

## COVID-19 І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ: ЕФЕКТ СТАТИНІВ ТА МЕТФОРМІНУ (огляд літератури та власні дані)\*

Соколова А. М., Пушкарьов В. В., Соколова Л. К.,  
Пушкарьов В. М., Кобринська Н. Я., Тронько М. Д.

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»,  
м. Київ, Україна  
liubov\_sokolova@ukr.net*

### Запальні процеси при захворюванні на COVID-19

*Активация запальных процессов при COVID-19.* Вірус SARS-CoV-2 містить у своєму капсиді білки, що є частково гідрофобними, які, потрапляючи у сприйнятливі еукаріотичні клітини, викликають реакцію стресу ендоплазматичного ретикулуму (ЕР-стрес), відому як реакція на незгорнуті білки — UPR (Unfolded Protein Response) [1]. Білки експонують гідрофобні послідовності, які в нормі захищені від внутрішньоклітинного водного середовища, коли вони денатуровані чи неправильно складені. При потрапленні гідрофобних сегментів білка у багату білками цитоплазму, процеси клітинного обміну ускладнюються. Це викликає реакцію на метаболічний стрес, яка виникає при пошкодженні клітин або при захворюваннях, і метою якої є видалення незгорнутих білків та збереження життєздатності клітин [1–3]. UPR активує шлях NF-κB, який посилює ек-

спресію багатьох прозапальних генів, що беруть участь у системній запальній відповіді, пов'язаній з COVID-19. NF-κB — головний транскрипційний фактор імунної відповіді, який повсюдно експресується, є надзвичайно важливим для захисту еукаріотичних клітин і активує сотні генів, що кодують запальну реакцію [4-7]. Активация NF-κB сприяє реплікації вірусної РНК та системному запаленню. Цей процес призводить до збільшення кількості гідрофобних білків у ендоплазматичній мережі та клітинних органелах, що спричиняє активацію мітохондріальних шляхів апоптозу. Така сигнальна динаміка є характерною стратегією для респіраторних вірусів і подібна до механізму, за допомогою якого інші коронавіруси беруть під свій контроль шлях NF-κB. Припускають, що це відбувається внаслідок множинних каталітичних взаємодій між вірусними нуклеокапсидними білками та факторами, опосередкованими NF-κB [8]. Крім того, білок нуклео-

\* Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукового дослідження.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 20.03.2024.

капсиду вірусу (білок N), безпосередньо зв'язується з білком NLRP3 (NOD-like receptor family protein 3). Це зв'язування посилює асоціацію NLRP3 з ASC, сприяючи збірці NLRP3-інфламмасом, які є інтегральними центрами, що керують запальними процесами [9]. У випадку COVID-19 альвеолярні макрофаги виявляють асоційовані з патогенами молекулярні структури, які присутні на частинках вірусу, використовуючи рецептори розпізнавання патернів, генерують місцеве запалення і секретують потік цитокінів та хемокінів, включаючи IL-6, IFN- $\gamma$ , MCP-1 (білок-хемотрактант моноцитів-1) та IP-10 (Interferon gamma-induced protein 10) у циркуляцію [10]. Ця секреція приваблює різні імунні клітини до ураженого органу, включаючи моноцити та Т-лімфоцити, формуючи лімфопенію, а також підвищуючи співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, як це спостерігається у 80% випадків COVID-19. У більшості пацієнтів з COVID-19 ці рекрутовані клітини викоринують інфекцію, але в деяких важких випадках виникає дефект імунної відповіді, який активує цитокіновий шторм, що спричиняє екстенсивне запалення легенів. У важких пацієнтів з COVID-19 підвищений рівень IL-2, IL-7, MCP-1, G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor), IP-10, IL-10, MIP-1 та TNF- $\alpha$  [10, 11]. Крім того, підвищений відсоток прозапальних моноцитів CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>, які додатково ініціюють вивільнення цитокінів, спостерігався у периферичній крові тяжких пацієнтів з COVID-19 [12].

*IL-6/STAT-3/NF- $\kappa$ B/Th17.* Старість, ожиріння, колір шкіри та чоловіча стать асоційовані з вищими рівнями IL-6, що погіршує наслідки при важкій інфекції COVID-19 [13]. Можливо, конститутивне підвищення рівня IL-6 збільшує ймовірність зараження COVID-19. Показано також, що рівні IL-6 були значно вищими у померлих хворих [14]. Одержані дані свідчать про те, що IL-6 може відігравати найважливішу роль у патогенезі вірусної інфекції. IL-6 підвищує продукцію катепсину L, який розщеплює вірус, дозволяючи інфікувати клітини епітелію легенів, а також підвищує регуляцію рецептора ангіотензину II — AT1 (AT1R)

[15] і посилює експресію рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (ACE2) в легеневому епітелії. Показана позитивна кореляція між рівнями IL-6 та ACE2 у бронхоальвеолярному лаважі у пацієнтів з важким гострим запаленням легенів. Розмноження вірусів у легневих епітеліальних клітинах рекрутує прозапальні клітини, які, в свою чергу, виробляють цитокіни (включаючи IL-6), спричиняючи цитокіновий шторм [16]. Отже, IL-6 забезпечує зв'язування та реплікацію вірусів як за допомогою активації рецепторів ACE2, так і індукції катепсину L у макрофагах. Дія IL-6 відбувається за схемою:

1. Вірус досягає епітелію легень;
2. Катепсин L, який виділяється макрофагами, дає можливість вірусу зв'язатись з рецепторами;
3. Інфіковані клітини виробляють IL-6, який рекрутує більше макрофагів і збільшує кількість епітеліальних рецепторів;
4. Інфіковані клітини епітелію продукують нові копії вірусу;
5. Макрофаги продукують IL-6 у відповідь на вірусну інфекцію;
6. IL-6 зв'язується з макрофагами, індукуючи продукцію катепсину L. Показана також участь CCL5 (RANTES) у підвищенні рівня IL-6 [17].

IL-6 ініціює два основні сигнальні шляхи — цис або транс. При реалізації цис-шляху IL-6 спочатку створює комплекс з рецепторами IL-6R та gp130, які потім рекрутують JAK і STAT-3. Цей сигнальний шлях реалізує плейотропний вплив IL-6 на вроджені (макрофаги, нейтрофіли та НК-клітини), а також специфічні (Т- і В-клітини) імунні клітини, які підтримують цитокіновий шторм. Транс-шлях IL-6 починається з приєднання до розчинного рецептора IL-6 (sIL-6R), а потім створює комплекс з димером gp130. Активація STAT-3 відбувається через зв'язування цитокінів або факторів росту з їх рецепторами, що приводить до фосфорилування асоційованої з рецепторами JAK1, яка потім фосфорилує STAT-3. Останній димеризується і переноситься в ядро, впливаючи на експресію генів-мішеней, що сприяє імунодепресії, запален-

ню, ангіогенезу, проліферації та виживанню [18].

Сигнальний комплекс IL-6/sIL-6R/JAK/STAT-3 активується і в IL-6R-негативних клітинах, таких як клітини ендотелію (ЕК). Транс-сигнальний шлях критично посилює цитокиновий шторм за рахунок утворення надлишку IL-6, IL-8, фактора росту ендотелію судин (VEGF) та MCP-1, одночасно знижуючи на ЕК кількість Е-кадгерину [18, 19]. Посилення регуляції VEGF, що супроводжується зниженою регуляцією Е-кадгерину, сприяє протіканню судин, спричиняючи гіпотензію та гострий респіраторний дистрес-синдром (ARDS) [19]. Інфекція SARS-CoV-2 або вірусні спайк-білки стимулюють секрецію IL-6 та індукують опосередковане металопептидазою ADAM-17 вивільнення sIL-6R з епітеліальних клітин. Продукція IL-6 епітеліальними клітинами, інфікованими вірусом, спричиняє активацію STAT-3 та секрецію MCP-1 з ЕК через транс-сигнальний шлях, що далі індукує запальну реакцію в ЕК [20]. Вісь IL-6/STAT-3 може сприяти патогенезу COVID-19 шляхом стимулювання розвитку клітин Th17, які секретують велику кількість цитокинів, включаючи IL-17A, -17F, -21, -22, -23, -26, TNF- $\alpha$ , GM-CSF та CCL2. У важких пацієнтів з COVID-19 спостерігався вищий рівень CCR6+ Th17 в периферичній крові [21]. У пацієнтів з COVID-19 відмічена більша кількість клітин Th17, підвищений рівень Th17-зв'язаних цитокинів у плазмі (включаючи IL-17, IL-21 та IL-23) та вища експресія фактора транскрипції клітин Th17 — ROR $\gamma$ t. Деякі фактори ризику, пов'язані з COVID-19, такі як ожиріння, гіпертонія, хронічні захворювання нирок, вік понад 65 років, діабет та чоловіча стать, були пов'язані з підвищеною активністю клітин Th17. Зниження регуляції ACE2 та гіпоксія також сприяють активності клітин Th17 під час COVID-19 і гіперзапаленню [22]. IL-22 також може сприяти утворенню легеневого набряку, збагаченого фібрином та муцинами, як це спостерігається у пацієнтів з COVID-19 [23]. Антигенна індукція наївних CD4+ клітин, що супроводжується активацією STAT-3, опосередкованою IL-6, за присутності TGF- $\beta$  призводить до дифе-

ренціації клітин Th17. IL-23 та IL-21 також посилюють диференціювання клітин Th17 через опосередкований STAT-3 сигнальний шлях. Пригнічення осі STAT-3 на початковій стадії COVID-19, напевно, може послабити тяжкість захворювання за рахунок гальмування розвитку клітин Th17 [21].

Зв'язування ангіотензину II з AT1 веде до активації NF- $\kappa$ B, який відіграє ключову роль у цитокиновому штормі, пов'язаному з COVID-19. AT1 може активувати ADAM17, яка відповідає за деградацію субодиниці  $\alpha$  рецептора інтерлейкіну 6 (IL-6R $\alpha$ ) до його розчинної форми sIL-6R $\alpha$ . Циркулюючий sIL-6R $\alpha$  може зв'язувати свій ліганд IL-6, викликаючи активацію шляху JAK/STAT3, який є тригером NF- $\kappa$ B. Активованій NF- $\kappa$ B призводить до продукування багатьох прозапальних цитокинів, серед яких найважливішим є IL-6. Цей процес, в якому одночасно активуються STAT3 і NF- $\kappa$ B, називається «ампліфікатором IL-6» [24]. Отже, IL-6, STAT-3 і NF- $\kappa$ B є основними факторами, які «розкручують» цитокиновий шторм. Варто також враховувати, що активація NLRP3-інфламмасом є ключовою у вродженій імунній реакції на вірусні патогени. Активованій шлях TLR4/MYD88, стимулюючи збирання NLRP3-інфламмасом, підвищує рівні IL-1 $\beta$  і IL-18, що загострює COVID-19. Нещодавні дослідження виявили підвищені рівні факторів, пов'язаних з NLRP3-інфламмасомами — IL-1 $\beta$ , IL-18 і лактатдегідрогенази у пацієнтів з COVID-19, що підкреслює зв'язок інфламмасом з хворобою і цитокиновим штормом. Клінічні дослідження також підтверджують вирішальну роль інфламмасом при помірних і важких інфекціях SARS-CoV-2 [9].

## COVID-19

### і серцево-судинна система

Діабет, інсулінорезистентність (IP) та ожиріння є факторами ризику щодо порушення функціонування серцево-судинної системи (ССС) при COVID-19.

*Порушення функції ендотелію судин.* Ендотелій судин — один із найбільших органів в організмі людини [25]. Це моношар ЕК, що вистилає внутрішню стінку кровеносних та лімфатичних судин, підтримує

гомеостаз, регулюючи системний кровотік та перфузію тканин у поєднанні з клітинами гладеньких м'язів та перицитами [26]. У здорових людей ЕК сприяють розширенню судин, антитромботичному стану, регулюють проникність судин та управляють реакціями вродженого імунітету [27]. Відповідно, ендотеліальна дисфункція (ЕД) призводить до звуження судин, їх протікання, тромбозів, гіперзапалення та порушення противірусної імунної реакції [26]. Проникність ендотелію забезпечує фізіологічний транспорт необхідних молекул. Зазвичай через ЕК може проходити вода та невеликі розчинні речовини, тоді як більші сполуки проходять через транс-ендотеліальні канали або трансцитоз. Нормальна проникність ендотелію регулюється за допомогою сполучних білків, функція яких полягає у підтримці зв'язку між сусідніми ЕК [5–7, 27, 28]. Підтримка цілісності судин і бар'єру проникності реалізується через систему міжклітинних з'єднань між ЕК. В ЕК поширені два основних підтипи міжклітинних контактів — щільні з'єднання (ТJ) і липкі з'єднання (АJ). ТJ локалізуються в апікальній зоні міжклітинної щілини. Вони відповідальні за бар'єрну функцію, контролюють транспорт розчинених речовин між сусідніми клітинами, регулюють латеральну дифузію білків в плазматичній мембрані. Втрата або зменшення експресії цих білків призводить до роз'єднання клітин та ЕД. Ендотелій також є першим захисним бар'єром проти сторонньої інвазії. Як правило, цілісність ендотеліальних бар'єрів залежить від тонкого балансу між внутрішньоклітинною контракцією і адгезивністю між клітинами та між клітинами і позаклітинним матриксом [5, 7, 27, 28].

Аномальні параметри коагуляції та запалення свідчать про порушення регуляції ендотелію у важких пацієнтів з COVID-19. Тривале утворення згустків, а також збільшення кількості D-димерів, продуктів розпаду фібрину, та рівня феритину корелюють з гіперкоагуляцією. Про надмірне запалення свідчить підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) та ІЛ-6, які асоціюються із зростанням тяжкості захворювання [29].

Підвищений рівень креатиніну в плазмі є ще одним показником дисфункції ендотеліального бар'єру у пацієнтів з COVID-19, пов'язаною з функцією фільтрування нирок [26]. Факторами, що сприяють ЕД, є утворення активних форм кисню (ROS), зменшення кількості оксиду азоту (NO), ремоделювання лівого шлуночка, фіброз через диференціацію фіброblastів у міофіброblastи внаслідок секреції моноцитами TGF- $\beta$ 1. ЕК експресують рецептори ACE2 і зараження вірусом спричиняє такі клінічні стани, як високий кров'яний тиск, захворювання нирок, цереброваскулярні та неврологічні розлади [25]. ЕД також є загальним знаменником супутніх захворювань COVID-19. Гіпертонія, ожиріння та діабет є найпоширенішими супутніми захворюваннями, і всі вони включають пошкодження ендотелію [26]. Доведено, що ЕК є мішенню SARS-CoV-2. На додаток до ACE2 та TMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2), ЕК експресують інші фактори, що беруть участь у проникненні вірусу. Цистеїнові протеази, катепсин В і L, сприяють злиттю SARS-CoV-2 з мембранами, посилюючи надходження вірусу, навіть за відсутності TMPRSS2 [26]. Також було показано, що гепарансульфат посилює зв'язування вірусу з клітиною. Припускають, що SARS-CoV-2 зв'язується на поверхні ЕК з глікопротеїнами та гангліозидами, що містять сіалову кислоту. Басігін, позаклітинна металлопротеїназа матриксу, може сприяти прикріпленню вірусу до базальної поверхні ендотелію. Також ЕК експресують нейропілін-1/2, який є корецептором білка ACE2, і сприяє входу вірусу в клітину, підвищуючи рівень інфікування клітин [31]. Також, розщеплення протеазою фурином спайк-рецептора SARS-CoV-2 може посилити ефективність зараження ЕК. Отже, експресія ACE2, TMPRSS2 та інших факторів входу вірусу в ЕК свідчить, що ці клітини можуть бути безпосередньо заражені SARS-CoV-2. Це підтверджується і методами електронної мікроскопії [26]. Інфекція SARS-CoV-2 може пошкоджувати ендотелій при зв'язуванні з ACE2. Після приєднання до ACE2 вірус інтерналізується клітинами і одночасно знижує регуляцію

цього рецептора, що пов'язано з дисфункцією системи ренін-ангіотензин-альдостерон (RAAS) та калікреїн-кінінової системи [11, 32]. Зниження регуляції ACE2 також може бути результатом дії металопротеази ADAM17.

ЕД тісно пов'язана з патогенезом кількох ССЗ, таких як атеросклероз (АС) та захворювання периферичних артерій (ЗПА).

*Атеросклероз.* АС визначається як запальний процес у відповідь на накопичення ліпідів в артеріальній стінці [5-7]. АС є наслідком взаємодії генетичних особливостей та чинників навколишнього середовища [33]. Ключовою подією, який ініціює атерогенез, вважається ЕД, яка може статися в областях неламінарного судинного кровотоку, в результаті артеріальної гіпертензії, а також ЦД, гіперхолестеринемії та підвищеного рівня ліпопротеїнів низької густини (LDL) в плазмі внаслідок ожиріння. Збільшення проникності ендотелію призводить до накопичення ліпопротеїдів, що містять аполіпопротеїн В, які взаємодіють з багатим протеогліканами позаклітинним матриксом (ECM) [5-7]. Це утримує LDL в стінці судини, де вони окислюються ROS, які утворюються при метаболічних порушеннях, в т. ч. при IP та діабеті. Окислені LDL (oxLDL) потім стимулюють ЕК, посилюючи утворення молекул адгезії, білків хемотаксису, факторів росту і пригнічуючи продукцію NO. Відзначається також, що люди з підвищеним рівнем ліпопротеїну (а) мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Моноцити, що походять з кісткового мозку або селезінки, рекрутуються з крові в інтиму, залучені хемокінами (CCL2), з відповідними рецепторами CCR2, CCR5, CX3CR1, які експресуються ендотелієм [7, 28, 34]. У субендотеліальному просторі внутрішньої оболонки моноцити диференціюються в макрофаги, які за допомогою рецепторів-скавенджерів захоплюють oxLDL в стінку судини шляхом фагоцитозу. Поглинання oxLDL призводить до накопичення холестерину в макрофагах, створюючи канонічні пінисті клітини, — типові для ранніх атеросклеротичних утворень. Т-клітини, зокрема CD4+Th1, також мобі-

лізуються в ранні пошкодження судин і можуть розпізнавати аутоантигени, в тому числі oxLDL і HSP-60. Th1-клітини продукують велику кількість інтерферону (IFN- $\gamma$ ), який активує макрофаги, що веде до подальшого синтезу цитокінів та хемокінів, активації тромбоцитів і посилення запалення. Секреція цитокінів макрофагами стимулює проліферацію клітин гладеньких м'язів (ГМК) судин. ГМК інтими продукують позаклітинний матрикс, який дає початок утворенню фіброзного кепа. Такий комплекс бляшки схильний до дестабілізації, руйнування і розвитку тромбозу, що може привести до гострої оклюзії судин. Атеросклеротичні бляшки при ЦД характеризуються посиленою кальцифікацією, утворенням некротичних ядер, наявністю рецепторів для кінцевих продуктів глікозильовання, а також посиленою інфільтрацією макрофагів і Т-клітин. Спостерігається також підвищена кількість бляшок з розривами, що сприяє розвитку більш важкого АС [5-7, 28].

ACE2 експресується в легенях, в серці, а також є в макрофагах, ендотелії, серцевих фібробластах, ГМК та міоцитах. Його активність підвищується у пацієнтів після інфаркту міокарда (ІМ), при діабеті та гіпертонії — станів, що визначають схильність пацієнтів до летального результату при COVID-19, і пов'язаних із розвитком АС та вищим ризиком ІМ [33]. Вірус може заражати пневмоцити і макрофаги в легенях та позалегенових тканинах з експресією ACE2, в тому числі і в серці. Було показано, що рецептор дипептидилпептидази-4 (DPP-4) опосередковує проникнення SARS-CoV-2 в клітини [35] і сприяє прогресуванню атеросклеротичних бляшок, впливаючи на міграцію моноцитів і знижуючи вміст адипонектину та SDF-1 (stromal-derived factor 1), а також інгібуючи в ЕК сигнальний шлях GLP-1R (glucagon-like peptide-1 receptor). Запалення, спричинене вірусом, може впливати на бляшки, призводити до їх нестабільності, індукуючи протромботичні зміни в крові та ендотелії і викликаючи ІМ [33]. Активація ендотелію, ймовірно, опосередковується рецептором ACE2. Перші результати інфекції — це дис-

функція ЕК, що характеризується апоптозом та некрозом. Індукований COVID-19 ендотеліт пов'язаний зі збільшенням циркулюючих прозапальних цитокінів (IL-6, IL-2R, TNF- $\alpha$ ), хемокінів (MCP-1), що виділяються активованими ЕК, збільшенням кількості антигену до vWF (von Willebrand factor) і активності фактора, а також рівня фактора VIII у крові. Ці фактори можуть брати участь у рекрутуванні лейкоцитів судинною системою та безпосередньо призводити до тривалого прозапального і прокоагулянтного стану. Відомо, що тромбоемболічні ускладнення є поширеними серед пацієнтів з COVID-19. Утворення мікротромбів описано в легенях, простаті та нирках [36]. Легенева емболія, одне з найпоширеніших ускладнень під час зараження SARS-CoV-2. Також, з важким перебігом COVID-19 пов'язана висока експресія хемотаксичного рецептора CCR2 [37]. Пригнічення IL-6 призводить до зниження синтезу гострофазного запального СРБ, концентрація якого у сироватці крові пов'язана з АС та іншими ССЗ [38]. IL-1 і TNF- $\alpha$  викликають в ЕК синтез молекул адгезії VCAM-1 і ICAM-1. У свою чергу, викид цитокінів клітинами судин стимулюється модифікованими ліпопротеїдами, що утворює порочне коло. Одним з основних наслідків АС є руйнування бляшки, що спричиняє гостру непрохідність коронарної артерії і розвиток ІМ.

*Серцево-судинні захворювання та тяжкість COVID-19.* Було показано, що пацієнти із ССЗ більш сприйнятливі до COVID-19 і мають у 5-10 разів вищий ризик смертності. Передіснуюча ІХС підвищує ризик поганого прогнозу у пацієнтів з COVID-19, особливо у пацієнтів з гіпертонією [39]. Дослідження в Китаї показали, що рівень смертності від COVID-19 становив 10,5% у пацієнтів, які страждають ССЗ, порівняно з 0,9% у пацієнтів без супутніх захворювань. Виявили, що у осіб, які страждають на серцеву недостатність, значно вища експресія ACE2 на рівні мРНК і білка [40]. Пацієнти з гіпертонічною хворобою мають вищий ризик смертності через COVID-19, незалежно від прийому антигіпертензивних препаратів. У хворих, які не лікували-

ся від гіпертонії, рівень смертності був вищим [41], що виключає антигіпертензивні препарати як причину поганого прогнозу. Отже, патологічні особливості гіпертонії зумовлюють схильність пацієнтів до більш важкої форми COVID-19. Очікується, що генетичні варіанти ACE2 можуть змінювати сприйнятливості пацієнтів до COVID-19 [42]. Вони також можуть впливати на RAAS, яка регулює серцево-судинну функцію. Одним з унікальних варіантів ACE2 є p.Arg514Gly, який визначає взаємодію ангіотензиноген-ACE2, і може впливати на RAAS [41]. Оскільки дисфункція RAAS пов'язана з серцево-судинними ускладненнями, наявність p.Arg514Gly може пояснювати, чому COVID-19 призводить до більш серйозних ускладнень у осіб з певними генетичними змінами [40].

*Механізми, за допомогою яких COVID-19 викликає серцево-судинні ускладнення.* У деяких пацієнтів з COVID-19 спостерігають симптоми зупинки серця, підвищений рівень тропоніну та порушення ехокардіограми. Пошкодження серця є одним з ускладнень при COVID-19. Є кілька механізмів, що пояснюють, як виникають такі ускладнення. По-перше, пряме зараження кардіоміоцитів вірусом може сприяти патофізіології цих ускладнень. Після зараження легенів вірус може вторгнутися в клітини судин легеневої артерії, потім він рекрутує імунні клітини та ініціює запальну реакцію [43]. Через легеневу артерію вірус може отримати доступ до кровотоку. Оскільки серце експресує ACE2 і є першою мішенню легеневого кровообігу, цей шлях дозволяє вірусу атакувати серце [40, 43]. Крім того, ACE2 відіграє важливу роль у нейрогуморальній регуляції ССС. Зв'язування SARS-CoV-2 з ACE2 викликає гостру травму міокарда та легенів через зміни в сигнальних шляхах ACE2. ACE2 захищає серце при активації RAAS, оскільки перетворює ангіотензин II в ангіотензин 1-7. Ангіотензин II є судинозвужувальним, прозапальним медіатором і може пошкоджувати ендотелій капілярів. Вірус знижує кількість ACE2 і підвищує рівень ангіотензину II, що сприяє пошкодженню серця. Висока щільність рецепторів ACE2 збільшує вірусне наванта-

ження, але пом'якшує пошкодження серця [25]. Інфекція впливає в серці на сигнальні шляхи ACE2 та фібриногену, на цілісність серцевих м'язів, окислювально-відновний гомеостаз, індукує розрив бляшок і, нарешті, посилює травму та дисфункцію міокарда [44].

Запальні реакції та цитокиновий шторм також відіграють важливу роль у серцево-судинних ускладненнях. У багатьох пацієнтів з COVID-19 спостерігається високий рівень IL-6, MCP-1, IL-1 $\beta$ , IP10 та IFN- $\gamma$ . Ці запальні цитокини активують хелпери Th1. Кардіотропізм і міграція клітин Th1 відбуваються через зв'язування рецептора c-Met, який присутній в наївних T-клітинах, з фактором росту гепатоцитів, що продукується міокардом. Потім клітини Th1 секретиують більше прозапальних цитокинів, що за механізмом позитивного зворотного зв'язку додатково пошкоджує серце [45] і може призвести до аритмії у пацієнтів з COVID-19. Прозапальні цитокини, такі як IL-6, можуть витіснити з мембрани кардіоміоцитів десмосомний білок (плакоглобін), за недостатності якого адгезія між клітинами порушується, що спричиняє пошкодження клітинних мембран, загибелі клітин серця та їх заміни фіброзно-жировим матеріалом [45].

Інші механізми, за допомогою яких COVID-19 викликає аритмію, включають пряме пошкодження кардіоміоцитів, порушення плазматичної мембрани та електричної провідності серцевого м'яза. Зараження перикарда призводить до набряків, перевантаження рідиною та порушення балансу електролітів [40, 45].

Пацієнти з ІХС можуть мати значний ризик ІМ через COVID-19. У них в коронарних судинах через посилене запалення утворюються нестабільні, бляшки. Результатом є розрив бляшок і утворення тромбу, що може призвести до інфаркту [43]. Міокардит — ще одне серйозне ускладнення COVID-19. Цей стан є запальним захворюванням міокарда, яке не пов'язане з ішемією. Натомість патофізіологія передбачає поєднання токсичності, опосередкованої T-лімфоцитами, цитокинового шторму та прямої травми клітин [45].

*Гіперкоагуляція при COVID-19.* У пацієнтів, інфікованих COVID-19, з діабетом, гіпертонічною хворобою та інсультом на апаратах штучної вентиляції легенів, виявили антитіла до кардіоліпіну — IgA і до  $\beta$ -2-глікопротеїну I — IgA та IgG. Ці антитіла до фосфоліпідів аномально націлені на фосфоліпідні білки, що іноді призводить до тромботичних подій [46]. Показано, що деякі пацієнти мають незвичні функції згортання крові, і майже у всіх важких хворих спостерігається розлад цього процесу [47]. Відомо, що гостра запальна реакція, спричинена інфекцією або сепсисом, може впливати на згортання та фібринолітичну систему. Також, існує специфічна кореляція між ACE2 та процесом коагуляції. Пацієнти, інфіковані COVID-19, можуть мати вищий ризик венозної тромбоемболії. За ретроспективним когортним дослідженням високий рівень D-димеру ( $>1$  г/л) часто був пов'язаний зі смертю пацієнта. Дослідження показали, що підвищений рівень D-димеру ( $>0,5$  мг/л) був виявлений у 46% пацієнтів. В іншому дослідженні вижили пацієнти із середньою концентрацією D-димеру 0,61 мг/л, а хворі з концентрацією 2,12 мг/л не виживали [25, 48]. Були продемонстровані і більш високі рівні D-димеру у пацієнтів з ARDS, які потрапили до реанімації [49]. Повідомлялось також про підвищений рівень D-димеру та продуктів розпаду фібрину у хворих, що померли. Під час захворювання приблизно 71,4% померлих пацієнтів відповідали клінічним проявам дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції [48]. Тяжкохворі пацієнти з тривалою іммобілізацією мають вищий ризик розвитку венозної тромбоемболії. У таких пацієнтів через запалення судин спостерігалася ЕД та стан гіперкоагуляції. У пацієнтів з коронавірусною пневмонією можуть спостерігатися відхилення в системі згортання крові, переважно в стан гіперкоагуляції, що може спричинити утворення тромбу. У дрібних судинах може спостерігатися місцева емболія. У деяких критично хворих пацієнтів з високим рівнем D-димеру може розвиватися тромбоз глибоких вен та аортальна емболія, що призводить до різкого погіршення стану. Аномальна кон-

центрація та активність ACE2 може впливати на систему згортання крові у хворих на COVID-19 пацієнтів [25]. Цим пацієнтам рекомендуються прямі пероральні антикоагулянти та противірусні засоби, препарати гепарину або механічна профілактика.

*Цитокиновий шторм та пошкодження серця.* Одержані дані свідчать, що кількість маркерів запалення зростає при зараженні COVID-19, таких як: СРБ, феритин, ІЛ-6, ІЛ-18, ІFN- $\gamma$ , MCP-1 та TNF- $\alpha$ , що призводить до цитокинового шторму. Крім того, підвищення секреції цитокинів ІЛ-17A та, можливо, ІЛ-17F, Т-хелперами-17 відповідає за імунопатологію COVID-19 та ARDS [25, 50]. Тому їх можна використовувати як прогностичні маркери для визначення ступеня зараження вірусом. Цитокиновий шторм — це складна мережа молекулярних подій, що включають клінічний фенотип системного запалення, поліорганну недостатність, гіперферитинемію. Він генерується активацією великої кількості білих кров'яних клітин, включаючи В-і Т-клітини, НК-клітини, макрофаги, дендритні клітини, нейтрофіли, моноцити та клітини резидентної тканини, такі як епітеліальні клітини та ЕК, які виділяють прозапальні цитокини [51]. Інфекцією SARS-CoV-2 індукується кілька імунних шляхів та прозапальних цитокинів, особливо CCL2, CXCL2, CCL8, CXCL1, ІЛ-33, CCL3L1 у BALF (bronchoalveolar lavage fluid) та CXCL10, TNFSF10, TIMP-1, C5, ІЛ-18, амфірегуліну, нейрегуліну-1, ІЛ-10 у мононуклеарах крові, що свідчить про стійке запалення та цитокиновий шторм у пацієнтів [25].

Ретроспективне дослідження 150 підтверджених випадків COVID-19 показало, що смертність була обумовлена гіперзапаленням, викликаним вірусом, яке включало підвищення рівня феритину та ІЛ-6 [52]. У пацієнтів із ССЗ підвищений ризик цитокинового шторму, який починається з активації клітин, що секретують цитокини, із вродженими та адаптивними імунними механізмами. Крім того, пацієнти з пошкодженням міокарда, які перенесли COVID-19, характеризуються більш високим рівнем ARDS і частіше потребують допо-

міжної вентиляції, ніж пацієнти без пошкодження міокарда [53]. Пошкодження може здійснюватися за допомогою різних механізмів, опосередкованих ACE2 та іншими механізмами, що включають цитокиновий шторм, зміни підтипів Т-хелперних клітин. Важка пневмонія викликає гіпоксію, що призводить до ішемії серцевої тканини, та до апоптозу серцевих міоцитів [54]. Це спричиняє витік тропоніну і підвищує рівень BNP. Є повідомлення, що коронавірусна інфекція може призвести до гострої і навіть хронічної серцевої недостатності [25].

### Ефекти статинів та метформіну

*Ефекти статинів.* Статини вважаються привабливим класом препаратів у фармакологічному середовищі COVID-19 завдяки їхнім плейотропним властивостям, а їх використання корелює зі зниженням смертності серед госпіталізованих пацієнтів [55, 56]. COVID-19 продемонструвала гірший прогноз і вищу смертність серед людей з ожирінням. Дисліпідемія є основним зв'язком між ожирінням і тяжкістю COVID-19 [57, 58]. Встановлено, що підвищений рівень ліпопротеїнів високої густини (HDL) та аполіпопротеїну A1 (ApoA1) у плазмі асоційований із зниженим ризиком розвитку ССЗ. Підвищений рівень холестерину LDL, аполіпопротеїну В (ApoB) і, особливо, оxLDL у плазмі крові асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ССЗ. Інфекція COVID-19 пов'язана з дисліпідемією та серцево-судинними ускладненнями. Так, нами показано, що кількість ApoA1 у крові хворих на ЦД і, особливо, з COVID-19 була значно нижчою, ніж у здорових людей [59]. Крім того, є дані, що люди з вищим рівнем HDL та ApoA1 мали меншу ймовірність зараження SARS-CoV-2 і розвитку важкого перебігу COVID-19, який потребує госпіталізації або інвазивного медичного втручання [60]. Рівень ApoB та оxLDL у крові хворих на ЦД і, особливо, з COVID-19 суттєво вищий, ніж у контролі. Рівень ApoB та оxLDL у крові вище у пацієнтів з COVID-19 та ЦД або ССЗ у порівнянні з пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань. Відношення концентрації ApoB/ApoA1 при COVID-19 зростало

на порядок порівняно з хворими на ЦД, що свідчить про високий ризик ускладнень [59, 61, 62].

Статини, як найпоширеніші препарати, що регулюють рівні ліпідів, показали сприятливий ефект при різних патологіях. Накопичені дані свідчать, що використання статинів пов'язане зі зниженим ризиком прогресування важкості хвороби та смерті у пацієнтів з COVID-19 [57]. Спостерігалися позитивні ефекти серед користувачів статинів щодо госпіталізації та смерті від COVID-19 у загальній когорті (572695 осіб) та у когорті на початку захворювання. У когорті госпіталізованих прийом статинів був пов'язаний з меншим ризиком смерті. Смертність від COVID-19 в осіб, які приймають статини, нижча, ніж у тих, хто не вживає їх [63]. Люди з ожирінням більш вразливі до COVID-19 і мають на ~46% вищий ризик інфікування SARS-CoV-2, на ~74% більші шанси на госпіталізацію у відділення інтенсивної терапії та на ~48% підвищений ризик смерті [64]. Важке ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 35$ ) було пов'язане з потребою в інвазивній вентиляції і було незалежним предиктором результату інтубації. Крім того, враховуючи гіперліпідемію як основну ланку, люди з ожирінням схильні до ССЗ, гіпертонії, діабету, інфаркту міо-

карда та інсульту, які є одними з визнаних факторів ризику несприятливих результатів при COVID-19 [57].

Будучи ефективними препаратами для зниження рівня холестерину, статини можуть запобігти серцево-судинним подіям, які є ключовими факторами ризику інфікування SARS-CoV-2 і поганого прогнозу [65]. Зниження рівня холестерину дозволяє статинам впливати на структуру та функцію клітинної мембрани, зокрема на ліпідні рафти, які відіграють важливу роль у проникненні вірусу та у клітинному сигналінгу. Продемонстровано помітний ефект статинів на синтез і трафік ACE2, а також на гальмування взаємодії між S1 і ACE2 на поверхні епітеліальних клітин [66]. Крім того, зменшуючи кількість проміжних продуктів біосинтезу холестерину, статини гальмують ізопренілювання білків, регулюючи численні сигнальні шляхи, включаючи імунну реакцію. Гіперактивація імунних реакцій, посилення системного запалення, окислювального стресу та тромбозів спостерігалися при тяжкому перебігу COVID-19, особливо серед людей з ожирінням або ССЗ, тоді як статини продемонстрували супресивну дію на ці процеси (рис. 1) [57]. Регулярне вживання статинів пов'язане з менш несприятливими

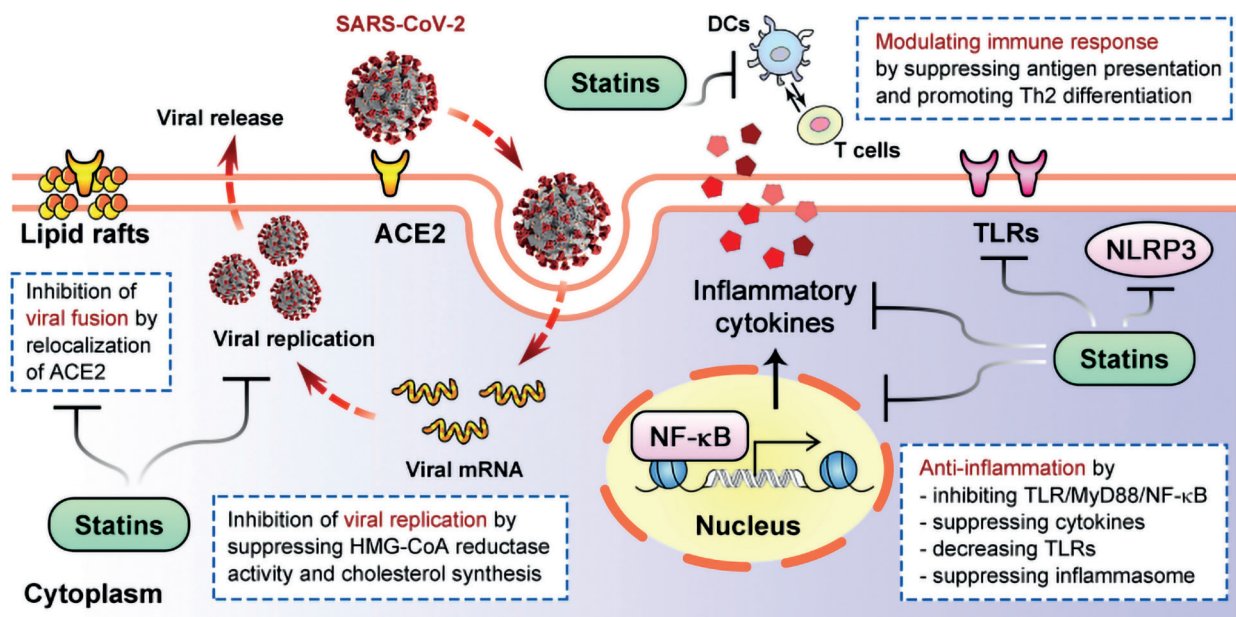


Рис. 1. Встановлені механізми пригнічення статинами життєвого циклу вірусу SARS-CoV-2, полегшення запалення та модуляції імунної реакції після інфекції. DC, дендритні клітини; TLR, Toll-подібні рецептори [57].

результатами у пацієнтів старше 70 років, госпіталізованих із COVID-19 [67]. Рівень смертності знизився на 24% серед тих, хто отримував високі дози статинів, порівняно з пацієнтами без терапії. В той же час, статистичної вірогідності між групою, що отримувала низькі дози статинів і групою без лікування, для стаціонарної смертності не спостерігалось [68]. Інші дані свідчать, що використання статинів пов'язане з меншим ризиком розвитку хронічного кашлю та задишки у хворих на ЦД і COVID-19 і можуть зменшити легеневий фіброз, пов'язаний із COVID-19, у пацієнтів із тривалим (> 5 років) ЦД [69].

Добре відомо, що статини, які блокують мевалонатний шлях, впливають на активацію  $\gamma\delta$  Т-лімфоцитів. Оскільки ці Т-клітини беруть участь у запальному процесі при COVID-19, досліджували терапевтичний потенціал статинів як засобу для інгібування прозапальної активності  $\gamma\delta$  Т-клітин. Пацієнти з COVID-19 мали нижчу частоту циркулюючих  $V\delta 2+$  Т-лімфоцитів (домінуюча популяція  $\gamma\delta$  Т-клітин людини в периферичній крові), але демонстрували виражений прозапальний профіль, який пригнічувався лікуванням статинами *in vitro*. Здатність статинів інгібувати  $V\delta 2+$  Т-лімфоцити у пацієнтів з COVID-19 підкреслює нову потенційну біологічну функцію цих препаратів і підтримує їх терапевтичне використання [55].

Сигнальні шляхи, пов'язані із запаленням, такі як NF- $\kappa$ B, STAT, NLRP3, TLR, MAPK, mTOR, і медіатори, такі як IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  та INF- $\gamma$ , викликають апоптоз клітин, знижують дихальну здатність і постачання кисню, що викликає збій дихальної системи та смерть. Статини добре відомі тим, що контролюють гіперхолестеринемію, і можуть використовуватися для лікування COVID-19 завдяки своїм плейотропним ефектам, серед яких є протизапальна дія, пов'язана з пригніченням вищевказаних процесів (див. рис. 1) [70, 71].

Статини здатні обмежувати проникнення та реплікацію SARS-CoV-2 у клітини шляхом інгібування головної протеази ( $M^{pro}$ ) та РНК-залежної РНК-полімерази (RdRp). Цитокіновий шторм можна посла-

бити через зниження рівня IL-6 у сироватці крові, що досягається інгібуванням статинами TLR4 і модуляції активності макрофагів (див. рис. 1). Статини також можуть впливати на ускладнення COVID-19, такі як тромбоз і легеневий фіброз, шляхом зниження рівня PAI-1 у сироватці крові та TGF- $\beta$  і VEGF у легеневій тканині і покращення ендотеліальної функції. Незважаючи на ці переваги, терапія статинами може мати побічні ефекти, — підвищення рівня креатинінкінази, рівня глюкози в крові та активності ферментів печінки, які слід враховувати [72].

Безпечність використання статинів для пацієнтів з COVID-19 дискутується через їх здатність індукувати експресію рецептора ACE2 — основного шляху проникнення SARS-CoV-2. Однак, опосередковане статинами підвищення експресії рецептора ACE2 не збігається з його локалізацією в доменах ліпідних рафтів, особливо після лікування ліпофільними статинами, які порушують цілісність рафтів. Аналіз патерна цитокінів показав, що статини пригнічують вивільнення цитокінів і факторів, залучених у легкі та важкі форми COVID-19 [73].

*Ефекти метформіну (МФ).* Встановлено вірогідний зв'язок між вживанням МФ та виживаністю у діабетиків з діагнозом COVID-19 [74–75]. Ретроспективний аналіз даних для 25326 суб'єктів, протестованих на COVID-19, свідчить про те, що, хоча діабет є незалежним фактором ризику смертності від COVID-19, цей ризик різко знижується у пацієнтів, які приймали МФ. Причому лікування МФ до діагностики COVID-19 було пов'язане із ~3-кратним зниженням смертності. Також виявили, що МФ пов'язаний зі зниженим ризиком ранньої смерті та зниженням смертності у жінок із COVID-19 [76]. Обсерваційне дослідження пацієнтів (2449 осіб з 68 медичних центрів) з ЦД2 і COVID-19 показало, що вживання МФ асоціювалося з меншою кількістю інтубацій та смертності протягом 28 днів після госпіталізації [77]. В інший аналіз було включено 5 досліджень із загальною кількістю 6937 пацієнтів. Метааналіз показав, що вживання МФ пов'язане

зі зниженням смертності від інфекції COVID-19. Автори вважають, що пацієнтам з діабетом слід рекомендувати продовжувати приймати препарати МФ, незважаючи на стан зараження COVID-19 [78]. МФ може мати потенційні переваги у зменшенні частоти ARDS у пацієнтів з COVID-19 та ЦД2. Однак ці переваги суттєво відрізняються залежно від статі — у жінок нижча частота ARDS. МФ також асоціювався зі суттєво зниженою смертністю у жінок із ожирінням та ЦД2, які потрапили до лікарні з приводу COVID-19 [79]. Крім того, було показано, що вживання МФ асоціюється із зменшенням серцевої недостатності, а також запальних реакцій. Маркери серцевої травми, серцевої недостатності та запалення були нижчими у групі, що вживала МФ, порівняно з контрольною групою. Аналіз підгруп показав, що зниження кількості цих маркерів було більш вираженим у пацієнтів з важким COVID-19. Також спостерігалася менша частота розвитку ARDS в групі, що вживала метформін. Автори припускають, що несприятливі явища лактоацидозу у хворих на COVID-19 із уже існуючим ЦД2 можуть бути компенсовані благотворним впливом МФ на серцеву недостатність та запалення, що спостерігалось навіть у важких випадках [80].

З іншого боку, при виборі гіпоглікемічних засобів було запропоновано уникати МФ у хворих на ЦД із COVID-19 через можливе посилення лактатацидозу у випадках поліорганної дисфункції [81]. Однак дослідження показали, що МФ має проти-запальну та противірусну дію, окрім його гіпоглікемічного ефекту. Припускають, що ці плейотропні ефекти МФ можуть бути корисними щодо пригнічення цитокінового шторму, пов'язаного з COVID-19 [82]. Отже, у легких випадках COVID-19 терапія МФ безпечна, і немає причин припинити прийом препарату. У більш важких випадках МФ слід застосовувати зважено.

Точні механізми, за допомогою яких МФ може покращувати прогноз у контексті COVID-19, ще невідомі. Отримані дані дозволяють припустити, що вони не пов'язані тільки з поліпшенням глікемічного контролю або ожиріння, оскільки HbA1C або ІМТ

у порівнюваних групах не відрізнялись. Інші чинники, такі як асоційоване із діабетом запалення та коагулопатія, можуть відігравати більш помітну роль у цьому відношенні. Раніше було показано, що МФ також характеризується протизапальним та антитромботичним ефектами, а надмірна запальна реакція, наприклад, цитокіновий шторм, а також поширені тромбоемболічні події визнані смертельними ускладненнями при інфекції COVID-19. Тому реально припустити, що, антифібринолітична активність МФ та пригнічення запальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$  або IL-6, які відіграють важливу роль у імунній відповіді на COVID-19, можуть покращувати прогноз [76]. МФ *in vitro* пригнічує проліферацію Т-клітин та інгібує диференціювання клітин Th1 та Th17, одночасно сприяючи розвитку Treg [75]. Лікування мишей з діабетом без ожиріння (NOD) МФ суттєво зменшувало кількість прозапальних IFN- $\gamma$ +, а також IL17 + CD4 + Т-клітин у селезінці мишей [83].

ACE2 — це протизапальний пептид у захисному плечі системи RAAS, який забезпечує позитивний серцево-легеневий ефект. Незважаючи на те, що зв'язування рецепторів ACE2 та подальше його пригнічення видається ключовою особливістю патофізіології коронавірусних інфекцій — терапії, що підвищують рівень ACE2, мають великий потенціал для пацієнтів, хворих на COVID-19. МФ як відомо, підсилює експресію ACE2 за допомогою активації AMPK [87].

Зв'язування з ACE2 у пневмоцитах та інших клітинах необхідне для інфікування вірусом, проте лікування, яке підвищує кількість ACE2, може бути корисним для пом'якшення ускладнень COVID-19. У системі RAAS комплекс ACE2/ангіотензин 1-7/Mas виступає захисним плечем протидіючи шкідливому плечу ACE1/ангіотензин II і зменшуючи системну та легеневу гіпертензію та активуючи протизапальні шляхи після пошкодження тканин [84]. Відомо, що вірус знижує експресію ACE2 після зв'язування, а низький рівень ACE2 пов'язаний з різними серцево-судинними порушеннями та ARDS [85].

Молекулярна основа позитивного впливу МФ на серцево-судинну та легеневу системи включає активацію АМРК — енергетичного сенсора і регулятора метаболічного гомеостазу [2, 86–90]. АМРК фосфорилує не тільки ключові молекули, що регулюють обмін речовин, але й чинники, які контролюють функціонування ССС, такі як eNOS. МФ та ARB (Angiotensin II receptor blockers) можуть активувати АМРК, яка фосфорилує ACE2 по Ser-680 [89]. Ця посттрансляційна модифікація ACE2 зменшує його деградацію і подовжує період напівжиття, що може забезпечити захист легенів. Інший ефект посттрансляційних модифікацій полягає в тому, що вони можуть змінити 3-D конформацію позаклітинного домену ACE2, зменшуючи тим самим розпізнавання вірусу SARS-CoV-2.

Механізм дії МФ включає як залежні, так і незалежні від АМРК шляхи. Показано, що цей препарат пригнічує мітохондріальне дихання, а також мітохондріальну гліцерофосфат-дегідрогеназу, що призводить до пригнічення продукції АТР та глюконеогенезу в печінці. АМРК посилює катаболічні шляхи, що генерують АТР, і вимикає клітинні процеси, що її споживають [2, 90]. Існують фундаментальні та клінічні докази протизапальної дії МФ. Також було показано, що МФ пригнічує секрецію прозапальних цитокінів у гепатоцитах та макрофагах. Пацієнти із ЦД2, які отримували МФ, мали значно нижчий рівень СРБ. Попередні мета-аналізи також свідчать, що МФ суттєво знижує СРБ у осіб середнього та старшого віку з хронічним низькорівневим запаленням [91].

Дані про вплив метформіну на рівень ІЛ-6 та феритину обмежені. МФ пригнічує експресію ІЛ-6 у клітинах слизової оболонки пацієнтів із запальною хворобою кишечника. Крім того, МФ пригнічував індуковане ІЛ-18 вивільнення ІЛ-6 в макрофагах, гладких м'язів судин та ЕК. У пацієнтів з ЦД2 рівень ІЛ-6 у циркуляції зменшувався пропорційно тривалості та дози через 12 місяців терапії МФ. У іншому дослідженні показали, що МФ значно знижував рівень ІЛ-6 та феритину через 12 місяців у пацієнтів із ЦД2 [91].

Сприятлива дія МФ у хворих на ЦД із COVID-19 базується на плейотропних ефектах цього препарату. Це покращення контролю рівня глюкози, зниження маси тіла, зниження ІР, активація АМРК, яка веде до фосфорилування ACE2, пригнічуючи проникнення вірусу, інгібування шляху mTOR та попередження імунної гіперактивності [11, 92], дія на ендосомний Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> обмінник, що веде до підвищення клітинного рН та порушення вірусного ендосомного циклу, протизапальні властивості, зменшення кількості нейтрофілів, інгібування мітохондріального комплексу I, пригнічення утворення та сигналіну мітохондріальних ROS і, як наслідок, вивільнення ІЛ-6, опосередкованого Ca<sup>2+</sup>-активованими Ca<sup>2+</sup>-каналами [82]. Завдяки активації АМРК метформін інгібує шлях NF-κB і зменшує запалення. МФ також має імуномодулюючі властивості і відновлює імунний гомеостаз у Т-клітинах, В-клітинах, моноцитах, макрофагах та нейтрофілах. Активація АМРК метформіном та фосфорилування рецептора ACE2 спричиняє конформаційні та функціональні зміни у рецепторі, що, в свою чергу, може призвести до гальмування зв'язування SARS-CoV-2. За проведеним мета-аналізом використання МФ асоціювалось із значним зниженням смертності [82].

Опосередкована МФ активація АМРК відбувається не тільки через мітохондріальний шлях, але і через лізосоми. Крім того, делеція в гені АМРК посилювала мітохондріальні порушення разом з індукованою ерастином інактивациєю глутатіонпероксидази, що може сприяти ферроптозу. Також АМРК контролює синтез жирних кислот, пригнічуючи фосфорилування ACC1 (acetyl-co-enzyme A carboxylase 1), ферменту, що обмежує швидкість реакції у біосинтезі жирних кислот при стресі, пов'язаному з енергетичною недостатністю. Ферроптоз може включати опосередкований ACC1/FAS (fatty acid synthase) біогенез жирних кислот, а пригнічення LKB1/АМРК сприяє ферроптозу завдяки усуненню опосередкованого ACC1/FAS інгібування біогенезу [93]. Фактори, що сприяють COVID-19, такі як запалення, рівень глюкози, ліпідів (включаючи тригліцериди, жирні кислоти)

та біоенергетичні дефекти мітохондрій, по-ступово підвищуються у хворих на ЦД та ожиріння. Дослідження молекулярних механізмів свідчить про синергетичний ефект

комбінованої терапії орлістат/МФ щодо уникнення загибелі клітин (ферроптозу), спричиненої наслідками COVID-19, у хворих на ЦД з ожирінням [94].

## ВИСНОВКИ

- COVID-19 спричиняє надмірне запалення, яке поглиблюється у хворих на цукровий діабет та ожиріння.
- Одним з наслідків COVID-19 є порушення функціонування серцево-судинної системи — пошкодження міокарда, ендотеліальна дисфункція, гіперкоагуляція.
- Використання статинів пов'язане зі знизеним ризиком прогресування важкості хвороби та смерті у пацієнтів з COVID-19.
- Вживання метформіну асоціювалось із нижчою смертністю та тенденцією до зменшення госпіталізації з COVID-19.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Pushkarev VV, Sokolova LK, Kovzun OI, et al. *Cytol Genet* 2021;55(4): 43-53. <https://doi.org/10.3103/S0095452721040113>
- Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, et al. *Molekuljarnye mehanizmy patogeneza diabeta i ego oslozhnenij, Kiev*, 2018: 264 p.
- Campbell PA, Young MW, Lee RC. *J Natl Med Assoc* 2021;113(2): 208-211. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2020.09.152>
- Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, et al. *Zhurn NAMN Ukrainy* 2015;20(3-4): 287-298
- Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko MD. *Probl Endocrin Pathol* 2017: 64-76. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2017.2.10>
- Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, et al. *Mezhdun Endokrinol Zhurn* 2017;13(7): 486-498. <http://doi.org/10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747>
- Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV. *Zhurn NAMN Ukrainy* 2017;23(1-2): 23-39
- Zhou Q, Zhang L, Dong Y, et al. *Hypertens Res* 2024; 47(2): 375-384. <http://doi.org/10.1038/s41440-023-01460-2>
- Zhang J, Ma X, Liu F, et al. *Front Immunol* 2023;14: 1203389. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1203389>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. *Lancet* 2020;395: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Cimbaliuk VI, Tronko ND, Popova VV, et al. *COVID-19 ta endokrynnna systema, B.Cerkva*, 2023: 556 p.
- Kumar R, Rathi H, Haq A, et al. *Virus Res* 2021;292: 198235. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198235>
- Ulhaq ZS, Soraya GV. *Med Mal Infect* 2020;50: 382-383. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.002>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. *Lancet* 2020;395: 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Senchenkova EY, Russell J, Yildirim A, et al. *Hypertension* 2019;73: 829-838.
- Silberstein M. *Med Hypotheses* 2020;140: 109767. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109767>
- Patterson BK, Seethamraju H, Dhody K, et al. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20084673>
- Barrett D. *Cytokine Storm Syndrome*, Springer, 2019. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5\\_32](https://doi.org/10.1007/978-3-030-22094-5_32)
- Narazaki M, Kishimoto T. *Int J Mol Sci* 2018;19(11): 3528. <https://doi.org/10.3390/ijms19113528>
- Patra T, Meyer K, Geerling L, et al. *PLoS Pathog* 2020;16(12): e1009128. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009128>
- Jafarzadeh A, Nemati M, Jafarzadeh S. *Microb Pathog* 2021;154: 104836. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104836>
- Orlov M, Wander PL, Morrell ED, et al. *J Immunol* 2020;205(4): 892-898. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000554>
- Wu D, Yang XO. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53(3): 368-370. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
- Zarrilli G, Angerilli V, Businello G, et al. *Int J Mol Sci* 2021;22(2): 974. <https://doi.org/10.3390/ijms22020974>
- Soumya RS, Unni TG, Raghu KG. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020;14: 1-15. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07073-y>
- Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. *Viruses* 2021;13(1): 29. <https://doi.org/10.3390/v13010029>
- Maiuolo J, Mollace R, Gliozzi M, et al. *Int J Mol Sci* 2020;21(23): 9309. <https://doi.org/10.3390/ijms21239309>
- Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko MD. *Endokrynologija* 2017;22(2): 127-138
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(23): 2950-2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. *Science* 2020;370(6518): 861-865. <https://doi.org/10.1126/science.abd3072>

31. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. *Science* 2020;370(6518): 856-860. <https://doi.org/10.1126/science.abd2985>
32. Pushkarev VM, Kovzun OI, Levchuk NI, et al. *Endokrynologia* 2023;28(4): 349-362. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-4.349>
33. Grzegorowska O, Lorkowski J. *J Clin Med* 2020;9(11): 3746. <https://doi.org/10.3390/jcm9113746>
34. Ruparelia N, Chai JT, Fisher EA, Choudhury RP. *Nat Rev Cardiol* 2017;14(3): 133-144. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.185>
35. Du H, Wang DW, Chen C. *J Cell Mol Med* 2020;24: 10274-10278. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15674>
36. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. *Rev Cardiovasc Med* 2020;21(3): 315-319. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.126>
37. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, et al. *Nature* 2021;591: 92-98. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y>
38. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. *EXCLI J* 2015;10(14): 517-526. <https://doi.org/10.17179/excli2014-671>
39. Wang S, Zhu R, Zhang C, et al. *PLoS One* 2023;18(10): e0292021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292021>
40. Alyammahi SK, Abdin SM, Alhamad DW, et al. *Infect Genet Evol* 2021;87: 104647. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104647>
41. Gao C, Cai Y, Zhang K, et al. *Eur Heart J* 2020;41(22): 2058-2066. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa433>
42. Hou Y, Zhao J, Martin W, et al. *BMC Med* 2020;18(1): 216. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01673-z>
43. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. *JAMA Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
44. Bansal M. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(3): 247-250. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
45. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. *Heart Rhythm* 2020;17(9): 1463-1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
46. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. *N Engl J Med* 2020; 382(17): e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc200757547>
47. Kowalewski M, Fina D, Słomka A, et al. *Crit Care* 2020; 24(1): 205. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02925-3>
48. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. *J Thromb Haemost* 2020; 18(4): 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768.49>
49. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U. *J Thromb Haemost* 2020;18(7): 1747-1751. <https://doi.org/10.1111/jth.14854>
50. Shibabaw T. 2020;13: 673-680. <http://doi.org/10.2147/JIR.S278335>
51. Behrens EM, Koretzky GA. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(6): 1135-1143. <https://doi.org/10.1002/art.40071>
52. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. *Intensive Care Med* 2020;46(5): 846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
53. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. *JAMA Cardiol* 2020;5(7): 751-753. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
54. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(5): 259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
55. Di Simone M, Corsale AM, Lo Presti E, et al. *Cells* 2022;11(21): 3449. <https://doi.org/10.3390/cells11213449>
56. Umakanthan S, Senthil S, John S, et al. *Front Pharmacol* 2022;13: 742273. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.742273>
57. Liu C, Yan W, Shi J, et al. *Front Nutr* 2022;9: 927092. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.927092>
58. Kowalska K, Sabatowska Z, Forycka J, et al. *Biomedicines* 2022;10(9): 2320. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092320>
59. Tronko MD, Cherviakova SA, Pushkarev VV, et al. *Rep Nac Acad Sci Ukr* 2021;4: 110-113. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2021.04.110>
60. Li MH, Kulkarni R, Koizumi N, Andalibi A. *Biology (Basel)* 2023;12(6): 852. <https://doi.org/10.3390/biology12060852>
61. Sokolova LK, Belchina YuB, Cherviakova SA, et al. 2021;26(3): 263-70. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-3.263>
62. Pushkarev VV, Sokolova LK, Cherviakova SA, et al. *Cytol Genet* 2021;55(6): 519-523. <https://doi.org/10.3103/S0095452721060116>
63. Santosa A, Franzén S, Nåtman J, et al. *Sci Rep* 2022; 12(1): 12047. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16357-2>
64. Popkin BM, Du SF, Green WD, et al. *Obes Rev* 2020;21: e13128. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>
65. Vuorio A, Kaste M, Kovanen PT. *eNeurologicalSci* 2021; 23: 100344. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2021.100344>
66. El Khoury M, Naim HY. *Front Microbiol* 2024;14: 1335458. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1335458>
67. Izkhakov E, Vilian Y, Buch A, et al. *BMC Geriatr* 2023; 23(1): 473. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04183-8>
68. Ho HV, Patel H, Ahmed M, et al. *HCA Healthc J Med* 2023;4(5): 369-375. <https://doi.org/10.36518/2689-0216.1546>
69. Sadeghdoust M, Aligolighasemabadi F, Dehesh T, et al. *Arch Immunol Ther Exp* 2023;71(1): 8. <https://doi.org/10.1007/s00005-023-00672-1>
70. Lashgari NA, Roudsari NM, Shamsnia H, et al. *Adv Exp Med Biol* 2023;1412: 457-476. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-28012-2\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-031-28012-2_25)
71. Mormile R. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2022;20(3): 161-163. <https://doi.org/10.1080/14779072.2022.2058490>
72. Pawlos A, Niedzielski M, Gorzelak-Pabiś P, et al. *Int J Mol Sci* 2021;22(8): 4177. <https://doi.org/10.3390/ijms22084177>
73. Fiore D, Proto MC, Franceschelli S, et al. *Biomedicines* 2022;10(9): 2123. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092123>

74. Pedrosa AR, Martins DC, Rizzo M, Silva-Nunes J. *J Diabetes Complications* 2023;37(2): 108391. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108391>
75. Petakh P, Kamyshna I, Kamyshnyi A. *Front Mol Biosci* 2023;10: 1260633. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1260633>
76. Crouse A, Grimes T, Li P, et al. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164020>
77. Lalau JD, Al-Salameh A, Hadjadj S, et al. *Diabetes Metab* 2020;47(5): 101216. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.101216>
78. Hariyanto TI, Kurniawan A. *Obes Med* 2020;19: 100290. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100290>
79. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, et al. *Lancet Healthy Longev* 2021;2(1): e34-e41. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(20\)30033-7](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30033-7)
80. Cheng X, Liu Y, Li H, et al. *Cell Metab* 2020;32(4): 537-547.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.013>
81. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(6): 546-550. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
82. Scheen AJ. *Diabetes Metab* 2020;46(6): 423-426. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.006>
83. Duan W, Ding Y, Yu X, et al. *Am J Transl Res* 2019; 11(4): 2393-2402
84. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. *Physiol Rev* 2018;98(1): 505-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
85. Reddy R, Asante I, Liu S, et al. *PLoS One* 2019;14(3): e0213096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213096>
86. Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Belchina JB. *Probl Endocrin Pathol* 2016;4: 29-35. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2016.4.04>
87. Sokolova LK, Pushkarev VM, Belchina YB, et al. *Dopovidi Nacional'noi' akad nauk Ukrainy* 2018;5: 100-104. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.05.100>
88. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, et al. *Probl Endocrin Pathol* 2019;3: 74-82. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.3.10>
89. Zhang J, Dong J, Martin M, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(4): 509-520. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2570OC>
90. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1577-1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
91. Katsiki N, Ferrannini E. *J Diabetes Complications* 2020;34(12): 107723. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107723>
92. Kamyshnyi O, Matskevych V, Lenchuk T, et al. *Bio-med Pharmacother* 2021;144: 112230. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112230>
93. Li C, Dong X, Du W, et al. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1): 187. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00297-2>
94. Singh Y, Gupta G, Anand K, et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(2): 580-582. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202101\\_24614](https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24614)

### COVID-19 І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ: ЕФЕКТ СТАТИНІВ ТА МЕТФОРМІНУ (огляд літератури та власні дані)

Соколова А. М., Пушкарьов В. В., Соколова Л. К.,  
Пушкарьов В. М., Кобринська Н. Я., Тронько М. Д.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»,  
м. Київ, Україна  
[liubov\\_sokolova@ukr.net](mailto:liubov_sokolova@ukr.net)

При COVID-19 (coronavirus disease 2019) відбувається надмірна активація запальних процесів, в яких беруть участь: стрес ендоплазматичного ретикулуму, сигнальний шлях ядерного фактора-κВ, інфламмасоми, інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і перетворювач сигналу та активатор транскрипції 3 (STAT-3), Т-хелпери-17 та інші прозапальні фактори. Наслідком COVID-19 є порушення функціонування серцево-судинної системи — пошкодження серця, ендотеліальна дисфункція, гіперкоагуляція. Діабет, інсулінорезистентність та ожиріння є серйозними факторами ризику щодо серцево-судинних ускладнень при COVID-19.

Статини як найпоширеніші препарати, що регулюють рівні ліпідів, показали сприятливий ефект при різних патофізіологічних станах. Накопичені результати досліджень свідчать, що використання статинів пов'язане зі зниженим ризиком прогресування важкості хвороби та смерті у пацієнтів з COVID-19. Статини можуть обмежувати проникнення та реплікацію SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) у клітини. Вони послаблюють цитокіновий шторм через зниження рівня ІЛ-6 у сироватці крові і модуляцію активності макрофагів. Статини також можуть впливати на ускладнення COVID-19, такі як тромбоз і легеневий фіброз, і покращувати ендотеліальну функцію. Амбулаторне вживання метформіну асоціювалось із нижчою смертністю та тенденцією до зменшення госпіталізації з COVID-19. Той факт, що такі подібні результати були отримані в різних популяціях з різних країн, свідчить про те, що спостережуване зниження ризику смертності, пов'язане зі вживанням метформіну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та COVID-19, може бути узагаль-

неним. Метформін пригнічує проникнення SARS-CoV-2 у клітини через активацію АМР-активованої кінази. Враховуючи низьку вартість метформіну, добре обгрунтований профіль безпеки, широку доступність та наявні докази зменшення тяжкості захворювання COVID-19, метформін слід протестувати для амбулаторного лікування COVID-19.

Проведено літературний пошук з використанням баз даних Web of Science, Scopus, The Cochrane Library, MedLine, EMBASE, Global Health та ін.

Ключові слова: COVID-19, серцево-судинної система, цукровий діабет, ожиріння, статини, метформін, огляд.

**COVID-19 AND CARDIOVASCULAR DISEASES:  
EFFECT OF STATINS AND METFORMIN  
(review of literature and own data)**

**M. Sokolova, V. V. Pushkarev, L. K. Sokolova,  
V. M. Pushkarev, N. Ya. Kobrynska, M. D. Tronko**

*SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»,  
Kyiv, Ukraine  
liubov\_sokolova@ukr.net*

With COVID-19 (corona virus disease 2019), there is an excessive activation of inflammatory processes, which involve: endoplasmic reticulum stress, nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway, inflammasomes, interleukin-6 (IL-6), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT-3), T-helper-17 and other pro-inflammatory factors. The consequence of COVID-19 is a violation of the functioning of the cardiovascular system — heart damage, endothelial dysfunction, hyper coagulation. Diabetes, insulin resistance, and obesity are major risk factors for cardiovascular complications in COVID-19.

Statins, as the most common lipid-regulating drugs, have shown beneficial effects in various pathophysiological conditions. Accumulated research findings suggest that statin use is associated with a reduced risk of disease progression and death in patients with COVID-19. Statins can limit the penetration and replication of SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) in cells. They lower the cytokine storm by reducing the level of IL-6 in blood serum and modulating the activity of macrophages. Statins may also affect complications of COVID-19, such as thrombosis and pulmonary fibrosis, and improve endothelial function.

Outpatient use of metformin was associated with lower mortality and a trend toward fewer hospitalizations for COVID-19. The fact that such similar results were obtained in different populations from different countries suggests that the observed reduction in mortality risk associated with metformin use in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19 may be generalizable. Metformin inhibits the entry of SARS-CoV-2 into cells through the activation of AMP-activated kinase. Given metformin's low cost, well-established safety profile, wide availability, and existing evidence for reduction in severity of COVID-19 disease, metformin should be tested for outpatient treatment of COVID-19.

A literature search was conducted using the databases Web of Science, Scopus, The Cochrane Library, MedLine, EMBASE, Global Health, etc.

Key words: COVID-19, cardiovascular system, diabetes, obesity, statins, metformin, review.