

## РІВНІ АПОЛІПОПРОТЕЇНІВ А1/В ТА oxLDL У ПЛАЗМІ КРОВІ У ХВОРИХ НА COVID-19, ЯК МОЖЛИВІ МАРКЕРИ ЗАХВОРЮВАННЯ

В.В. ПУШКАРЬОВ, Л.К. СОКОЛОВА, С.А. ЧЕРВЯКОВА, Ю.Б. БЕЛЬЧИНА,  
О.І. КОВЗУН, В.М. ПУШКАРЬОВ, М.Д. ТРОНЬКО

ДУ «Інститут ендокринології та метаболізму ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ, 04114, Україна

E-mail: pushkarev.vm@gmail.com; svitlana.cherviakova@gmail.com; endocrinology.kiev@gmail.com; axolotl@gmail.com;  
belchina\_@ukr.net; kovzun.oi@gmail.com; liubov\_sokolova@ukr.net

*Інфекція COVID-19 пов'язана з дисліпідемією та серцево-судинними ускладненнями. Метою роботи було визначення вмісту ApoA1, ApoB та окислених ліпопротеїдів низької щільності (oxLDL) у плазмі крові хворих (n = 81) на COVID-19, діабет та серцево-судинні захворювання (ССЗ). ApoA1, ApoB та oxLDL визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу (Elabscience, США). Вимірювання проводили при оптичній довжині хвилі 450 нм. Показано, що рівень ApoA1 у крові хворих на цукровий діабет 2 типу і, особливо, з COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей. Рівень ApoA1 у крові не демонструє подальшого зниження у пацієнтів як з COVID-19, так і з діабетом або ССЗ у порівнянні з пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань. Встановлено, що рівень ApoB та oxLDL у крові хворих на ЦД і, особливо, з COVID-19 суттєво вищий, ніж у крові здорових людей. Рівень ApoB та oxLDL у крові вище у пацієнтів і з COVID-19 і з діабетом або ССЗ у порівнянні з пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань. Таким чином, рівні ApoA1, ApoB та oxLDL можуть бути перспективними маркерами COVID-19.*

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

**Вступ.** Гідрофобні ліпіди не розчиняються в плазмі крові і для доставки до тканин вони упаковуються в ліпопротеїни з ефірами холестерину та тригліцеридами в серцевині та фосфоліпідами, вільним холестерином і аполіпопротеїнами на поверхні. Встановлено, що підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (HDL-C) та аполіпопротеїну А1 (ApoA1) у плазмі асоційований із зниженим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Окрім потенційної кардіопротек-

торної функції, HDL та ApoA1, основні аполіпопротеїни HDL, також характеризуються протидіабетичними властивостями. Підвищення рівня HDL та ApoA1 у плазмі покращує глікемічний контроль у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) за рахунок посилення функції β-клітин підшлункової залози та підвищення чутливості до інсуліну [Rye, 2016]. ApoA1 також стимулює поглинання глюкози *in vivo* в скелетних та серцевих м'язах (Fritzen, 2020). Гідрофобне ядро ліпопротеїдів низької щільності (LDL) складається з приблизно 170 тригліцеридів, 1500 складних ефірів холестерину, гідрофільної оболонки, що складається з 700 молекул фосфоліпідів, близько 500 молекул нестерифікованого холестерину та однієї великої копії ApoB з молекулярною масою 500 кДа [Khatana, 2020]. ApoB є основним аполіпопротеїном і є носієм для наступних ліпідів: хіломікронів, LDL, ліпопротеїнів дуже низької щільності (VLDL), ліпопротеїнів середньої щільності (IDL) та ліпопротеїнів (а). ApoB не міститься в ліпопротеїнах високої щільності (HDL), останні відновлюються до ліпопротеїнів з ApoA. Печінковий ApoB має молекулярну масу 540000 Da. В циркуляції є дві форми ApoB – ApoB48 (із тонкої кишки) та ApoB100 (із печінки) [Devaraj, 2021].

В умовах окисного стресу окислення LDL відбувається в процесі переокисного окислення ліпідів, в основному за участю молекул фосфоліпідів. При патологічних станах ліпопротеїни плазми, що містять ApoB проникають через пошкоджений ендотелій у субендотеліальну інтиму судин, окислюючись ROS (reactive oxygen species). Таким чином, LDL модифікується до oxLDL (Khatana, 2020).

Встановлено, що підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (LDL-

© В.В. ПУШКАРЬОВ, Л.К. СОКОЛОВА,  
С.А. ЧЕРВЯКОВА, Ю.Б. БЕЛЬЧИНА,  
О.І. КОВЗУН, В.М. ПУШКАРЬОВ, М.Д. ТРОНЬКО,  
2021

С), аполіпопротеїну В і, особливо, охLDL у плазмі крові пов'язане з підвищенням ризиком розвитку ССЗ. Співвідношення АроВ/АроА1 асоційоване з ЦД2 і пропонується як перспективний біомаркер для прогнозування ССЗ (Мао, 2017). Метааналіз також показує, що підвищений рівень АроВ та зниження рівня АроА1, а також співвідношення АроВ/А1 є факторами ризику першого ішемічного інсульту (Dong, 2015).

Оскільки інфекція COVID-19 пов'язана з дисліпідемією та серцево-судинними ускладненнями (Zamanian, 2020; Vegue, 2021; Feingold, 2021; Кошар, 2021), метою роботи було визначення вмісту АроА1, АроВ та охLDL у плазмі крові хворих на COVID-19, діабет та ССЗ.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводилось у відділі діабетології Інституту. Протокол дослідження був затверджений Комітетом з етики Інституту. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на проведення подальшого діагностичного та наукового дослідження.

Кров отримували за допомогою стандартної венепункції та зберігали у пробірках з ЕДТА. Плазму відокремлювали центрифугуванням впродовж 10 хв після забору крові. Зразки зберігали при  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до використання. Кількість АроА1, АроВ та охLDL визначали ( $n = 81$ ) за допомогою набору для імуноферментного аналізу (ELISA) («Elabscience», США). Вимірювання проводили при оптичній довжині хвилі 450 нм на імуноферментному планшетному аналізаторі Stat Fax 3200 («Awareness Technology», США).

Глікований гемоглобін визначали за допомогою набору oneHbA1c FS («DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Німеччина). Вимірювання проводили при оптичній щільності 660 нм.

Статистичний аналіз та подання даних проводили за допомогою програмного забезпечення Origin 7.0. Результати дослідження представлені як  $M \pm m$ . Для порівняння груп даних був використаний t-тест Стьюдента. Значення  $P \leq 0,05$  вважали вірогідними.

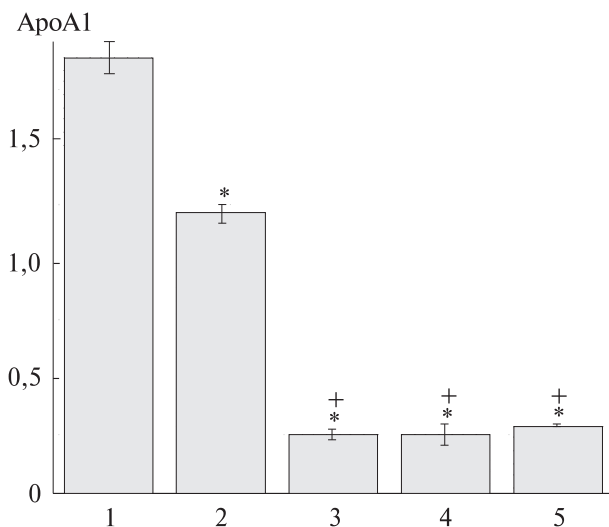
**Результати і обговорення.** Використовували плазму крові 60 хворих на ЦД (25 чоловіків, 35 жінок) та 21 хворого на ЦД, СVD та COVID-19 (10 чоловіків, 11 жінок). Контролем слугувала кров здорових людей ( $n = 7$ ) без супутніх за-

хворювань, репрезентативних за віком. Четверо пацієнтів мали ССЗ в анамнезі. Рівень Hb1Ac у хворих на цукровий діабет становив  $9,62 \pm 0,27$ ; ІМТ —  $30,69 \pm 1,06$  кг/м<sup>2</sup>. Вміст глюкози натще у крові хворих на COVID-19 та цукровий діабет становив  $9,6 \pm 0,92$  ммоль/л, на момент виписки —  $6,72 \pm 0,62$  ммоль/л. Усереднена сатурація O<sub>2</sub> становила  $87,3 \pm 0,7$  %, що свідчить про важкий перебіг захворювання.

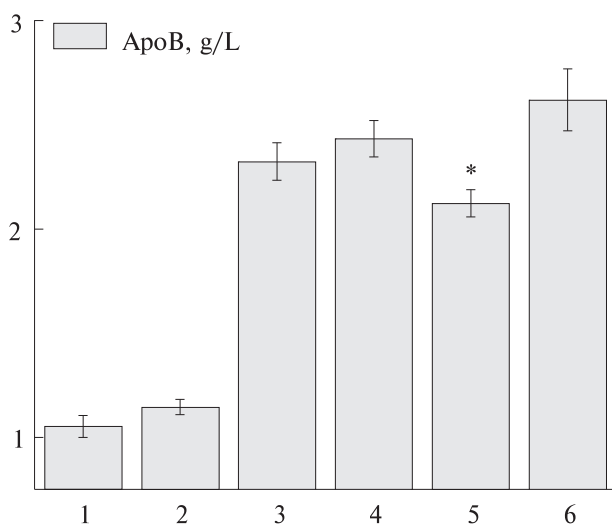
З рис. 1. видно, що середній рівень АроА1 у крові здорових людей знаходиться у верхньому діапазоні норми (1,88 г/л). У хворих на ЦД цей показник значно нижчий — 1,21 г/л, ближче до нижньої межі норми. У хворих на цукровий діабет та COVID-19 вміст АроА1 у крові становить приблизно 0,25 г/л, що більш ніж у 4 рази нижче нижньої межі норми. Цікаво, що не існує відмінностей між пацієнтами з COVID-19 та діабетом, COVID-19 та ССЗ і пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань (рис. 1). У крові деяких пацієнтів з COVID-19 рівень АроА1 знизився майже до нульових значень — 0,09 г/л.

Той факт, що рівень АроА1 у крові не знижується у пацієнтів з COVID-19 та діабетом і ССЗ у порівнянні з пацієнтами без супутніх захворювань, свідчить про те, що COVID-19 формує комплекс значно потужніших факторів, які впливають на вміст АроА1, і таке зниження досягає нижньої межі.

Зниження рівня АроА1 у крові хворих на цукровий діабет та збільшення ризику ССЗ були відзначені в багатьох дослідженнях (Cochran, 2021; Gao, 2021; Retnakaran, 2019; Sokolova, 2014). COVID-19 суттєво впливав на ліпідні профілі із зниженням загального холестерину (ТС), рівня HDL-С, LDL-С та підвищеною концентрацією тригліцеридів, порівняно з контрольними суб'єктами. Кількість АроА1 у плазмі пацієнтів зменшувалась на 55 % порівняно з контролем (Vegue, 2021). У пацієнтів із COVID-19 спостерігалася гіполіпідемія, яка позитивно корелювала з тяжкістю захворювання (Wei, 2020). АроА1 характеризуються протизапальними властивостями, які можуть сприяти регуляції імунної відповіді і зниження кількості цього ліпопротеїну впливає на тяжкість COVID-19. Більше того, порушення регуляції АроА1 може сприяти можливим по-



**Рис. 1.** Рівень ApoA1 у плазмі крові у хворих на ЦД та COVID-19 (г/л). 1 – контроль ( $n = 7$ ); 2 – хворі на ЦД ( $n = 60$ ); 3 – хворі на ЦД та COVID-19 ( $n = 16$ ); 4 – пацієнти з COVID-19 ( $n = 5$ ); 5 – пацієнти з COVID-19 та ССЗ ( $n = 4$ );  $M \pm m$ . \* – відмінності від контролю вірогідні,  $P \ll 0,0001$ ; + – відмінності від групи 2 вірогідні,  $P \ll 0,0001$



**Рис. 2.** Рівень ApoB у плазмі хворих на ЦД, ССЗ та COVID-19. 1 – контроль ( $n = 7$ ); 2 – хворі на цукровий діабет 2 типу ( $n = 60$ ); 3 – середні дані для всіх пацієнтів з COVID-19 ( $n = 21$ ); 4 – пацієнти з COVID-19 та діабетом ( $n = 16$ ); 5 – пацієнти з COVID-19 без супутніх захворювань ( $n = 5$ ); 6 – пацієнти з COVID-19 та ССЗ ( $n = 4$ );  $M \pm m$ . Вірогідні відмінності відмічені між контрольною та іншими групами ( $P < 0,05$  для групи 2 та  $P \ll 0,0001$  для груп 3–6); \* – відмінності від груп 4, 6 суттєві,  $P < 0,05$

бічним ефектам COVID-19 щодо нервової системи (Yang, 2020; Zamanian, 2020).

Причиною зниження кількості ApoA1 в плазмі може бути гальмування його синтезу в печінці та/або заміщення амілоїдом А в HDL крові (Vegue, 2021). Крім того, хімаза, що продукується тучними клітинами, може відігравати важливу роль у деградації ApoA1 (Inoue, 2020).

Середній рівень ApoB у крові здорових людей становив 1,05 г/л у межах норми (норма: 0,55–1,3 г/л для чоловіків та 0,6–1,4 г/л для жінок) (рис. 2). У хворих на цукровий діабет цей показник вищий – 1,15 г/л – ближче до верхньої межі норми. У пацієнтів з COVID-19 вміст ApoB у крові значно вищий, ніж контрольні та нормальні значення (рис. 2, стовбчики 3–6). Слід зазначити різницю між пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань та COVID-19 з цукровим діабетом та особливо ССЗ (рис. 1, ст. 5 проти ст. 4 і 6).

Подібна картина спостерігалась і для oxLDL (рис. 3). У хворих на цукровий діабет кількість oxLDL вище рівня контролю. У пацієнтів з COVID-19 вміст oxLDL у крові набагато вищий, ніж рівень контролю та у хворих на ЦД (рис. 3, ст. 3–6). Існує також суттєва різниця між пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань та COVID-19 з діабетом та ССЗ (рис. 3, ст. 5 проти ст. 4 і 6). Таким чином, кількість ApoB та похідних LDL – oxLDL, змінюється у крові хворих на цукровий діабет та хворих на COVID-19 майже синхронно.

Доведено, що високий вміст LDL спричиняє накопичення холестерину на стінках судин, значно збільшує ризик атеросклерозу (АС) та ССЗ (Sniderman, 2019; Sokolova, 2017; Yan, 2020). Через те, що ApoB є основним білком LDL, які є головним транспортером холестерину до клітин, визначення його концентрації свідчить про ступінь ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Концентрація ApoB у крові зараз вважається більш надійним показником ризику розвитку АС, ніж загальний холестерин (ТС) або LDL-холестерин (LDL-C). Поряд із визначенням концентрації ApoB слід визначити і вміст аполіпопротеїну А1 (ApoA1). Якщо відношення концентрації ApoB до ApoA1 більше 1, то ризик розвитку ішемічної хвороби серця дуже високий. Пропонувалося встановити межі норми для ApoB понад 1,2 г/л. Для груп ри-

зику рекомендується підтримувати вміст ApoB менше 0,9 г/л незалежно від статі. Що стосується граничних значень співвідношення ApoB/ApoA1, то його можна використовувати для визначення рівня ризику для чоловіків <0,9, а для жінок <0,8 (Sniderman, 2019; Sokolova, 2014):

Групи	ApoB/ApoA1
Контроль	<b>0,558</b>
ЦД	<b>0,952</b>
Covid-19 + ЦД	<b>9,041</b>
Covid-19 + ССЗ	<b>9,993</b>

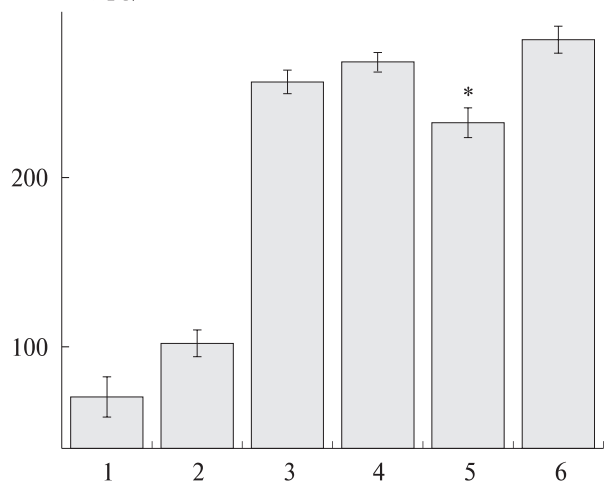
В контрольній групі цей показник був в межах норми, при ЦД – дещо вищий від граничних значень, а при інфекції COVID-19 зростав на порядок порівняно з хворими на ЦД, що свідчить про надзвичайно високий ризик серцево-судинних ускладнень.

АС характеризується як хронічна запальна реакція на відкладення холестерину в артеріях. LDL, особливо окислена форма – oxLDL, відіграє вирішальну роль у виникненні та розвитку АС, індукуючи дисфункцію клітин ендотелію, залучаючи моноцити/макрофаги та сприяючи хронічному запаленню. Макрофаги поглинають oxLDL, утворюючи пінисті клітини, які в кінцевому підсумку вивільняють прозапальні цитокіни та посилюють місцеве запалення [Коґар, 2021; Yan, 2020].

Ми показали, що як рівень ApoB, так і oxLDL підвищуються з високою вірогідністю ( $P = 5,85 \times 10^{-8}$  та  $2,46 \times 10^{-11}$  відповідно), що свідчить про зростання ризику ССЗ.

Дисліпідемія, пов'язана з SARS, підтверджувалась неодноразово. Однак деякі автори виявили, що рівні TC, HDL- та LDL-холестерину в сироватці крові були значно нижчими у пацієнтів із COVID-19 порівняно з нормальними суб'єктами (Коґар, 2021; Wei, 2020). Було зроблено висновок, що у пацієнтів з COVID-19 гіполіпідемія розвивається, коли симптоми виражені слабо і погіршується з тяжкістю захворювання (Wei, 2020). Але автори використовують поняття «гіполіпідемії» для позначення пацієнтів із загальним холестерином <174 мг/дл. Це визначення гіполіпідемії є неправильним та помилковим по суті за відсутності генетичного діагнозу (Fogacci, 2020). Поширеність пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком

oxLDL, pg/mL



**Рис. 3.** Рівень oxLDL у плазмі крові у хворих на цукровий діабет, ССЗ та COVID-19. 1 – контроль ( $n = 7$ ); 2 – хворі на цукровий діабет 2 типу ( $n = 60$ ); 3 – середні дані для всіх пацієнтів з COVID-19 ( $n = 21$ ); 4 – пацієнти з COVID-19 та діабетом ( $n = 16$ ); 5 – пацієнти з COVID-19 без супутніх захворювань ( $n = 5$ ); 6 – пацієнти з COVID-19 та ССЗ ( $n = 4$ ).  $M \pm m$ . Були істотні відмінності між контрольною та іншими групами ( $P < 0,05$  для групи 2 та  $P << 0,0001$  для груп 3–6); \* – відмінності від груп 4, 6 суттєві,  $P < 0,05$

може пояснити спостережувані результати щодо рівня LDL. Низький рівень холестерину LDL у цій групі, ймовірно, був обумовлений більш інтенсивним зниженням рівня ліпідів в результаті терапії. Крім того, у нашій роботі вивчався вміст ApoB, а не LDL-C, а вони можуть мати різну динаміку. У наших зразках крові у хворих на COVID-19 значно знижений був тільки рівень ApoA1.

**Висновки.** Рівень ApoA1 у крові хворих на цукровий діабет і особливо COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей. Рівень ApoB та oxLDL у крові хворих на діабет та особливо COVID-19 був значно вищим, ніж у крові здорових людей. Спостерігались відмінності між пацієнтами з COVID-19 без супутніх захворювань та COVID-19 з діабетом або ССЗ. Рівні ApoA1, ApoB та oxLDL можуть бути перспективними маркерами COVID-19.

**Дотримання етичних стандартів.** Ця робота виконана з дотриманням етичних вимог кож-

ним із авторів та не передбачає досліджень, у які залучено тварин або людей.

**Конфлікт інтересів.** Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

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

PLASMA APOLIPOPROTEINS A1/B AND OXLDL LEVELS IN PATIENTS WITH COVID-19 AS POSSIBLE MARKERS OF THE DISEASE

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

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Ukraine 69, Vyshgorodska st., Kyiv, 04114, Ukraine

E-mail: pushkarev.vm@gmail.com; svitlana.chervyakova@gmail.com; endocrinology.kiev@gmail.com; axolotle@gmail.com; belchina\_@ukr.net; kovzun.oi@gmail.com; liubov\_sokolova@ukr.net

COVID-19 infection is associated with dyslipidemia and cardiovascular complications. The aim of the study was to determine the content of ApoA1, ApoB and oxidized low-density lipoproteins (oxLDL) in the plasma of patients ( $n = 81$ ) with COVID-19, diabetes and cardiovascular disease (CVD). ApoA1, ApoB and oxLDL were determined using enzyme-linked immunosorbent assay kits («Elabscience», USA). The measurements were performed at an optical wavelength of 450 nm. It was shown that the level of ApoA1 in the blood of patients with type 2 diabetes and, especially, with COVID-19 was significantly lower than in the blood of healthy people. Blood ApoA1 levels did not show a further decrease in patients with both COVID-19 and diabetes or CVD compared to patients with COVID-19 without concomitant diseases. It was found that the level of ApoB in the blood of patients with diabetes and, especially, with COVID-19 is significantly higher than in the blood of healthy people. Blood levels of ApoB and oxLDL are higher in patients with both COVID-19 and diabetes or CVD compared to patients with COVID-19 without comorbidities. Thus, levels of ApoA1, ApoB and oxLDL may be promising markers of COVID-19.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Begue F, Tanaka S, Mouktadi Z et al. (2021) Altered high-density lipoprotein composition and functions during severe COVID-19. *Sci Rep* 11(1):2291. doi: 10.1038/s41598-021-81638-1
- Cochran BJ, Ong KL, Manandhar B, Rye KA. (2021) High density lipoproteins and diabetes. *Cells* 10(4):850. doi: 10.3390/cells10040850
- Devaraj S, Semman JR, Jialal I. (2020) Biochemistry, Apolipoprotein B. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.*
- Dong H, Chen W, Wang X et al. (2015) Apolipoprotein A1, B levels, and their ratio and the risk of a first stroke: a meta-analysis and case-control study. *Metab Brain Dis* 30(6):1319–1330. doi: 10.1007/s11011-015-9732-7
- Feingold KR. (2021) The bidirectional link between HDL and COVID-19 infections. *J Lipid Res* 62: 100067. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100067
- Fogacci F, Borghi C, Cicero AFG. (2020) Misinterpreting data in lipidology in the era of COVID-19. *J Clin Lipidol* 14(4):543–544. doi: 10.1016/j.jacl.2020.07.004
- Fritzen AM, Domingo-Espín J, Lundsgaard AM et al. (2020) ApoA-1 improves glucose tolerance by increasing glucose uptake into heart and skeletal muscle independently of AMPK $\alpha$ . *Mol Metab* 35: 100949. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.013
- Gao L, Zhang Y, Wang X, Dong H. (2021) Association of apolipoproteins A1 and B with type 2 diabetes and fasting blood glucose: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 21(1):59. doi: 10.1186/s12902-021-00726-5
- Inoue Y, Okamoto T, Honda T et al. (2020) Disruption in the balance between apolipoprotein A-I and mast cell chymase in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Immun Inflamm Dis* 8(4):659–671. doi: 10.1002/iid3.355
- Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S et al. (2020) Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev* 2020:5245308. doi: 10.1155/2020/5245308
- Koçar E, Režen T, Rozman D. (2021) Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: Basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 1866(2):158849. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158849
- Mao Y, Xu Y, Lu L. (2017) The nonlinear association between apolipoprotein B to apolipoprotein A1 ratio and type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)* 96(1): e5834. doi: 10.1097/MD.0000000000005834. Erratum in: *Medicine (Baltimore)* 96(12):e6541. Erratum in: *Medicine (Baltimore)* 96(17):e6821

- Retnakaran R, Ye C, Connelly PW et al. (2019) Serum apoA1 (Apolipoprotein A-1), insulin resistance, and the risk of gestational diabetes mellitus in human pregnancy – brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 39(10):2192–2197. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313195
- Rye KA, Barter PJ, Cochran BJ. (2016) Apolipoprotein A-I interactions with insulin secretion and production. *Curr Opin Lipidol* 27(1):8–13. doi: 10.1097/MOL.0000000000000253
- Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T et al. (2019) Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiol* 4(12):1287–1295. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3780
- Sokolova L, Pushkarev V, Pushkarev V et al. (2017) Diabetes mellitus and atherosclerosis. the role of inflammatory processes in pathogenesis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)* 13(7):486–498, doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747. (In Ukrainian)
- Sokolova LK. (2014) Risk factors and clinical and diagnostic aspects of cardiovascular pathology in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. (Extended abstract of Doctor thesis). V.P. Komisarenko State Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine. (In Ukrainian)
- Wei X, Zeng W, Su J et al. (2020) Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol* 14(3):297–304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008
- Yan Y, Song D, Wu J, Wang J. (2020) Long non-coding RNAs link oxidized low-density lipoprotein with the inflammatory response of macrophages in atherogenesis. *Front Immunol* 11:24. doi: 10.3389/fimmu.2020.00024
- Yang Y, Zhu Z, Fan L et al. (2020) Low serum level of apolipoprotein A1 is an indicator of severity in patients with coronavirus disease 2019. doi: 10.21203/rs.3.rs-31251/v1. Preprint
- Zamanian AM, Arjmand B, Zali A, Razzaghi M. (2020) Introducing APOA1 as a key protein in COVID-19 infection: a bioinformatics approach. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 13(4):367–373

Надійшла в редакцію 23.06.21  
Після доопрацювання 24.07.21  
Прийнята до друку 18.11.21