$ 10,2
Глюкоза (ммоль/л) Glucose, mmol/L	4,32 $\pm$ 0,12	13,10 $\pm$ 1,44*	11,00 $\pm$ 0,61 <sup>#</sup>
Загальні ліпіди (г/л) Total lipids, g/L	1,30 $\pm$ 0,25	3,51 $\pm$ 0,50*	2,15 $\pm$ 0,45 <sup>#</sup>
25(OH)D (нмоль/л) 25(OH)D, nmol/L	98 $\pm$ 2,3	38,9 $\pm$ 2,4*	73,4 $\pm$ 1,2 <sup>#</sup>
Триацилгліцероли (ммоль/л) Triacylglycerols, mmol/L	1,05 $\pm$ 0,04	4,30 $\pm$ 0,93*	1,89 $\pm$ 0,08 <sup>#</sup>
Загальний холестерин (ммоль/л) Total cholesterol, mmol/L	2,89 $\pm$ 0,42	11,2 $\pm$ 1,75*	8,3 $\pm$ 0,73 <sup>#</sup>
Вищі жирні кислоти (мМ) Higher fatty acids, mM	0,52 $\pm$ 0,03	1,03 $\pm$ 0,07*	0,78 $\pm$ 0,06 <sup>#</sup>
Загальний протеїн (г/л) Total protein, g/L	72,0 $\pm$ 3,1	66,2 $\pm$ 2,5*	70,1 $\pm$ 3,2
Аланінамінотрансфераза (МО/л) Alanine aminotransferase, IU/L	21,5 $\pm$ 2,3	30,4 $\pm$ 2,0*	23,7 $\pm$ 2,1 <sup>#</sup>
Аспаратамінотрансфераза (МО/л) Aspartate aminotransferase, IU/L	60,8 $\pm$ 3,4	63,0 $\pm$ 3,1	57,5 $\pm$ 3,7

Примітка: \* —  $p \leq 0,05$  вірогідна різниця з контролем; <sup>#</sup> —  $p \leq 0,05$  вірогідна різниця з ЦД2.

Note: \* —  $p \leq 0,05$  significant difference vs. control; <sup>#</sup> —  $p \leq 0,05$  significant difference vs. T2D.

активування ліполізу супроводжується більш вираженою інсулінорезистентністю та погіршенням перебігу ЦД2 [14]. Високі концентрації вищих жирних кислот у сироватці крові призводять до активування протеїнкінази C тета (protein kinase C theta, PKC- $\theta$ ) і фосфорилювання субстрату інсулінового рецептора-1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1), наслідком чого є розвиток гіперглікемії та оксидативний стрес, що сприяють виснаженню пулу інсуліну в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози та індуюють їх загибель. Крім того, у розвитку інсулінорезистентності за ЦД2 також бере участь TNF- $\alpha$ , який через NF- $\kappa$ B-залежний сигнальний шлях активує супресор цитокинових сигнальних протеїнів (suppressor of cytokine



**Рис. 1.** Динаміка глікемії під час інтраперитонеального тесту толерантності до інсуліну в щурів за ЦД2 і при введенні вітаміну D<sub>3</sub> (M±m, n=7)

Примітка: \* —  $p \leq 0,05$  вірогідна різниця з контролем; # —  $p \leq 0,05$  вірогідна різниця з ЦД2.

**Fig. 1.** Dynamics of glycemia during intraperitoneal insulin tolerance test in rats with T2D and after D<sub>3</sub> administration (M±m, n=7)

Note: \* —  $p \leq 0,05$  significant difference vs. control; # —  $p \leq 0,05$  significant difference vs. T2D.

signaling proteins, SOCS), призводячи до інгібування передачі сигналу через IRS1 [15, 16].

Нами показано, що в тварин із ЦД2 у 2,7 раза збільшувався вміст загальних ліпідів, майже в 2 рази — вищих жирних кислот і в 4 рази — триацилгліцеролів. Ці зміни ліпідного обміну головним чином обумовлені стимулюванням ліполізу в жировій тканині, викликаного інсулінорезистентністю, та вторинним посиленням синтезу триацилгліцеролів у печінці. Рівень загального холестерину в плазмі крові діабетичних тварин також суттєво підвищувався в 3,9 раза порівняно з контрольною групою (див. табл. 2).

Раніше було показано, що розвиток експериментального цукрового діабету супроводжується суттєвим порушенням вуглеводного обміну в печінці [17]. Виявлені нами порушення вуглеводного і ліпідного обміну в тварин із ЦД2 супроводжувались активацією катаболізму протеїнів, свідченням чого є зменшення рівня загального протеїну в сироватці крові (див. табл. 2). Однією з причин цього може бути дисфункція печінки в тварин з експериментальним ЦД2, що підтверджується підвищенням активності аланінамінотрансферази на 41% порівняно з контрольною групою (див. табл. 2).

Терапія вітаміном D<sub>3</sub> (800 МО/кг, 30 діб) призводила до зниження базального рівня глюкози на 16%, часткового зниження рівня

загальних ліпідів, триацилгліцеролів, вищих жирних кислот і загального холестеролу в сироватці крові діабетичних щурів відповідно в 1,63, 2,27, 1,32 і 1,35 раза (див. табл. 2), ймовірно, опосередковано через виявлене підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну (див. рис. 1). Крім того, введення вітаміну D<sub>3</sub> частково нормалізувало активність аланінамінотрансферази в сироватці крові (див. табл. 2).

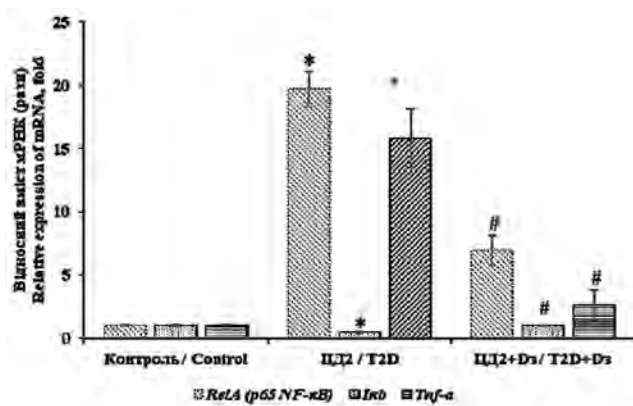
Конкретні молекулярні механізми реалізації встановлених терапевтичних ефектів вітаміну D<sub>3</sub> залишаються не до кінця зрозумілими. На сьогодні доведено здатність вітаміну безпосередньо посилювати синтез інсуліну і його вивільнення з  $\beta$ -клітин підшлункової залози, а також збільшувати експресію рецептора інсуліну в периферичних тканинах [18].

Дані літератури свідчать про можливе залучення прооксидантних процесів у розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки, асоційованої з ЦД2, та антиоксидантну ефективність вітаміну D<sub>3</sub> [19]. Одну з ключових ролей у цих процесах займає NF- $\kappa$ B [20], індуковані ЦД2 зміни активності якого можуть бути центральними молекулярно-клітинними подіями в розвитку дисфункції печінки. На сьогодні залишається не до кінця з'ясованими патологічні наслідки порушення експресії NF- $\kappa$ B у тканині печінки за ЦД2 та роль сигнальної системи NF- $\kappa$ B у механізмі реалізації гепатопротекторних ефектів вітаміну D<sub>3</sub>.

З використанням методу ПЛР у реальному часі, нами було показано, що розвиток ЦД2 супроводжується надзвичайно вираженим зростанням вмісту мРНК *RelA* (p65 субодиниці NF- $\kappa$ B), у печінці порівняно з контролем (**рис. 2**). Посилення активування класичного каскаду NF- $\kappa$ B на транскрипційному рівні підтверджується також істотним зниженням у тканині печінки вмісту мРНК інгібітора ядерного фактора NF- $\kappa$ B (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha, *I $\kappa$ B $\alpha$* ) в 3,3 раза.

Ці дані можуть свідчити про потенційне зростання транскрипційного активування NF- $\kappa$ B та залежної від нього експресії індукцибельних генів, продукти яких можуть бути залучені до розвитку прооксидативних процесів у печінці. Введення вітаміну D<sub>3</sub> істотно пригнічувало синтез мРНК фосфорильованої

## Оригінальні дослідження



**Рис. 2.** Рівень мРНК *RelA* (*p65 NF-κB*), *Ikb* та *Tnf-α* в печінці щурів за ЦД2 та при введенні вітаміну  $D_3$  ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Примітка: \* —  $p \leq 0,05$  вірогідна різниця з контролем; # —  $p \leq 0,05$  вірогідна різниця з ЦД2.

**Fig. 2.** The level of *RelA* (*p65 NF-κB*), *Ikb* and *Tnf-α* mRNA in the liver of rats with T2D and after  $D_3$  administration ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Note: \* —  $p \leq 0,05$  significant difference vs. control; # —  $p \leq 0,05$  significant difference vs. T2D.

субодиниці  $p65$  NF- $\kappa$ B, з одночасним підвищенням рівня мРНК *Ikb* майже до контрольних значень. Ці дані чітко демонструють здатність холекальциферолу запобігати активуванню NF- $\kappa$ B-залежних сигнальних шляхів за умов ЦД2.

Для з'ясування конкретних молекулярних механізмів зростання експресії NF- $\kappa$ B було доцільно дослідити можливість залучення одного із прозапальних цитокінів — TNF- $\alpha$ , який, як показано, може продукуватись гепатоцитами [21].

Нами продемонстровано збільшення в печінці діабетичних щурів вмісту мРНК *Tnf-α* більш ніж у 15 разів порівняно з контролем, що корелює з виявленим підвищення синтезу мРНК  $p65$  NF- $\kappa$ B (див. рис. 2). Введення вітаміну  $D_3$  призводило до зниження (у 5,3 раза) вмісту мРНК *Tnf-α* в тканині печінки, що узгоджується з його протизапальною дією та може бути додатковим чинником, який обумовлює інгібування експресії NF- $\kappa$ B за діабету. Отримані результати вказують на те, що підвищення експресії TNF- $\alpha$  в діабетичних тварин може сприяти активуванню в тканині печінки NF- $\kappa$ B опосередкованої транскрипційної системи.

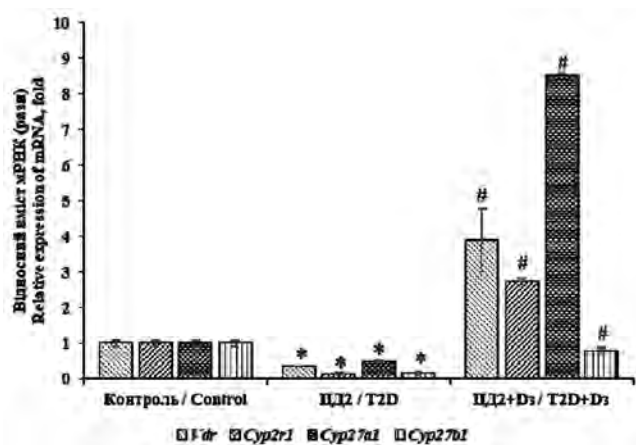
Гормонально-активна форма вітаміну D ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), як відомо, реалізує свої ефекти в клітині шляхом зв'язування зі своїм специфічним рецептором — VDR та подальшою міграцією утвореного комплексу в ядро клітини, де він здатен регулювати експресію більш ніж 500 різних

генів, зокрема й NF- $\kappa$ B [22, 23]. Крім того, VDR, зв'язуючись із протеїном ІКК $\beta$ , здатен пригнічувати TNF- $\alpha$ -індуковане активування цього фактора транскрипції [9]. В утворенні та катаболізмі кальцитріолу ключову роль відіграють ензими з родини цитохрому P450 — 25-гідроксивітамін D-1 альфа гідроксилаза (25-hydroxyvitamin D-1 alpha hydroxylase, CYP27B1) та 1,25-дигідроксивітамін D 24-гідроксилаза (1,25-dihydroxyvitamin D 24-hydroxylase, CYP24A1), порушення синтезу яких показано за низки патологічних станів [7, 24].

Ми продемонстрували, що інсулінорезистентність та гіперглікемія за експериментального ЦД2 супроводжуються зниженням вмісту 25(OH)D у сироватці крові у 2,4 раза порівняно з контролем, що вказує на розвиток у діабетичних тварин вираженого D-дефіциту (див. табл. 2). Введення вітаміну  $D_3$  сприяло нормалізуванню вмісту 25(OH)D у сироватці крові майже до контрольних значень.

Однією з головних причин розвитку дефіциту вітаміну D за ЦД2 може бути порушення його гідроксилювання в печінці, за яке відповідають ензими з родини цитохрому P450 — мітохондрійна вітамін D 25-гідроксилаза (CYP27A1) та мікосомна вітамін D 25-гідроксилаза (CYP2R1). Встановлено, що рівень експресії мРНК *Cyp27a1* та *Cyp2r1* у печінці діабетичних щурів знижувався відповідно у 2 та 5 разів порівняно з контрольними тваринами (рис. 3). При цьому, найбільш вираженої зміни зазнавала експресія ізоформи *Cyp2r1*, як основного гідроксилюючого ензиму. При введенні вітаміну  $D_3$  спостерігалось значне підвищення вмісту мРНК як *Cyp27a1*, так і *Cyp2r1* (до значень, що відповідно більш ніж у 4,5 та 2,7 раза перевищують показники контролю) порівняно з ЦД2.

Дослідження експресії ізоформи CYP27B1 печінки, яка відповідає за синтез D-гормону кальцитріолу ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) продемонструвало 5,8-разове зниження рівня мРНК *Cyp27b1* (див. рис. 3). Порушення експресії *Cyp27b1*, швидше за все, є наслідком дефіциту вітаміну D та зниження синтезу 25(OH)D, що призводить до недостатнього утворення гормонально-активної форми вітаміну D у печінці діабетичних тварин. Введення холекальциферолу значно послаблювало (4,6-разове зростання рівня мРНК) індуковане за



**Рис. 3.** Рівень мРНК ключових компонентів вітаміну D-авто-/пара-/ендокринної системи в печінці щурів за ЦД2 та при введенні вітаміну D<sub>3</sub> (M±m, n=6)

Примітка: \* —  $p \leq 0,05$  вірогідна різниця з контролем;  
# —  $p \leq 0,05$  вірогідна різниця з ЦД2.

**Fig. 3.** The mRNA level of key components of the vitamin D-auto-/para-/endocrine system in the liver of rats with T2D and after D<sub>3</sub> administration (M±m, n=6)

Note: \* —  $p \leq 0,05$  significant difference vs. control; # —  $p \leq 0,05$  significant difference vs. T2D.

ЦД2 порушення синтезу *Cyp27b1* у тканині печінки, що підтверджує зв'язок цих змін із порушеною біодоступністю вітаміну D.

Крім того, показано, що TNF- $\alpha$ -опосередковане активування NF- $\kappa$ B здатне регулювати синтез низки ферментів із родини цитохрому P450, зокрема, CYP27B1, через пряме зв'язування NF- $\kappa$ B з його промотором, що призводить до негативного регулювання гену *Cyp27b1* [25]. Оскільки ми продемонстрували, що за введення холекальциферолу тваринам із ЦД2 рівень мРНК *RelA* субодиниці NF- $\kappa$ B суттєво знижується (див. рис. 2), можна припустити, що вітаміну D<sub>3</sub> здатен також опосередковано регулювати синтез компонентів вітаміну D-авто-/пара-/ендокринної системи шляхом модулювання продукції прозапальних цитокінів.

З огляду на розповсюдженість VDR у різних типах клітин і його ключову роль у забезпеченні гормональних ефектів 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D, ми вивчали експресію VDR у тканині печінки. Встановлено, що за ЦД2 вміст мРНК *Vdr* значно (у 3 рази) знижувався в цій тканині, що може свідчити про істотне порушення VDR-опосередкованого сигналювання в чутливих до дії вітаміну D клітинах (див. рис. 3). Було виявлено виражений стимулювальний ефект вітаміну D<sub>3</sub> на експресію мРНК *Vdr*, яка досягала рівня в 4 рази вищого, ніж у контролі.

Відомо, що експресія гена рецептора вітаміну D регулюється низкою гормонів, зокрема паратиреоїдним (parathyroid hormone, PTH), ретиноївою кислотою (retinoic acid, RA) та глюкокортикоїдами (glucocorticoids, GC), однак основним і найбільш цікавим модулятором на сьогодні залишається 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D [26]. Продемонстроване нами зниження експресії мРНК *Cyp27b1*, ензиму, відповідального за утворення кальцитріолу, свідчить про недостатність локального продукування 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D у печінці тварин із ЦД2, наслідком чого може бути зниження *Vdr* та порушення сигналювання через 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D-VDR комплекс. Не виключено також, що встановлене нами пригнічення експресії всіх досліджуваних компонентів вітаміну D-ендокринної системи печінки може обумовлюватись асоційованим із розвитком ЦД2 посиленням оксидативним ушкодженням та загибеллю гепатоцитів.

## Висновки

Вперше встановлено, що дефіцит вітаміну D у тварин із ЦД2 зумовлюється порушенням у синтезі компонентів вітаміну D-ендокринної системи, яке виражається в пригніченні рівня експресії мРНК вітаміну D 25-гідроксилази (*Cyp27a1*, *Cyp27r1*), 25OH-D-1 $\alpha$ -гідроксилази (*Cyp27b1*) та рецептора вітаміну D (*Vdr*) у тканині печінки. Крім того, виявлено, що недостатня забезпеченість організму вітаміном D за умов ЦД2 супроводжується істотною індукцією експресії прозапального цитокіну *Tnf-a* та *RelA* (NF- $\kappa$ B) з одночасним зниженням рівня експресії *Ikb $\alpha$*  у тканині печінки, що потенційно може вказувати на активування NF- $\kappa$ B-опосередкованої транскрипції генів, продукти яких залучені в ключових подіях запальної відповіді та ушкодження тканин. Введення вітаміну D<sub>3</sub> тваринам із експериментальним ЦД2, сприяло частковій нормалізації метаболічних процесів, зниженню рівня глікемії та гальмуванню розвитку інсулінорезистентності. Встановлено коригувальну дію вітаміну D<sub>3</sub> на стан вітаміну D-ендокринної системи та TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B сигнальний шлях у клітинах печінки, що напевно реалізується на рівні транскрипційного регулювання експресії ключових генів даних систем.

## Список використаної літератури

- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-65.
- Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of vitamin D beyond the skeletal function: A review of the molecular and clinical studies. *Int J Mol Sci*. 2018 May 30;19(6):1618.
- Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health – The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019 Jun;60(3):237-44.
- Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes*. 2015 Jul 25;6(8):1057-64.
- Алудван МБ, Кобыляк НМ, Комісаренко ЮІ. Метаболічні предиктори та дефіцит вітаміну D у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(6):459-68 (Aludwan MB, Kobylak NM, Komisarenko YuI. Metabolic predictors and vitamin D deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2019;15(6):459-68. Ukrainian).
- Mare R, Sporea I. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Romanian Medical Journal*. 2020;67(S):34-6.
- Mazanov A, Shymanskyi I, Lisakovska O, Hajiyeva L, Komisarenko Y, Veliky M. Effects of cholecalciferol on key components of vitamin D-endo/para/autocrine system in experimental type 1 diabetes. *Int J Endocrinol*. 2018 Feb 6;2018:2494016.
- Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, Ciocoiu M, Lacatusu CM, Maranduca MA, et al. The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Diabetes Res*. 2020 Jul 31;2020:3920196.
- Chen Y, Zhang J, Ge X, Du J, Deb DK, Li YC. Vitamin D receptor inhibits nuclear factor κB activation by interacting with IκB kinase β protein. *J Biol Chem*. 2013 Jul 5;288(27):19450-8.
- Takahashi M, Makino S, Kikkawa T, Osumi N. Preparation of rat serum suitable for mammalian whole embryo culture. *J Vis Exp*. 2014 Aug 3;(90): e51969.
- Mazanov AO, Shymanskyi IO, Veliky MM. Development and validation of immunoenzyme test-system for determination of 25-hydroxyvitamin D in blood serum. *Biotechnologia Acta*. 2016;9(2):28-36.
- Abel ED, O'Shea KM, Ramasamy R. Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Sep;32(9):2068-76.
- Satin LS, Butler PC, Ha J, Sherman AS. Pulsatile insulin secretion, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Mol Aspects Med*. 2015 Apr;42:61-77.
- Issa CM. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:193-205.
- Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Jan;76(1):99-128.
- Bathina S, Srinivas N, Das UN. Streptozotocin produces oxidative stress, inflammation and decreases BDNF concentrations to induce apoptosis of RIN5F cells and type 2 diabetes mellitus in Wistar rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Apr 29;486(2):406-13.
- Сергійчук ЮТ, Тихоненко ТМ, Гузик ММ, Яницька ЛВ, Кучмеровська Т.М. Вплив сумісної дії нікотинаміду, ацетил-L-карнітину і α-ліпоєвої кислоти на окремі ланки обміну вуглеводів за експериментального діабету 2 типу. Біологічні Студії. 2014;8(3-4):41-52 (Sergiichuk IuT, Tykhonenko TM, Guzyk MM, Yanitska LV, Kuchmerovska TM. Effect of combined nicotinamide, acetyl-l-carnitine and α-lipoic acid action on separate links of carbohydrate metabolism under experimental type 2 diabetes. *Studia Biologica*. 2014;8(3-4):41-52. Ukrainian).
- Calle C, Maestro B, García-Arencibia M. Genomic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on insulin receptor gene expression, insulin receptor number and insulin activity in the kidney, liver and adipose tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *BMC Mol Biol*. 2008 Jul 18;9:65.
- Iqbal S, Khan S, Naseem I. Antioxidant Role of vitamin D in mice with alloxan-induced diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Aug;42(4):412-8.
- Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NFκB system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016 May;8(3):227-41.
- Hayden MS, Ghosh S. Regulation of NF-κB by TNF family cytokines. *Semin Immunol*. 2014 Jun;26(3):253-66.
- Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh JC, Slater S, et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutr Rev*. 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S98-112.
- Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol*. 2014 Jul 2;5:244.
- Хоменко АВ. Гідроксилювання холекальциферолу в гепатоцитах щурів за дії преднізолону. Український біохімічний журнал. 2013;85(3):90-5 (Khomenko AV. Cholecalciferol hydroxylation in rat hepatocytes under the influence of prednisolone. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2013 May-Jun;85(3):90-5. Ukrainian).
- Zordoky BN, El-Kadi AO. Role of NF-κB in the regulation of cytochrome P450 enzymes. *Curr Drug Metab*. 2009 Feb;10(2):164-78.
- Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun;39(2):255-69.

## The role of vitamin D-auto-/paracrine system in the development of metabolic inflammation of liver tissue in experimental type 2 diabetes

I.O. Shymanskyi<sup>1</sup>, A.O. Mazanova<sup>1</sup>, O.O. Lisakovska<sup>1</sup>, D.O. Labudzynskyi<sup>1</sup>, O.O. Makarova<sup>1</sup>, Yu.I. Komisarenko<sup>2</sup>, M.M. Veliky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> O.V. Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine

<sup>2</sup> O.O. Bogomolets National Medical University

**Abstract.** Today, vitamin D<sub>3</sub> deficiency (cholecalciferol) and impaired signaling through vitamin D receptors are considered one of the risk factors for hepatopathy development on the background of type 2 diabetes (T2D). The anti-inflammatory and hepatoprotective effects of vitamin D<sub>3</sub> and in general, a scientific justification for the possibility of its effective use in the clinic of T2D are actively highlighted in the literature, but the specific mechanisms remain insufficiently clarified. **The aim** is to study the effect of vitamin D<sub>3</sub> on the mRNA expression level of key components of the hepatocellular vitamin D-auto-/paracrine system and the cytokine pathway tumor necrosis factor alpha/nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (TNF-α/NF-κB) in experimental T2D. **Material and methods.** T2D was induced in male Wistar rats by a combination of a high-fat diet and a low dose of streptozotocin (25 mg/kg). Measurements of triacylglycerols, cholesterol, higher fatty acids, total lipids and total serum cholesterol were performed by standard biochemical methods. The content of 25(OH)D was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Analysis of mRNA expression of *RelA*, *IκB*, *Tnf-α*, *Cyp27a1*, *Cyp21r1*, *Cyp27b1* and *Vdr* genes was performed by real-time quantitative polymerase chain reaction. **Results.** Experimental T2D was accompanied by vitamin D deficiency in the organism of experimental animals and the development of diabetic hepatopathy, as evidenced by increased alanine aminotransferase activity and also by the accumulation of cholesterol, triacylglycerols

and higher fatty acids in the blood of animals. A decrease in the mRNA content of key components of the vitamin D-auto-/paracrine system in the liver of diabetic animals led to disruption of signaling through vitamin D receptors and activation of the cytokine pathway TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B. Administration of vitamin D<sub>3</sub> at a dose of 800 IU/kg for 30 days in animals with T2D significantly normalized the expression of vitamin D receptors and enzymes of metabolic conversion of vitamin D in liver tissue and reduced the expression of pro-inflammatory factors — NF- $\kappa$ B and TNF- $\alpha$ . **Conclusion.** Potentially, vitamin D<sub>3</sub> used in the treatment of T2D may have a hepatoprotective effect by normalizing the functional state of vitamin D-auto-/paracrine system of the liver and modulating the pro-inflammatory processes dependent on nuclear factor  $\kappa$ B.

**Keywords:** type 2 diabetes, diabetic hepatopathy, pro-inflammatory cytokines, vitamin D-auto-/paracrine system, vitamin D<sub>3</sub>, hepatoprotective effect.

## Роль витамин D-ауто-/паракринной системы в развитии метаболического воспалительного процесса в ткани печени при экспериментальном сахарном диабете 2-го типа

И.А. Шиманский<sup>1</sup>, А.А. Мазанова<sup>1</sup>, О.А. Лисаковская<sup>1</sup>,  
Д.О. Лабудзинский<sup>1</sup>, Е.А. Макарова<sup>1</sup>,  
Ю.И. Комиссаренко<sup>2</sup>, Н.Н. Великий<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

**Резюме.** На сегодня дефицит витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола) и нарушение сигналинга через рецепторы витамина D считают одними из факторов риска развития гепатопатии на фоне сахарного диабета 2-го типа (СД2). Противовоспалительное и гепатопротекторное действие витамина D<sub>3</sub> и в целом научное обоснование возможности его эффективного применения в клинике СД2 активно освещается в литературе, однако конкретные механизмы остаются недостаточным выясненными. **Цель** — исследование влияния витамина D<sub>3</sub> на уровень экспрессии мРНК ключевых компонентов витамин D-ауто-/паракринной системы и цитокинового пути фактора некроза опухоли-альфа/транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (tumor necrosis factor alpha/ nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B) в ткани печени при экспериментальном СД2. **Материал и методы.** У крыс-самцов линии Вистар вызывали СД2 путем объединения высокожировой диеты и низкой дозы стрептозотоцина (25 мг/кг). Измерение содержания триацилглицеролов, холестерина, высших жирных кислот, общих липидов и общего холестерина в сыворотке крови проводили стандартными биохимическими методами. Содержание 25(OH)D определяли методом иммуноферментного анализа. Анализ экспрессии мРНК генов *RelA*, *Ikb*, *Tnf- $\alpha$* , *Cyp27a1*, *Cyp2r1*, *Cyp27b1* и *Vdr* проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** Эксперимен-

тальный СД2 сопровождался дефицитом витамина D в организме подопытных животных и развитием диабетической гепатопатии, свидетельством чего является повышение активности аланинаминотрансферазы, а также аккумуляция холестерина, триацилглицеролов и высших жирных кислот в крови животных. Показано снижение содержания мРНК ключевых компонентов витамин D-ауто-/паракринной системы в печени диабетических животных, что приводило к нарушению сигналинга через рецепторы витамина D и активации цитокинового пути TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B. Введение витамина D<sub>3</sub> в дозе 800 МЕ/кг в течение 30 суток животным с СД2 существенно нормализовало экспрессию рецепторов витамина D и энзимов метаболического преобразования витамина D в ткани печени, и снижало экспрессию провоспалительных факторов — NF- $\kappa$ B и TNF- $\alpha$ . **Выводы.** Применение витамина D<sub>3</sub> в комплексной терапии СД2 потенциально может оказать гепатопротекторный эффект путем нормализации функционального состояния витамин D-ауто-/паракринной системы печени и моделирования провоспалительных процессов, зависимых от ядерного фактора  $\kappa$ B.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, диабетическая гепатопатия, провоспалительные цитокины, витамин D-ауто-/паракринная система, витамин D<sub>3</sub>, гепатопротекторный эффект.

**Для цитування:** Шиманський ІО, Мазанова АО, Лісаковська ОО, Лабудзинський ДО, Макарова ОО, Комісаренко ЮІ, Великий ММ. Роль вітаміну D-авто-/паракринної системи в розвитку метаболічного запального процесу в тканині печінки за експериментального цукрового діабету 2-го типу. Ендокринологія. 2021;26(3):271-280. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.271.

**Адреса для листування:** Мазанова Анна Олександрівна, app.mazanova@gmail.com; Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, вул. Леонтовича, 9, Київ 01054, Україна.

**Відомості про авторів:** Шиманський Ігор Олександрович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу біохімії вітамінів і коензимів, ORCID: 0000-0002-1507-8906; Мазанова Анна Олександрівна, канд. біол. наук, науковий співробітник відділу біохімії вітамінів і коензимів, ORCID: 0000-0002-3211-5094; Лісаковська Ольга Олександрівна, канд. біол. наук, науковий співробітник відділу біохімії вітамінів і коензимів, ORCID: 0000-0002-5844-1453; Лабудзинський Дмитро Олегович, канд. біол. наук, молодший науковий співробітник відділу біохімії вітамінів і коензимів, ORCID: 0000-0003-4389-6049; Макарова Олена Олександрівна, провідний інженер відділу біохімії вітамінів і коензимів, ORCID: 0000-0002-2568-896X; Комісаренко Юлія Ігорівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0001-9912-4879; Великий Микола Миколайович, д-р біол. наук, проф., завідувач відділу біохімії вітамінів і коензимів, ORCID: 0000-0002-8125-308X.

**Особистий внесок:** Шиманський І.О. — розробка концепції дослідження, аналіз проблеми та отриманих результатів; Мазанова А.О., Лісаковська О.О., Лабудзинський Д.О. та Макарова О.О. — постановка експериментальної моделі, проведення досліджень, статистична обробка результатів; Комісаренко Ю.І. та Великий М.М. — редагування та оформлення статті.

**Фінансування:** робота виконана в рамках теми № 15 НАН України «Біохімічні механізми контролю системних міжклітинних взаємодій, регулювання сигнальних мереж та клітинних функцій за фізіологічних та патологічних станів» (№ 0117U004344).

## Оригінальні дослідження

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

**Стаття** надійшла до редакції 18.06.2021 р.; перероблена 30.06.2021 р.; прийнята до друку 01.10.2021 р.; надрукована 20.10.2021 р.

**For citation:** Shymanskyi IO, Mazanova AO, Lisakovska OO, Labudzynskyi DO, Makarova OO, Komisarenko Yul, Veliky MM. The role of vitamin D-auto-/paracrine system in the development of metabolic inflammation of liver tissue in experimental type 2 diabetes. *Endokrynologia*. 2021;26(3):271-280. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.271.

**Correspondence address:** Mazanova Anna, ann.mazanova@gmail.com; Palladin Institute of Biochemistry of the NAS of Ukraine, 9 Leontovicha Street, Kyiv 01054, Ukraine.

**Information about the authors:** Shymanskyi Ihor Oleksandrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Department of Biochemistry of Vitamins and Coenzymes, ORCID: 0000-0002-1507-8906; Mazanova Anna Oleksandrivna, Cand. Sci. (Biology), Researcher, Department of Biochemistry of Vitamins and Coenzymes, ORCID: 0000-0002-3211-5094; Lisakovska Olga Oleksandrivna, Cand. Sci. (Biology), Researcher, Department of Biochemistry of Vitamins and Coenzymes, ORCID: 0000-0002-5844-1453; Labudzynskyi Dmytro Olehovych, Cand. Sci. (Biology), Junior Researcher of the Department of Biochemistry of Vitamins and Coenzymes, ORCID: 0000-0003-4389-6049; Makarova Olena Oleksandrivna, Leading Engineer of the Department of Biochemistry of Vitamins and Coenzymes, ORCID: 0000-0002-2568-896X; Komisarenko Yuliya Ihorivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-9912-4879; Veliky Mykola Mykolayovych, Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Biochemistry of Vitamins and Coenzymes, ORCID: 0000-0002-8125-308X.

**Personal contribution:** Shymanskyi I.O. — development of the research concept, analysis of the problem and obtained results; Mazanova A.O., Lisakovska O.O., Labudzynskyi D.O. and Makarova O.O. — management of experimental model, conducting the research, statistical processing of results; Komisarenko Yu.I. and Veliky M.M. — editing and design of the article.

**Funding:** the work was supported by the budget funding No. 15 of the National Academy of Sciences of Ukraine «Biochemical mechanisms of control of systemic intercellular interactions, regulation of signaling networks and cellular functions in physiological and pathological conditions» (No. 0117U004344).

**Declaration of ethics:** The authors have declared no conflict of interest and financial obligations.

**Article:** received 18 June 2021; revised 30 June 2021; accepted 01 October 2021; published 20 October 2021.

**Для цитування:** Шиманский ИА, Мазанова АА, Лисаковская ОА, Лабудзинский ДО, Макарова ЕА, Комиссаренко ЮИ, Великий ММ. Роль витамин D-ауто-/паракринной системы в развитии метаболического воспалительного процесса в ткани печени при экспериментальном сахарном диабете 2-го типа. *Эндокринология*. 2021;26(3):271-280. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.271.

**Адрес для переписки:** Мазанова Анна Александровна, ann.mazanova@gmail.com; Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, ул. Леонтовича, 9, Киев 01054, Украина.

**Сведения об авторах:** Шиманский Игорь Александрович, канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела биохимии витаминов и коэнзимов, ORCID: 0000-0002-1507-8906; Мазанова Анна Александровна, канд. биол. наук, научный сотрудник отдела биохимии витаминов и коэнзимов, ORCID: 0000-0002-3211-5094; Лисаковская Ольга Александровна, канд. биол. наук, научный сотрудник отдела биохимии витаминов и коэнзимов, ORCID: 0000-0002-5844-1453; Лабудзинский Дмитрий Олегович, канд. биол. наук, младший научный сотрудник отдела биохимии витаминов и коэнзимов, ORCID: 0000-0003-4389-6049; Макарова Елена Александровна, ведущий инженер отдела биохимии витаминов и коэнзимов, ORCID: 0000-0002-2568-896X; Комиссаренко Юлия Игоревна, д-р мед. наук, проф., заведующая кафедрой эндокринологии, ORCID: 0000-0001-9912-4879; Великий Николай Николаевич, д-р биол. наук, проф., заведующий отделом биохимии витаминов и коэнзимов, ORCID: 0000-0002-8125-308X.

**Личный вклад:** Шиманский И.А. — разработка концепции исследования, анализ проблемы и полученных результатов; Мазанова А.А., Лисаковская О.А., Лабудзинский Д.О. и Макарова Е.А. — постановка экспериментальной модели, проведение исследований, статистическая обработка результатов; Комиссаренко Ю.И. и Великий М.М. — редактирование и оформление статьи.

**Финансирование:** работа выполнена в рамках темы № 15 НАН Украины «Биохимические механизмы контроля системных межклеточных взаимодействий, регулирования сигнальных сетей и клеточных функций при физиологических и патологических состояниях» (№ 0117U004344).

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 18.06.2021 г.; переработана 30.06.2021 г.; принята в печать 01.10.2021 г.; напечатана 20.10.2021 г.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.281

# Морфологічні зміни щитоподібної залози щурів після введення триптофану

Р.В. Янко

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

**Резюме.** Попри добре вивчену роль триптофану в організмі, літературні дані відносно його впливу на морфофункціональний стан щитоподібної залози (ЩЗ) поодинокі й неоднозначні. Переважно досліджували концентрацію тиреоїдних гормонів у крові після введення триптофану. Водночас морфологічні зміни ЩЗ при його впливі залишаються мало дослідженими. **Мета** — дослідження морфологічних змін ЩЗ щурів після введення їм триптофану. **Матеріал і методи.** Дослідження проведено на 24 щурах-самцях лінії Wistar 3-місячного віку. Щури всіх груп перебували в уніфікованих умовах, на стандартному раціоні. Тварини дослідної групи щодня, протягом 28 днів, перорально отримували L-триптофан (Франція) в дозі 80 мг/кг. Підготовку тварин до експериментів та інвазивне втручання проводили згідно з принципами Гельсінської декларації. З центральних ділянок тканини ЩЗ виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою. З використанням цифрової камери мікропрепарати фотографували на мікроскопі «Nikon Eclipse E100» («Nikon Instruments Inc.», Японія). Морфометрію здійснювали за допомогою комп'ютерної програми «ImageJ». Статистичну обробку здійснювали методами варіаційної статистики. **Результати.** При гістологічному аналізі ЩЗ щурів, які отримували L-триптофан, виявлено, що залоза має незмінену фізіологічну структуру. Фолікули переважно овальної форми та різних розмірів. Колоїд у фолікулах помірної щільності та містить численні резорбційні вакуолі. Тиреоцити призматичної та кубічної форми. Виявлено зменшення площі фолікулів, колоїду, їх внутрішнього діаметра, зростання стереологічного індексу резорбції та фолікулярно-колоїдного індексу і зниження індексу накопичення колоїду. Також відмічено зниження відносної площі строми в залозі, стромально-паренхіматозного індексу, ширини прошарків міжчасткової, міжчасточкової та міжфолікулярної сполучної тканини. **Висновки.** Довготривале (протягом 28 днів) введення щурам L-триптофану в дозі 80 мг/кг призводить до появи морфологічних ознак активації ЩЗ.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, триптофан, морфологія.

Триптофан є незамінною амінокислотою, яка входить до складу білків усіх живих організмів [1]. Триптофан використовують клітини ссавців для біосинтезу нікотинової кислоти

© Р.В. Янко

(вітамін РР), серотоніну і мелатоніну, м'язових білків і білків антитіл імунної системи [2, 3]. Ця амінокислота нормалізує роботу нервової системи й травлення, має антидепресантну дію, підвищує опірність стресам і поліпшує сон [4].

VERTÉ ►

## Оригінальні дослідження

Триптофан регулює функцію ендокринної системи (зокрема, стимулює соматотропну функцію гіпофіза), запобігає розвитку анемії, (оскільки відповідає за синтез гемоглобіну) і регулює кров'яний тиск [5, 6].

Проте, хоч роль триптофану в організмі добре вивчена, літературні дані відносно його впливу на стан ЩЗ поодинокі та неоднозначні. Переважно досліджували концентрацію тиреоїдних гормонів у крові після додаткового введення триптофану, чи навпаки – при його дефіциті в харчовому раціоні [7, 8]. Разом із тим вплив триптофану на морфологічні зміни ЩЗ залишається мало дослідженим. На результати застосування триптофану в експериментальній практиці істотний вплив мають, з одного боку, дозування і тривалість введення амінокислоти, а з іншого – вік і стать експериментальних тварин. На сьогодні відсутні будь-які відомості про механізми та особливості впливу триптофану на морфо-функціональні показники стану ЩЗ.

**Метою роботи** було дослідити морфологічні зміни ЩЗ щурів після введення триптофану.

### Матеріал і методи

Дослідження проведено на 24 щурах-самцях лінії Wistar 3-місячного віку. Щури всіх груп перебували в уніфікованих умовах, на стандартному раціоні. Тварини були розподілені на 2 групи: 1-а група – контрольні щури, 2-а група – дослідні тварини, які щодня перорально отримували L-триптофан (Франція) в дозі 80 мг/кг. Тривалість експерименту становила 28 діб. Щурів декапітували під легким ефірним наркозом.

З центральних ділянок тканини ЩЗ виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою: фіксували в рідині Бувена, зневоднювали в спиртах зростальної концентрації (від 70 до 96°) і діоксані. Отримані зразки заливали в парафін. Парафінові зрізи товщиною 5-6 мкм, виготовляли на санному мікромомі, фарбували гематоксиліном Бемера й еозином. Для візуалізації елементів сполучної тканини застосовували метод забарвлення по Ван-Гізону [9]. З використанням цифрової камери мікропрепарати фотографували на мікроскопі «Nikon Eclipse E100» («Nikon Instruments Inc.», Японія). Морфометрію здійсню-

вали за допомогою комп'ютерної програми «ImageJ».

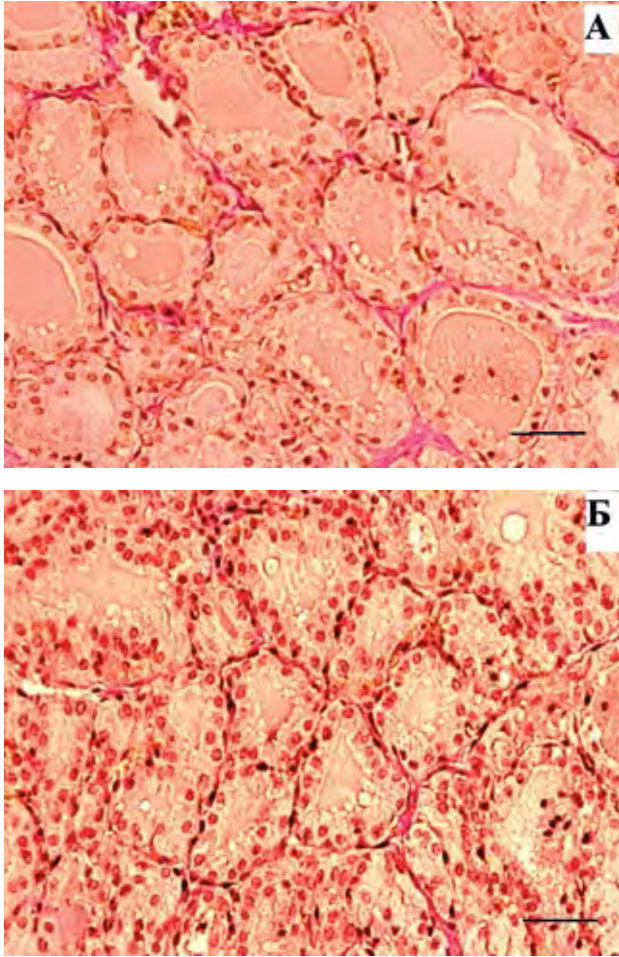
На гістологічних зрізах ЩЗ вимірювали площу поперечного перерізу фолікулів, колоїду і фолікулярного епітелію; зовнішній і внутрішній діаметри фолікулів; висоту фолікулярного епітелію. Підраховували середню кількість тиреоцитів у фолікулах. Визначали фолікулярно-колоїдний індекс (відношення площі фолікулярного епітелію до площі колоїду), стереологічний індекс резорбції ( $4/h$ , де  $h$  – середня довжина хорд відрізків ліній, що припадають на колоїд) і індекс накопичення колоїду (відношення середнього внутрішнього діаметра до подвійної висоти тиреоїдного епітелію). За використання методу накладання точкових морфометричних сіток обчислювали відносну площу сполучної тканини, паренхіми залози, визначали стромально-паренхіматозний індекс (відношення відносної площі строми до відносної площі паренхіми залози). Вимірювали ширину прошарків міжчасткової, міжчасточкової і міжфолікулярної сполучної тканини [10, 11].

Підготовку тварин до експериментів та інвазивне втручання проводили згідно з вимогами «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» від 18.03.1986 р., Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV від 21.02.2006 р. і Наказом Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» № 249 від 01.03.2012 р.

Статистичну обробку здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.0. Нормальність розподілу цифрових масивів перевіряли, використовуючи критерій Пірсона. Для оцінки вірогідності різниці між контрольною і дослідною групами використовували  $t$ -критерій Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при значенні  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

При гістологічному аналізі ЩЗ щурів, після введення їм L-триптофану, виявлено, що вона має незмінену фізіологічну структуру.



**Рис.** Мікрофотографія зрізу ЩЗ контрольної тварини (А) та щура після введення триптофану (Б).

Примітка: Риска — 50 мкм. Забарвлення по Ван-Гізону.  $\times 400$ .

**Fig.** Microphotographs of the thyroid gland of control rat (A) and rat after tryptophan administration (B).

Note: Bar — 50  $\mu\text{m}$ . Van Gieson stain.  $\times 400$ .

Фолікули в залозі мають переважно овальну форму та різні розміри. Колоїд у фолікулах дослідних тварин помірної щільності та містить численні резорбційні вакуолі. Тиреоцити мають призматичну та кубічну форму (рис.).

Абсолютна та відносна маси ЩЗ щурів після введення триптофану вірогідно не відрізнялися від контрольних показників (табл. 1).

**Таблиця 1.** Маса ЩЗ щурів ( $M \pm m$ ;  $n=12$ )

**Table 1.** Mass of the rat thyroid gland ( $M \pm m$ ;  $n=12$ )

Показники Parameters	Контроль Control	Триптофан Tryptophan
Абсолютна маса (мг) Absolute mass, mg	23 $\pm$ 0,6	22 $\pm$ 0,7
Відносна маса (мг/г маси тіла) Relative mass, mg/g body weight	0,056 $\pm$ 0,005	0,057 $\pm$ 0,004

У щурів, які отримували L-триптофан, виявили тенденцію до зростання відносної площі паренхіми ЩЗ (на 7%), а також вірогідне зниження середньої площі поперечного перерізу фолікулів (на 17%), колоїду (на 20%) і фолікулярного епітелію (на 15%). Внутрішній діаметр фолікулів зменшився на 11% (табл. 2).

**Таблиця 2.** Морфометричні показники паренхіми ЩЗ щурів ( $M \pm m$ ;  $n=12$ )

**Table 2.** Morphometric parameters of the rat thyroid parenchyma ( $M \pm m$ ;  $n=12$ )

Показники Parameters	Контроль Control	Триптофан Tryptophan
Відносна площа (%) The relative area, %	76,8 $\pm$ 1,6	82,3 $\pm$ 0,7
Площа ( $\mu\text{m}^2$ ): Area, $\mu\text{m}^2$ :		
фолікула follicle	2675 $\pm$ 75	2226 $\pm$ 91*
колоїду colloid	945 $\pm$ 56	752 $\pm$ 32*
фолікулярного епітелію follicular epithelium	1730 $\pm$ 80	1474 $\pm$ 45*
Діаметр фолікула (мкм) Follicle diameter, $\mu\text{m}$		
зовнішній external	52,0 $\pm$ 1,2	48,5 $\pm$ 0,8
внутрішній interior	29,6 $\pm$ 0,9	26,2 $\pm$ 0,6*
Висота тиреоцитів (мкм) The height of thyrocytes, $\mu\text{m}$	11,2 $\pm$ 0,3	11,2 $\pm$ 0,2
Фолікулярно-колоїдний індекс Follicular colloid index	1,83 $\pm$ 0,12	1,96 $\pm$ 0,07
Індекс накопичення колоїду Colloid accumulation index	1,32 $\pm$ 0,09	1,17 $\pm$ 0,02
Стереологічний індекс резорбції Stereological index of resorption	0,135 $\pm$ 0,002	0,153 $\pm$ 0,031*
Кількість тиреоцитів у фолікулі (шт.) The number of thyrocytes in the follicle, pcs	21,8 $\pm$ 0,6	20,0 $\pm$ 0,4

Примітка: \* —  $p < 0,05$  вірогідна різниця з контролем

Note: \* —  $p < 0,05$  significant difference vs. control

Зменшення розмірів фолікулів та їх внутрішнього діаметра свідчить про зростання активності ЩЗ, резорбції тиреоглобуліну та вивільнення тиреоїдних гормонів у кровоносне русло [10, 12].

У щурів, які отримували L-триптофан, виявлено вірогідне зростання стереологічного індексу резорбції на 13%. Цей показник характеризує динаміку накопичення і виведення інтрафолікулярного колоїду. Фолікулярно-колоїдний індекс (індекс активності ЩЗ) у дослідних тварин мав тенденцію до зростання на

## Оригінальні дослідження

7%, а індекс накопичення колоїду (індекс Брауна), навпаки, був меншим від контролю на 11% (табл. 2).

Як правило, функціональна активність ЩЗ прямо пропорційна відносній площі фолікулярного епітелію й обернено пропорційна вмісту колоїду. Зростання стереологічного індексу резорбції та фолікулярно-колоїдного індексу свідчить про збільшення активності ЩЗ. Індекс накопичення колоїду, навпаки, знижується при активації залози [10, 13].

У ЩЗ дослідних тварин виявили вірогідне зниження відносної площі строми та стромально-паренхіматозного індексу на 24 і 27% відповідно (табл. 3).

**Таблиця 3.** Морфометричні показники сполучної тканини ЩЗ щурів ( $M \pm m$ ;  $n=12$ )

**Table 3.** Morphometric parameters of the rat thyroid connective tissue ( $M \pm m$ ;  $n=12$ )

Показники Parameters	Контроль Control	Триптофан Tryptophan
Відносна площа (%) The relative area, %	23,2 $\pm$ 1,6	17,7 $\pm$ 0,7*
Стромально-паренхіматозний індекс Stromal and parenchymal index	0,30 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,01*
Ширина прошарків сполучної тканини (мкм): The width of connective tissue interlayers, $\mu$ m:		
міжчасткова interlobar	22,3 $\pm$ 1,5	20,7 $\pm$ 1,6
міжчасточкова interlobular	10,8 $\pm$ 0,3	9,8 $\pm$ 0,6
міжфолікулярна interfollicular	1,96 $\pm$ 0,14	1,87 $\pm$ 0,08

Примітка: див. примітки до таблиці 2.

Note: see notes for Table 2.

Зменшення кількості сполучної тканини в ЩЗ є ознакою активації її функції та зростання регенераторних можливостей. На активацію процесів фолікулогенезу в дослідних щурів може вказувати й зростання кількості інтерфолікулярних острівців, які містять молодиференційовані клітини — джерело для формування нових фолікулів [14, 15].

Дослідники переважно вивчали гормональний стан ЩЗ після введення L-триптофану. Так, в експериментах на приматах виявлено, що однократне введення L-триптофану не призводить до змін базальних рівнів гормонів ЩЗ, але зменшує тироліберинову індукцію синтезу тиреотропіну [16]. Повторне введення

триптофану збільшує концентрацію серотоніну в крові та трийодтироніну в плазмі та водночас знижує концентрацію тиреотропіну в плазмі тварин. Вважають, що такий ефект триптофану є результатом підвищення рівня серотоніну в ЩЗ, що призводить до збільшення концентрації трийодтироніну з компенсаторним зниженням тиреотропіну через негативний зворотний зв'язок.

В іншій роботі показано, що одноразове введення L-триптофану в дозі 120, 240 і 480 мг/кг маси тіла стимулює секрецію тиреоїдних гормонів у ягнят [7]. Виявлено, що при хронічному введенні L-триптофану в дозі 100 мг/кг протягом 7 днів знижується рівень тиреотропіну в крові в щурів різного віку [17].

Інші автори досліджували дефіцит L-триптофану (0,115 і 0,058%) в раціоні курчат на активність ЩЗ [8]. Виявлено, що рівень трийодтироніну в плазмі був підвищений у курчат із дефіцитом триптофану, порівняно з контрольною групою, де його вміст становив 0,23%. При цьому, рівень тироксину в плазмі був знижений, а маса ЩЗ і діаметр фолікулів не змінювалися. Така неоднозначність в отриманих результатах вимагає більш детального вивчення ролі та механізмів впливу триптофану на ЩЗ.

## Висновки

Довготривале (протягом 28 діб) введення щурам L-триптофану в дозі 80 мг/кг призводить до появи морфологічних ознак активації ЩЗ, а саме: зростання стереологічного індексу резорбції та фолікулярно-колоїдного індексу, зниження індексу накопичення колоїду, зменшення розмірів фолікулів та їх внутрішнього діаметра, розмірів колоїду та кількості сполучної тканини в залозі.

## Список використаної літератури

1. Palego L, Betti L, Rossi A, Giannaccini G. Tryptophan biochemistry: structural, nutritional, metabolic, and medical aspects in humans. *J Amino Acids*. 2016;2016:8952520.
2. Sanger GJ. 5-hydroxytryptamine and the gastrointestinal tract: where next? *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Sep;29(9):465-71.
3. Thor PJ, Krolczyk G, Gil K, Zurowski D, Nowak L. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Dec;58 Suppl 6:97-103.
4. Fusar-Poli P, Allen P, McGuire P, Placentino A, Cortesi M, Perez J. Neuroimaging and electrophysiological studies of the effects of acute tryptophan depletion: a systematic review of the literature. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Oct;188(2):131-43.

5. Lehnert H, Beyer J. Cardiovascular and endocrine properties of L-tryptophan in combination with various diets. *Adv Exp Med Biol.* 1991;294:407-16.
6. Kasuya E, Yayou K, Hashizume T, Kitagawa S, Sutoh M. A possible role of central serotonin in L-tryptophan-induced GH secretion in cattle. *Anim Sci J.* 2010 Jun;81(3):345-51.
7. Shokr EB, Toubidi A, Khazali H, Zhandi M. The effect of L-tryptophan on growth hormone and thyroid hormones secretion in growing lambs. *J Vet Res.* 2006;61(2):175-79.
8. Carew LB Jr, Alster FA, Foss DC, Scanes CG. Effect of a tryptophan deficiency on thyroid gland, growth hormone and testicular functions in chickens. *J Nutr.* 1983 Sep;113(9):1756-65.
9. Malatesta M. Histological and histochemical methods – Theory and practice. *Eur J Histochem.* 2016 Feb 29;60(1):2639.
10. Никишин ДВ. Морфология и методы исследования щитовидной железы: методические рекомендации. Пенза: Инф. — изд. центр ПГУ, 2008. 64 с. (Nikishin DV. Morphology and methods of thyroid research: methodical recommendations. Penza: Inf. of publ. center PGU, 2008. 64 p. Russian).
11. Янко РВ. Вплив метіоніну на морфологічні зміни щитоподібної залози щурів. *Ендокринологія.* 2019;24(1):41-5 (Yanko RV. The effect of methionine on the morphological changes of the thyroid gland of rats. *Endokrynologia.* 2019;24(1):41-5. Ukrainian).
12. Yanko RV, Levashov MI. Effect of interval fasting on morphological changes in the rat thyroid gland of different age. *Biological Sciences of Kazakhstan.* 2021; 1:8-18.
13. Юлдашева ФЗ, Юлдашев АЮ, Исмаилов СИ, Рашитов ММ. Ультраструктурная характеристика тироцитов при гипо- и гиперфункции щитовидной железы. *Международный эндокринологический журнал.* 2011;35(3):132-5 (Yuldasheva FZ, Yuldashev AYU, Ismailov SI, Rashitov MM. Ultrastructural description of thyrocytes in thyroid hypo- and hyperactivity. *International Journal of Endocrinology.* 2011;35(3):132-5. Russian).
14. Aleshin BV, Brindak OI, Mamina VV. Correlations between the functional activity and proliferation of the thyroid parenchyma. The proliferative forms of the parenchyma of the thyroid. *Probl Endokrinol (Mosk).* 1987 Nov-Dec;33(6):67-72.
15. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. [Updated 2021 May 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>
16. Morley JE, Raleigh MJ, Brammer GL, Yuwiler A, Geller E, Flannery J, Hershman JM. Serotonergic and catecholaminergic influence on thyroid function in the vervet monkey. *Eur J Pharmacol.* 1980 Oct 17;67(2-3):283-8.
17. Masalova OO. L-tryptophan modulates behavioral processes at disbalance of thyroid hormones. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(Suppl 2):S107-8.

## Morphological changes in the rat thyroid gland after tryptophan administration

R.V. Yanko

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine

**Abstract.** Despite the well-studied role of tryptophan in the body, the literature data of its effect on the morpho-functional state of the thyroid gland are single and ambiguous. Preferably, the concentration of thyroid hormones in the blood after the tryptophan administration was studied. At the same time, the morphological changes in the thyroid under its influence remain little studied. **The aim** of the study was to investigate the morphological changes in the rat thyroid gland after tryptophan administration. **Material and methods.** The study was carried out on 24 male Wistar rats aged 3 months. Rats of all groups were

under uniform conditions and standard diet. Animals of the experimental group, daily for 28 days, orally received L-tryptophan (France) at a dose of 80 mg/kg. Preparation of animals for experiments and invasive intervention were carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. Histological preparations were made from the central areas of the thyroid tissue by the standard method. The micropreparations were photographed using a digital camera of Nikon Microscope ECLIPSE E100 («Nikon Instruments Inc.», Japan). Morphometry was performed using a computer program «Image J». Statistical processing was carried out by methods of variation statistics. **Results.** An unchanged physiological structure of the rat thyroid gland was revealed in animals taking L-tryptophan by histological analysis. The follicles had mostly the oval shape and various sizes. The follicular colloid was of moderate density with numerous resorption vacuoles. Thyrocytes had prismatic and cubic form. It was found a decrease of the follicular area, colloid, their inner diameter, and an increase in the stereological index of resorption and follicular-colloidal index and decrease of the colloid accumulation index. It noted also that there was the decrease of relative area of the stroma in the gland, the stromal-parenchymal index, the width of the interlobar, interlobular and interfollicular connective tissue. **Conclusions.** Prolonged (28 days) administration of L-tryptophan (at a dose of 80 mg/kg) to rats leads to the appearance of morphological signs of thyroid activation.

**Keywords:** thyroid gland, tryptophan, morphology.

## Морфологические изменения щитовидной железы крыс после введения триптофана

Р.В. Янко

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины

**Резюме.** Несмотря на хорошо изученную роль триптофана в организме, литературные данные относительно его влияния на морфофункциональное состояние щитовидной железы (ЩЖ) единичные и неоднозначны. Преимущественно исследовали концентрацию тиреоидных гормонов в крови после введения триптофана. В то же время морфологические изменения ЩЖ при его воздействии остаются мало исследованными. **Цель** — исследование морфологических изменений ЩЖ крыс после введения им триптофана. **Материал и методы.** Исследование проведено на 24 крысах-самцах линии Wistar в возрасте 3-месяцев. Крысы всех групп находились в унифицированных условиях, на стандартном рационе питания. Животные подопытной группы ежедневно, в течение 28 суток, перорально получали L-триптофан (Франция) в дозе 80 мг/кг. Подготовку животных к экспериментам и инвазивное вмешательство проводили согласно принципам Хельсинской декларации. Из центральных участков ткани ЩЖ изготавливали гистологические препараты по стандартной методике. С использованием цифровой камеры микропрепараты фото-

## Оригінальні дослідження

графировали на микроскопе «Nikon Eclipse E100» («Nikon Instruments Inc.», Япония). Морфометрию осуществляли с помощью компьютерной программы «Image J». Статистическую обработку осуществляли методами вариационной статистики.

**Результаты.** При гистологическом анализе ЩЖ крыс, получавших L-триптофан, выявлено, что она имеет не измененную физиологическую структуру. Фолликулы преимущественно овальной формы и разных размеров. Коллоид в фолликулах подопытных животных умеренной плотности и содержит многочисленные резорбционные вакуоли. Тиреоциты призматической и кубической формы. Выявлено, что в ЩЖ крыс, после введения им триптофана, уменьшается площадь фолликулов, коллоида, их внутренний диаметр, возрастает стереологический индекс резорбции и фолликулярно-коллоидный индекс и снижается индекс накопления коллоида. Также у подопытных животных отмечено снижение относительной площади стромы в железе, стромально-паренхиматозного индекса, ширины междольевой, междольковой и межфолликулярной соединительной ткани. **Выводы.** Длительное (28 дней) введение крысам L-триптофана (в дозе 80 мг/кг) приводит к появлению морфологических признаков активации щитовидной железы.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, триптофан, морфология.

**Для цитування:** Янко РВ. Морфологічні зміни щитоподібної залози щурів після введення триптофану. Ендокринологія. 2021;26(3):281-286. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.281.

**Адреса для листування:** Янко Роман Васильович; biolag@ukr.net; Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України; Київ, вул. Богомольця, 4, 01024, Україна.

**Відомості про автора:** Янко Роман Васильович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології сполучної тканини, ORCID: 0000-0002-0397-7517.

**Особистий внесок:** Янко РВ. — повна підготовка статті.

**Фінансування:** робота виконана в рамках державного завдання «Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України» (№ 0119U103965), а також частково за рахунок коштів НАН України для підтримки розвитку пріоритетних напрямків досліджень СРН (№ 0118U007344).

**Декларація з етики:** автор задекларував відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття** надійшла до редакції 21.07.2021 р.; перероблена 30.07.2021 р.; прийнята до друку 01.10.2021 р.; надрукована 20.10.2021 р.

**For citation:** Yanko RV. Morphological changes in the rat thyroid gland after tryptophan administration. Endokrynologia. 2021;26(3):281-286. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.281.

**Correspondence address:** Roman Yanko; biolag@ukr.net; O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine; Kyiv, Bogomoletz st., 4, 01024, Ukraine.

**Information about the author:** Roman Yanko, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher, Department of Clinical Physiology of Connective Tissue, ORCID: 0000-0002-0397-7517.

**Personal contribution:** Yanko RV — full editing an article.

**Funding:** the work was performed as part of the state assignment «O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine» (No. 0116U004472), and partly from funds of the National Academy of Sciences of Ukraine to support the development of priority areas of research SRN (state registration number) 0118U007344.

**Declaration of ethics:** the author declared the absence of a conflict of interest and financial obligation.

**Article:** received 21 July 2021; revised 30 July 2021; accepted 01 October 2021; published 20 October 2021.

**Для цитирования:** Янко РВ. Морфологические изменения щитовидной железы крыс после введения триптофана. Эндокринология. 2021;26(3):281-286. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.281.

**Адрес для переписки:** Янко Роман Васильевич; biolag@ukr.net; Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев, ул. Богомольца, 4, 01024, Украина.

**Сведения об авторе:** Янко Роман Васильевич, канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии соединительной ткани, ORCID: 0000-0002-0397-7517.

**Личный вклад:** Янко РВ — полная подготовка статьи.

**Финансирование:** работа выполнена в рамках государственного задания «Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины» (№ 0119U103965), а также частично за счёт средств НАН Украины для поддержки развития приоритетных направлений исследований СРН (№ 0118U007344).

**Декларация по этике:** автор задекларировал отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 21.07.2021 г.; переработана 30.07.2021 г.; принята в печать 01.10.2021 г.; напечатана 20.10.2021 г.

DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.287

# Оксидативний стрес у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком

М.С. Черська,  
Х.М. Кухарчук,  
О.А. Гайова

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

**Резюме.** За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з основних причин передчасної смерті та інвалідності населення, особливо серед осіб працездатного віку. Розвиток ССЗ залежить від факторів, що можуть бути модифіковані (рівень холестерину, маса тіла, куріння та артеріальний тиск) і таких, що не можуть бути модифіковані (вік, стать і спадковість). Провідну роль серед атеросклеротичних факторів ризику, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, захворювання периферичних артерій, метаболічний синдром, цукровий діабет (ЦД) та ожиріння відіграє оксидативний стрес (ОС). ОС та імунзапальні зміни, які є ланками патогенезу серцево-судинної дисфункції, можуть провокувати один одного за принципом «порочного кола». ССЗ набагато частіше зустрічається в пацієнтів із ЦД, а ОС відіграє при цьому провідну роль. Популяційні дослідження продемонстрували, що 80% пацієнтів із ЦД помирають від ССЗ. На фоні гіперглікемії посилюється ОС, що призводить до ушкодження  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса та прискорює прогресування серцево-судинних ускладнень. Для запобігання та усунення захворювань, які виникають внаслідок ОС, показаними є антиоксиданти. Протягом останніх десятиліть при вивченні впливів на ОС низку досліджень було націлено на екзогенне інгібування утворення активних форм кисню (АФК) додаванням екзогенних антиоксидантів, що не завжди було ефективним. Відтак зміцнення ендогенної антиоксидантної здатності може бути більш ефективним методом корекції ОС. Позитивний вплив сучасних препаратів, що використовуються в кардіологічній практиці, може бути обумовлений не тільки їх прямою дією, а й антиоксидантними й протизапальними ефектами. У статті представлені сучасні дані про системи, що беруть участь у формуванні та детоксикації АФК, взаємозв'язок між ОС та ССЗ, що дозволить краще зрозуміти механізми розвитку та прогресування ССЗ, які виникають на фоні ОС, розробити нові стратегії щодо покращення ендогенного антиоксидантного захисту, запобігти розвитку та прогресуванню ускладнень і смертності від ССЗ, особливо в пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику.

**Ключові слова:** оксидативний стрес, активні форми кисню, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, атеросклероз.

Термін «оксидативний стрес» було введено в 1985 р. Sies Н. для опису порушень балансу АФК та антиоксидантів [1, 2]. Однак його визначення змінювалося протягом багатьох

років через отримання нових результатів досліджень [3]. На сьогодні, ОС — це стан, при якому відбувається порушення рівноваги прооксидантної та антиоксидантної систем у клітині [4]. АФК поділяють на великі групи похідних вільно радикальних процесів,

## Огляди

включаючи супероксид-аніон ( $O_2^-$ ), перекис водню ( $H_2O_2$ ), гідроксильний радикал ( $-OH$ ) та гідропероксид ( $ROOH$ ) [4-6]. Концентрація АФК контролюється та зберігається завдяки антиоксидантам та іншим ферментам [7]. Якщо цей гомеостатичний стан порушується, наприклад, у випадку АГ, дисліпідемії, ЦД або ожиріння, рівні АФК зростають [8, 9].

Ксенобіотичні тригери, такі як радіація, наркотичні засоби, куріння та екологічні агенти також можуть впливати на антиоксидантний статус. Процес надлишкового накопичення АФК викликає не лише порушення функції, а й може призвести до загибелі клітини [4-6]. Надлишок АФК сприяє запаленню, яке призводить до окисної модифікації білків, нуклеїнових кислот, а також до перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [10, 11].

Для запобігання та усунення захворювань, які виникають внаслідок ОС, показаними є антиоксиданти. Розрізняють ендогенні та екзогенні антиоксиданти. Ендогенні, своєю чергою, поділяються на ферментативні, до яких відносять глутатіонпероксидазу, супероксиддисмутазу і каталазу, та неферментативні — урикацид, ліпоєва кислота, білірубін, глутатіон і метатонін. Екзогенними антиоксидантами є каротиноїди, вітаміни Е, А та С, природні флаваноїди [12].

Протягом останніх десятиліть при вивченні впливів на ОС низку досліджень було націлено на екзогенне інгібування утворення АФК додаванням екзогенних антиоксидантів, що не завжди було ефективним. Підтвердження цього є нещодавній аналіз 50 рандомізованих контрольованих досліджень за участі 294478 осіб, в яких вивчали вплив вітамінів А, С і Е та фолієвої кислоти на ОС, та в результаті дійшли висновку, що додавання екзогенних вітамінів не призводило до зменшення ризику ССЗ [13]. Відтак зміцнення ендогенної антиоксидантної здатності може бути більш ефективним методом корекції ОС.

Отже, краще розуміння механізмів розвитку та прогресування ССЗ, які виникають на фоні ОС, дозволить розробити нові стратегії щодо покращення ендогенного антиоксидантного захисту, запобігти розвитку та прогресуванню ускладнень і смертності від ССЗ, особливо в пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику.

### Серцево-судинні захворювання та оксидативний стрес

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ССЗ є однією з основних причин передчасної смерті та інвалідності у світі. Розвиток ССЗ залежить як від модифікованих (рівень холестерину, маса тіла, куріння та артеріальний тиск), так і від немодифікованих (вік, стать і спадковість) факторів ризику [14].

Низка дослідників вважають, що саме такі фактори серцево-судинного ризику, як ЦД, АГ, хвороби периферичних артерій, ожиріння, метаболічний синдром, дисліпідемія та куріння призводять до виникнення ОС [2]. Інші ж, навпаки, вважають що на розвиток функціональних і структурних порушень зі сторони серцево-судинної системи впливає ОС, як наслідок підвищеного утворення АФК, зокрема  $O_2^-$ , та недостатності механізмів антиоксидантного захисту. ОС та імунозапальні зміни, які є ланками патогенезу серцево-судинної дисфункції, можуть провокувати один одного за принципом «порочного кола» [2, 10]. Виражений ОС у серці та кардіоміоцитах виникає через безліч механізмів, включаючи дисфункцію мітохондрій, збільшення окислення жирних кислот, посилення активності НАДФ-оксидази та знижену антиоксидантну здатність [2, 3].

Основним фактором ризику та головною причиною смерті населення України є АГ. Встановлено, що для АГ характерна виражена активація продукції вільних радикалів і, тим самим, формування стану ОС. Також, доведено, що у хворих з АГ підвищений рівень  $H_2O_2$  у плазмі. Значне підвищення цього показника було відмічено в пацієнтів з АГ, у яких ця патологія спостерігалася в сім'ї. Окрім того, у пацієнтів із генетичною схильністю до розвитку АГ, але з нормальними показниками рівня АТ, вміст  $H_2O_2$  в крові був значно вищим на відміну від пацієнтів без спадковості до АГ [10]. Таким чином, при АГ структурні та функціональні зміни можуть бути внаслідок порушення регуляції фізіологічних процесів, які виникають при утворенні реактивних видів кисню у всіх видах клітин. Надлишкове утворення ендотелієм  $O_2^-$ , який є фізіологічним антагоністом окису азоту (NO), може призвести до вазоконстрикції [10]. Отже, при АГ та високому АТ підвищується

синтез NO як відповідь на механічні фактори: напруги зсуву, розтягнення судинної стінки, що є визначенням його компенсаторного значення.

Існує припущення про наявність порогу артеріального тиску, вище якого відбувається порушення регуляції ферменту синтезу оксиду азоту, та відбувається зрив компенсації NO-вазодилатації [15]. Слід зазначити, що одним із основних індукторів по підвищенню вироблення  $O_2$ -є ангіотензин II. Його дія може бути реалізована через активацію НАДФ-залежної мембранної оксидази [10]. Отже, перекисна модифікація ангіотензинперетворюючого ферменту підвищує його активність. Доведено, що запальні процеси при АГ сприяють ушкодженню органів-мішеней. Цей вплив може здійснюватися через активацію генів, які контролюють вираженість запальних процесів. Маркерами генної чутливості до ОС при АГ є поліморфізм гена *p22phox*, а також активація генів-стимуляторів судинної нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-оксидази [2, 3, 10].

Найпоширенішою серцевою аритмією є фібриляція передсердь (ФП) [16, 17]. Метааналіз Хакслі та співавт. показав, що пацієнти з ЦД мають на 40% більший ризик розвитку ФП, ніж ті, хто не хворіє на ЦД [18, 19]. Ожиріння, як головний компонент метаболічного синдрому, що сприяє розвитку ЦД, незалежно пов'язане з ФП [16-20].

В останні роки численні дані свідчать про те, що ОС та запалення є центральними медіаторами виникнення ФП у метаболічних серцях [21-23]. Мітохондрії, виділені з тканин передсердь хворих на ЦД [17, 24], демонструють підвищений викид АФК, частково через порушення транспорту електронів та гіперглікемії [25, 26]. До того, коливання глюкози, які є типовими для ЦД, сприяють надлишковому виробленню АФК [17, 27, 28]. Дисфункція мітохондрій та пошкодження ДНК є центральними для прогресування багатьох ССЗ, включаючи діабетичну кардіоміопатію та ФП. На додаток до посиленого генерування АФК в передсердях діабетичних сердець виснажуються антиоксидантні захисні системи, такі як глутатіон [25], а невідповідність між поглинанням АФК та генерацією сприяє виникненню ОС та запалення [17].

### Атеросклероз та оксидативний стрес

Cheng Y. вважає, що один із найчастіших коморбідних станів, який має безпосередній вплив на формування величини глобального серцево-судинного ризику, є дисліпідемія [29]. Результати численних досліджень продемонстрували наявність прямого зв'язку між рівнем дисліпідемії та розвитком атеросклерозу [29, 30].

Атеросклероз — це хронічне судинне запальне захворювання, пов'язане з ОС та дисфункцією ендотелію [30]. В інших випадках, атеросклероз — це хронічне захворювання стінок судин, яке характеризується асептичним запаленням, порушенням перфузії органів та тканин, схильністю до тромбоутворення та дисфункцією судинної стінки, що прогресує з віком [31].

Атеросклеротичний процес прискорюється безліччю факторів, таких як вивільнення запальних хемокінів та цитокінів, утворення АФК і факторів росту та проліферація судинних клітин гладких м'язів. Запалення та імунітет є ключовими факторами для розвитку атеросклерозу та його ускладнень. ОС відіграє життєво важливу роль у прогресуванні атеросклерозу. Атеросклеротичний процес починається з дисфункціональних змін ендотелію, що може призвести до активації ендотелію та тромбоцитів, адгезії моноцитів на активованому ендотелії та диференціації в прозапальні макрофаги, які збільшують поглинання окислених ліпопротеїдів низької щільності та перетворюються на пінисті клітини, посилюючи запальну сигналізацію [32]. При цьому утворюються вогнищеві скупчення холестерину, відбувається розвиток ліпідних плям, а потім і атеросклеротичних бляшок.

Основним елементом атеросклеротичної бляшки є піниста клітина, руйнування якої спричиняє проліферативну реакцію з боку гладком'язових клітин, посилено синтезуються сполучнотканинні білки (еластин і колаген), утворюється, так звана, фіброзна бляшка. Фіброзні бляшки можуть збільшуватися за рахунок крововиливів у них, фібриноїдного просякання, нагромадження в них ліпідів і пристінкового тромбозу. У сформованій бляшці під дією ферментів металопротеаз відбувається руйнування сполучнотканинної капсули нестабільної атероми. Ці ферменти також

## Огляди

є продуктом модифікуючої дії АФК. Слід зазначити, що цей процес відбувається на фоні індукованої АФК дисфункції ендотелію з розвитком порушення вазодилатуючих властивостей артерій та посиленням патологічної форми апоптозу кардіоміоцитів [6, 32, 33].

Оскільки АФК є продуктом ОС і самі стимулюють формування  $O_2^-$ , виникає «порочне коло» самовідтворення негативних факторів, які загрожують серцево-судинній системі [34].

### Предіабет, цукровий діабет та оксидативний стрес

Предіабет — це стан підвищеного рівня глюкози в плазмі, при якому рівні показників ще не досягли таких, як при ЦД. Предіабет може перейти в ЦД 2-го типу з наступним розвитком ССЗ [35]. Резистентність до інсуліну та порушення функції  $\beta$ -клітин часто спостерігається при предіабеті [31].

Світова захворюваність на ЦД із кожним роком стрімко зростає. Це особливо важливо з огляду на той факт, що ЦД є важливим предиктором ССЗ та смертності. Популяційні дослідження продемонстрували, що 80% пацієнтів із ЦД помирають від ССЗ [10]. Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує, що до 2030 року смертність від ССЗ становитиме 24 мільйони людей щорічно. ЦД асоціюється з широким спектром ускладнень та пов'язаним із цим зниженням якості життя пацієнтів. ЦД — один із вагомих факторів ризику розвитку серцево-судинної патології. Дослідження Framingham та MERIT демонструють, що в пацієнтів із ЦД у 2-4 рази частіше розвиваються ССЗ і загальний рівень смертності втричі вищий порівняно з пацієнтами без ЦД [10, 11, 17].

Для запобігання розвитку супутніх захворювань на фоні ЦД необхідно визначити механізми, що беруть участь у прогресуванні переходу предіабету в ЦД. ОС призводить до порушення засвоєння глюкози м'язовими і жировими клітинами, зменшує секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами [36, 37]. Продемонстровано зниження системного ОС на фоні використання НАДФ, що своєю чергою покращило метаболізм глюкози на моделі миші [38]. Дані Фрамінгемського дослідження показали позитивний зв'язок між резистентністю до інсуліну та концентрацією маркера ОС — сечового

8-епі-простагландину F2 $\alpha$  (8-Epi-prostaglandin F2alpha, 8-Epi-PGF2 $\alpha$ ) [39]. Це демонструє, що резистентність до інсуліну пов'язана з ОС у пацієнтів без ЦД та в підгрупах із підвищеним ризиком розвитку ЦД — з ожирінням або порушенням рівня глюкози натще [40, 41].

Характерною рисою ЦД є мікро- та макросудинні ускладнення, хронічний запальний процес і ОС [42]. Низка дослідників вважають, що ОС відіграє особливу роль у розвитку ускладнень ЦД. ОС, який посилюється гіперглікемією, відіграє важливу роль у ушкодженні  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса та прискорює прогресування ЦД. Доведено, що втрата  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса характерна для ЦД 1-го і 2-го типів. Відомо, що ОС та запалення відіграють ключову роль у патогенезі виникнення та прогресуванні ССЗ, індукованих ЦД. При цьому простежується підвищена експресія запальних білків, таких як С-реактивний білок [43].

Маркерами ендотеліальної дисфункції при ЦД є: активація ПОЛ, утворення модифікованих ліпопротеїдів і збільшення їх вмісту в пінних клітинах [10]. Результатом модифікації окремих амінокислот є зміна антигенних властивостей білків, а процес ПОЛ призводить до утворення хемоатрактантів із подальшим посиленням міграції фагоцитів у вогнище запалення [29, 44, 45].

Встановлено, що в пацієнтів із ЦД у стадії декомпенсації та наявністю кетоацидозу, приєднується синдром гіперхолестеринемії. У пацієнтів із ЦД наявне порушення рівноваги між активністю ПОЛ і системою антиоксидантного захисту. Таким чином, швидкість ПОЛ перевищує можливість антиоксидантної системи «гасити» надлишкову кількість вільних радикалів (ВР). Водночас, ВР беруть участь у деструкції ендотелію, блокують синтез білка і нуклеїнових кислот, пригнічують гліколіз, що своєю чергою призводить до порушення функції багатьох тканин [46].

Отже, ОС при ЦД розвивається відразу кількома взаємозв'язаними процесами, включаючи активацію НАДФ-оксидаз, мітохондріальну дисфункцію та структурно-функціональні зміни ферменту синтеза оксиду азоту. Результатом ОС є альтерація ендотеліальних клітин та зниження вироблення NO, що призводить до порушення вазомоторної, бар'єрної

та ангиогенної функції ендотелію, а також його тромборезистентності. Таким чином, ОС при ЦД є важливим фактором, пов'язаним не тільки з розвитком діабетичних ускладнень, але і з розвитком самого ЦД [11].

#### **Вік-асоційований оксидативний стрес**

Старіння та прискорене старіння — це не нові поняття, але скоріше норма в сучасному суспільстві. Для населення, яке стає відносно старшим, актуальним залишається питання покращення ситуації або сповільнення прогресування цього неминучого явища [10, 11].

Епідеміологічні дослідження показали, що навіть за відсутності інших факторів ризику (наприклад, ЦД, АГ, гіпергомоцистемії або гіперхолестеринемії), сам похилий вік суттєво збільшує ризик виникнення ССЗ внаслідок посилення судинного ОС та запалення [5, 33, 45]. При судинному старінні відмічається біологічна деградація клітин, яка пов'язана з раннім розвитком атеросклерозу. Слід зазначити, що ОС реалізується як за умов недостатчі, так і при надлишку кисню, і розвивається в перші години ішемії [2, 3].

Як правило, багаторазовий вплив реактивного кисню та окису азоту викликає пошкодження клітин і, як наслідок, прозапальну реакцію сигналізації. ОС спонукає до вивільнення фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) з пошкоджених клітин [46, 47]. Після зв'язування TNF- $\alpha$  з клітиною поверхневі рецептори TNF-ас активізують нуклеарний фактор запалення B (nuclear factor-inflamB, NF-inflamB), що призводить до подальшого продукування інших прозапальних цитокінів, особливо інтерлейкін-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ). Посилення регуляції запалення за допомогою нуклеарного фактора  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) — це, мабуть, головний етіологічний механізм для вікових хронічних станів із компонентом запального процесу. Підвищена концентрація прозапальних факторів призводить до посилення метаболізму в навколишніх здорових тканинах.

Одним із наслідків ОС на молекулярному рівні є ушкодження нуклеїнових кислот. Сьогодні, найбільш вивченим окислювальним ушкодженням ДНК рахується 8-ОН-дезоксигуанозин, який розглядається як біомаркер ОС. Поряд із цим, ознаками клітинного старіння вважається розвиток феномену

«передчасного старіння» з проявами нейрокогнітивного дефіциту в осіб похилого віку, основними причинами якого є атеросклероз сонних артерій, інсульт і атеросклеротичне ураження артерій інтракраніального відділу [47].

#### **Можливості фармакологічної корекції ОС**

Позитивний вплив сучасних препаратів, що використовуються в кардіологічній практиці, може бути обумовлений не тільки їх прямою дією, а й антиоксидантними й протизапальними ефектами. Відомо, що вільна сульфгідрильна група дозволяє інгібіторам ангіотензинперетворюючого ферменту нейтралізувати ВР [48, 49]. Каптоприл і активний метаболіт фозиноприла — фозиноприлат мають вільну сульфгідрильну групу. У порівняльному дослідженні зофеноприл, на відміну від еналаприлу, зменшував продукцію ВР в клітинах [50]. В іншому порівняльному дослідженні зофеноприл, на відміну від раміприлу, вірогідно зменшував кількість продуктів ПОЛ [48, 51]. Антагоністи рецепторів ангіотензину є досить ефективними інгібіторами ангіотензин-ІІ-залежної активації НАДФН-оксидази [48, 52].

У низці досліджень було доведено антиоксидантні властивості препаратів класу  $\beta$ -адреноблокаторів, зокрема карведілолу, небіволулу та лабеталолу [48]. Здатність карведілолу зв'язувати ВР і пригнічувати ПОЛ пояснюється наявністю в його молекулі карбазольної групи. У низці досліджень небіволуло показав здатність пригнічувати фермент НАДФН-оксидазу і безпосередньо зменшувати утворення АФК [53].

Відомо, що спіронолактон безпосередньо впливає на генерацію ВР у судинах, зменшуючи їх утворення і призводячи до зниження концентрації продуктів ПОЛ [48, 54].

В арсеналі позитивних плейотропних ефектів інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А-редуктази — статинів доведено антиокислювальні властивості, які проявляються зниженням рівня ліпопротеїдів низької щільності в плазмі та зміною їх структури, що викликає підвищену стійкість ліпопротеїдів низької щільності до перекисного окислення. Статини пригнічують експресію проокисних ферментативних систем і модулюють експресію ферментів та інтермедіаторів

## Огляди

з антиокисними властивостями. Крім того, пригнічуючи активацію гуанозинтрифосфатаз, вони можуть інгібувати НАДФН-оксидазу і, як результат, приводити до зниження генерації АФК [55].

Найбільш вивчена антиокислювальна дія статинів, яка пов'язана з їх впливом на обмін ізопреноїдів із пригніченням оксидазної активності лейкоцитів і гладком'язових клітин та зменшенням продукції ВР [48, 56]. В експериментальних умовах статини незалежно від своєї гіполіпідемічної дії, вірогідно перешкоджають підвищенню вмісту в плазмі крові малонового діальдегіду — маркера ОС і чинять сприятливий ефект на ремоделювання міокарда після інфаркту міокарда [48, 57].

## Висновок

Таким чином, розуміння сучасних даних про системи, що беруть участь у формуванні та детоксикації АФК, взаємозв'язок між ОС та ССЗ, дозволить краще розуміти механізми розвитку та прогресування ССЗ, які виникають на фоні ОС, що сприятиме розробленню нових стратегій щодо покращення ендогенного антиоксидантного захисту, запобігання розвитку та прогресуванню ускладнень, смертності від ССЗ, особливо в пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику.

## Список використаної літератури

- Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015;4:180-3.
- Pignatelli P, Menichelli D, Pastori D, Violi F. Oxidative stress and cardiovascular disease: new insights. *Kardiol Pol* 2018;76(4):713-22.
- Cervantes Gracia K, Llanas-Cornejo D, Husi H. CVD and oxidative stress. *J Clin Med.* 2017;6(2):22.
- Капустин РВ, Аржанова ОН, Тиселько АВ. Оксидативный стресс у беременных с сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2017;20(6):461-71 (Kapustin RV, Arzhanova ON, Tiselko AV. Oxidative stress in pregnant women with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2017;20(6):461-471. Russian).
- Казаків ЮМ, Чекаліна НІ, Петров ЄЄ. Місце евелору (ресвератролу) у антиоксидантній терапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013;(4):236-42 (Kazakov YM, Chekalina NI, Petrov EE. The place of evelor (resveratrol) in antioxidant therapy. *Current problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy.* 2013;(4):236-42. Ukrainian).
- Petersen KS, Smith C. Ageing-associated oxidative stress and inflammation are alleviated by products from grapes. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:6236309.
- Violi F, Pignatelli P, Basili S. Nutrition, supplements, and vitamins in platelet function and bleeding. *Circulation.* 2010;121(8):1033-44.
- Violi F, Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, Gallin JI. NADPH oxidase-2 and atherothrombosis: insight from chronic granulomatous disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(2):218-25.
- Garramone A, Cangemi R, Bresciani E, Carnevale R, Bartimoccia S, Fante E, et al. Early decrease of oxidative stress by non-invasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Intern Emerg Med.* 2018;13(2):183-90.
- Ковалёва ОН, Ащеулова ТВ, Герасимчук НН, Сафаргаліна-Корнілова НА. Роль оксидативного стресса в становлении и прогрессировании гипертонической болезни. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. 2015;(4):5-10 (Kovalyova ON, Ashcheulova TV, Gerasimchuk NN, Safargalina-Kornilova NA. *Belgorod State University Scientific bulletin Medicine Pharmacy.* 2015;(4):5-10. Russian).
- Попыхова ЭБ, Степанова ТВ, Лагутина ДД, Кириязи ТС, Иванов АН. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы эндокринологии. 2020;66(1):47-55 (Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, Kiriazi TS, Ivanov AN. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):47-55. Russian).
- Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur J Med Chem.* 2019;178:687-704.
- Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013;346: f10.
- Dolinsky VW, Dyck JR. Calorie restriction and resveratrol in cardiovascular health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(11):1477-89.
- Пшеничникова В. Первичная профилактика инсульта. Врач. 2015;(12):17-20 (Pshenichnikova V. Primary prevention of stroke. *The Doctor.* 2015;(12):17-20. Russian).
- Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. *Circulation.* 2017;136(6):583-96.
- Karam, BS, Chavez-Moreno A, Koh, W, Akar JG, Akar FG. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):120.
- Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):56-62.
- Baek YS, Yang PS, Kim TH, Uhm JS, Park J, Pak HN, et al. Associations of abdominal obesity and new-onset atrial fibrillation in the general population. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6): e004705.
- Grundvold I, Bodegard J, Nilsson PM, Svennblad B, Johansson G, Östergren CJ, et al. Body weight and risk of atrial fibrillation in 7,169 patients with newly diagnosed type 2 diabetes; an observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:5.
- Van Wagoner DR. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;52(4):306-13.
- Gutierrez A, Van Wagoner DR. Oxidant and inflammatory mechanisms and targeted therapy in atrial fibrillation: an update. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66(6):523-9.
- da Silva RM. Influence of inflammation and atherosclerosis in atrial fibrillation. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(1):2.
- Duicu OM, Lighezan R, Sturza A, Balica R, Vaduva A, Feier H, et al. Assessment of mitochondrial dysfunction and monoamine oxidase contribution to oxidative stress in human diabetic hearts. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8470394.
- Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, Anderson CA, Lehr EJ, Neuffer PD. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(20):1891-8.
- Peiro C, Romacho T, Azcutia V, Villalobos L, Fernández E, Bolaños JP, et al. Inflammation, glucose, and vascular cell damage: the role of the pentose phosphate pathway. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15:82.
- Saito S, Teshima Y, Fukui A, Kondo H, Nishio S, Nakagawa M, et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovasc Res.* 2014;104(1):5-14.
- Wu N, Shen H, Liu H, Wang Y, Bai Y, Han P. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):109.
- Cheng YC, Sheen JM, Hu WL, Hung YC. Polyphenols and oxidative stress in atherosclerosis-related ischemic heart disease and stroke. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8526438.

30. Гафуров БГ, Мубаракوف ШР. Роль нарушения метаболизма оксида азота в патогенезе цереброваскулярных заболеваний. Вестник экстренной медицины. 2015;(1):114-9 (Gafurov BG, Mubarakov ShR. The role of nitric oxide metabolism disorders in the pathogenesis of cerebrovascular diseases. The Bulletin of Emergency Medicine. 2015;(1):114-9. Russian).
31. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting early atherosclerosis: A focus on oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019: 8563845.
32. Пученкова ОА, Надеждин СВ, Солдатов ВО, Жученко МА, Коршунова ДС, Кубекина МВ, и др. Изучение антиатеросклеротической и эндотелиопротективной активности пептидных агонистов гетерорецептора EPOR/CD131. Фармация и фармакология. 2020;8(2):100-11 (Puchenkova OA, Nadezhdin SV, Soldatov VO, Zhuchenko MA, Korshunova DS, Kubekina MV, et al. Study of antiatherosclerotic and endothelioprotective activity of EPOR/CD131 heteroreceptor peptide agonists. *Pharmacy and pharmacology*. 2020;8(2):100-11. Russian).
33. Аронов ДМ. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения: фокус на аторвастатин. Часть III. Механизмы плейотропии статинов. *CardioСоматика*. 2013;4 (2):20-6 (Aronov DM. Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study: a focus on atorvastatin. Part III. Mechanisms of pleiotropy of statins. *CardioSomatics*. 2013;4(2):20-6. Russian).
34. Надеев АД, Гончаров НВ. Активные формы кислорода в клетках сердечно-сосудистой системы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014;(4):80-94 (Nadeev AD, Goncharov NV. Reactive oxygen species in the cells of cardiovascular system. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2014;(4):80-94. Russian).
35. Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Micolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(6):809-24.
36. Rudich A, Tirosh A, Potashnik R, Hemi R, Kanety H, Bashan N. Prolonged oxidative stress impairs insulin-induced GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetes*. 1998;47(10):1562-9.
37. Maddux BA, See W, Lawrence JC, Goldfine AL, Goldfine ID, Evans JL. Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes*. 2001;50(2):404-10.
38. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-61.
39. Meigs JB, Larson MG, Fox CS, Keaney JF Jr, Vasani RS, Benjamin EJ. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2529-35.
40. Gopaul NK, Manraj MD, Hébé A, Lee Kwai Yan S, Johnston A, Carrier MJ, et al. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia*. 2001;44(6):706-12.
41. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Morioka K, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4673-6.
42. Соколова ЛК, Пушкарев ВМ. Перспективы использования ресвератрола для лечения сахарного диабета и его осложнений. *Международный эндокринологический журнал*. 2018;14(8):761-8 (Sokolova LK, Pushkarev VM. Perspectives for the use of resveratrol for the treatment of diabetes mellitus and its complications. *International Endocrinological Journal*. 2018;14(8):761-8. Russian).
43. Микаелян НП, Гурина АЕ, Смирнов ВВ, Микаелян АВ, Терентьев АА. Влияние оксидативного стресса на состояние инсулинсекреции и инсулинсвязывающей активности клеток крови при сахарном диабете и его осложнениях у детей. *Российский медицинский журнал*. 2016;22(4):189-93 (Mikaelyan NP, Gurina AE, Smirnov VV, Mikaelyan AV, Terentyev AA. The impact of oxidative stress on state of insulin secretion and insulin-binding activity of blood cells under diabetes mellitus and its complications in children. *Russian Medical Journal*. 2016;22(4):189-93. Russian).
44. Хасанов АХ, Бакиров БА, Давлетшин РА, Новикова ЛБ, Кудлай ДЛ. Ремоделирование сосудов с нарушением внутрисердечной гемодинамики у пациентов пожилой возрастной категории, сопряженное с клинико-кластерной, нейрокогнитивной и биомаркерной гетерогенностью при мультифокальном атеросклерозе. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):67-74 (Khasanov AKh, Bakirov BA, Davletshin RA, Novikova LB, Kudlay DA. Vascular remodeling with violations intracardiac hemodynamics in patients older age category, combined with the clinical-cluster, neurocognitive and biomarker heterogeneity in multifocal atherosclerosis. *Therapeutic archive*. 2020;92(12):67-74. Russian).
45. Мохорт ТВ, Мохорт ЕГ. Когнитивные нарушения и сахарный диабет: возможности предупреждения и лечения. *Медицинские новости*. 2014;12:6-10 (Mohort TV, Mohort EG. Cognitive impairment and diabetes mellitus: prevention and treatment. *Medical news*. 2014;12:6-10. Russian).
46. Душанова ГА, Мустапаева ГА, Оразалиева ДБ, Сабырханова СК, Толебаева ГЕ. Нейропротективная терапия оксидативного стресса при транзиторной ишемической атаке. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2016;2:207-10 (Dushanova GA, Mustapaeva GA, Orazalieva DB, Sabyrkhanova SK, Tolebaeva GE. Neuroprotective therapy of oxidative stress in transient ischemic attack. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2016;2: 207-10. Russian).
47. Labinsky N, Csiszar A, Veress G, Stef G, Pacher P, Oroszi G, et al. Vascular dysfunction in aging: potential effects of resveratrol, an anti-inflammatory phytoestrogen. *Curr Med Chem*. 2006;13(9):989-96.
48. Палаткина ЛО, Корнеева ОН, Драпкина ОМ. Окислительный стресс — роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности, возможности коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(6):91-94 (Palatkina LO, Korneeva ON, Drapkina OM. Oxidative stress, its role in the pathogenesis of chronic heart failure and potential methods of correction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(6):91-94. Russian).
49. Chopra M, McMurray J, Stewart J, Dargie HJ, Smith WE. Free radical scavenging: a potentially beneficial action of thiol-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. *Biochem Soc Trans*. 1990;18(6):1184-5.
50. Cominacini L, Pasini A, Garbin U, Evangelista S, Crea AE, Tagliacozzi D, et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens*. 2002;15(10 Pt 1):891-5.
51. Pasini AF, Garbin U, Nava MC, Stranieri C, Pellegrini M, Boccioletti V, et al. Effect of sulphydryl and non-sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2007;20(4):443-50.
52. Cipollone F, Fazio M, Iezzi A, Pini B, Cuccurullo C, Zucchelli M, et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity. *Circulation*. 2004;109(12):1482-8.
53. Mason PR, Kalinowski L, Jacob RF, Jacoby AM, Malinski T. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation*. 2005;112(24):3795-801.
54. Беленков ЮН, Привалова ЕВ, Данилогорская ЮА. Оксидативный стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции. *Кардиол серд.-сосуд хир*. 2009;1:4-9 (Belenkov YuN, Privalova EV, Danilogorskaya YuA. Oxidative stress at a chronic heart failure. Possibilities of pharmacological correction. *Cardiol Cardiovasc Surg*. 2009;1:4-9. Russian).
55. Аронов ДМ. Применение статинов в кардиологической практике. *Леч врач*. 2006;9:40-4 (Aronov DM. Application of statins in cardiological practice. *Attend Phys*. 2006;9:40-4. Russian).
56. Wassman S, Laufs U, Baumer AT, Müller K, Ahlbory K, Linz W, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*. 2001;37(6):1450-7.
57. Hussein O, Schlezinger S, Rosenblatt M, Keidar S, Aviram M. Reduced susceptibility of low-density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 1997;128(1):11-8.

## Огляди

**Oxidative stress in patients with high cardiovascular risk****M.S. Cherska, Kh.M. Kukharchuk, O.A. Haiova**

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

**Abstract.** According to the WHO, cardiovascular diseases (CVD) are one of the leading causes of premature death and disability, especially among people of working age. The development of CVD depends on factors that can be modified (cholesterol level, body weight, smoking and blood pressure) and those that cannot be modified (age, sex, and heredity). Oxidative stress (OS) plays a leading role among atherosclerotic risk factors such as arterial hypertension (AH), dyslipidemia, peripheral artery disease, metabolic syndrome, diabetes mellitus (DM), and obesity. OS and immunoinflammatory changes, which are part of the pathogenesis of cardiovascular dysfunction, can provoke each other by the principle of «vicious circle». CVD is much more common in patients with diabetes mellitus, and OS plays a leading role. Population studies have shown that 80% of patients with diabetes mellitus die from CVD. Against the background of hyperglycemia, OS is exacerbated, which leads to damage of  $\beta$ -cells of the islets of Langerhans and accelerates the progression of cardiovascular complications. Antioxidants are indicated to prevent and eliminate diseases caused by OS. In recent decades, a number of studies have focused on the exogenous inhibition of reactive oxygen species (ROS) by the addition of exogenous antioxidants, which has not always been effective. Therefore, strengthening the endogenous antioxidant capacity may be a more effective method of OS correction. The positive effect of modern drugs used in cardiac practice may be due not only to their direct action, but also antioxidant and anti-inflammatory effects. The article presents current data on the systems involved in the formation and detoxification of ROS, the relationship between OS and CVD, which will better understand the mechanisms of development and progression of CVD that occur against OS, to develop new strategies for improving endogenous antioxidant protection, preventing the development, progression of complications and CVD mortality, especially in patients at high and very high risk of CVD.

**Keywords:** oxidative stress, reactive oxygen species, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, atherosclerosis.

**Оксидативный стресс у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском****М.С. Черская, Х.М. Кухарчук, О.А. Гаевая**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин преждевременной смерти и инвалидности насе-

ления, особенно среди лиц трудоспособного возраста. Развитие ССЗ зависит от факторов, которые могут быть модифицированы (уровень холестерина, масса тела, курение и артериальное давление), и таких, которые не могут быть модифицированы (возраст, пол, наследственность). Ведущую роль среди атеросклеротических факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, заболевания периферических артерий, метаболический синдром, сахарный диабет (СД) и ожирение играет оксидативный стресс (ОС). ОС и иммуновоспалительные изменения, которые являются звеньями патогенеза сердечно-сосудистой дисфункции, могут провоцировать друг друга по принципу «порочного круга». ССЗ гораздо чаще встречается у пациентов с СД, а ОС играет при этом ведущую роль. Популяционные исследования показали, что 80% пациентов с СД умирают от ССЗ. На фоне гипергликемии усиливается ОС, приводит к повреждению  $\beta$ -клеток островков Лангерганса и ускоряет прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений. Для предотвращения и устранения заболеваний, которые возникают вследствие ОС, показанными есть антиоксиданты. В течение последних десятилетий при изучении воздействий на ОС ряд исследований были нацелены на экзогенное ингибирование образования активных форм кислорода (АФК) добавлением экзогенных антиоксидантов, не всегда было эффективным. Поэтому укрепление эндогенной антиоксидантной способности может быть более эффективным методом коррекции ОС. Положительное влияние современных препаратов, используемых в кардиологической практике, может быть обусловлено не только их прямым действием, но и антиоксидантными и противовоспалительными эффектами. В статье представлены современные данные о системах, которые принимают участие в формировании и детоксикации АФК, взаимосвязь между ОС и ССЗ, что позволит лучше понимать механизмы развития и прогрессирования ССЗ, которые возникают на фоне ОС, разработать новые стратегии по улучшению эндогенной антиоксидантной защиты, предотвратить развитие, прогрессирование осложнений и смертности от ССЗ, особенно у пациентов высокого и очень высокого СС риска.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, активные формы кислорода, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, атеросклероз.

**Для цитування:** Черська МС, Кухарчук ХМ, Гайова ОА. Оксидативний стрес у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. Ендокринологія. 2021;(3):287-295. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.287.

**Адреса для листування:** Черська Марія Сергіївна, emariya83@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Черська Марія Сергіївна, канд. мед. наук, завідувачка консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Кухарчук Христина Миколаївна, лікар функціональної діагностики консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0002-2495-2693; Гайова Ольга Анатоліївна, лікар функціональної діагностики консультативно-діагностичного відділення, ORCID: 0000-0003-1309-1899.

**Особистий внесок:** Черська М.С. — керівництво, контроль, збір даних літератури, написання, редагування та остаточне затвердження статті; Кухарчук Х.М. — збір даних, написання та редагування статті; Гайова О.А. — збір даних, написання та редагування статті, підготовка статті до друку.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

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

**Стаття:** надійшла до редакції 26.05.2021 р.; перероблена 26.09.2021 р.; прийнята до друку 01.10.2021 р.; надрукована 20.10.2021 р.

**For citation:** Cherska MS, Kukharchuk KhM, Haiova OA. Oxidative stress in patients with high cardiovascular risk. *Endokrynologia*. 2021;(3):287-295. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.287.

**Correspondence address:** Cherska Maria Serhiivna, emariya83@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69 Vyshgorodska Street, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Cherska Maria Serhiivna, Cand. Sci. (Medicine), Head of Consultative and Diagnostic Department, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Kukharchuk Khrystyna Mykolayivna, Doctor of functional diagnostics of Consultative and Diagnostic Department, ORCID: 0000-0002-2495-2693; Haiova Olha Anatoliyivna, Doctor of functional diagnostics of Consultative and Diagnostic Department, ORCID: 0000-0003-1309-1899.

**Authors' contributions:** M.S. Cherska — management, control of the article, writing, editing and final approval of the article; H.M. Kukharchuk — data collection, writing and editing articles; O.A. Haiova — data collection, writing and editing the article, preparation of the article for printing.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

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

**Article:** received 26 May 2021; revised 26 September 2021; accepted 01 October 2021; published 20 October 2021.

**Для цитування:** Черская МС, Кухарчук ХН, Гаевая ОА. Оксидативный стресс у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Эндокринология*. 2021;(3):287-295. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.287.

**Адрес для переписки:** Черская Мария Сергеевна, emariya83@gmail.com; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Черская Мария Сергеевна, канд. мед. наук, заведующая консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-3689-2683; Кухарчук Христина Николаевна, врач функциональной диагностики консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-2495-2693; Гаевая Ольга Анатольевна, врач функциональной диагностики консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0003-1309-1899.

**Личный вклад:** Черская М.С. — руководство, контроль, сбор данных литературы, написание, редактирование и окончательное утверждение статьи; Кухарчук Х.Н. — сбор данных, написание и редактирование статьи; Гаевая О.А. — сбор данных, написание и редактирование статьи, подготовка статьи к печати.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования Национальной академии медицинских наук Украины.

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 26.05.2021 г.; переработана 26.09.2021 г.; принята в печать 01.10.2021 г.; напечатана 20.10.2021 г.

[www.fem.net.ua/association](http://www.fem.net.ua/association)  
[www.fh.com/EndoSchool](http://www.fh.com/EndoSchool)  
[www.lavconsult.com.ua](http://www.lavconsult.com.ua)  
e-mail: [endoschool@ukr.net](mailto:endoschool@ukr.net)  
+38 044 33 77 951

# Науково-освітній проект **ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА**



Щорічний цикл регіональних заходів

## НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин  
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)  
Кафедра ендокринології НУОЗУ ім. П.Л.Шупика

## ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

## ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд  
клінічних випадків, майстер-класи

## ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,  
неврологи, хірурги

## ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2021:

- лютий м.Київ
- квітень м.Ужгород
- червень м.Івано-Франківськ
- вересень м.Львів
- листопад м.Одеса

# EndoSchool

# ВИЙТИ З ТІНІ ДІАБЕТУ



Виробник:  
Кусум Хелтхкер Пвт Лтд  
тел.: 0(44) 495-82-88  
[www.kusum.ua](http://www.kusum.ua)

**ДІАКОБАЛ**, РП № UA/16294/01/01. **Склад.** *Діюча речовина:* метилкобаламін (methylcobalamin); 1 таблетка містить метилкобаламіну 500 мкг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Периферична нейропатія. **Протипоказання.** Відома гіперчутливість до метилкобаламіну або до інших компонентів препарату. Еритремія, еритроцитоз. Новоутворення, крім випадків, що супроводжуються мегалобластною анемією та дефіцитом вітаміну  $B_{12}$ . Гострі тромбоемболічні захворювання. Стенокардія напруження високого функціонального класу. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Одночасне призначення з фолієвою кислотою покращує всмоктування та засвоєння метилкобаламіну. Не слід призначати одночасно інші препарати, які містять вітамін  $B_{12}$ . **Особливості застосування.** Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам із проявами алергії, захворюваннями печінки в анамнезі. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують перорально дорослим. Рекомендована добова доза становить 1500 мкг (3 таблетки), яку розділяють на три прийоми. **Діти.** Застосування препарату протипоказано дітям (віком до 18 років). **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея. З боку центральної нервової системи: подразливість, головний біль, запаморочення. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.



# Форксіга (дапагліфлозин) зареєстровано в Україні для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду

11.08.2021 р. до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Форксіга (дапагліфлозин) виробництва компанії «АстраЗенека» були внесені зміни у вигляді нового показання: «Лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду у дорослих пацієнтів» [1].

Дапагліфлозин (Форксіга) — перший у світі інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, для якого було зареєстровано показання для лікування пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ( $\leq 40\%$ ) [2-5]. У рамках знакового дослідження III фази DAPA-HF продемонстровано, що застосування дапагліфлозину дозволяє досягти статистично достовірного і клінічно значущого зниження серцево-судинної смерті, госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) та ургентного звернення з приводу СН порівняно з плацебо серед дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду незалежно від наявності цукрового діабету 2-го типу [6].

Згідно з результатами дослідження DAPA-HF, додавання препарату Форксіга до стандартної терапії у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка ( $\leq 40\%$ ) знижує ризик настання подій комбінованої точки: серцево-судинної смерті, госпіталізації з приводу СН та ургентного звернення в лікувальний заклад із приводу СН порівняно з плацебо на 26% (абсолютне зниження ризику (АЗР) 4,9% (частота подій на 100 пацієнто-років 11,6 і 15,6 відповідно;  $p < 0,0001$ ) [6]. Дослідження показало, що для запобігання одній події (серцево-судинна смерть, госпіталізація з приводу СН та ургентне звернення в лікувальний заклад з приводу СН) потрібно пролікувати 21 пацієнта препаратом Форксіга [6].

Дапагліфлозин у дослідженні DAPA-HF продемонстрував зниження відносного ризику серцево-судинної та загальної смерті порівняно з плацебо на 18 та 17% відповідно [6]<sup>1</sup>.

Профіль безпеки препарату Форксіга в дослідженні DAPA-HF відповідав вже встановленому профілю безпеки препарату. Результати дослідження DAPA-HF опубліковані в журналі «The New England Journal of Medicine» [6].

<sup>1</sup> Серцево-судинна смерть і загальна смертність доведені за допомогою регресійної моделі Кокса: відносний ризик 0,82 (95% довірчий інтервал 0,69-0,98) та 0,83 (95% довірчий інтервал 0,71-0,97) відповідно.

## Про препарат Форксіга

Препарат Форксіга (дапагліфлозин) — селективний інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу для перорального застосування один раз на добу за наступними показаннями:

1. Лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2-го типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень:

- як монотерапія, коли застосування метформи-ну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу;
- у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету 2-го типу.

2. Показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної СН зі зниженою фракцією викиду [1].

## Про компанію «АстраЗенека»

«АстраЗенека» — міжнародна науково-орієнтована біофармацевтична компанія, націлена на дослідження, розробку і виведення на ринок рецептурних препаратів переважно в таких терапевтичних областях, як онкологія, кардіологія, нефрологія і метаболізм, респіраторні та аутоімунні захворювання. Компанія «АстраЗенека», що базується в Кембриджі (Великобританія), представлена більше ніж у 100 країнах світу, а її інноваційні препарати застосовують мільйони пацієнтів в усьому світі [7].

Для отримання додаткової інформації, будь ласка, звертайтеся в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391-52-82, або за адресою: м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54.

## Список використаної літератури:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. Рп. UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 від 11.08.2021 р. № 1725. Термін дії р.п. необмежений з 30.11.2018 р.
2. FDA (2020) FDA approves new treatment for a type of heart failure <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-type-heart-failure>
3. EMA/CHMP (2020) Forxiga dapagliflozin [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-forxiga-ws-1737\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-forxiga-ws-1737_en.pdf)
4. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-jardiance-empagliflozin-adults-living-heart-failure-reduced-ejection-fraction-5637.html>
5. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-jardiance-ii-55\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-jardiance-ii-55_en.pdf)
6. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. (2019) Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N. Engl. J. Med., 381(21): 1995–2008.
7. <https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/biopharmaceuticals.html>

# Експериментальне моделювання метаболічного синдрому, індукованого дієтою, у лабораторних тварин

Н.І. Левчук,  
О.С. Лукашеня,  
О.І. Ковзун

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

**Резюме.** Розуміння причин виникнення, діагностики, профілактики та лікування метаболічного синдрому (МС) залишається пріоритетним напрямком сучасної ендокринології. Це симптомокомплекс, який характеризується основними клінічними проявами — збільшенням маси тіла, порушенням толерантності до глюкози, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією та інсулінорезистентністю (ІР). Наразі він є одним із найскладніших і найнебезпечніших захворювань, що передують виникненню цукрового діабету 2-го типу і розвитку серцево-судинних ускладнень, які є основними причинами смертності населення. Враховуючи стрімке зростання захворюваності впродовж останніх років у всіх країнах світу, виникає потреба в проведенні експериментів на тваринах із метою здобуття нових знань про механізми розвитку патологічного процесу та окремих її проявів, використання лікарських сполук для їх безпечного застосування та корекції цього стану. Для експериментального моделювання МС найчастіше надають перевагу дослідям на щурах або мишах. Цей огляд літератури присвячено порівняльному аналізу та короткому опису експериментального моделювання МС, індукованого дієтою, у гризунів. Розглянуто основні типи дієт (високожирова (ВЖД), високовуглеводна та висококалорійна комбінована (ВККД)) і висвітлено відмінності прояву патологічного стану за різних умов харчування у тварин залежно від їх виду, лінії, статі, віку, умов і тривалості експерименту. Було показано, що ступінь вираженості розвитку біохімічних і патоморфологічних змін, характерних для метаболічних порушень, залежить від типу та відсоткового вмісту компонентів дієти. Відтворення умов моделювання і неоднорідність прояву МС у тварин створює певні труднощі при обґрунтуванні отриманих наукових результатів відповідно до поставленої мети дослідження. Саме ці обставини привертають підвищений науково-практичний інтерес зі сторони дослідників.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, інсулінорезистентність, дієта.

МС належить до найпоширеніших захворювань серед населення всього світу. Це комплекс гормональних і метаболічних порушень, що є основою для розвитку цукрового діабету 2-го типу та супутніх захворювань, які спричиняють інвалідизацію та передчасну смерть

хворого. Основними клінічними проявами МС є збільшення маси тіла, порушення толерантності до глюкози, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія та ІР [1-3].

Враховуючи зростання показників розповсюженості патологічного стану, актуальною проблемою сучасної ендокринології

залишається розуміння причин його розвитку і прогресування, а також розробка та удосконалення методів діагностики, профілактики та лікування.

Для розв'язання вищезазначених задач виникає потреба вдаватися до проведення експериментальних досліджень на тваринах. Це дозволяє відтворити основні аспекти захворювання та здобути нові знання про механізми розвитку хвороби, а також оцінити вплив фармакологічних препаратів із метою їх застосування для корекції цієї патології. При цьому слід зауважити, що експериментальне моделювання хвороби на тваринах лише частково зображає патологію, яка характерна для людини. Така відмінність може полягати в індивідуальній особливості перебігу фізіологічних та біохімічних процесів в організмі людини й тварини.

На сьогодні не існує універсального методу моделювання МС в експериментальних тварин. У науковій літературі описано декілька способів його відтворення в лабораторних умовах. До найбільш поширених належать: ВЖД, високовуглеводна дієта, ВККД.

Враховуючи актуальність вищевикладеної проблематики, цей огляд літератури присвячено короткому опису та порівняльному аналізу основних підходів моделювання симптомокомплексу, індукованого дієтою.

**Експериментальна модель МС, індукована жирною дієтою.** Дієти, які у своєму складі містять високий вміст жирів, використовуються в основному для моделювання ожиріння. Його відсоток від загальної калорійності раціону, за даними різних дослідників, коливається в межах від 20 до 60% [4-8]. Розвиток МС у гризунів залежить не лише від вмісту жиру в добовому раціоні, але й від його складу. Джерелом жирового компонента можуть слугувати жири рослинного (оливкова, кокосова і кукурудзяна олії) та тваринного походження (свинячий і яловичий жири) [7, 9, 10]. Найчастіше при моделюванні патологічного стану застосовують свиняче сало, яке складається з насичених і мононенасичених жирних кислот. З'ясовано, що такий хімічний склад індукує більш виражені прояви ожиріння та ІР порівняно з дієтами, які багаті на інші типи жирних кислот. Надмірне надходження їх в організм спричиняє пошкодження  $\beta$ -клітин підшлункової залози (ПШЗ), зниження чутливості периферичних

тканин до інсуліну, збільшення кількості абдомінально-вісцерального жиру, дисбаланс фосфоліпідного складу плазматичних мембран гепатоцитів, неалкогольну жирову хворобу печінки (стеатоз), дисліпідемію, підвищення рівня лептину та зниження рівня адипонектину в крові [5, 6, 9, 11-14].

У роботі Buettner R. et al. було проведено порівняльний аналіз впливу ВЖД впродовж 12 тижнів, що містила у своєму складі різні жирові компоненти (свинячий і рибацький жири, оливкову та кокосову олії), на виникнення МС у самців щурів лінії Wistar [9]. Отримані результати засвідчили збільшення маси тіла, розвиток ІР та зниження рівня адипонектину в плазмі крові тварин лише в групах, які утримувалися на дієті, що містила свинячий жир або оливкову олію. Стеатоз і підвищений вміст тригліцеридів у печінці було виявлено у всіх досліджуваних групах, крім щурів на дієті з рибацьким жиром. Слід зазначити, що введення в раціон щурам ВЖД на основі рибацького жиру, не призводило до розвитку ознак МС.

Водночас необхідно зазначити, що сприйнятливості до ВЖД залежить від виду тварин. Так, показано, що щури ліній Osborne-Mendel, Sprague-Dawley, Wistar або миші ліній C57BL/6J і AKR мають схильність до розвитку ожиріння на цій дієті, тоді як щури лінії S5B/Pl і миші ліній A/J та SWR/J є більш стійкими [4, 15-17]. Для вивчення розвитку вікового ожиріння застосовують щурів лінії F344xBrown Norway [18].

Встановлено, що поява метаболічних порушень на тлі вживання ВЖД у щурів залежить від статі та лінії. Дослідження Poret J.M. et al. на самцях і самицях щурів різних ліній, які утримувалися на цій дієті, показали значну різницю в розвитку симптомів МС та рівнях експресії прозапальних цитокінів у вісцеральній і підшкірній жировій тканині [15]. Перебування на ВЖД, як у самців лінії Osborne-Mendel, так і лінії S5B/Pl призводить до підвищення рівня глюкози в крові, збільшення маси тіла та розвитку ожиріння. На відміну від самців, у самок щурів ВЖД призводила до збільшення маси тіла і розвитку ожиріння лише лінії Osborne-Mendel. Загалом самки щурів не відповідали критеріям розвитку МС. Рівень експресії цитокінів у вісцеральній і підшкірній жировій тканині в самців також був вищим

## Огляди

порівняно зі самицями та різнився залежно від лінії. В іншій роботі продемонстровано відмінності ліпідного профілю в щурів ліній Wistar і Sprague Dawley, які перебували на ВЖД впродовж 4 тижнів [13]. Виявлено, що рівень ліпопротеїнів низької щільності підвищувався, а ліпопротеїнів високої щільності — знижувався. Проте зміни ліпідного профілю в щурів лінії Sprague Dawley були більш вираженими та супроводжувалися серцево-судинними ускладненнями.

Значну роль у розвитку ожиріння відіграє тривалість утримання на дієті, що становить, за даними різних дослідників, від 4 до 40 тижнів. Різниця термінів перебування піддослідних залежить від віку, виду та статі тварин [19].

За даними клінічних і фундаментальних досліджень, розвиток ІР — ключового чинника МС — можливий за відсутності ожиріння. За даними Цапенко П.К. та ін. встановлено, що короткострокове (впродовж 2-4 тижнів) утримання щурів лінії Wistar на ВЖД, яка містила до 58% свинячого жиру від загальної калорійності, супроводжувалося стійким зростанням показників глікемії без розвитку ожиріння. Автори висловили думку про те, що ця модель є більш придатною для вивчення механізмів розвитку ІР без ожиріння та може використовуватися для дослідження відповідних механізмів розвитку МС [7].

Таким чином, розвиток основних ознак МС, індукованого шляхом застосування ВЖД, у гризунів залежить від складу та відсотку жиру, тривалості харчування і віку тварин.

**Експериментальна модель МС, індукована вуглеводною дієтою.** Для вивчення механізмів порушення обміну речовин, пов'язаних із МС, широко використовується моделювання цього стану в тварин шляхом введення в їх раціон вуглеводів — фруктози або сахарози.

Фруктоза — це вуглевод, який належить до групи моносахаридів. Вона в основному всмоктується в системний кровотік за допомогою глюкозних транспортерів типу 2 і 5 та метаболізується в печінці з утворенням глюкози, лактату, тригліцеридів, вільних жирних кислот, сечової кислоти й метилглюксаля. Фруктоза та її метаболіти прямо або опосередковано можуть викликати окислювальний стрес, хронічне запалення, ендотеліальну дисфункцію, підвищену кишкову проникність і, як наслідок,

посилювати МС із порушенням функцій тканин і органів [20].

У низці робіт на моделях тварин продемонстровано, що надмірне споживання фруктози призводить до розвитку ознак, які відповідають стану ІР: гіперглікемії, дисліпідемії, жирової інфільтрації печінки, функціональних порушень печінки (підвищення рівнів білірубину, аланін-амінотрансферази, аспартатамінотрансферази й лужної фосфатази) та нирок (зростання вмісту сечовини, сечової кислоти та креатиніну), активації процесів перекисного окиснення білків і ліпідів, зниження кількості інсулінових рецепторів, артеріальної гіпертензії та порушення мікробіоценозу кишківника [21-26].

Моделювання МС у щурів фруктозною дієтою можливе шляхом її додавання до корму або до питної води. Відсоток вуглеводу в раціоні може коливатись від 10 до 66% [25, 27-29].

У роботі Мархонь Н.О. та ін. на щурах-самцях було досліджено вплив фруктозної дієти, яка різнилася за відсотковим вмістом вуглеводного компонента, на показники МС [27]. Показано, що використання 10% розчину фруктози впродовж 8 тижнів сприяло помірному збільшенню маси тіла та незначному підвищенню рівня глюкози. Утримання щурів на дієті, яка містила 60% розчин фруктози мала певні переваги у виразності основних клінічних ознак МС, зокрема, розвитку гіперглікемії, гіпертригліцеридемії та гіперхолестеринемії. За іншими даними додавання фруктози до корму (60%) або до питної води (10%) щурам лінії Sprague-Dawley впродовж 8 тижнів викликало гіпертензію, гіперурикемію та гіпертригліцеридемію [28]. Проте ці параметри поступово посилювалися зі збільшенням тривалості споживання фруктози. Розвиток МС, індукований вуглеводом, було пов'язано із нирковими порушеннями, які характеризувалися гіпертрофією, артеріопатією, клубочковою гіпертензією і звуженням кортикальних судин. Перебування на дієті, збагаченої 60% фруктозою, щурами цієї ж лінії мали більш виражені зміни, які характерні для МС, порівняно з тваринами, що отримували 10% питний розчин. Однак, вживання самцями щурів лінії Wistar розчину з низьким вмістом фруктози (7%) впродовж 12 тижнів не призводило до змін базальних рівнів глюкози й інсуліну, порушення ліпідного обміну та розвитку стеатозу печінки [30]. Водночас виявлені

морфологічні та біохімічні зміни, які пов'язані зі зменшенням загальної площі островців ПШЗ, збільшенням кількості та маси  $\beta$ -клітин ПШЗ, порушенням толерантності до глюкози.

Морфологічні зміни внутрішніх органів у гризунів при розвитку МС, індукованого фруктозою, було також досліджено іншими науковцями. Встановлено, що 20% розчин фруктози не впливав на масу нирок, але спричиняв гістоморфологічні зміни, зокрема, зменшення діаметрів ниркових корпускул і висхідної частини петлі Генле, ширини порожнини ниркових клубочків та збільшення діаметру проксимальних звивистих трубочок [29].

З'ясовано, що фруктозна дієта може по-різному впливати на масу тіла в гризунів. В одних роботах показано, що цей вуглевод призводить до збільшення маси тіла, а в інших — не спостерігали вірогідних змін [26, 31-34]. Так, у дослідженнях Tillman E.J. et al. на мишах лінії C57BL/6, які перебували на висококалорійній фруктозній дієті (60%) впродовж 14 тижнів, було продемонстровано відсутність приросту маси тіла [33]. Це було пов'язано з прискоренням метаболічних процесів, який визначали в нічний і денний періоди доби за рівнем спожитого  $O_2$  та виділеного  $CO_2$ . Крім того, інші показники, які характерні для МС (рівні глюкози, тригліцеридів, лептину і вільних жирних кислот у крові цієї групи мишей) також залишалися без змін. Автори прийшли до висновку, що ця лінія мишей не чутлива до фруктозної дієти.

Також, відзначалися певні статеві відмінності застосування фруктозної дієти [35]. Перебування самців лінії Wistar на 10% розчині фруктози впродовж 8 тижнів викликало розвиток більш виразних ознак ІР, ніж у самиць. Водночас лише в самців зафіксовано підвищення добової секреції сечової кислоти, що свідчить про її гіперпродукцію.

Згідно з даними de Moura R.F. et al., метаболічна відповідь на фруктозну дієту в гризунів залежить від їхнього віку [36]. Встановлено, що утримання щурів лінії Wistar на 60% фруктозі в сухому кормі є більш ефективним для розвитку основних ознак МС у дорослих (90 діб), ніж у молодих тварин (28 діб). При цьому тривалість перебування на дієті дорослих щурів становила 4 тижні, а молодих — 8 тижнів. В обох групах щурів спостерігали порушення

толерантності до глюкози, наявність ІР і підвищення рівня тригліцеридів у крові, тоді як збільшення маси тіла та підвищення рівня загального холестерину, ліпопротеїнів низької та високої щільності і вмісту загальних ліпідів у печінці було зафіксовано лише в групі дорослих тварин.

Сахароза — органічна сполука, утворена залишками двох моносахаридів глюкози й фруктози. Цей дисахарид здатний викликати підвищення маси тіла, ожиріння, збільшення секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами ПШЗ, порушення толерантності до глюкози, розвиток ІР, дисліпідемію (підвищення рівнів тригліцеридів, ліпопротеїнів дуже низької щільності, загального холестерину), артеріальну гіпертензію, зростання маркерів функціонального стану печінки (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази) і зміну показників оксидативного стресу (малонового діальдегіду, супероксиддисмутази та глутатіону) в цій тканині [37-39].

На відміну від фруктози, сахароза спричиняє більш серйозні порушення структурних змін у печінці. Виявлено, що утримання на 40% розчині сахарози двомісячних щурів лінії Wistar впродовж 180 діб призводило до зменшення числа гепатоцитів, високого ступеня вакуолізації та збільшення їх розмірів, появи колагену та помірного фіброзу [37]. У дослідженнях Corona-Pérez A. et al. показано, що 30% розчин сахарози в щурів цієї ж лінії протягом 8 тижнів спричиняв подібний ефект щодо структурних змін печінки — розвитку стеатозу з ознаками помірного фіброзу [40].

Таким чином, вищезазначені вуглеводи є ефективними індукторами розвитку МС у гризунів. Ступінь порушень метаболічних процесів у тварин залежить від концентрації та способу їх введення в денний раціон.

**Експериментальна модель МС, індукована ВККД.** Одним із найбільш поширених підходів моделювання МС є застосування ВККД, яка збагачена вуглеводами (переважно сахарозою або фруктозою, інколи глюкозою) і насичена жирними кислотами, які містяться у свинячому та яловичому жирах. Відсотковий вміст вуглеводів і жирів у цій дієті, за даними різних дослідників, суттєво коливається [41-44].

Zhou X. et al. досліджували довготривалий вплив ВККД, яка складалася з 65% сахарози,

## Огляди

25% жирів і 10% білків, на індукцію МС у самців щурів лінії Sprague-Dawley та вивчали біохімічні показники крові та морфологію кишківника, печінки, ПШЗ і жирової тканини [41]. Було встановлено підвищення маси тіла, ознаки ожиріння, дисліпідемію, гіперглікемію, порушення толерантності до глюкози і розвиток ІР. Крім того, у цих тварин були значно підвищені рівні ліпополісахаридів, інтерлейкіну 6, фактора некрозу пухлин  $\alpha$  і лужної фосфатази в гомогенатах тканини кишківника. Зі збільшенням терміну перебування щурів на дієті в тканині кишківника виявляли різний ступінь пошкодження ворсинок кишкового епітелію, зокрема їх набухання, дегенерацію та інфільтрацію запальними клітинами, а в печінці — накопичення жирових включень, запалення, фіброз і цироз. Функціональний показник, оцінки функції печінки, продемонстрував підвищення рівня аланінамінотрансферази в плазмі крові. Водночас спостерігалось збільшення діаметру островців ПШЗ з 12 по 24 тиждень, тоді як зменшення відбувалося з 36 до 48 тижня з інфільтрацією запальними клітинами й депонуванням ліпідів у цій тканині. Гістоморфологічні дослідження виявили гіпертрофію адипоцитів та інфільтрацію жирової тканини запальними клітинами. У міру накопичення макрофагів у жировій тканині та ПШЗ збільшувався вміст фактора некрозу пухлин  $\alpha$ . Автори відмічали значне посилення апоптозу клітин печінки й ПШЗ.

У щурів лінії Wistar, які перебували на дієті, що містила 55% сухого корму, 15% яловичого жиру, 10% сахарози, 5% смаженого арахісу, 5% сухого молока, 5% яйця, 3% кунжутної олії, 2% NaCl і 10% розчин сахарози, у якості питного розчину впродовж 12 тижнів виявляли суттєві біохімічні та гістологічні зміни. Вони були пов'язані з розвитком дисліпідемії, стеатозом печінки, зміною активності метаболічних ферментів (ліпази, гліцерин-3-фосфатдегідрогенази та глюкоза-6-фосфатдегідрогенази) і пригніченням активності рецептора  $\gamma$ , який активується проліфератором пероксисом у жировій тканині та печінці [42].

Показано, що приріст маси тіла піддослідних тварин залежить від хімічної структури вуглеводного компонента, його відсотку та співвідношення із жирами у складі ВККД. У дослідженнях García-Berumen C.I. et al. було проаналізовано вплив ВЖД, фруктозної дієти

і їх комбінацію на моделювання МС у щурів лінії Wistar [43]. ВЖД складалася з 47,5% стандартного корму, 10,1% сала, 40,6% гідрогенізованої рослинної олії, 1,3% холата натрію, 0,3% холіна хлориду та 0,2% тіоурацилу; фруктозна — містила 25% фруктози в питній воді; ВККД — одночасне застосування компонентів обох дієт. Тривалість цих дієт становила 6 тижнів, після чого оцінювали масу тіла тварин, рівень глюкози, ліпідний профіль, функцію мітохондрій, рівні активних форм кисню і перекисного окислення ліпідів. Встановлено, що збільшення маси тіла спостерігалось в групах фруктозної дієти і ВЖД. Водночас суттєвих змін маси тіла щурів у групі на ВККД порівняно з контролем не спостерігали. Споживання кількості нормованого денного корму (20 г) у всіх досліджуваних групах не відрізнялося. Вміст тригліцеридів і холестерину зростав у всіх групах. Проте рівень першого показника був найвищим у групі фруктозної дієти, другого — у групі ВЖД.

Гістологічні дослідження печінки показали, що щури, які утримувались на 25% розчині фруктози, мали найменш виражений стеатоз печінки (до 20% мікроевезикул і 15% макроевезикул) порівняно з усіма дослідними групами [43]. Тварини, які перебували на ВЖД, мали 40% мікроевезикул і 60% макроевезикул. Найвищий ступінь стеатозу із вогнищами запальної інфільтрації було зафіксовано в групі ВККД — 60% мікроевезикул і 80% макроевезикул (у деяких випадках гепатоцити проявляли обидві форми стеатозу) зі збільшенням на 10% кількості «роздутих» гепатоцитів порівняно з іншими двома експериментальними групами. ВККД викликала більш згубний вплив на мітохондрії, що проявлялося посиленням перекисного окислення ліпідів і продукцією активних форм кисню, зниженням активності комплексу I та інгібуванням окисного фосфорилування. Ці результати добре узгоджуються з більш серйозним пошкодженням печінки, викликаним цією дієтою, яке проявлялося високим ступенем стеатозу і запаленням.

Порівняльний аналіз ВККД із високим вмістом жиру (22,5%) і вуглеводів (25% фруктози чи глюкози) продемонстрував відмінності щодо прояву метаболічних порушень у щурів Wistar [44]. Так, наприкінці 20 тижня глюкозно-жирової дієти у тварин відмічали

збільшення маси тіла, ожиріння, зростання біомаркерів окисного стресу, підвищення рівня глюкози та інсуліну в плазмі натщесерце. Ці зміни були більш вираженими у тварин, які утримувались на глюкозно-жировій дієті, порівняно з тваринами, які перебували на фруктозно-жировій дієті. Водночас було виявлено, що фруктозно-жирова дієта в щурів не призводила до вірогідних змін маси тіла порівняно з контрольною групою, що може бути пов'язано з недостатнім відсотковим вмістом фруктози в денному раціоні щурів [44] та з прискоренням метаболічних процесів у гризунів [33].

Отже, ВККД здатна спричинити швидший і виражений розвиток низки біохімічних і морфологічних змін, характерних для МС, на відміну від інших типів дієт.

Зведені дані щодо впливу різних типів дієт на розвиток ознак МС у гризунів представлено у таблиці.

Таким чином, можна зробити висновок, що результат моделювання МС у гризунів залежить не лише від складу і тривалості застосування дієти, але й від віку, статі, виду та лінії тварин. Тому створення моделі, яка б відповідала всім критеріям, характерним для патологічного стану людини, залишається актуальним завданням.

**Таблиця.** Вплив різних типів дієт на розвиток ознак МС у лабораторних тварин  
**Table.** The impact of different types of diets on the development of MS signs in laboratory animals

<b>Склад компонентів дієти (% від загальної калорійності їжі) The composition of the components of the diet (% of total calories)</b>	<b>Тривалість дієти The duration of the diet</b>	<b>Вид і лінія тварин Species and line of animals</b>	<b>Вік і маса тварин Age and weight of animals</b>	<b>Ознаки МС Signs of MS</b>	<b>Джерело References</b>
<b>Високожирова дієта</b>					
Жир (30%), холестерин (1%)	12 тижнів	Миші-самці лінії C57BL/6J	4 тижні —	ІР, ожиріння, гіперліпідемія, стеатоз печінки	Chang TC, et al., 2019 [11]
Жир (45%)	6 місяців	Щури-самці лінії Wistar	— 40-50 г	Збільшення маси тіла, ІР, гіпертригліцеридемія, гіперглікемія, гіпертрофія острівців ПШЗ, зниження рівня експресії гена глюкозного транспортера типу 4 в адипоцитах	Hafizur RM, et al., 2015 [8]
Жир (20%)	15 тижнів	Щури-самці лінії Wistar	30 днів, 70-100 г	Збільшення маси тіла, ІР, ожиріння, гіперінсулінемія, гіперлептинемія, порушення толерантності до глюкози	Bruder-Nascimento T, et al., 2013 [14]
Свинячий жир (41,5%)	7 тижнів	Щури-самці лінії Sprague-Dawley	7 тижнів, 120-130 г	Гіперліпідемія, стеатоз печінки	Karam I, et al., 2018 [12]
Свинячий жир (42%)	12 тижнів	Щури-самці лінії Wistar	6 тижнів —	Збільшення маси тіла, ІР, зниження рівня адипонектину в плазмі крові, стеатоз і підвищення вмісту тригліцеридів у тканині печінки	Buettner R, et al., 2006 [9]
Оливкова олія (42%)	12 тижнів	Щури-самці лінії Wistar	6 тижнів —	Збільшення маси тіла, ІР, зниження рівня адипонектину і підвищення рівня вільних жирних кислот у плазмі крові, стеатоз і підвищення вмісту тригліцеридів у тканині печінки	Buettner R, et al., 2006 [9]
Кокосова олія (42%)	12 тижнів	Щури-самці лінії Wistar	6 тижнів —	Збільшення маси тіла, стеатоз і підвищення вмісту тригліцеридів у тканині печінки	Buettner R, et al., 2006 [9]
Риб'ячий жир (42%)	12 тижнів	Щури-самці лінії Wistar	6 тижнів —	Зменшення маси тіла. Ознаки МС не спостерігали	Buettner R, et al., 2006 [9]
Жир (52,5%)	8 тижнів	Щури-самці лінії Wistar	6 місяців, 200-220 г	Ожиріння, ІР, порушення толерантності до глюкози	Клеванова ВС, Тржецинський СД, 2015 [5]
Свинячий жир (58%)	2-4 тижні	Щури-самці лінії Wistar	6 місяців, 300-370 г	Гіперглікемія, відсутнє ожиріння, підвищення толерантності до інсуліну	Цапенко ПК, та ін., 2020 [7]

## Огляди

<b>Склад компонентів дієти (% від загальної калорійності їжі) The composition of the components of the diet (% of total calories)</b>	<b>Тривалість дієти The duration of the diet</b>	<b>Вид і лінія тварин Species and line of animals</b>	<b>Вік і маса тварин Age and weight of animals</b>	<b>Ознаки МС Signs of MS</b>	<b>Джерело References</b>
<b>High fat diet</b>					
Fat (30%), cholesterol (1%)	12 weeks	Male mice of the C57BL/6J line	4 weeks —	IR, obesity, hyperlipidemia, hepatic steatosis	Chang TC, et al., 2019 [11]
Fat (45%)	6 months	Male Wistar rats	— 40-50 g	Weight gain, IR, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, hypertrophy of the pancreatic islets, decreased expression of the glucose transporter type 4 gene in adipocytes	Hafizur RM, et al., 2015 [8]
Fat (20%)	15 weeks	Male Wistar rats	30 days, 70-100 g	Weight gain, IR, obesity, hyperinsulinemia, hyperleptinemia, impaired glucose tolerance	Bruder-Nascimento T, et al., 2013 [14]
Lard (41.5%)	7 weeks	Male Sprague-Dawley rats	7 weeks, 120-130 g	Hyperlipidemia, hepatic steatosis	Karam I, et al., 2018 [12]
Lard (42%)	12 weeks	Male Wistar rats	6 weeks —	Weight gain, IR, decreased adiponectin levels in plasma, steatosis and increased triglycerides in liver tissue	Buettner R, et al., 2006 [9]
Olive oil (42%)	12 weeks	Male Wistar rats	6 weeks —	Increased body weight, IR, decreased adiponectin levels and increased levels of free fatty acids in blood plasma, steatosis and increased triglycerides in liver tissue	Buettner R, et al., 2006 [9]
Coconut oil (42%)	12 weeks	Male Wistar rats	6 weeks —	Weight gain, steatosis and increased triglycerides in liver tissue	Buettner R, et al., 2006 [9]
Fish oil (42%)	12 weeks	Male Wistar rats	6 weeks —	Weight loss. Signs of MS were not observed	Buettner R, et al., 2006 [9]
Fat (52.5%)	8 weeks	Male Wistar rats	6 months, 200-220 g	Obesity, IR, impaired glucose tolerance	Klevanova VS, Trzhetsynskyy SD., 2015 [5]
Lard (58%)	2-4 weeks	Male Wistar rats	6 months, 300-370 g	Hyperglycemia, no obesity, increased insulin tolerance	Tsapenko PK, et al., 2020 [7]
<b>Високовуглеводна дієта</b>					
Фруктоза (10% розчин)	2 місяці	Щури-самиці лінії Sprague-Dawley	8 тижнів —	Порушення толерантності до глюкози, ІР, зниження рівня експресії глюкозного транспортера типу 4 у м'язах, гіпертригліцеридемія, стеатоз печінки без ознак запалення	Baena M, et al., 2016 [21]
Фруктоза (10% розчин)	8 тижнів	Щури-самці —	— 180-220 г	Збільшення маси тіла, гіперглікемія	Мархонь НО, та ін., 2015 [27]
Фруктоза (60% розчин)	8 тижнів	Щури-самці —	— 180-220 г	Збільшення маси тіла, гіперглікемія, дисліпідемія	Мархонь НО, та ін., 2015 [27]
Сахароза (30% розчин)	8 тижнів	Щури-самці лінії Wistar	21 день —	Підвищення рівня тригліцеридів у печінці, розвиток стеатозу з ознаками помірного фіброзу	Corona-Pérez A, et al., 2017 [40]
Фруктоза (10% розчин)	8 тижнів	Щури-самці лінії Sprague-Dawley	— 290-350 г	Гіпертензія, гіперурикемія, гіпертригліцеридемія	Sánchez-Lozada LG, et al., 2007 [28]
Фруктоза (60% у сухому кормі)	8 тижнів	Щури-самці лінії Sprague-Dawley	— 290-350 г	Гіпертензія, гіперурикемія, гіпертригліцеридемія, порушення функції нирок	Sánchez-Lozada LG, et al., 2007 [28]
Фруктоза (20% розчин)	16 тижнів	Щури-самці лінії Wistar	90 днів —	Гістоморфологічні зміни нирок	Güleş Ö, Tatar M, 2020 [29]

<b>Склад компонентів дієти (% від загальної калорійності їжі) The composition of the components of the diet (% of total calories)</b>	<b>Тривалість дієти The duration of the diet</b>	<b>Вид і лінія тварин Species and line of animals</b>	<b>Вік і маса тварин Age and weight of animals</b>	<b>Ознаки MC Signs of MS</b>	<b>Джерело References</b>
Фруктоза (60% у сухому кормі)	8 тижнів	Щури-самці лінії Wistar	28 днів —	Порушення толерантності до глюкози, ІР, гіпертригліциридемія	de Moura RF, et al., 2009 [36]
Фруктоза (60% у сухому кормі)	4 тижні	Щури-самці лінії Wistar	90 днів —	Збільшення маси тіла, порушення толерантності до глюкози, ІР, гіперліпідемія, підвищення вмісту загальних ліпідів у печінці	de Moura RF, et al., 2009 [36]
Сахароза (40% розчин)	180 днів	Щури-самці лінії Wistar	60 днів —	Порушення толерантності до глюкози, ІР, гіперліпідемія, підвищення рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, малонового діальдегіду і супероксиддисмутази, зниження рівня глутатіону, фіброз печінки	Souza Cruz EM, et al., 2020 [37]
<b>High-carb diet</b>					
Fructose (10% solution)	2 months	Male Sprague-Dawley rats	8 тижнів —	Impaired glucose tolerance, IR, decreased glucose transporter type 4 expression in muscle, hypertriglyceridemia, steatosis of the liver without signs of inflammation	Baena M, et al., 2016 [21]
Fructose (10% solution)	8 weeks	Male rats	— 180-220 g	Weight gain, hyperglycemia	Markhon NA et al., 2015 [27]
Fructose (60% solution)	8 weeks	Male rats	— 180-220 g	Weight gain, hyperglycemia, dyslipidemia	Markhon NA et al., 2015 [27]
Sucrose (30% solution)	8 weeks	Male Wistar rats	21 days —	Elevated triglycerides in the liver, the development of steatosis with signs of moderate fibrosis	Corona-Pérez A, et al., 2017 [40]
Fructose (10% solution)	8 weeks	Male Sprague-Dawley rats	— 290-350 g	Hypertension, hyperuricemia, hypertriglyceridemia	Sánchez-Lozada LG, et al., 2007 [28]
Fructose (60% content in dry feed)	8 weeks	Male Sprague-Dawley rats	— 290-350 g	Hypertension, hyperuricemia, hypertriglyceridemia, renal dysfunction	Sánchez-Lozada LG, et al., 2007 [28]
Fructose (20% solution)	16 weeks	Male Wistar rats	90 days —	Histomorphological changes of the kidneys	Güleç Ö, Tatar M, 2020 [29]
Fructose (60% content in dry feed)	8 weeks	Male Wistar rats	28 days —	Impaired glucose tolerance, IR, hypertriglyceridemia	de Moura RF, et al., 2009 [36]
Fructose (60% content in dry feed)	4 weeks	Male Wistar rats	90 days —	Weight gain, impaired glucose tolerance, IR, hyperlipidemia, increased total lipids in the liver	de Moura RF, et al., 2009 [36]
Sucrose (40% solution)	180 days	Male Wistar rats	60 days —	Impaired glucose tolerance, IR, hyperlipidemia, elevated alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, malonic dialdehyde and superoxide dismutase, decreased glutathione, liver fibrosis	Souza Cruz EM, et al., 2020 [37]
<b>Висококалорійна комбінована дієта</b>					
Сахароза (65%), жири (25%), білки (10%)	48 тижнів	Щури-самці лінії Sprague-Dawley	— 200-250 г	Ожиріння, ІР, стеатоз печінки, дисліпідемія, гіперглікемія, порушення толерантності до глюкози, запалення і жирова інфільтрація ПШЗ. Підвищення рівня аланінамінотрансферази в плазмі крові та ліпополісахаридів, інтерлейкіну б, фактора некрозу пухлин α і лужної фосфатази в кишечнику	Zhou X, et al., 2014 [41]

## Огляди

<b>Склад компонентів дієти (% від загальної калорійності їжі) The composition of the components of the diet (% of total calories)</b>	<b>Тривалість дієти The duration of the diet</b>	<b>Вид і лінія тварин Species and line of animals</b>	<b>Вік і маса тварин Age and weight of animals</b>	<b>Ознаки MC Signs of MS</b>	<b>Джерело References</b>
Сухий корм (55%), яловичий жир (15%), сахароза (10%), смажений арахіс (5%), сухе молоко (5%), яйця (5%), кунжутна олія (3%), NaCl (2%) + розчин сахарози (10%)	12 тижнів	Щури-самці лінії Wistar	6 тижнів, 80-120 г	Дисліпідемія, стеатоз печінки, зміна активності метаболічних ферментів, пригнічення активності в жировій тканині та печінці рецептора $\gamma$ , який активується проліфератором пероксисом	Ragab SM, et al., 2015 [42]
Стандартний корм (47,5%), сало (10,1%), гідрогенізована рослинна олія (40,6%), холат натрія (1,3%), холіна хлорид (0,3%), тіоурацил (0,2%) + розчин фруктози (25%)	6 тижнів	Щури-самці лінії Wistar	— 250-350 г	Гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, стеатоз печінки з ознаками запалення, посилення перекисного окислення ліпідів у печінці	García-Berumen CI, et al., 2019 [43]
Вуглеводи (42,3%), білки (17%), жири (22,5%), клітковина (3,2%), мінерали (5%), вода (10%) + розчин фруктози (25%)	20 тижнів	Щури-самці лінії Wistar	8 тижнів, 280-310 г	Гіпертригліцеридемія, гіперінсулінемія, гіперглікемія, збільшення рівня глутатіону в печінці	Moreno-Fernández S, et al., 2018 [44]
Вуглеводи (42,3%), білки (17%), жири (22,5%), клітковина (3,2%), мінерали (5%), вода (10%) + питний розчин глюкози (25%)	20 тижнів	Щури-самці лінії Wistar	8 тижнів, 280-310 г	Ожиріння, гіперглікемія, гіпертригліцеридемія, гіперінсулінемія, підвищення маломолекулярного діальдегіду в плазмі, збільшення рівня глутатіону в печінці	Moreno-Fernández S, et al., 2018 [44]
<b>High-calorie combined diet</b> Sucrose (65%), fats (25%), proteins (10%)	48 weeks	Male Sprague-Dawley rats	— 200-250 g	Obesity, IR, hepatic steatosis, dyslipidemia, hyperglycemia, impaired glucose tolerance, inflammation and fatty infiltration of the pancreas. Increased levels of alanine aminotransferase in blood plasma and lipopolysaccharides, interleukin 6, tumor necrosis factor $\alpha$ and alkaline phosphatase in the intestine	Zhou X, et al., 2014 [41]
Dry food (55%), beef fat (15%), sucrose (10%), roasted peanuts (5%), milk powder (5%), eggs (5%), sesame oil (3%), NaCl (2%) + sucrose solution (10%)	12 weeks	Male Wistar rats	6 weeks, 80-120 g	Dyslipidemia, hepatic steatosis, changes in the activity of metabolic enzymes, inhibition of activity in adipose tissue and liver of the $\gamma$ receptor, which is activated by the proliferator peroxis	Ragab SM, et al., 2015 [42]
Standard feed (47.5%), lard (10.1%), hydrogenated vegetable oil (40.6%), sodium cholate (1.3%), choline chloride (0.3%), thiouracil (0.2%) + fructose solution (25%)	6 weeks	Male Wistar rats	— 250-350 g	Hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, hepatic steatosis with signs of inflammation, increased lipid peroxidation in the liver	García-Berumen CI, et al., 2019 [43]

<b>Склад компонентів дієти (% від загальної калорійності їжі) The composition of the components of the diet (% of total calories)</b>	<b>Тривалість дієти The duration of the diet</b>	<b>Вид і лінія тварин Species and line of animals</b>	<b>Вік і маса тварин Age and weight of animals</b>	<b>Ознаки МС Signs of MS</b>	<b>Джерело References</b>
Carbohydrates (42.3%), proteins (17%), fats (22.5%), fiber (3.2%), minerals (5%), water (10%) + fructose solution (25%)	20 weeks	Male Wistar rats	8 weeks, 280-310 g	Hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia, hyperglycemia, increased levels of glutathione in the liver	Moreno-Fernández S, et al., 2018 [44]
Carbohydrates (42.3%), proteins (17%), fats (22.5%), fiber (3.2%), minerals (5%), water (10%) + drinking glucose solution (25%)	20 weeks	Male Wistar rats	8 weeks, 280-310 g	Obesity, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia, increased plasma malonic dialdehyde, increased liver glutathione levels	Moreno-Fernández S, et al., 2018 [44]

Примітки: «—» – дані не вказані.

Note: «—» – data not specified.

## Список використаної літератури

- González-Domínguez A, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, González-Domínguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Iron metabolism in obesity and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 1;21(15):5529. doi: 10.3390/ijms21155529.
- Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol.* 2018 Feb;40(2):215-24. doi: 10.1007/s00281-017-0666-5.
- Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Aug;11(8):215-25. doi: 10.1177/1753944717711379.
- Buettner R, Schömlerich J, Bollheimer LC. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity (Silver Spring).* 2007 Apr;15(4):798-808. doi: 10.1038/oby.2007.608.
- Клеванова ВС, Тржецинський СД. Антидіабетичні властивості чорноголовника родовикового за умов високожирової дієти в щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2015;(4-5):59-64 (Klevanova VS, Trzhetsynskyy SD. Antidiabetic properties of blood burnet in rats under high-fat die. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia.* 2015;(4-5):59-64. Ukrainian).
- Онопоченко ОВ, Косякова ГВ, Горідько ТМ, Бердишев АГ, Мегедь ОФ, Гула НМ. Вплив N-стеароїлетаноламіну на активність ензимів антиоксидантного захисту, вміст продуктів полінітриду-аніона в плазмі крові та печінці щурів з індукованою інсулінорезистентністю. *Укр Біохім Ж.* 2013 вересень-жовтень;85(5):88-96 (Onopchenko OV, Kosiakova GV, Goridko TM, Berdyshev AG, Meged OF, Hula NM. The effect of N-stearoylethanolamine on the activity of antioxidantenzymes, content of lipid peroxidation products and nitric oxide in the blood plasma and liver of rats with induced insulin-resistance. *Ukr Biokhim Zh.* 2013 Sep-Oct;85(5):88-96. Ukrainian). doi: 10.15407/ubj85.05.088.
- Цапенко ПК, Василенко МІ, Алієв РБ, Завгородній МО, Козловська МГ, Топчаниук ЛЯ, та ін. Вплив високожирової дієти на розвиток інсулінорезистентності та метаболічного синдрому у щурів. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2020;5(3):441-4 (Tsapenko PK, Vasylenko MI, Aliiev RB, Zavgorodniy MO, Kozlovska MG, Topchaniuk LY, et al. Effects of high-fat diet on the development of insulin resistance and metabolic syndrome in rats. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny biolohii ta sportu.* 2020;5(3):441-4. Ukrainian).
- Hafizur RM, Raza SA, Chishti S, Shaukat S, Ahmed AA. «Humanized» rat model of pre-diabetes by high fat diet-feeding to weaning wistar rats. *Integr Obesity Diabetes.* 2015;1(2):44-8. doi: 10.15761/IOD.1000111.
- Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, Wrede CE, Kunz-Schughart LA, Schömlerich J, et al. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J Mol Endocrinol.* 2006 Jun;36(3):485-501. doi: 10.1677/jme.1.01909.
- Fukumitsu S, Aida K, Ueno N, Ozawa S, Takahashi Y, Kobori M. Flaxseed lignan attenuates high-fat diet-induced fat accumulation and induces adiponectin expression in mice. *Br J Nutr.* 2008 Sep;100(3):669-76. doi: 10.1017/S0007114508911570.
- Chang TC, Chiang H, Lai YH, Huang YL, Huang HC, Liang YC, et al. Helminthostachys zeylanica alleviates hepatic steatosis and insulin resistance in diet-induced obese mice. *BMC Complement Altern Med.* 2019 Dec 13;19(1):368. doi: 10.1186/s12906-019-2782-3.
- Karam I, Ma N, Yang Y-J, Li J-Y. Induce hyperlipidemia in rats using high fat diet. Investigating blood lipid and histopathology. *J Hematol Blood Disord.* 2018 Aug;4(1):104. doi: 10.15744/2455-7641.4.104.
- Udomkasemsab A, Prangthip P. High fat diet for induced dyslipidemia and cardiac pathological alterations in Wistar rats compared to Sprague Dawley rats. *Clin Investig Arterioscler.* 2019 Mar-Apr;31(2):56-62. doi: 10.1016/j.arteri.2018.09.004.
- Bruder-Nascimento T, Campos DH, Alves C, Thomaz S, Cicogna AC, Cordellini S. Effects of chronic stress and high-fat diet on metabolic and nutritional parameters in Wistar rats. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013 Nov;57(8):642-9. doi: 10.1590/s0004-27302013000800010.
- Poret JM, Gaudet DA, Braymer HD, Primeaux SD. Sex differences in markers of metabolic syndrome and adipose tissue inflammation in obesity-prone, Osborne-Mendel and obesity-resistant, S5B/Pl rats. *Life Sci.* 2021 May 15;273:119290. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119290.
- Surwit RS, Feinglos MN, Rodin J, Sutherland A, Petro AE, Opara EC, et al. Differential effects of fat and sucrose on the development of obesity and diabetes in C57BL/6J and A/J mice. *Metabolism.* 1995 May;44(5):645-51. doi: 10.1016/0026-0495(95)90123-x.
- Prpic V, Watson PM, Frampton IC, Sabol MA, Jezek GE, Gettys TW. Adaptive changes in adipocyte gene expression differ in AKR/J and SWR/J mice during diet-induced obesity. *J Nutr.* 2002 Nov;132(11):3325-32. doi: 10.1093/jn/132.11.3325.
- Scarpace PJ, Matheny M, Moore RL, Tümer N. Impaired leptin responsiveness in aged rats. *Diabetes.* 2000 Mar;49(3):431-5. doi: 10.2337/diabetes.49.3.431.
- Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Fairus A, Ima-Nirwana S. Animal

## Огляди

- models of metabolic syndrome: a review. *Nutr Metab (Lond)*. 2016 Oct 4;13:65. doi: 10.1186/s12986-016-0123-9.
20. Zhang DM, Jiao RQ, Kong LD. High dietary fructose: direct or indirect dangerous factors disturbing tissue and organ functions. *Nutrients*. 2017 Mar 29;9(4):335. doi: 10.3390/nu9040335.
  21. Baena M, Sangüesa G, Dávalos A, Latasa MJ, Sala-Vila A, Sánchez RM, et al. Fructose, but not glucose, impairs insulin signaling in the three major insulin-sensitive tissues. *Sci Rep*. 2016 May 19;6:26149. doi: 10.1038/srep26149.
  22. Rajesh R, Sreekala Venugopal. High fructose diet-induced metabolic syndrome and the functional abnormalities in the liver and kidney of Wistar albino rats. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2021 Oct;11(02):156-9.
  23. Tsykalo TO, Trzhetsynskyi SD. The study of hypoglycemic and hypolipidemic activity of *Camelina sativa* (L.) Crantz extracts in rats under conditions of high-fructose diet. *Ceska Slov Farm*. 2020;69(3):137-42.
  24. Стецев'ят ВБ, Воронич-Семченко НМ. Інтенсивність окисної модифікації білків і пероксидації ліпідів у сироватці крові, тканинах головного мозку, печінки та підшлункової залози щурів із інсулінорезистентністю та вродженим йододефіцитом. *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс*. 2019;(6):115-20 (Stetsevyat VB, Voronich-Semchenko NM. The intensity of oxidative modification of proteins and peroxidation of lipids in the blood serum, brain, liver and pancreas tissues of rats with insulin resistance and congenital iodine deficiency. *Prykarpatskyi visnyk NTSh. Puls*. 2019;(6):115-20. Ukrainian). doi: 10.21802/2304-7437-2019-6(58)-115-120.
  25. Catena C, Giacchetti G, Novello M, Colussi G, Cavarape A, Sechi LA. Cellular mechanisms of insulin resistance in rats with fructose-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2003 Nov;16(11 Pt 1):973-8. doi: 10.1016/s0895-7061(03)01002-1.
  26. Do MH, Lee E, Oh MJ, Kim Y, Park HY. High-glucose or -fructose diet cause changes of the gut microbiota and metabolic disorders in mice without body weight change. *Nutrients*. 2018 Jun 13;10(6):761. doi: 10.3390/nu10060761.
  27. Мархонь НО, Мамчур ВІ, Жилюк ВІ, Левих АЕ. Порівняльний аналіз експериментальних підходів у відтворенні метаболічного синдрому. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015;1(117):156-62 (Markhon NA, Mamchur VI, Zhylyuk VI, Lievykh AE. Comparative analysis of experimental approaches in reproducing of metabolic syndrome. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2015;1(117):156-62. Ukrainian).
  28. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Jiménez A, Bautista P, Cristóbal M, Nepomuceno T, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jan;292(1):F423-9. doi: 10.1152/ajprenal.00124.2006.
  29. Güleş Ö, Tatar M. Effects of fructose-induced metabolic syndrome on kidney histology in rats. *Kocatepe Vet J*. 2020;13(2):203-9.
  30. Miranda CA, Schönholzer TE, Klöppel E, Sinzato YK, Volpato GT, Damasceno DC, et al. Repercussions of low fructose-drinking water in male rats. *An Acad Bras Cienc*. 2019 Feb 14;91(1): e20170705. doi: 10.1590/0001-3765201920170705.
  31. Bocarsly ME, Powell ES, Avena NM, Hoebel BG. High-fructose corn syrup causes characteristics of obesity in rats: increased body weight, body fat and triglyceride levels. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010 Nov;97(1):101-6. doi: 10.1016/j.pbb.2010.02.012.
  32. Sandeva RV, Mihaylova SM, Sandeva GN, Trifonova KY, Popova-Katsarova RD. Effect of high-fructose solution on body weight, body fat, blood glucose and triglyceride levels in rats. *J Biomed Clin Res*. 2015;8(1):5-8. doi: 10.1515/jbcr-2015-0143.
  33. Tillman EJ, Morgan DA, Rahmouni K, Swoap SJ. Three months of high-fructose feeding fails to induce excessive weight gain or leptin resistance in mice. *PLoS One*. 2014 Sep 11;9(9): e107206. doi: 10.1371/journal.pone.0107206.
  34. Dupas J, Feray A, Goanvec C, Guernec A, Samson N, Bougaran P, et al. Metabolic syndrome and hypertension resulting from fructose enriched diet in Wistar rats. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2494067. doi: 10.1155/2017/2494067.
  35. Шупрович АА, Гуріна НМ, Корпачева-Зінч ОВ. Порушення обміну сечової кислоти у щурів з експериментальним інсулінорезистентним синдромом, індукованим фруктозою. *Фізіол. журн*. 2011;57(1):72-81 (Shuprovich AA, Gurina NM, Korpacheva-Zynych OV. Disorders of uric acid metabolism in rats with fructose induced experimental insulin resistance syndrome. *Fiziol Zhurn*. 2011;57(1):72-81. Ukrainian).
  36. de Moura RF, Ribeiro C, de Oliveira JA, Stevanato E, de Mello MA. Metabolic syndrome signs in Wistar rats submitted to different high-fructose ingestion protocols. *Br J Nutr*. 2009 Apr;101(8):1178-84. doi: 10.1017/S0007114508066774.
  37. Souza Cruz EM, Bitencourt de Morais JM, Dalto da Rosa CV, da Silva Simões M, Comar JF, de Almeida Chuffa LG, et al. Long-term sucrose solution consumption causes metabolic alterations and affects hepatic oxidative stress in Wistar rats. *Biol Open*. 2020 Feb 28;9(3): bio047282. doi: 10.1242/bio.047282.
  38. Oliveira DT, Fernandes IDC, Sousa GG, Santos TAPD, Paiva NCN, Carneiro CM, et al. High-sugar diet leads to obesity and metabolic diseases in ad libitum -fed rats irrespective of caloric intake. *Arch Endocrinol Metab*. 2020 Feb;64(1):71-81. doi: 10.20945/2359-3997000000199.
  39. Oron-Herman M, Kamari Y, Grossman E, Yeger G, Peleg E, Shabtay Z, et al. Metabolic syndrome: comparison of the two commonly used animal models. *Am J Hypertens*. 2008 Sep;21(9):1018-22. doi: 10.1038/ajh.2008.218.
  40. Corona-Pérez A, Díaz-Muñoz M, Cuevas-Romero E, Luna-Moreno D, Valente-Godínez H, Vázquez-Martínez O, et al. Interactive effects of chronic stress and a high-sucrose diet on nonalcoholic fatty liver in young adult male rats. *Stress*. 2017 Nov;20(6):608-17. doi: 10.1080/10253890.2017.1381840.
  41. Zhou X, Han D, Xu R, Li S, Wu H, Qu C, et al. A model of metabolic syndrome and related diseases with intestinal endotoxemia in rats fed a high fat and high sucrose diet. *PLoS One*. 2014 Dec 11;9(12): e115148. doi: 10.1371/journal.pone.0115148.
  42. Ragab SM, Abd Elghaffar SKh, El-Metwally TH, Badr G, Mahmoud MH, Omar HM. Effect of a high fat, high sucrose diet on the promotion of non-alcoholic fatty liver disease in male rats: the ameliorative role of three natural compounds. *Lipids Health Dis*. 2015 Jul 31;14:83. doi: 10.1186/s12944-015-0087-1.
  43. García-Berumen CI, Ortiz-Avila O, Vargas-Vargas MA, Del Rosario-Tamayo BA, Guajardo-López C, Saavedra-Molina A, et al. The severity of rat liver injury by fructose and high fat depends on the degree of respiratory dysfunction and oxidative stress induced in mitochondria. *Lipids Health Dis*. 2019 Mar 30;18(1):78. doi: 10.1186/s12944-019-1024-5.
  44. Moreno-Fernández S, Garcés-Rimón M, Vera G, Astier J, Landrier JF, Miguel M. High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients*. 2018 Oct 14;10(10):1502. doi: 10.3390/nu10101502.

## Experimental modeling of diet-induced metabolic syndrome in laboratory animals

N.I. Levchuk, O.S. Lukashenia, O.I. Kovzun

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

**Abstract.** Understanding the causes of occurrence, diagnosis, prevention and treatment of metabolic syndrome (MS) remains a priority of modern endocrinology. This is a symptom complex characterized by the main clinical manifestations such as an increase in body weight, impaired glucose tolerance, dyslipidemia, arterial hypertension and insulin resistance (IR). It is currently one of the most complex and dangerous diseases, preceding the onset of type 2 diabetes and the development of cardiovascular complications, which are the main causes of mortality in the population. Considering the rapid increase in morbidity in recent years in all countries, it became necessary for experiments on animals to gain new knowledges about the mechanisms of the pathological process development

and its some manifestations, the use of drug compounds for their safe use and correction of this condition. Rats and mice are most often preferred for experimental modeling of MS among laboratory animals. This literature review is devoted to a comparative analysis and brief description of experimental modeling of diet-induced MS in rodents. The main types of diets (high-fat, high-carbohydrate, high-calorie combined) are discussed the drug compounds and the differences in the manifestation of pathological state under various nutritional conditions in animals, depending on their species, line, sex, age, conditions and experiment duration are also highlighted in the article. It was shown that the severity of biochemical and pathomorphological changes characteristic of metabolic disorders depends on the type and percentage of diet components. The reproduction of modeling conditions and the heterogeneity of MS manifestation in animals creates certain difficulties in substantiating the obtained scientific results in accordance with the stated purpose of the study. It is these circumstances that attract increased scientific and practical interest on the part of researchers.

**Keywords:** metabolic syndrome, insulin resistance, diet.

## Экспериментальное моделирование метаболического синдрома, индуцированного диетой, у лабораторных животных

**Н.И. Левчук, О.С. Лукашеня, Е.И. Ковзун**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

**Резюме.** Понимание причин возникновения, диагностики, профилактики и лечения метаболического синдрома (МС) остается приоритетным направлением современной эндокринологии. Этот симптомокомплекс характеризуется основными клиническими проявлениями — увеличением массы тела, нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией, артериальной гипертензией и инсулинорезистентностью (ИР). В настоящее время является одним из самых сложных и наиболее опасных заболеваний, предшествующих возникновению сахарного диабета 2-го типа и развитию сердечно-сосудистых осложнений, которые являются основными причинами смертности населения. Учитывая стремительный рост заболеваемости во всех странах мира на протяжении последних лет, возникает потребность в проведении экспериментов на животных с целью получения новых знаний о механизмах развития патологического процесса и отдельных её проявлений, использования лекарственных соединений для их безопасного применения и коррекции данного состояния. Для экспериментального моделирования МС чаще всего отдадут предпочтение исследованиям на крысах или мышах. Данный обзор литературы посвящен сравнительному анализу и краткому описанию экспериментального моделирования МС, индуцированного диетой, у грызунов. Рассмотрены основные типы диет (высокожировая, высокоуглеводная, высокока-

лорийная комбинированная) и освещены различия проявления патологического состояния при различных условиях питания у животных в зависимости от их вида, линии, пола, возраста, условий и продолжительности эксперимента. Было показано, что степень выраженности развития биохимических и патоморфологических изменений, характерных для метаболических нарушений, зависит от типа и процентного содержания компонентов диеты. Воспроизведение условий моделирования и неоднородность проявления МС у животных создает определенные трудности при обосновании полученных научных результатов в соответствии с поставленной целью исследования. Именно эти обстоятельства привлекают повышенный научно-практический интерес со стороны исследователей.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, диета.

**Для цитування:** Левчук НІ, Лукашеня ОС, Ковзун ОІ. Експериментальне моделювання метаболічного синдрому, індукованого дієтою, у лабораторних тварин. Ендокринологія. 2021;(3):298-310. DOI: DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.298.

**Адреса для листування:** Левчук Наталія Іванівна, levnataly@meta.ua; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., старший науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Лукашеня Оксана Сергіївна, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0088-4099; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., заступник директора Інституту з наукової роботи, ORCID: 0000-0001-8164-7671.

**Особистий внесок:** Н.І. Левчук — аналіз літературних джерел і написання тексту; О.С. Лукашеня — написання таблиці, переклад резюме, підготовка статті до друку; О.І. Ковзун — розробка концепції статті та консультація під час її редагування.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

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

**Стаття:** надійшла до редакції 07.09.2021 р.; перероблена 24.09.2021 р.; прийнята до друку 01.10.2021 р.; надрукована 20.10.2021 р.

**For citation:** Levchuk NI, Lukashenia OS, Kovzun OI. Experimental modeling of diet-induced metabolic syndrome in laboratory animals. Endocrinologia. 2021;(3):298-310. DOI: DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.298.

**Correspondence address:** Levchuk Nataliia Ivanivna, levnataly@meta.ua; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology,

## Огляди

ORCID: 0000-0003-0482-5176; Lukashenia Oksana Serhiivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0088-4099; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671.

**Personal contribution:** N.I. Levchuk — analysis of literary sources and text writing; O.S. Lukashenia — table creation, translation of a resume, preparation of article for publishing; O.I. Kovzun — formulation of the article concept, advising on the editing.

**Funding:** The article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Declaration of ethics:** The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

**Article:** received 07 September 2021; revised 24 September 2021; accepted 01 October 2021; published 20 October 2021.

**Для цитирования:** Левчук НИ, Лукашеня ОС, Ковзун ЕІ. Экспериментальное моделирование метаболического синдрома, индуцированного диетой, у лабораторных животных. Эндокринология. 2021;(3):298-310. DOI: DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.298.

**Адрес для переписки:** Левчук Наталия Ивановна, levnaty@meta.ua; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев, 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Левчук Наталия Ивановна, канд. биол. наук, старш. науч. сотр., старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Лукашеня Оксана Сергеевна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных проблем эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0088-4099; Ковзун Елена Игоревна, д-р биол. наук, проф., заместитель директора Института по научным вопросам, ORCID: 0000-0001-8164-7671.

**Личный вклад:** Н.И. Левчук — анализ литературных источников и написание текста; О.С. Лукашеня — написание таблицы, перевод резюме, подготовка статьи к печати; Е.И. Ковзун — разработка концепции статьи и консультация во время её редактирования.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования НАМН Украины.

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 07.09.2021 г.; переделана 24.09.2021 г.; принята к печати 01.10.2021 г.; напечатана 20.10.2021 г.

# Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (NEQ) — валідація та адаптація для української популяції

Ф.В. Ланюш,  
А.М. Урбанович

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Резюме.** Синдром нічного переїдання (СНП, night-eating syndrome) належить до «Інших специфічних порушень харчової поведінки». СНП характеризується наявністю нічного вживання їжі, безсонням, ранковою анорексією та розладами настрою і сну. Цей вид порушення харчової поведінки (ПХП) притаманний пацієнтам з ожирінням або надлишковою масою тіла та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2). Наявність СНП погіршує метаболічний контроль ЦД2 та ускладнює лікування цього захворювання. Наразі існує лише один метод, який дозволяє діагностувати цей синдром — опитувальник для визначення СНП (Night Eating Questionnaire, NEQ). На жаль, він не адаптований для використання в україномовній популяції. **Мета:** адаптувати та оцінити валідність української версії NEQ для застосування серед пацієнтів із ЦД2 та ожирінням або надлишковою масою тіла. **Матеріал і методи.** 105 осіб (37 чоловіків та 68 жінок, вік —  $60,3 \pm 7,2$  року, індекс маси тіла (ІМТ) —  $31,9 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup>) із встановленим діагнозом ЦД2 та ожирінням або надлишковою масою тіла заповнили перекладену версію NEQ. Внутрішню узгодженість опитувальника оцінювали за допомогою показника  $\alpha$ -Кронбаха. Конвергентну валідність встановлювали за допомогою кореляції з «Опитувальником щодо розладів харчової поведінки» (Eating Disorder Examination Questionnaire, EDE-Q). Через 3 тижні 34 учасники пройшли ретестування. **Результати.** У 17 учасників (16,2%) було встановлено діагноз СНП. Середній загальний бал опитувальника становив  $17,3 \pm 5,1$ . Загальна надійність шкали ( $\alpha$ -Кронбаха) для всього тесту становила 0,76, міжкласова кореляція — 0,81. Була встановлена 4-факторна структура опитувальника, яка відповідала оригінальній версії. Загальний бал NEQ корелював із результатом EDE-Q ( $r=0,56$ ). Надійність ретесту була висока (0,71). Показник ІМТ та HbA1c статистично не відрізнявся в пацієнтів із та без СНП. Середній загальний бал опитувальника не корелював з ІМТ ( $p>0,05$ ).

**Висновки.** Поширеність СНП серед пацієнтів із ЦД2 становить 16,2%. Україномовна версія опитувальника є надійною та валідною для оцінки наявності СНП. Опитувальник може використовуватися в цієї категорії пацієнтів для встановлення діагнозу та вибору відповідного лікування. Необхідні подальші дослідження

## Діагностика та лікування

ефективності NEQ серед пацієнтів із ЦД2 та нормальною масою тіла, а також в осіб з ожирінням або надлишковою масою тіла, але без цукрового діабету.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, надлишкова маса тіла, синдром нічного переїдання, опитувальник.

Згідно з класифікацією Американської психіатричної асоціації, СНП належить до категорії «Інших уточнених розладів харчової поведінки» [1]. До діагностичних критеріїв СНП належать: вживання  $\geq 25\%$  їжі від добового раціону після вечері або щонайменше 2 випадки на тиждень вживання їжі вночі; усвідомлення цих епізодів; та принаймні три з наступних ознак: ранкова анорексія; нестримне бажання їсти в проміжку між вечерею і сном або ж вночі; переконаність у тому, що вживання їжі допоможе заснути або повернутися до сну; безсоння та/або поганий настрій зранку [2].

Поширеність СНП у загальній популяції становить 1,1%, а в тих, хто звертається до спеціалістів із метаболічної хірургії, — 2-20% [3, 4]. Наявність СНП у пацієнтів із ЦД2 негативно впливає на метаболічний контроль та ускладнює ведення цих пацієнтів, зокрема в них вищі рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), артеріального тиску та ІМТ порівняно з особами, які не страждають на ПХП [5].

NEQ — це поки що єдиний затверджений інструмент діагностики цього ПХП. Цей опитувальник включає 14 запитань, які допомагають оцінити 4 різні компоненти СНП: вживання їжі вночі, вечірню гіперфагію, ранкову анорексію та розлади настрою і сну [2]. Опитувальник містить 2 «стоп»-критерії — запитання № 9 і № 12. Запитання № 13 стосується усвідомленості нічного вживання їжі та використовується для діагностики ПХП, пов'язаного зі сном, який є комбінацією парасомнії та нічного вживання їжі. Це запитання допомагає віддиференціювати вищезгадане ПХП від СНП та було виключене зі статистичного аналізу.

Вперше NEQ було опубліковано у 2008 році англійською мовою, а пізніше — перекладено та валідовано португальською ( $\alpha$ -Кронбаха — 0,78), німецькою ( $\alpha$ -Кронбаха — 0,71) та іспанською ( $\alpha$ -Кронбаха — 0,79) мовами [6-9]. Проте української версії цього опитувальника не існує, що обмежує вчасне встановлення СНП та ранню інтервенцію для його оптимального лікування.

According to the classification of the American Psychiatric Association, NES belongs to «Other specified Feeding and Eating Disorder» [1]. Diagnostic criteria of this syndrome include: consumption of  $\geq 25\%$  of daily food intake after the evening meal or at least 2 nocturnal ingestions per week; awareness of these episodes; and at least three of the following signs: morning anorexia, a strong urge to eat between dinner and sleep or at night, insomnia, a belief that eating will help to initiate or return to sleep, and/or a worsening of mood in the evening [2].

The prevalence of NES in the general population is 1.1%, and in those who turn to specialists in bariatric surgery — 2-20% [3,4]. The presence of NES in patients with T2D has a negative impact on metabolic control and complicates the management of these patients, in particular they have higher levels of glycated hemoglobin (HbA1c), blood pressure and BMI compared to those who do not suffer from ED [5].

NEQ is currently the only approved instrument for NES assessment. It includes 14 items that help establish 4 different factors of NES: eating at night, evening hyperphagia, morning anorexia, and mood/sleep disorders [2]. The questionnaire contains 2 «stop» criteria — questions № 9 and № 12. Question № 13 concerns awareness of nocturnal ingestion and is used to diagnose sleep-related eating disorder which is a combination of parasomnia and night eating. This question helps to differentiate it from NES and was excluded from the statistical analysis.

NEQ was first published in 2008 in English, and later translated and validated in Portuguese (Cronbach's alpha 0.78), German (Cronbach's alpha 0.71), and Spanish (Cronbach's alpha 0.79) [6-9]. However, the Ukrainian version of this questionnaire does not exist, which limits appropriate assessment of NES and early intervention for its optimal treatment.

**The aim** of our work was to adapt and validate the Ukrainian version of NEQ. Having

**Мета роботи** — адаптація та оцінка валідності української версії NEQ. Враховуючи результати попередніх адаптацій опитувальника, ми очікували отримати прийнятну внутрішню узгодженість ( $\alpha \geq 0,70$ ), надійний результат ретесту ( $r \geq 0,80$ ) та 4-компонентну структуру.

## Матеріал і методи

Дослідження включало наступні етапи:

1. Переклад попереднього варіанта опитувальника NEQ з англійської мови на українську професійним перекладачем.
2. Застосування перекладеної версії в пацієнтів із ЦД2 та ожирінням або надлишковою масою тіла.
3. Психометричний аналіз української версії NEQ (внутрішня узгодженість —  $\alpha$ -Кронбаха, стійкість до ретесту, дивергентна валідність з іншим опитувальником).
4. Стандартизація методики.

Процес перекладу складався із таких складових:

- переклад оригінальної версії опитувальника на українську мову професійним перекладачем;
- зворотний переклад опитувальника з української мови на англійську іншим перекладачем та порівняння з оригінальною версією;
- використання української версії опитувальника в 105 пацієнтів із ЦД2 та ретестування через 3 тижні в 34 із них.

Дослідження відбувалося згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». Кожен пацієнт підписав інформовану згоду. Дослідження було погоджено комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол № 10 від 16 грудня 2019 р.).

У дослідженні брало участь 105 пацієнтів (37 чоловіків та 68 жінок) із встановленим ЦД2 та ожирінням/надлишковою масою тіла. Середній вік становив  $60,3 \pm 7,2$  року, ІМТ —  $31,9 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup>. Критеріями виключення були: ЦД 1-го типу, вік <40 та >80 років, ІМТ <24,9 кг/м<sup>2</sup>, приймання психотропних препаратів протягом останніх 6 місяців. Порогове значення для діагностики СНП

the results of previous adaptations of the questionnaire, we expected to obtain acceptable internal consistency ( $\alpha \geq 0.70$ ), a reliable test-retest result ( $r \geq 0.80$ ) and to yield the four-factor structure.

## Material and methods

The study consisted of following stages:

1. Translation of the previous version of the NEQ questionnaire from English into Ukrainian by a professional translator.
2. Use of translated version in patients with T2D, obesity or overweight.
3. Psychometric analysis of the Ukrainian version of NEQ (internal consistency — Cronbach's alpha, resistance to retest, divergent validity with another questionnaire).
4. Standardization of methods.

The translation process consisted of the following stages:

- translation of the original version of the questionnaire into Ukrainian by a professional translator;
- reverse translation of the questionnaire from Ukrainian to English by another translator and comparison with the original version;
- use of the Ukrainian version of questionnaires in 105 patients with T2D and retest after 3 weeks in 34 participants.

The study was conducted according to the Helsinki Declaration of the World Medical Association «Ethical principles of medical research with human participation as an object of study». Each participant signed an informed consent. The study was approved by the Commission on Ethics of Research, Experimental Development and Scientific Works of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Protocol № 10, December 16, 2019).

The study included 105 patients (37 men and 68 women) with T2D, obesity or overweight. The mean age was  $60.3 \pm 7.2$  years, body mass index (BMI) —  $31.9 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup>. Exclusion criteria were: type 1 diabetes, age <40 and >80 years, BMI <24.9 kg/m<sup>2</sup>, taking antidepressants for the last 6 months. The cut-off score for NES was  $\geq 25$  points. A subgroup of patients (n=34) was retested in 3 weeks.

## Діагностика та лікування

становило  $\geq 25$  балів. Підгрупа пацієнтів ( $n=34$ ) пройшла ретестування через 3 тижні.

EDE-Q містить 28 запитань та використовується для встановлення ПХП. Він складається з 4 шкал: обмеження вживання їжі, психологічна стурбованість їжею, вагою та фігурою. Внутрішня узгодженість між шкалами коливається між  $\alpha=0,85-0,93$  [10].

## Результати

Після заповнення опитувальника в 17 пацієнтів (16,2%) було діагностовано СНП. У **табл. 1** наведено порівняння 2 груп пацієнтів: 1-а група ( $n=88$ ) – особи з ЦД2 без СНП, 2-а група ( $n=17$ ) – особи з ЦД2 та СНП.

Загальний бал NEQ коливався від 1 до 38 балів ( $M=17,3\pm 5,1$ ).  $\alpha$ -Кронбаха для всього тесту становила 0,76. Також спостерігалася міжкласова кореляція між 4 блоками опитувальника (0,81) та із загальним результатом. Психометричні показники української версії NEQ наведено в **табл. 2**.

Ретестування після 3 тижнів пройшли 34 пацієнти. У цю групу було включено осіб як із СНП, так і без даного ПХП. Надійність ретесту була висока – 0,71 ( $p<0,05$ ).

## Обговорення

Метою нашого дослідження було забезпечити український переклад та перевірити валідність «Опитувальника для визначення СНП» серед пацієнтів із ЦД2 та ожирінням або надлишковою масою тіла. Психометричні характеристики україномовного варіанта опитувальника

The EDE-Q has a 28-item instrument for the assessment of ED. It consists of four subscales: eating restraint, eating concern, weight concern, and shape concern. Internal consistencies of the subscales range between  $\alpha=0.85-0.93$  [10].

## Results

After completing the questionnaire, NES was diagnosed in 17 patients (16.2%). The comparison of two study groups of patients is presented in the **Table 1**: 1st group ( $n=88$ ) – individuals with T2D without NES, 2nd group ( $n=17$ ) – individuals with T2D and NES.

Total NEQ score ranged from 1 to 38 points ( $M=17.3\pm 5.1$ ). Cronbach's  $\alpha$  coefficient of the total scale was 0.76. There was also an interclass correlation between the 4 blocks of the questionnaire (0.81) and with the overall result. The psychometric properties of the Ukrainian version of NEQ are presented in **Table 2**.

34 patients were retested in 3 weeks. This group included both individuals with NES and without ED. The retest reliability was high – 0.71 ( $p<0.05$ ).

## Discussion

The aim of our study was to provide a Ukrainian translation and to verify the validity of the NEQ in patients with T2D, obesity or overweight. Psychometric characteristics of the Ukrainian version generally corresponded to the original version [6]. No significant difference between BMI and HbA1c were found in the groups with and without NES.

**Таблиця 1.** Характеристика учасників дослідження

**Table 1.** Characteristics of study participants

Показники Parameters	1-а група Group 1 ( $n=88$ )	2-а група Group 2 ( $n=17$ )
Вік (роки) Age, years	59,6 $\pm$ 6,5	60,9 $\pm$ 7,8
Ріст (см) Height, cm	167,3 $\pm$ 6,1	165,1 $\pm$ 6,4
Вага (кг) Weight, kg	87,4 $\pm$ 7,8	87,7 $\pm$ 9,1
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> ) BMI, kg/m <sup>2</sup>	31,4 $\pm$ 3,5	32,3 $\pm$ 3,8
HbA1c (%)	10,2 $\pm$ 1,8	10,3 $\pm$ 1,3
Загальний бал NEQ Total NEQ score	6,4 $\pm$ 3,2	28,2 $\pm$ 3,3

**Таблиця 2.** Психометричні особливості української версії NEQ  
**Table 2.** Psychometric properties of the Ukrainian version of NEQ

Запитання Questions	Фактори Factors			
	Ранкова анорексія Morning anorexia	Вечірня гіперфагія Evening hyperphagia	Настрій / Сон Mood / Sleep	Нічне вживання їжі Nocturnal ingestions
1. Наскільки Ви зазвичай голодні зранку? How hungry are you usually in the morning?	<b>0,82</b>	-0,03	-0,02	-0,04
2. Коли Ви зазвичай їсте вперше за день? When do you usually eat for the first time?	<b>0,79</b>	0,03	0,02	0,02
3. Чи маєте Ви нестримне бажання перекусити після вечері, але перед тим, як іти спати? Do you have cravings or urges to eat snacks after supper, but before bedtime?	-0,06	<b>0,83</b>	0,03	-0,02
4. Наскільки Ви контролюєте власне бажання перекусити після вечері, але перед тим, як іти спати? How much control do you have over your eating between supper and bedtime?	-0,02	<b>0,81</b>	0,12	0,10
5. Скільки % їжі від Вашого добового раціону Ви вживаєте після вечері? How much of your daily food intake do you consume after supertime?	0,04	<b>0,71</b>	-0,12	0,14
6. Чи відчуваєтеся Ви засмучено або депресивно в останній час? Are you currently feeling blue or down in the dumps?	-0,03	0,12	<b>0,68</b>	0,07
7. Коли Ви відчуваєтеся сумно, Ваш настрій гірший ... When you are feeling blue, is your mood lower in the:	-0,13	-0,32	<b>0,46</b>	-0,02
8. Як часто Ви маєте проблеми із засинанням? How often do you have trouble getting to sleep?	0,09	0,06	<b>0,71</b>	0,14
9. Як часто Ви піднімаєтеся вночі (за винятком того, щоб сходити в туалет)? How often do you get up at night (except to go to the toilet)?	0,07	-0,04	<b>0,57</b>	<b>0,37</b>
10. Чи маєте Ви непереборне бажання щось перекусити, коли прокидаєтесь вночі? Do you have cravings or urges to eat snacks when you wake up at night?	-0,03	0,11	-0,11	<b>0,86</b>
11. Чи необхідно Вам щось з'їсти для того, щоб знову заснути? Do you need to eat in order to get back to sleep when you awake at night?	-0,02	-0,08	0,12	<b>0,86</b>
12. Коли Ви піднімаєтеся посеред ночі, як часто ви перекушуєте? When you get up in the middle of the night, how often do you snack?	-0,01	0,20	0,17	<b>0,91</b>
13. Коли ви перекушуєте вночі, наскільки Ви це усвідомлюєте? When you snack in the middle of the night, how aware are you of your eating?	-	-	-	-
14. Наскільки Ви контролюєте своє споживання їжі, коли прокидаєтесь вночі? How much control do you have over your eating while you are up at night?	0,07	0,03	0,12	<b>0,70</b>

в загальному відповідали оригінальній версії [6]. Статистично значущої різниці між ІМТ та HbA1c у групах із та без СНП виявлено не було.

У нашому дослідженні загальний бал опитувальника не корелював з ІМТ, що було показано і в інших дослідженнях [11], хоча є дані про кореляцію СНП з ІМТ [9, 12]. Існує теорія, згідно з якою нічне вживання їжі може бути предиктором набору ваги в майбутньому.

In our study, the overall score of the questionnaire did not correlate with BMI, which was also shown in other similar studies [11], although there are data on the correlation of NES with BMI [9, 12]. There is a theory that night eating may be a predictor of weight gain in the future.

It was also found a four-factor questionnaire structure that corresponded to the original

## Діагностика та лікування

Також ми отримали 4-факторну структуру опитувальника, що відповідала первинному варіанту [6] і включала наступні шкали: вживання їжі вночі, вечірню гіперфагію, ранкову анорексію та розлади настрою і сну. Запитання № 13 («Коли ви перекушуєте вночі, наскільки Ви це усвідомлюєте?») не було включено в статистичний аналіз як обговорювалося вище.

Внутрішня узгодженість загальної шкали була прийнятною та відповідала версіям опитувальника іншими мовами [6, 8, 9]. Результати, отримані після ретесту, мали високу кореляцію із первинними, що свідчить про ефективність цього опитувальника для постановки діагнозу СНП.

Однак існує потреба в подальшому вивченні ПХП і СНП [13]. Деякі дослідження демонструють позитивну кореляцію між наявністю СНП та епізодами компульсивного чи емоційного переїдання [12]. Компульсивне неконтрольоване переїдання є основною характеристикою іншого ПХП – компульсивного переїдання (binge eating disorder). Доведено, що чим вищою є імпульсивність, тим тяжчим є перебіг СНП [14]. Тому ця характеристика є властивою як компульсивному переїданню так і СНП, що потребує детальнішого вивчення [8].

## Висновки

Психометричні характеристики адаптованої україномовної версії NEQ для визначення СНП схожі з оригінальною версією, що робить його придатним для скринінгу СНП серед пацієнтів із ЦД2 та ожирінням або надлишковою масою тіла при їх консультуванні. Використання NEQ може покращити контроль ЦД2 та ожиріння, оскільки він залишається єдиним інструментом для діагностики СНП. Необхідні подальші дослідження для встановлення зв'язку між різними видами ПХП у пацієнтів із ЦД2 та ожирінням або надлишковою масою тіла.

## Список використаної літератури / References

1. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry*. 2013 Jun;12(2):92-8. doi: 10.1002/wps.20050.
2. Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP, Geliebter A, Gluck ME, Vinai P, et al. Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome. *Int J Eat Disord*. 2010 Apr;43(3):241-7. doi: 10.1002/eat.20693.

version [6] and included the following sections: nocturnal eating, evening hyperphagia, morning anorexia, and mood/sleep disorders. Question № 13 («When you snack at night, how much do you realize it?») was not included in statistical analysis as discussed in the introduction.

The internal consistency of the overall scale was acceptable and corresponded to the versions of the questionnaire in other languages [6, 8, 9]. The results obtained after the retest had a high correlation with the primary ones, which once again proves the reliability of this questionnaire for the NES diagnosis.

However, there is a need in further investigations of ED and NES [13]. Some studies demonstrate a positive correlation of NES with episodes of compulsive or emotional overeating [12]. Compulsive uncontrolled overeating is the core feature of another ED – binge-eating disorder. It is proved that the higher the impulsivity, the more severe the course of NES. Therefore, this characteristic is inherent in both compulsive overeating and NES, which requires more detailed study [8].

## Conclusions

The psychometric characteristics of the adapted Ukrainian version the determination of NEQ are similar to the original version, which makes it suitable for screening NES among patients with T2D, obesity or overweight at their consultation. The use of NEQ can improve control of T2D and obesity, as it remains the only tool for NES diagnosis. Further studies are needed to establish a link between different types of ED in patients with T2D, obesity or overweight.

3. de Zwaan M, Müller A, Allison KC, Brähler E, Hilbert A. Prevalence and correlates of night eating in the German general population. *PLoS One*. 2014 May 14;9(5): e97667. doi: 10.1371/journal.pone.0097667.
4. de Zwaan M, Marschollek M, Allison KC. The Night Eating Syndrome (NES) in bariatric surgery patients. *Eur Eat Disord Rev*. 2015 Nov;23(6):426-34. doi: 10.1002/erv.2405.
5. Meneghini LF, Spadola J, Florez H. Prevalence and associations of binge eating disorder in a multiethnic population with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2760. doi: 10.2337/dc06-1364.

6. Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP, Martino NS, Sarwer DB, Wadden TA, et al. The Night Eating Questionnaire (NEQ): psychometric properties of a measure of severity of the Night Eating Syndrome. *Eat Behav.* 2008 Jan;9(1):62-72. doi: 10.1016/j.eatbeh.2007.03.007.
7. da Silva FGC, Pinto TF, de Souza EA, de Bruin VMS, de Bruin PFC. Adaptation of the night eating questionnaire for Brazilian adolescents. *Sleep Sci.* 2020 Apr-Jun;13(2):103-6. doi: 10.5935/1984-0063.20200002.
8. Meule A, Allison KC, Platte P. A German version of the Night Eating Questionnaire (NEQ): psychometric properties and correlates in a student sample. *Eat Behav.* 2014 Dec;15(4):523-7. doi: 10.1016/j.eatbeh.2014.07.002.
9. Moizé V, Gluck ME, Torres F, Andreu A, Vidal J, Allison K. Transcultural adaptation of the Night Eating Questionnaire (NEQ) for its use in the Spanish population. *Eat Behav.* 2012 Aug;13(3):260-3. doi: 10.1016/j.eatbeh.2012.02.005.
10. Hilbert A, Tuschen-Caffier B, Karwautz A, Niederhofer H, Munsch S. Eating disorder examination-questionnaire. *Diagnostica.* 2007 Jul;53(3):144-54. doi: 10.1026/0012-1924.53.3.144.
11. Runfolo CD, Allison KC, Hardy KK, Lock J, Peebles R. Prevalence and clinical significance of night eating syndrome in university students. *J Adolesc Health.* 2014 Jul;55(1):41-8. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.11.012.
12. Harb A, Levandovski R, Oliveira C, Caumo W, Allison KC, Stunkard A, Hidalgo MP. Night eating patterns and chronotypes: a correlation with binge eating behaviors. *Psychiatry Res.* 2012 Dec 30;200(2-3):489-93. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.004.
13. Ланюш ФВ, Урбанович АМ. Порушення харчової поведінки у хворих на цукровий діабет 2 типу. Проблеми ендокринної патології. 2020 вер; 73(3):119-25 (Laniush FV, Urbanovych AM. Eating disorders in patients with type 2 diabetes. *Problems of Endocrine Pathology.* 2021;73(3):119-25. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2020.3.15.
14. Meule A. Impulsivity and overeating: a closer look at the subscales of the Barratt Impulsiveness Scale. *Front Psychol.* 2013 Apr 10;4:177. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00177.

## Night-Eating Questionnaire (NEQ) — validation and adaptation for the Ukrainian population

F.V. Laniush, A.M. Urbanovych

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**Abstract.** Night-eating syndrome (NES) belongs to «Other specified Feeding and Eating Disorder». NES is characterized by nocturnal food intake, insomnia, morning anorexia and depressed mood. This eating disorder (ED) is typical for patients with type 2 diabetes (T2D), obesity or overweight. NES worsens the metabolic control of T2D and complicates its management. Currently, there is only one assessment instrument which can help to diagnose this syndrome — night eating questionnaire (NEQ). Unfortunately, it is not yet adapted to use in the Ukrainian population. **Aim:** Evaluation of the validity of NEQ adaptations of the Ukrainian version for its use in patients with T2D, obesity or overweight. **Material and methods.** 105 individuals (37 men and 68 women, age — 60.3±7.2 years, body mass index (BMI) — 31.9±3.7 kg/m<sup>2</sup>) with T2D, obesity or overweight completed the translated version of NEQ. The internal consistency of the questionnaire was assessed using the Cronbach's alpha coefficient. Convergent validity was assessed by correlation with the Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q). Test-retest was performed in three weeks by 34 participants. **Results.**

NES was diagnosed in 17 participants (16.2%). Mean NEQ total score was 17.3±5.1. Cronbach's alpha coefficient for the total score was 0.76, interclass correlation — 0.81. A four-factor questionnaire structure was found similar to the original version. The total NEQ score correlated with the EDE-Q result ( $r=0.56$ ). The reliability of the retest was high (0.71). BMI and HbA1c did not statistically differ in patients with and without NES. The mean NEQ total score did not correlate with BMI ( $p>0.05$ ). **Conclusions.** The prevalence of NES in patients with T2D is 16.2%. The Ukrainian version of the questionnaire is reliable and valid for assessing NES. NEQ can be used in this category of patients for making the diagnosis and choosing an appropriate treatment. Further studies on normal weight diabetic and non-diabetic obese and overweight individuals are needed. Further studies of the NEQ efficacy are needed in patients with T2D and normal body weight, as well as in obese or overweight people but without diabetes.

**Keywords:** type 2 diabetes, obesity, overweight, night eating syndrome, questionnaire.

## Опросник для определения синдрома ночного переедания (NEQ) — валидация и адаптация для украинской популяции

Ф.В. Ланюш, А.М. Урбанович

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

**Резюме.** Синдром ночного переедания (СНП, night-eating syndrome) принадлежит к «Другим специфическим пищевым расстройствам». СНП характеризуется ночным приемом пищи, бессоницей, утренней анорексией и депрессивным настроением. Это расстройство пищевого поведения (РПП) типичное для пациентов с ожирением или избыточной массой тела и сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Наличие СНП ухудшает метаболический контроль СД2 и затрудняет лечение данного заболевания. Сейчас существует только один метод, который позволяет диагностировать данный синдром — опросник для определения СНП (Night Eating Questionnaire, NEQ). К сожалению, он не адаптирован для применения в украиноязычной популяции. **Цель:** адаптировать и оценить валидность украинской версии опросника NEQ для применения у пациентов с СД2 и ожирением или избыточной массой тела. **Материал и методы.** 105 человек (37 мужчин и 68 женщин, возраст — 60,3±7,2 года, индекс массы тела (ИМТ) — 31,9±3,7 кг/м<sup>2</sup>) с установленным диагнозом СД2 и ожирением или избыточной массой тела заполнили переведенную версию NEQ. Внутреннюю согласованность опросника оценивали с помощью показателя  $\alpha$ -Кронбаха. Конвергентную валидность устанавливали с помощью корреляции с «Опросником изучения пищевых расстройств» (Eating Disorder Examination Questionnaire, EDE-Q). Через 3 недели 34 участника прошли ретестирования. **Результаты.** У 17 участников (16,2%)

## Діагностика та лікування

был установлен диагноз СНП. Средний общий балл опросника составил  $17,3 \pm 5,1$ . Общая надежность шкалы ( $\alpha$ -Кронбаха) для всего теста составляла 0,76, межклассовая корреляция — 0,81. Была установлена 4-факторная структура опросника, которая соответствовала оригинальной версии. Общий балл NEQ коррелировал с результатом EDE-Q ( $r=0,56$ ). Надежность ретеста была высокая (0,71). Показатель ИМТ и HbA1c статистически не отличались у пациентов с и без СНП. Средний общий балл опросника не коррелировал с ИМТ ( $p>0,05$ ). **Выводы.** Распространенность СНП среди пациентов с СД2 составляет 16,2%. Украиноязычная версия опросника является надежным и валидным инструментом для определения наличия СНП. Опросник может использоваться в данной категории пациентов для постановки диагноза и выбора подходящей терапии. Необходимы последующие изучения эффективности NEQ у лиц с ожирением или избыточной массой тела, но без сахарного диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, ожирение, избыточная масса тела, синдром ночного переядания, опросник.

**Для цитування:** Ланюш ФВ, Урбанович АМ. Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (NEQ) — валідація та адаптація для української популяції. Ендокринологія. 2021;26(3):311-318. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.311.

**Адреса для листування:** Ланюш Федір Вікторович, alinaur@dr.com; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна.

**Відомості про авторів:** Ланюш Федір Вікторович, аспірант кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, ORCID: 0000-0003-0891-2082; Урбанович Аліна Мечиславівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, ORCID: 0000-0003-3676-7345.

**Особистий внесок:** Ф.В. Ланюш — написання фрагменту статті, аналіз літературних джерел, статистичний аналіз даних і відбір пацієнтів для дослідження; А.М. Урбанович — розробка концепції статті, написання фрагмента статті, відбір пацієнтів для дослідження і редагування статті.

**Фінансування:** власні кошти авторів.

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

**Стаття:** надійшла до редакції 28.07.2021 р.; перероблена 21.09.2021 р.; прийнята до друку 01.10.2021 р.; надрукована 20.10.2021 р.

**For citation:** Laniush FV, Urbanovych AM. Night-Eating Questionnaire (NEQ) — validation and adaptation for the Ukrainian population. Endocrinologia. 2021;26(3):311-318. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.311.

**Correspondence address:** Fedir Laniush, alinaur@dr.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska Street, 69, Lviv, 79010, Ukraine.

**Information about the authors:** Laniush Fedir Viktorovych, PhD-student at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, ORCID: 0000-0003-0891-2082; Urbanovych Alina Mechyslavivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, ORCID: 0000-0003-3676-7345.

**Personal contribution:** Laniush F.V. — writing a fragment of the article, analysis of literature, statistical analysis of data and selection of patients for research; Urbanovych A.M. — development of the article concept, writing a fragment of the article, selection of patients for research and editing the article.

**Funding:** own funds of authors.

**Declaration of ethics:** the authors declared the absence of a conflict of interest and financial obligation.

**Article:** received 28 July 2021; revised 21 September 2021; accepted 01 October 2021; published 20 October 2021.

**Для цитування:** Ланюш ФВ, Урбанович АМ. Опросник для определения синдрома ночного переядания (NEQ) — валидация и адаптация для украинской популяции. Эндокринология. 2021;26(3):311-318. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.311.

**Адрес для переписки:** Ланюш Федор Викторович, alinaur@dr.com; Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69, Львов, 79010, Украина.

**Сведения об авторах:** Ланюш Федор Викторович, аспирант кафедры эндокринологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, ORCID: 0000-0003-0891-2082; Урбанович Алина Мечиславовна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, ORCID: 0000-0003-3676-7345

**Личный вклад:** Ланюш Ф.В. — написание фрагмента статьи, анализ литературных источников, статистический анализ данных и отбор пациентов для исследования; Урбанович А.М. — разработка концепции статьи, написанные фрагмента статьи, отбор пациентов для исследования и редактирование статьи.

**Финансирование:** личные средства авторов.

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 28.07.2021 г.; переработана 21.09.2021 г.; принята в печать 01.10.2021 г.; напечатана 20.10.2021 г.



## Пам'яті Володимира Гавриловича Науменка

**15 серпня 2021 року на 73-му році життя після тривалої тяжкої хвороби пішов із життя талановитий лікар-ендокринолог, учений, кандидат медичних наук, доцент, завуч кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Володимир Гаврилович Науменко.**

Володимир Гаврилович народився 21 листопада 1947 року в м. Самарканд, Узбекистан. По закінченні лікувального факультету Київського медичного інституту з відзнакою 1976 року В.Г. Науменко проходив інтернатуру в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», де після закінчення працював лікарем-ендокринологом у відділі діабетології. В 1986 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Жирнокислотный спектр и перекисное окисление липидов в эритроцитах больных сахарным диабетом и диабетическими микроангиопатиями».

Довгий і плідний шлях Володимира Гавриловича був тісно пов'язаний із Національним університетом охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, де він з вересня 1992 року обіймав посаду доцента кафедри ендокринології, передаючи свій досвід та знання лікарям-курсантам. Для багатьох Володимир Гаврилович став наставником і вчителем, деякі вважали його своїм товаришем і другом.

Його вирізняли високий професіоналізм, громадська активність, чуйність і щирість. Досвідчений фахівець, прекрасний педагог, лікар і мудрий наставник, професіонал своєї справи, Володимир Гаврилович щедро ділився своїми знаннями та відкриттями в науковій, навчальній та лікувальній діяльності з колегами.

Його талант клініциста, педагога, вченого дозволяв проводити яскраві лекції, змістовні клінічні розбори й обходи.

Володимир Гаврилович поєднував в собі якості талановитого вченого, блискучого клініциста, успішного та вдумливого, що дозволяло йому органічно поєднувати наукову, клінічну, педагогічну й організаційну діяльність. Як душевно щедра людина, Володимир Гаврилович користувався не лише заслуженою повагою, високим авторитетом, але й щирою любов'ю співробітників, лікарів-курсантів і пацієнтів.

Володимир Гаврилович був взірцем сумлінного ставлення до своїх обов'язків, високої працездатності, умілої організації головних напрямків діяльності на кафедрі. Найціннішими його рисами були любов до праці, професіоналізм, повага до особистості, мудрість і людяність. Його серце було сповнене любові й добра.

Він є автором 75 наукових праць. Член асоціації ендокринологів України, Європейського

## Огляди

товариства дослідників цукрового діабету (EASD), член мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання у 2013 році медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини хворим на цукровий діабет 1-го типу, член редакційної колегії журналу «Ендокринологія».

Наукова робота Науменка В.Г. була спрямована на вивчення діагностики та лікування хронічних ускладнень цукрового діабету 2-го типу, зокрема діабетичної нефропатії. Знання особливостей клініки, діагностики та лікування цієї категорії пацієнтів є необхідним для надання грамотної медичної допомоги цим хворим, число яких зростає з року в рік.

Неймовірно добра, чуйна та щира людина він завжди посміхався та надихав інших. У пам'яті колег він залишиться душею колективу, людиною, яка вміла вислухати, знайти потрібні слова та вірне рішення. Він завжди буде прикладом відданого й відповідального ставлення до роботи та чуйного відношення до людей.

На жаль, словами важко загоїти на серці рану від втрати та знайти слова втіхи, коли зупиняється серце дорогої вам людини. Проте світлі спогади про Володимира Гавриловича, який чесно і гідно прожив своє життя, завжди будуть сильнішими за смерть. У ці скорботні дні ми розділяємо невимовний сум і тугу його близьких і рідних. Світлий, добрий спомин про Володимира Гавриловича назавжди залишиться в серцях тих, хто його знав, любив і поважав, хто жив і працював поруч із ним, кого він навчав.

Колектив кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та редакція журналу «Ендокринологія» висловлюють щире співчуття рідним і близьким Володимира Гавриловича Науменка та розділяють із ними глибоку скорботу з приводу кончини цієї видатної людини.

# Морінга-Йоруба®

Листя морінги маслянистої

**РОСЛИННИЙ  
КОНТРОЛЬ  
ГЛІКЕМІЇ**



■ 1 капсула містить **300 мг** листя Морінги маслянистої<sup>1</sup>

Дієтична добавка. Склад і форма випуску: 1 капсула містить активні інгредієнти: порошок листя морінги маслянистої (*Moringa oleifera*) — 300 мг; оболонка капсули: желатин. 30 капсул в упаковці, 60 капсул в упаковці. Рекомендації до вживання: може бути рекомендована як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження (вітаміни А, С, Е, групи В, каротиноїди, поліфеноли, флавоноїди, алкалоїди, глюкозинолати, дубильні речовини, сапоніни, оксалати, фітати) для загального зміцнення організму, підвищення клітинного та гуморального імунітету. Сприяє зниженню рівня глюкози у крові, нормалізації ліпідного обміну, має антиоксидантні, гепатопротекторні та детоксикаційні властивості. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Протипоказання: період вагітності та годування груддю, індивідуальна непереносимість компонен-

тів, дитячий вік. Категорія відпуску. Без рецепта. ТУ У 10.8-30117001-002-2017. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції зі застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №602-123-20-2/8423 від 24.03.2017. 2. Leone A. et al. Cultivation, Genetic, Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of *Moringa oleifera* Leaves: An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 12791–12835. 3. Majambu Mbikay. Therapeutic potential of *Moringa oleifera* leaves in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 24.

UA-MORI-IMI-052020-045

# КСАЛТОФАЙ — нова ера в лікуванні цукрового діабету 2 типу

Вперше



## У порівнянні з базал-болюсною інсулінотерапією:

- **В 6 разів більше** пацієнтів досягають рівня HbA1c < 7% без збільшення маси тіла та гіпоглікемій<sup>1</sup>
- **До 5 разів менше** ін'єкцій на день<sup>1</sup>



### СКОРочЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСАЛТОФАЙ (ХУЛТОФУ)<sup>\*\*\*</sup>

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 17.08.2020 № 1896. Реєстраційне посвідчення № UA/18253/01/01. **Склад:** діючі речовини: інсулін дегludeк, іраглутид; допоміжні речовини: гліцерин, фенол, цинку ацетат, кислота хлористоводнева (для корекції рН), натрію гідроксид (для корекції рН), вода для ін'єкцій. **Фармакогруппа:** Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10А Е56. **Показання:** Лікарський засіб Ксалтофай застосовують при недостатньо контрольованому цукровому діабеті в тілі у дорослих з метою покращення глікемічного контролю як доповнення до дієти, фізичних вправ та інших пероральних лікарських засобів для лікування цукрового діабету. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів, які вказані у списку допоміжних речовин. **Дозування:** Лікарський засіб Ксалтофай вводиться підшкірно один раз на добу. Лікарський засіб Ксалтофай можна вводити у будь-який час протягом дня, бажано в один той же самий час. Доза лікарського засобу Ксалтофай підбирається із врахуванням індивідуальних потреб пацієнта. **Побічні реакції:** Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями при лікуванні лікарським засобом Ксалтофай були гіпоглікемія і побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. **Порушення з боку імунної системи:** Порушення з боку обміну речовин та харчування. **Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:** Порушення з боку печінки та жовчоводяних шляхів. **Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин:** Загальні розлади і порушення у місці введення. **Показники лабораторних досліджень:** **Термін придатності:** 2 роки. **Умови зберігання:** До першого використання: зберігати у холодильнику (при температурі 2–8°C). Зберігати не надто близько від морозильної камери. Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприцьову з надтим колпачком. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Дата останнього перегляду:** 10.12.2020.

Посилання:  
1. Billings L et al. Diabetes care. 2018; 41(5): 1009-1016.

\* Ново Нордиск®

\*\* Ксалтофай — інсулін дегludeк/іраглутид (технологія rDNA) для підшкірного введення.

\*\*\* Інформація подана скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосувати або призначити препарат.

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15, телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01,  
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua



**Xultophy™**  
insulin degludec / liraglutide  
(rDNA origin) injection