

Вплив лікування інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу на рівні окиснених ліпопротеїнів низької щільності, інтерлейкіну-17A та ліпопротеїну (a) у крові хворих на цукровий діабет, які перехворіли на COVID-19

А. М. Соколова^{1, 2}, В. М. Пушкар'єв¹, Л. К. Соколова¹, В. В. Пушкар'єв¹, М. Д. Тронько¹

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

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Цукровий діабет (ЦД) та серцево-судинні захворювання (ССЗ) – фактори, які ускладнюють перебіг COVID-19, а останній – провокує подальші ускладнення цих захворювань. Окиснені ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) відіграють вирішальну роль у виникненні атеросклерозу. Інтерлейкін-17 (IL-17) регулює активність NF-κB і стимулює експресію IL-6 – ключових факторів, які спричиняють цитокіновий шторм при COVID-19. Ліпопротеїн (a) (Lp(a)) є генетично обумовленим фактором ризику атеросклерозу та інших ССЗ.

Мета дослідження: дослідити вплив інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iN3KTT-2) на рівні окиснених ЛПНЩ, IL-17A та Lp(a) у крові хворих на ЦД, які перехворіли на COVID-19 у 2020–2023 рр.

Матеріали та методи. Кількість окиснених ЛПНЩ, IL-17A та Lp(a) визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу (Elabscience, США).

Результати. Препарати iN3KTT-2 ефективно знижують кількість окиснених ЛПНЩ у крові пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. Отримані дані свідчать про високий рівень IL-17A у плазмі крові хворих із ЦД, які перехворіли на COVID-19 2–4 роки тому. За відсутності лікування хворих на ЦД цукрознижувальними препаратами після COVID-19 рівень IL-17A досягає високих значень. У пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 у 2020–2023 рр., спостерігався високий рівень Lp(a). Інгібітори iN3KTT-2 суттєво знижували концентрацію IL-17A та Lp(a) у плазмі крові пацієнтів у пост-COVID-19.

Висновки. Інгібітори iN3KTT-2 суттєво знижували концентрацію окиснених ЛПНЩ, IL-17A та Lp(a) у плазмі крові пацієнтів із ЦД у постковідному періоді. За відсутності лікування хворих на ЦД цукрознижувальними препаратами при COVID-19 рівні окиснених ЛПНЩ, IL-17A та Lp(a) досягають високих значень. Отже, лікування iN3KTT-2 може бути перспективною стратегією щодо зниження рівня окиснених ЛПНЩ, IL-17A та Lp(a) в осіб, що перехворіли на COVID-19, сприяючи покращенню прогнозу в осіб із ЦД у пост-COVID-19.

Ключові слова: цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, пост-COVID-19, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, окиснені ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїн (a), інтерлейкін-17A.

Effect of treatment with sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors on the levels of oxidized low-density lipoproteins, interleukin 17A, and lipoprotein (a) in the blood of diabetic patients who have recovered from COVID-19

A. M. Sokolova, V. M. Pushkarev, L. K. Sokolova, V. V. Pushkarev, M. D. Tronko

Diabetes mellitus (DM) and cardiovascular disease (CVD) are factors that complicate the course of COVID-19, and the last one provokes further complications of these diseases. Oxidized low-density lipoproteins (oxLDL) play a crucial role in the occurrence of atherosclerosis. Interleukin-17 (IL-17) regulates NF-κB activity and stimulates the expression of IL-6, which are the key factors that cause a cytokine storm in COVID-19. Lipoprotein(a) (Lp(a)) is a genetically determined risk factor for atherosclerosis and other CVDs.

The objective: to study the effect of sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors (SDG-2i) on the levels of oxLDL, IL-17A and Lp(a) in the blood of patients with DM who had COVID-19 in 2020–2023.

Materials and methods. The levels of oxLDL, IL-17A and Lp(a) were determined using enzyme-linked immunosorbent assay kits (Elabscience, USA).

Results. SGLT-2i drugs effectively reduce the amount of oxLDL in the blood of patients who have recovered from COVID-19. The data obtained indicate a high level of IL-17A in the blood plasma of diabetic patients who have recovered from COVID-19 2–4 years ago. In the absence of treatment of patients with DM with glucose-lowering drugs after COVID-19 the level of IL-17A reaches high values. Patients who recovered from COVID-19 in 2020–2023 had high level of Lp(a). SGLT-2i significantly reduced the concentration of IL-17A, Lp(a) in the blood plasma of patients in the post-COVID-19 period.

Conclusions. SGLT2 inhibitors were found to markedly reduce plasma concentrations of oxLDL, IL-17A, and Lp(a) in patients with DM during the post-COVID-19 period. In the absence of glucose-lowering therapy in patients with DM

during acute COVID-19, plasma levels of oxLDL, IL-17A, and Lp(a) tend to reach markedly elevated values. Thus, treatment with SGLT2 inhibitors may represent a promising therapeutic strategy for mitigating elevations in oxLDL, IL-17A, and Lp(a) among individuals recovering from COVID-19, thereby potentially improving clinical outcomes in patients with DM in the post-COVID-19 phase.

Keywords: *diabetes mellitus, cardiovascular diseases, post-COVID-19, sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein(a), interleukin-17A.*

Цукровий діабет (ЦД), ожиріння та серцево-судинні захворювання (ССЗ) – фактори, які ускладнюють перебіг COVID-19, а останній – провокує подальші ускладнення цих захворювань [1–3]. Зараз описано понад 200 симптомів захворювання, включно з ЦД, ССЗ та дисліпідемією, які об'єднуються терміном «постковідний синдром», або «тривалий COVID» (long COVID) [4, 5].

Окиснені ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) відіграють вирішальну роль у виникненні й розвитку атеросклерозу, індукуючи дисфункцію клітин ендотелію, залучаючи моноцити/макрофаги та сприяючи хронічному запаленню. Макрофаги поглинають окиснені ЛПНЩ, утворюючи пінисті клітини, які вивільняють прозапальні цитокіни й посилюють місцеве запалення. Окиснення ЛПНЩ є наслідком дії активних форм кисню при таких станах, як ожиріння та ЦД 2-го типу [6–9].

Th17 (T helper 17 cells), клітини CD4+, які продукують інтерлейкін-17 (IL-17), є потужними індукторами запалення тканин та пов'язані з патогенезом багатьох експериментальних аутоімунних захворювань і запальних станів людини. Цей цитокін регулює активність NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) і стимулює експресію IL-6 [10] – ключових факторів, які спричиняють цитокіновий шторм при COVID-19 [11]. З IL-17 пов'язані запальні процеси при ожирінні та ЦД [12–14]. Описано підвищений рівень Th17-лімфоцитів у периферичній крові пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. Це свідчить про координувальну роль IL-17A у запальній відповіді, оскільки він ініціює продукцію інших прозапальних цитокінів, якот IL-1, IL-6, фактора некрозу пухлини-α (tumor necrosis factor alpha – TNF-α) [15].

Ліпопротеїн (a) (lipoprotein (a) – Lp(a)) є встановленим і генетично обумовленим фактором ризику атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, інсульту, тромбозу та стенозу аорти. Рівень Lp(a) > 50 мг/дл пов'язаний із підвищеним ризиком ССЗ. Скринінг пацієнтів на підвищений рівень Lp(a) може допомогти виявити тих, хто потребує більш агресивної ліпідної терапії та управління ризиком ССЗ [16, 17].

Мета дослідження: дослідити вплив інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (iN3KTTG-2) на рівні окиснених ЛПНЩ, IL-17A та Lp(a) у крові хворих на ЦД, які перехворіли на COVID-19 у 2020–2022 рр., з імовірним формуванням постковідного синдрому.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили у відділах діабетології та фундаментальних і прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України». Протокол дослідження був затверджений Комітетом з етики установи (протокол № 26-KE від 10.04.2019 р.). Усі хворі

підписали інформовану згоду на використання біоматеріалів для проведення подальших діагностичних і наукових досліджень. У дослідженнях використовували плазму крові 82 хворих на ЦД 2-го типу. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в період 2021–2024 рр. У дослідження включені хворі з підтвердженим в анамнезі COVID-19 у 2020–2023 рр. (n = 47), та пацієнти, які не хворіли на коронавірусну хворобу (n = 35). Середній вік хворих становив 61,4 року (30–72 роки). У групі було 46 жінок і 36 чоловіків. Середній індекс маси тіла хворих був надмірним і становив $28,580 \pm 0,537$ кг/м². Середній рівень Hb1Ac у хворих досягав $9,430 \pm 0,196\%$, що свідчить про декомпенсацію ЦД. Лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу проводили згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу у дорослих», затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1300 від 24.07.2024. Усі пацієнти отримували стандартну цукрознижувальну терапію, у тому числі iN3KTTG-2, не менше ніж 3 міс. до включення в дослідження. До контрольної групи (n = 7) увійшли особи, які не мали порушень вуглеводного обміну, репрезентативні за віком, перенесли COVID-19.

Із загальної кількості обстежених пацієнтів були сформовані такі групи:

- група 1 (n = 7) – контрольна;
- група 2 (n = 35) – пацієнти з ЦД, які не хворіли на COVID-19 (ЦД, COVID-19 (–));
- група 3 (n = 47) – пацієнти з ЦД, в анамнезі яких відзначено COVID-19 (ЦД, COVID-19 (+));
- група 4 (n = 9) – пацієнти з ЦД, які не хворіли на COVID-19 і не приймали iN3KTTG-2 (ЦД, COVID-19 (–), iN3KTTG-2 (–));
- група 5 (n = 26) – пацієнти з ЦД, які не хворіли на COVID-19 та приймали iN3KTTG-2 (ЦД, COVID-19 (–), iN3KTTG-2 (+));
- група 6 (n = 12) – пацієнти з ЦД, в анамнезі яких є COVID-19, які не приймали iN3KTTG-2 (ЦД, COVID-19 (+), iN3KTTG-2 (–));
- група 7 (n = 35) – пацієнти з ЦД, в анамнезі яких є COVID-19, які приймали iN3KTTG-2 (ЦД, COVID-19 (+), iN3KTTG-2 (+)).

Кров отримували за допомогою стандартної венепункції в пробірці з ЕДТА (етилендіамінтетраоцтова кислота – EDTA). Плазму відокремлювали шляхом центрифугування протягом 10 хв після забору крові. Зразки зберігали за температури –80 °C до використання. Кількість окиснених ЛПНЩ, IL-17A та Lp(a) визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу (Elabscience, США). Вимірювання проводили при оптичній довжині хвилі 450 нм на імуноферментному планшетному аналізаторі Stat Fax 3200 (Awareness Technology, США).

Статистичний аналіз та подання отриманих даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення OriginPro 2019b (OriginLab Corporation, США). Результати дослідження наведені як $M \pm m$. Для порівняння груп даних був використаний t-тест Стюдента та статистичні непараметричні методи. Значення $p \leq 0,05$ вважали значущими.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення впливу лікування хворих цукрознижувальними препаратами на концентрацію окиснених ЛПНЩ в крові показало, що препарати іНЗКТГ-2 ефективно (близько до контрольних значень) знижують рівень окиснених ЛПНЩ у крові пацієнтів, які мали в анамнезі COVID-19 (табл. 1, група 7). Також привертає увагу той факт, що у пацієнтів із ЦД, COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (–) (див. табл. 1, група 6) рівень окиснених ЛПНЩ суттєво зростає. Цікаво, що ефект лікування іНЗКТГ-2 був більше виражений саме у хворих, в анамнезі яких відзначено COVID-19 (див. табл. 1, група 7).

Отже, лікування іНЗКТГ-2 у до- та постковідному періоді може суттєво покращити атерогенний ліпідний профіль пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Наявні в літературі дані засвідчують, що іНЗКТГ-2 гальмують продукцію мітохондріальних активних форм кисню, які беруть участь в утворенні окиснених ЛПНЩ. Нещодавно виявили, що інгібування НЗКТГ-2 покращує функцію ендотеліальних клітин. Тримісячна терапія емпагліфлозином зменшує надлишок Ca^{2+} у мітохондріях і утворення активних форм кисню, що призводить до покращення судинної функції у пацієнтів із ЦД [18, 19].

Опосередковані інфламасомами шляхи запалення беруть участь у патогенезі атеросклерозу. Окиснені ЛПНЩ і високий рівень глюкози активують інфламасоми NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3). NLRP3 стимулюють процесинг попередників IL-1 β та IL-18 до їхніх зрілих форм, які рекрутуються в ендотеліальних клітинах судин, що призводить до атеротромбозу [20]. Дапагліфлозин інгібував сигналінг NLRP3 та експресію IL-1 β у діабетичних ApoE–/– мишей (лі-

попротеїн Е) і на моделях гризунів із ЦД 2-го типу. Емпагліфлозин також пригнічував індуковану IL-17A секрецію IL-1 β та IL-18 через NLRP3 і додатково пригнічував клітинну проліферацію та міграцію гладком'язових клітин (ГМК) аорти людини [19, 21].

Окиснені ЛПНЩ підвищують рівень окисдативного стресу та запальні реакції в ГМК, що призводить до їх проліферації та міграції, а також до розвитку й прогресування судинних захворювань. Інгібітор НЗКТГ-2 протидіє міграції та проліферації ГМК, стимульованій окисненими ЛПНЩ, шляхом індукції мембранозв'язаного інгібітора матриксних металопротеїназ [22].

Припускають, що IL-17 допомагає координувати взаємодію між нервовою, ендокринною та імунною системами для підтримки енергетичного гомеостазу організму, як центральний гравець у нейроімуннометаболізмі [23]. Цей унікальний прозапальний цитокін, який інтенсивно продукується та модулюється у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями, також відіграє важливу роль у роботі серцево-судинної системи – бере участь у патогенезі серцево-судинних ускладнень, асоційованих з аутоімунними та запальними захворюваннями [24].

Отримані нами дані свідчать про надвисокий рівень IL-17A у плазмі крові пацієнтів із ЦД, які перехворіли на COVID-19 2–4 роки тому (табл. 2, група 3). За відсутності лікування іНЗКТГ-2 рівень IL-17A досягає максимальних значень (див. табл. 2, група 6) порівняно з іншими групами. Визначення кількості IL-17A у плазмі крові залежно від лікування показало вірогідне зниження IL-17A у хворих на ЦД і COVID-19 при лікуванні іНЗКТГ-2 (див. табл. 2, група 7).

Як уже згадувалося, прозапальний цитокін IL-17A індукує окисдативний стрес і посилює запальний сигналінг у ГМК аорти людини через TRAF3IP2-опосередковані (TNF Receptor-Associated Factor Interacting Protein 2) мітогенні та мігруючі прозапальні цитокіни IL-1 β та IL-18, залежні від інфламасом NLRP3. Цим дезадаптивним змінам запобігає іНЗКТГ-2, послаблюючи IL-17A/TRAF3IP2-залежний окисдативний стрес, експресію NLRP3, активацію каспази-1, секрецію IL-1 β та IL-18, а також проліферацію і міграцію ГМК [25].

Таблиця 1

Рівень окиснених ЛПНЩ у плазмі крові пацієнтів із ЦД залежно від наявності в анамнезі COVID-19 та лікування іНЗКТГ-2

№	Групи	Окиснені ЛПНЩ, %	m
1	Контроль	100,00	11,68
2	ЦД, COVID-19 (–)	173,06	12,14
3	ЦД, COVID-19 (+)	229,91	21,10 ²
4	ЦД, COVID-19 (–), іНЗКТГ-2 (–)	236,60	25,23 ²
5	ЦД, COVID-19 (–), іНЗКТГ-2 (+)	177,06	25,27 ⁴
6	ЦД, COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (–)	281,66	24,95 ⁵
7	ЦД, COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (+)	121,44	15,07 ³⁻⁶

Примітки: усі значення (за винятком групи 7) вірогідно відрізняються від контролю, $p < 0,05$. Індексом позначені вірогідні відмінності щодо відповідної групи, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Рівень IL-17A у плазмі крові пацієнтів із ЦД залежно від наявності в анамнезі COVID-19 та лікування іНЗКТГ-2

№	Групи	IL-17A, пг/мл	m
1	Контроль	0,95	0,07
2	ЦД, COVID-19 (–)	4,47	0,98
3	ЦД, COVID-19 (+)	6,86	1,17 ³
4	ЦД, COVID-19 (–), іНЗКТГ-2 (–)	3,80	0,36
5	ЦД, COVID-19 (–), іНЗКТГ-2 (+)	3,03	0,15 ⁵
6	ЦД, COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (–)	6,24	0,79 ⁵
7	ЦД, COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (+)	3,80	0,33 ⁷

Примітки: усі значення вірогідно відрізняються від контролю, $p < 0,05$; індексом позначені вірогідні відмінності щодо відповідної групи, $p < 0,05$.

Рівень Lp(a) у плазмі крові пацієнтів із ЦД залежно від наявності в анамнезі COVID-19 та лікування іНЗКТГ-2

№	Групи	Lp(a), %	m
1	Контроль	100,0	20,5
2	ЦД, COVID-19 (-)	122,5	14,4
3	ЦД, COVID-19 (+)	165,6	24,3 ¹
4	ЦД, COVID-19 (-), іНЗКТГ-2 (-)	111,92	15,89
5	ЦД, COVID-19 (-), іНЗКТГ-2 (+)	137,63	24,44
6	ЦД, COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (-)	190,74	47,14 ⁴
7	ЦД, COVID-19 (+), іНЗКТГ-2 (+)	108,61	3,97 ⁶

Примітка: індексами позначені вірогідні відмінності щодо відповідної групи, $p < 0,05$.

Рівні експресії молекул, пов'язаних із віссю IL-17/IL-23, пригнічувались емпагліфлозином шляхом посилення аутофагії в макрофагах. Гальмування активності IL-17/IL-23 послаблювало ураження печінки у мишей із ЦД 2-го типу та неалкогольною жирною хворобою печінки за умов лікування іНЗКТГ-2 та агоністом рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1) [26, 27]. Секреція запальних факторів, як-от IL-8, IL-17A та IL-17F, була значно підвищена у мишей із ЦД 2-го типу, і ці ефекти послаблювались у разі лікування дапагліфлозином [28]. Шестимісячне лікування іНЗКТГ-2 покращувало захисні функції Treg (T regulatory cells), одночасно пригнічуючи Th17, чинячи також антипроліфераційну дію на CD4+ T-клітини. Вважається, що цей вплив зменшує ризики розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень у пацієнтів із ЦД [29].

За нашими даними, високий рівень Lp(a) (до $35,5 \pm 2,8$ мг/дл) спостерігався у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 у 2020–2022 рр. (табл. 3, група 3). За відсутності лікування іНЗКТГ-2 рівень Lp(a) досягає максимальних значень (див. табл. 3, група 6). Лікування іНЗКТГ-2 суттєво (майже у 2 рази) знижувало концентрацію Lp(a) у плазмі крові пацієнтів із ЦД у період пост-COVID-19 (див. табл. 3, група 7).

Причини різноманітної запальної реакції та розвитку тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із COVID-19 залишаються незрозумілими. Одним із можливих факторів, що сприяють посиленню запальної реакції, тромбоемболічним ускладненням та смертності у пацієнтів із COVID-19, може бути Lp(a), який має прозапальні, протромботичні та проатерогенні властивості й може впливати на перебіг COVID-19. Пацієнти з COVID-19 із підвищеним рівнем Lp(a) мали значно довший час госпіталізації, значніші рентгенологічні зміни при комп'ютерній томографії та вищу потребу в кисні. Підвищений рівень Lp(a) може бути одним із факторів, які сприяють тяжчому перебігу COVID-19, збільшуючи загальний серцево-судинний ризик [30].

Lp(a) складається з частинок ЛПНЩ з аполіпопротеїном В (ApoB) та аполіпопротеїном (а) (Apo(a)). Apo(a) має структуру, подібну до плазміногену, проте він не має фібринолітичних властивостей і може перешкоджати лізису тромбу. Lp(a) чинить сильний вплив на розвиток атеросклерозу завдяки своїм прозапальним та протромботичним властивостям. Рівень Lp(a) є генетично визначеним. Рівні, що перевищують 30 мг/дл, вважаються підвищеними. Хоча дані щодо рівнів Lp(a) у пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 недостатньо, існують вагомні підстави підозрювати зв'язок між ліпопротеїном та COVID-19. Підвищений рівень Lp(a) може бути потенційним фактором ризику гіперзапальної реакції та тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із COVID-19 [30].

За даними літератури, іНЗКТГ-2, відомі своїм цукрознижувальним ефектом при ЦД, мають складний та іноді суперечливий зв'язок із Lp(a) та іншими ліпопротеїнами. Поточні дані засвідчують, що іНЗКТГ-2 не справляють значного впливу на рівень Lp(a) [31], що суперечить нашим даним, згідно з якими іНЗКТГ-2 знижують його рівень.

Відомо, що цитокіновий шторм розганяється тріадою: IL-6, NF- κ B та STAT3 (Signal Transducer and Transcriptional Activator 3) [11]. Інтерлейкіни, зокрема IL-6, IL-1, IL-17, та TNF- α , концентрація яких значно зростає при COVID-19, відіграють ключову роль у пошкодженні легень у пацієнтів із гострим респіраторним синдромом через порушення респіраторного епітелію [32]. За нашими даними, кількість IL-6 залишається підвищеною і в постковідному періоді [33]. Також відомо, що Lp(a) синтезується в печінці, а промотор гена *LPA* містить сайт зв'язування, що реагує на IL-6. IL-6 опосередкована транскрипція гена *LPA* була посилена при нокдауні PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma). Ці результати демонструють важливу роль PPAR γ як негативного регулятора індукованого IL-6 утворення печінкового Lp(a) і можуть представляти нову терапевтичну мішень для пацієнтів із запальними станами, що характеризуються підвищеним рівнем цього ліпопротеїну [34]. Є дані, що рівень Lp(a) залежить від запалення, оскільки промотор *LPA* містить респонсивний елемент щодо IL-6. IL-6, що вивільняється під час запальної реакції, призводить до підвищення рівня Lp(a) у плазмі [35]. Отже, зниження рівня IL-6 зумовлює пригнічення синтезу Lp(a). Відомо, що іНЗКТГ-2 послаблював продукцію IL-6 в ендотеліальних клітинах, а також значно знижував рівні як TNF- α , так і IL-6 у кровообігу [29, 36]. Таким чином, зниження кількості IL-6 під час лікування іНЗКТГ-2 може спричиняти й зменшення кількості Lp(a), яке ми спостерігали.

ВИСНОВКИ

Рівні окиснених ЛПНЩ, IL-17A та Lp(a) у крові пацієнтів із ЦД, які перехворіли на COVID-19 у 2020–2023 рр., залишаються високими.

Інгібітори НЗКТГ-2 суттєво знижували концентрацію окиснених ЛПНЩ та IL-17A у плазмі крові пацієнтів із ЦД, в анамнезі яких є COVID-19. Інгібітори НЗКТГ-2 знижували концентрацію Lp(a), що, за нашою гіпотезою, пов'язано з їх пригніченням секреції IL-6. За відсутності іНЗКТГ-2 в схемі лікування хворих на ЦД, в анамнезі яких є COVID-19, рівень окиснених ЛПНЩ, IL-17A та Lp(a) досягає надвисоких значень.

Лікування іНЗКТГ-2 може бути перспективною стратегією щодо зниження рівня окиснених ЛПНЩ,

IL-17A та Lp(a) в осіб, які перехворіли на COVID-19, а отже, і ризику розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень у постковідному періоді.

Внесок авторів: А. М. Соколова, В. М. Пушкарєв, Л. К. Соколова, В. В. Пушкарєв – проведення дослідження, аналіз даних, аналіз літературних дже-

рел, написання і редагування тексту, оформлення та переклад статті; М. Д. Тронько – консультації під час редагування статті.

Фінансування. За підтримки гранту Національного фонду досліджень України, грант 2021.01_0213.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Відомості про авторів

Соколова Анастасія Максимівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. E-mail: nastiya.sokolova@gmail.com
ORCID: 0009-0006-5334-7333

Пушкарєв Володимир Михайлович – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ. E-mail: pushkarev.vm@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0347-7771

Соколова Любов Костянтинівна – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ. E-mail: liubov_sokolova@ukr.net
ORCID: 0000-0003-0011-0106

Пушкарєв Віктор Володимирович – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-5940-5510

Тронько Микола Дмитрович – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7421-0981

Information about the authors

Sokolova Anastasiia M. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. E-mail: nastiya.sokolova@gmail.com
ORCID: 0009-0006-5334-7333

Pushkarev Volodymyr M. – SI “V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine”, Kyiv. E-mail: pushkarev.vm@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0347-7771

Sokolova Liubov K. – SI “V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine”, Kyiv. E-mail: liubov_sokolova@ukr.net
ORCID: 0000-0003-0011-0106

Pushkarev Viktor V. – SI “V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0001-5940-5510

Tronko Mykola D. – SI “V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine”, Kyiv
ORCID: 0000-0001-7421-0981

ПОСИЛАННЯ

1. Lima-Martínez MM, Carrera BC, Madera-Silva MD, Marín W, Contre-ras M. COVID-19 and diabetes: A bi-directional relationship. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33(3):151-7. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001.
2. Liu Y, Lou X. The bidirectional association between metabolic syndrome and long-COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:3697-710. doi: 10.2147/DMSO.S484733.
3. Mukkavar RV, Reddy H, Rathod N, Kumar S, Acharya S. The long-term cardiovascular impact of COVID-19: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cureus.* 2024;16(8):e66554. doi: 10.7759/cureus.66554.
4. Sharma SK, Mohan A, Upadhyay V. Long COVID syndrome: An unfolding enigma. *Indian J Med Res.* 2024;159(6):585-600. doi: 10.25259/IJMR.1449_23.
5. Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, Nikolich JŽ. Long COVID: a clinical update. *Lancet.* 2024;404(10453):707-24. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01136-X.
6. Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, Saini V, Sharma A, Saini RV, et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:5245308. doi: 10.1155/2020/5245308.
7. Kočar E, Režen T, Rozman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2021;1866(2):158849. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158849.
8. Sokolova L, Pushkarev V, Pushkarev V, Kovzun O, Tronko M. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis (literature review). *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2021;13(7):486-98. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747.
9. Yan Y, Song D, Wu J, Wang J. Long non-coding RNAs link oxidized low-density lipoprotein with the inflammatory response of macrophages in atherogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:24. doi: 10.3389/fimmu.2020.00024.
10. Chen J, Liao MY, Gao X, Cheng X, Tang TT, Yu X, et al. IL-17A induces pro-inflammatory cytokines production in macrophages via MAPKs, NF-κB and AP-1. *Cell Physiol Biochem.* 2013;32:1265-74. doi: 10.1159/000354525.
11. Tsybalyuk VI, Tronko MD, Popova W, Kovzun OI, Orlenko VL, Pushkarev VM, et al. COVID-19 and the endocrine system. *Bila Tserkva: Chas Zmin Inform LLC;* 2023. 556 p.
12. Klimontov W, Mavrianova KR, Orlov NB, Semenova JF, Korbut AI. Serum cytokines and growth factors in subjects with type 1 diabetes: Associations with time in ranges and glucose variability. *Biomedicines.* 2023;11(10):2843. doi: 10.3390/biomedicines11102843.
13. Li J, Xu L, Zhao W, Pan J, Lu J, Lu H, et al. Serum IL-17A concentration and a IL17RA single nucleotide polymorphism contribute to the risk of autoimmune type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(6):e3547. doi: 10.1002/dmrr.3547.
14. Sigurdardottir S, Zapadka TE, Lindstrom SI, Liu H, Taylor BE, Lee CA, et al. Diabetes-mediated IL-17A enhances retinal inflammation, oxidative stress, and vascular permeability. *Cell Immunol.* 2019;341:103921. doi: 10.1016/j.cellimm.2019.04.009.
15. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-22. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
16. Capra ME, Biasucci G, Banderali G, Pederiva C. Lipoprotein(a) in children and adolescents: risk or causal factor for cardiovascular disease? A narrative review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):8817. doi: 10.3390/ijms25168817.
17. Katsiki N, Vrablik M, Banach M, Gouni-Berthold I. Lp(a)-lowering agents in development: a new era in tackling the burden of cardiovascular risk? *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(5):753. doi: 10.3390/ph18050753.
18. Mone P, Varzideh F, Jankauskas SS, Pansini A, Lombardi A, Frullone S, et al. SGLT2 Inhibition via empagli-

- flozin improves endothelial function and reduces mitochondrial oxidative stress: insights from frail hypertensive and diabetic patients. *Hypertension*. 2022;79(8):1633-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19586.
19. Sokolova L, Pushkarev V, Kovzun O, Levchuk N, Pushkarev V, Sokolova A, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on mitochondrial function, lipid metabolism and atherogenesis in patients with type 2 diabetes (literature review and own data). *Probl Endocrine Pathol*. 2023;80(4):95-108. doi: 10.21856/j-PEP.2023.4.10.
20. Satish M, Agrawal DK. Atherothrombosis and the NLRP3 inflammasome – endogenous mechanisms of inhibition. *Transl Res*. 2020;215:75-85. doi: 10.1016/j.trsl.2019.08.003.
21. Sukhanov S, Higashi Y, Yoshida T, Mummidi S, Arora AR, Jeffrey RJ, et al. The SGLT2 inhibitor Empagliflozin attenuates interleukin-17A-induced human aortic smooth muscle cell proliferation and migration by targeting TRAF3IP2/ROS/NLRP3/Caspase-1-dependent IL-1 β and IL-18 secretion. *Cell Signal*. 2021;77:109825. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109825.
22. Chandrasekar B, Mummidi S, DeMarco VG, Higashi Y. Empagliflozin reverses oxidized LDL-Induced RECK suppression, Cardioprophin-1 Expression, MMP activation, and human aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Mediators Inflamm*. 2023;2023:6112301. doi: 10.1155/2023/6112301.
23. Douglas A, Stevens B, Lynch L. Interleukin-17 as a key player in neuroimmunometabolism. *Nat Metab*. 2023;5(7):1088-100. doi: 10.1038/s42255-023-00846-3.
24. Raucci F, Mansour AA, Casillo GM, Saviano A, Caso F, Scarpa R, et al. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102572. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102572.
25. Pushkarev VM, Sokolova LK, Levchuk NI, Kovzun OI, Sokolova AM, Pushkarev W, et al. Changes in Interleukin-17A Content in the Blood of Patients with Diabetes after COVID-19. *Cytol Gen*. 2025;59(3):241-7. doi: 10.3103/S0095452725030065.
26. Meng Z, Liu X, Li T, Fang T, Cheng Y, Han L, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin negatively regulates IL-17/IL-23 axis-mediated inflammatory responses in T2DM with NAFLD via the AMPK/mTOR/autophagy pathway. *Int Immunopharmacol*. 2021;94:107492. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107492.
27. Luna-Marco C, Iannantuoni F, Hermo-Argibay A, Devos D, Salazar JD, Victor VM, et al. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists through effects on mitochondrial function and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2024;213:19-35. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.015.
28. Yesilyurt-Dirican ZE, Qi C, Wang YC, Simm A, Deelen L, Hafiz Abbas Gasim A, et al. SGLT2 inhibitors as a novel senotherapeutic approach. *NPJ Aging*. 2025;11(1):35. doi: 10.1038/s41514-025-00227-y.
29. Xie L, Xiao Y, Tai S, Yang H, Zhou S, Zhou Z. Emerging roles of Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT-2) Inhibitors in Diabetic Cardiovascular Diseases: Focusing on Immunity, Inflammation and Metabolism. *Front Pharmacol*. 2022;13:836849. doi: 10.3389/fphar.2022.836849.
30. Pawlos A, Gorzelak-Pabiś P, Staciwa M, Broncel M. Elevated Lp(a) and course of COVID-19: Is there a relationship? *PLoS One*. 2022;17(6):e0266814. doi: 10.1371/journal.pone.0266814.
31. Corral P, Nardelli N, Elbert A, Aranguren F, Schreier L. Impact of SGLT2 Inhibitors on Lipoproteins in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2025;25(1):16. doi: 10.1007/s11892-024-01572-0.
32. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Sorbeni FG, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Viral J*. 2022;19(1):92. doi: 10.1186/s12985-022-01814-1.
33. Tronko MD, Kovzun OI, Sokolova LK, Pushkarev VM, Levchuk NI, Popova W, et al. V. Lipid profile and levels of C-reactive protein and interleukin-6 in diabetic patients in the late post-covid period. *Endocrinol*. 2024;29(4):310-16. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29.4.310.
34. Harb T, Ziogos E, Blumenthal RS, Gerstenblith G, Leucker TM. Intra-individual variability in lipoprotein(a): the value of a repeat measure for reclassifying individuals at intermediate risk. *Eur Heart J Open*. 2024;4(5):oeae064. doi: 10.1093/ehjopen/oeae064.
35. Volgman AS, Koschinsky ML, Mehta A, Rosenson RS. Genetics and pathophysiological mechanisms of lipoprotein(a)-associated cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(12):e033654. doi: 10.1161/JAHA.123.033654.
36. Rykova EY, Klimontov W, Shmakova E, Korbut AI, Merkulovala TI, Kzhyskowska J. Anti-Inflammatory Effects of SGLT2 Inhibitors: Focus on Macrophages. *Int J Mol Sci*. 2025;26(4):1670. doi: 10.3390/ijms26041670.

Стаття надійшла до редакції 05.08.2025. – Дата першого рішення 08.08.2025. – Стаття подана до друку 15.09.2025