

## МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

I.I. Vaskul

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, COVID-19, постковідний синдром, оксидативний стрес, системне запалення, ендотеліальна дисфункція.

Буковинський медичний вісник. 2025. Т. 29, № 1 (113). С. 34-38.

DOI: 10.24061/2413-0737.29.1.113.2025.5

E-mail: vaskulivanna4@gmail.com



**Резюме.** Відомо, що в частини хворих із постковідним синдромом розвиваються хронічні захворювання, а саме: цукровий діабет, автоімунні захворювання, цереброваскулярні та/або серцево-судинні розлади, у т.ч. венозна тромбоемболія, психологічний дистрес, або психічні захворювання, які згодом призводять до обтяження стійких симптомів і наслідків після гострої інфекції SARS-CoV-2. Поліорганні прояви та наслідки COVID-19 після гострої фази інфекції SARS-CoV-2 визнані новою хворобою. Однак як патогенез, так і поширеність постковідного синдрому все ще є не до кінця дослідженими. Важливим є також вивчення перебігу цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) на тлі постковідного синдрому.

**Мета дослідження** – вивчити показники системного запалення та функціонального стану ендотелію у хворих на цукровий діабет 2-го типу з постковідним синдромом.

**Матеріал і методи.** Обстежено 102 пацієнти з постковідним синдромом, які були розподілені на дві групи: I група – 53 хворих на ЦД 2-го типу без постковідного синдрому, II група – 49 пацієнтів із ЦД 2-го типу з постковідним синдромом, а також 20 практично здорових осіб (ПЗО). Функціональний стан ендотелію вивчали за загальним NO, ендотеліном-1 (ET-1), вмістом sVCAM-1 в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Рівень СРБ, фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНПа), трансформувального фактора росту- $\beta 1$  (ТФР $\beta 1$ ), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та 8-ізопростану в сироватці крові визначали також за допомогою ІФА.

**Результати.** У хворих на ЦД 2-го типу як із постковідним синдромом, так і без нього, спостерігаються інтенсифікація системного запалення та оксидативного стресу порівняно з ПЗО. При цьому наявність ПКС супроводжується більш вираженим збільшенням вмісту СРБ та прозапальних цитокінів на тлі менш вираженого підвищення протизапального цитокіну ІЛ-10.

Виявлено також зміни в показниках, які характеризують функціональний стан ендотелію, а саме зменшення вмісту загального оксиду азоту на тлі підвищення концентрацій ET-1 та sVCAM-1, більш виражених за наявності ПКС.

**Висновки.** Дослідження підтверджує, що перебіг цукрового діабету з постковідним синдромом супроводжується підсиленням оксидативного стресу, системного запалення за одночасного поглиблення ендотеліальної дисфункції.

## INFLAMMATORY AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND POST-COVID SYNDROME

I.I. Vaskul

**Key words:** diabetes mellitus type 2, COVID-19, post-COVID syndrome, oxidative stress, systemic inflammation, endothelial dysfunction.

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 1 (113). P. 34-38.

**Resume.** It is well-known that a portion of patients with post-COVID syndrome develop chronic diseases such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), autoimmune diseases, cerebrovascular and/or cardiovascular disorders (including venous thromboembolism), psychological distress, or mental illnesses. These conditions further aggravate persistent symptoms and long-term consequences following acute SARS-CoV-2 infection. The multi-organ manifestations and aftermath of COVID-19 after its acute phase are recognized as a new disease. However, the pathogenesis and prevalence of post-COVID syndrome remain insufficiently studied. Of particular importance is the investigation of type 2 diabetes mellitus progression in the context

of post-COVID syndrome.

The **aim** of the study was to examine indicators of systemic inflammation and endothelial functional status in patients with type 2 diabetes mellitus and post-COVID syndrome.

**Materials and methods.** The study included 102 post-COVID syndrome patients divided into two groups: group I - 53 patients with T2DM but without post-COVID syndrome; group II - 49 patients with T2DM and post-COVID syndrome. Additionally, 20 practically healthy individuals (PHI) were included for comparison. Endothelial functional status was assessed through serum levels of total NO, endothelin-1 (ET-1), and sVCAM-1 using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The levels of CRP, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, IL-10, and 8-isoprostane in serum were also determined using ELISA.

**Results.** Patients with T2DM, both with and without post-COVID syndrome, exhibited intensified systemic inflammation and oxidative stress compared to PHI. The presence of post-COVID syndrome was associated with a more significant increase in CRP and pro-inflammatory cytokines, alongside a less pronounced elevation in the anti-inflammatory cytokine IL-10. Changes in endothelial functional indicators were also observed, namely, reduced total nitric oxide levels against higher concentrations of ET-1 and sVCAM-1, which were more pronounced in the presence of post-COVID syndrome.

**Conclusions.** The study confirms that T2DM progression with post-COVID syndrome is accompanied by heightened oxidative stress, systemic inflammation, and exacerbated endothelial dysfunction.

**Вступ.** Пандемія COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, стала причиною безпрецедентного виклику глобальній системі охорони здоров'я. Хоча COVID-19 розглядається як захворювання, яке, насамперед, уражає легені, воно також може пошкодити багато інших органів та систем, включаючи серце, нирки та мозок. Незважаючи на те, що більшість людей переживають гостру фазу COVID-19 і повністю одужують упродовж кількох тижнів, з'являється все більше доказів того, що залишкові явища інфекції SARS-CoV-2 можуть вплинути на якість життя людини та її здатність повернутися до роботи [1]. Примітно, що навіть ті особи, у яких перебіг захворювання був легким, можуть продовжувати відчувати симптоми після первинного одужання.

Постковідний синдром (ПКС) може проявлятися ураженням органів дихання (фіброз легенів), серцево-судинної системи (міокардит, серцева недостатність, інфаркт та аритмії), опорно-рухового апарату (поствірусний артрит) і нервової системи (інсульт, синдром хронічної втоми, аносмія та агевзія) [2]. Відомо також, що в частини хворих з постковідним синдромом розвиваються хронічні захворювання, а саме: цукровий діабет, автоімунні захворювання, цереброваскулярні та/або серцево-судинні розлади, у т.ч. венозна тромбоемболія, психологічний дистрес, або психічні захворювання, які згодом призводять до обтяження стійких симптомів і наслідків після гострої інфекції SARS-CoV-2 [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Поліорганні прояви та наслідки COVID-19 після гострої фази інфекції SARS-CoV-2 визнані новою хворобою. Однак як патогенез, так і поширеність постковідного синдрому все ще є не до кінця дослідженими [2].

Важливим є також вивчення перебігу постковідного синдрому на тлі цукрового діабету 2-го

типу (ЦД2) [9].

**Мета дослідження** - вивчити показники системного запалення та функціонального стану ендотелію у хворих на цукровий діабет 2-го типу з постковідним синдромом.

**Матеріал і методи.** Обстежено 102 пацієнти з постковідним синдромом, які були розподілені на дві групи: I група – 53 хворих на ЦД 2-го типу без постковідного синдрому, II група - 49 пацієнтів із ЦД 2-го типу з постковідним синдромом, а також 20 практично здорових осіб (ПЗО). Вік пацієнтів становив від 18 до 79 років.

Функціональний стан ендотелію вивчали за загальним NO, ендотеліном-1 (ET-1), вмістом sVCAM-1 у сироватці крові за допомогою імуоферментного аналізу (ІФА). Рівень СРБ, фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНПа), трансформувального фактора росту- $\beta$ 1 (ТФР $\beta$ 1), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та 8-ізопростану в сироватці крові визначали також за допомогою ІФА.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA 10.0 та бази даних у системі Microsoft Excel 2019. Для порівняння декількох груп використовували дисперсійний аналіз. Відмінності вважали достовірними при рівні значущості  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що у хворих на ЦД 2-го типу з постковідним синдромом вміст ФНПа у сироватці крові був на 55,9% вищим, ніж у ПЗО, а в осіб I групи даний показник був вищим на 12,9% ( $p < 0,05$ ) (табл.1). У пацієнтів II групи ФНПа був на 38% вищим порівняно з пацієнтами без постковідного синдрому ( $p < 0,05$ ). Рівень ТФР $\beta$ 1 у пацієнтів двох груп був вищим на 14,4% та 33,3% щодо ПЗО відповідно ( $p < 0,05$ ). У хворих на ЦД 2-го типу з постковідним синдромом даний показник перевищував такий у I

## Оригінальні дослідження

групі на 16,5% ( $p < 0,05$ ). Вміст ІЛ-10 та СРБ у сироватці крові пацієнтів двох груп були вищими, ніж у ПЗО: на 45,9% та 16,9% і в 4,2 та в 6,7 раза відповідно ( $p < 0,05$ ). При цьому у хворих на ЦД 2-го типу з постковідним синдромом рівень ІЛ-10 був нижчим за такий у І групі на 19,9% ( $p < 0,05$ ), а рівень СРБ – на 60,6% вищий, ніж за відсутності постковідного синдрому ( $p < 0,05$ ). Водночас вміст 8-ізопростану в пацієнтів І та ІІ груп був вищим, ніж у ПЗО, на 33,8% та 67,9% відповідно ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з постковідним синдромом цей показник був на 25,3% вищим, ніж у І групі.

Аналіз результатів дослідження показників функціонального стану ендотелію (табл. 2) показав, що рівень загального оксиду азоту був нижчим від норми на 25,1% (І група) та на 42,3% (ІІ група). При цьому в осіб з постковідним синдромом він був нижчим, ніж за його відсутності (на 23%,  $p < 0,05$ ).

Водночас спостерігалось підвищення вмісту ЕТ-1 та sVCAM порівняно з групою ПЗО у 2,54 раза та 2,26

раза відповідно (І група) та в 3,12 раза і 2,89 раза відповідно (ІІ група) ( $p < 0,05$ ). У хворих на ЦД 2-го типу з постковідним синдромом зазначені показники перевищували такі в І групі на 22,5% та на 34,3% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Отже, у хворих на ЦД 2-го типу як із постковідним синдромом, так і без нього, спостерігаються інтенсифікація системного запалення та оксидативного стресу порівняно з ПЗО. При цьому наявність ПКС супроводжується більш вираженим збільшенням вмісту СРБ та прозапальних цитокінів на тлі менш вираженого підвищення протизапального цитокіну ІЛ-10.

Виявлено також зміни в показниках, які характеризують функціональний стан ендотелію, а саме зменшення вмісту загального оксиду азоту на тлі підвищення концентрацій ЕТ-1 та sVCAM -1, більш виражених за наявності ПКС.

У 2022 році були опубліковані результати

Таблиця 1

Показники вмісту ФНП<sub>α</sub>, ТФРβ<sub>1</sub>, ІЛ-6, ІЛ-10, С-реактивного білка у сироватці крові у хворих на ЦД 2-го типу з постковідним синдромом

Параметри	Практично здорові особи, (n=20)	Хворі на ЦД 2-го типу без постковідного синдрому (І група), (n=53)	Хворі на ЦД 2-го типу з постковідним синдромом (ІІ група), (n=49)
ФНП <sub>α</sub> , пг/мл	7,52±0,06	8,49±0,16 $p < 0,05$	11,72±0,27 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
ТФРβ <sub>1</sub> , пг/мл	32,01±0,53	36,62±0,56 $p < 0,05$	42,67±0,41 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
ІЛ-10, пг/мл	7,40±0,24	10,80±0,25 $p < 0,05$	8,65±0,21 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
С-реактивний білок	5,5±1,47	22,96±1,01 $p < 0,05$	36,88±1,40 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
8-ізопростан, пг/мл	1,30±0,02	1,74±0,05 $p < 0,05$	2,18±0,03 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітка: p – вірогідність відмінностей з групою ПЗО,  $p_1$  – вірогідність відмінностей з групою порівняння

Таблиця 2

## Показники функціонального стану ендотелію у хворих з постковідним синдромом

Параметри	Практично здорові особи, (n=20)	Хворі на ЦД 2-го типу без постковідного синдрому (І група), (n=53)	Хворі на ЦД 2-го типу з постковідним синдромом (ІІ група), (n=49)
Загальний оксид азоту, мкмоль/л	24,80±1,42	18,57±0,97 $p < 0,05$	14,30±0,64 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Ендотелін-1, пг/мл	6,47±0,25	16,46±0,33 $p < 0,05$	20,17±0,49 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
sVCAM-1, ng/ml	426,12±5,00	961,28±42,53 $p < 0,05$	1231,09±53,20 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітка: p – вірогідність відмінностей з групою ПЗО,  $p_1$  – вірогідність відмінностей з групою порівняння

міжнародного багатопрофільного обсерваційного дослідження запалення при COVID-19 (International Study of Inflammation in COVID-19 - ISIC), проведеного у 2044 пацієнтів, госпіталізованих через COVID-19, для вивчення впливу цукрового діабету на перебіг захворювання та оцінки внеску запалення і гіперглікемії у ризики, зумовлені ЦД [10]. Грунтуючись на цій широкій базі даних, Vasbinder A. et al. вивчали біомаркери запалення, а також рівні глюкози та дані про інсулін упродовж всього періоду лікування. Встановлено, що зв'язок між ЦД та наслідками при COVID-19 переважно опосередковується станом "гіперзапалення", про що свідчить підвищений рівень розчинного рецептора активатора плазміногена урокінази, що є важливим предиктором ожиріння та гіперглікемії.

Цікаво, що гіперглікемія та вищі потреби в інсуліні лише слабо корелювали із біомаркерами запалення і, схоже, були пов'язані з результатами незалежно від рівня розчинного рецептора активатора плазміногена урокінази, що свідчить про наявність інших механізмів [11, 12]. У цьому контексті, у госпіталізованих хворих на цукровий діабет прозапальний метаболічний стан, спричинений вірусом, сприяє виникненню тяжкої інсулінорезистентності, гіперглікемії та схильності до швидко прогресуючої ниркової недостатності, гіпотензії, використання вазопресорів та стероїдів, а також необхідності в нутритивній підтримці [10, 13, 14].

Scharf RE, Anaya J-M зазначають, що після інфікування SARS-CoV-2 активуються нейтрофіли, моноцити, тканинні макрофаги та ендотеліальні клітини, тим самим запускаючи продукцію та вивільнення прозапальних цитокінів і стимулюючи серинові протеази коагуляційного каскаду [2]. Запалення і активація гемостазу є супутньою реакцією захисту хазяїна на стримування заражених патогенів. Отже, складними є процеси та взаємодії між клітинними та гуморальними компонентами, які сьогодні називають «імунотромбозом» або «тромбозапаленням» у разі надмірно активованого або дизрегульованого імунного тромбозу [15]. Спричинена патогеном втрата нормальних антитромботичних і протизапальних функцій ендотеліальних клітин

приводить до дизрегуляції коагуляції, активації тромбоцитів, залучення лейкоцитів і вивільнення системи комплементу в мікроциркуляторне русло з виникненням мікротромбозу з подальшою гіпоксією [16].

Після активації мікроорганізмами нейтрофіли викидають свій конденсований ядерний хроматин і утворюють внутрішньосудинні нейтрофільні позаклітинні пастки (neutrophil extracellular traps - NET) [2]. Цей механізм бере участь при різноманітних клінічних станах, зокрема при гострих або хронічних запальних та аутоімунних захворюваннях, атеросклерозі, тромбооклюзивних захворюваннях венозного та артеріального кровообігу, ішемічно-реперфузійних ушкодженнях, віковому фіброзі тканин, цукровому діабеті [15, 16].

Згідно з наведеним вище міркуванням, загальною ознакою цих клінічних станів та патологій є розвиток тромбозапальних процесів. Відповідно, аномальні перехресні ураження між запаленням і тромбозом у сформованих NETs можуть мати тяжкі наслідки. Особливо це стосується COVID-19 і впливу SARS-CoV2 і нейтрофілів на ендотелій і гемостаз. Секреція протеолітичних ферментів, вивільнення активних форм кисню може пошкодити ендотеліальні клітини, порушити їхню тромборезистентність і тим самим сприяти тромбоутворенню [2, 16].

#### Висновки

1. У хворих на цукровий діабет 2-го типу спостерігається зростання рівня таких показників системного запалення, як ФНП $\alpha$ , ТФР $\beta$ <sub>1</sub>, ІЛ-10 та СРБ, які були також вищими у пацієнтів із постковідним синдромом (окрім ІЛ-10).

2. У групі пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з постковідним синдромом спостерігалася інтенсифікація оксидативного стресу, що підтверджувалося найбільшим підвищенням вмісту 8-ізопростану в сироватці крові.

3. Перебіг цукрового діабету 2-го типу у хворих із постковідним синдромом супроводжується більш вираженою ендотеліальною дисфункцією (зростанням вмісту ET-1 та sVCAM -1 на тлі зменшення вмісту загального оксиду нітрогену), ніж за його відсутності.

#### References

1. Pierce JD, Shen Q, Cintron SA, Hiebert JB. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs Res.* 2022 Mar-Apr 01;71(2):164-74.
2. Scharf RE, Anaya JM. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview. *Viruses.* 2023 Mar 4;15(3):675.
3. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: A cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):311-21.
4. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Zhu C, Li Q-Z, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med.* 2022;20(1):129.
5. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28:583-90.
6. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after COVID-19: Nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ.* 2022;377:e069590.
7. Wang S, Quan L, Chavarro JE, Slopen N, Kubzansky LD, Koenen KC, et al. Associations of depression, anxiety, worry, perceived stress, and loneliness prior to infection with risk of post-COVID-19 conditions. *JAMA Psychiatry.* 2022;79(11):1081-91.
8. Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with COVID-19: Cohort study. *BMJ.* 2022;376:e068993.
9. Бобрик МІ. Метаболічні особливості пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які перенесли постковідний синдром. *Український медичний часопис.* 2024;6:111-12.

**Оригінальні дослідження**

---

---

10. Vasbinder A, Anderson E, Shadid H, Berlin H, Pan M, Azam TU, et al. Inflammation, hyperglycemia, and adverse outcomes in individuals with diabetes mellitus hospitalized for COVID-19. *Diabetes Care*. 2022;45(3):692-700.
11. Bektas A, Schurman SH, Franceschi C, Ferrucci L. A public health perspective of aging: do hyper-inflammatory syndromes such as COVID-19, SARS, ARDS, cytokine storm syndrome, and post-ICU syndrome accelerate short- and long-term inflammaging? *Immun Ageing*. 2020;17:23.
12. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-54.
13. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, Murphy DT, Johnston JC, Ryerson CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021;76(4):402-4.
14. Rizvi AA, Kathuria A, Al Mahmeed W, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, Banach M, et al. Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes. *J Diabetes Complications*. 2022 Nov;36(11):108336.
15. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):666-82.
16. Wagner DD, Heger LA. Thromboinflammation: From Atherosclerosis to COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(9):1103-12.

**Відомості про автора**

**Васкул І.І.** – завідувачка відділення невідкладної (екстреної) медичної допомоги КНП «Обласна клінічна лікарня ІФ ОР», аспірантка кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка, м.Івано-Франківськ, Україна .ORCID ID: 0009-0005-1267-2415

**Information about the author**

**Vaskul I.I.** – Head of the Emergency Medical Assistance Department at the Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council; PhD student at the Department of Internal Medicine No. 1, Clinical Immunology and Allergology named after E.M. Neiko. ORCID ID: 0009-0005-1267-2415

*Надійшла до редакції 21.02.25  
© І.І. Васкул, 2025*