

УДК 616.379-008.64:616.98:577.175.1

ЗМІНИ ВМІСТУ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-17А В КРОВІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТ ПІСЛЯ COVID-19

**В.М. ПУШКАРЬОВ, Л.К. СОКОЛОВА, Н.І. ЛЕВЧУК, О.І. КОВЗУН,
А.М. СОКОЛОВА, В.В. ПУШКАРЬОВ, М.Д. ТРОНЬКО**

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна

E-mail: pushkarev.vm@gmail.com, liubov_sokolova@ukr.net, levnaty@meta.ua, kovzun.oi@gmail.com,
nastya.sokolova@gmail.com, axolotle@gmail.com, endocrinology.kiev@gmail.com

Автор для кореспонденції – В.М. Пушкар'єв, e-mail: pushkarev.vm@gmail.com

Досліджували рівень інтерлейкіну-17А (IL-17A) у крові 82 хворих на цукровий діабет (ЦД), які перенесли 2–4 роки тому коронавірусну інфекцію 2019 року (COVID-19). IL-17A визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу. Показано, що концентрація цитокіна була вища у хворих на діабет і у осіб, що перехворіли COVID-19. Відмічено різницю рівнів цитокіну у крові пацієнтів, що перехворіли легкою і важкою формою COVID-19, а також позитивний вплив вакцинації. Концентрація IL-17A зростала при тривалості діабету понад 15 років, при індексі маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м² та глікованого гемоглобіну (Hb1Ac) > 7,5 %. COVID-19 додатково збільшувала ці показники. Спостерігається позитивний ефект метформіну щодо концентрації IL-17A у хворих на ЦД і висока реакція інтерлейкіну на COVID-19 за відсутності лікування бігуанідами. Також показано позитивний ефект інсуліну та інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2). Кількість IL-17A зростає у плазмі крові при патологічних змінах показників фракції викиду лівого шлуночка, швидкості клубочкової фільтрації і альбумінурії. Спостерігається високий рівень IL-17A, у плазмі крові хворих на діабет, які перехворіли на COVID-19 2–4 роки тому, співставний з гострим захворюванням. За відсутності лікування хворих на ЦД цукрознижувальними препаратами при COVID-19 рівень IL-17A досягає високих значень. Вивчення концентрації IL-17A у плазмі крові в залежності від віку хворих показало тенденцію до зниження кількості інтерлейкіну у старших вікових групах.

Ключові слова: інтерлейкін-17А, COVID-19, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, ожиріння.

Вступ. Спостереження, що експериментальні аутоімунні та автозапальні захворювання, опосередковані Т-клітинами, не залежать від підмножин Th1 і Th2, спонукало дослідників виділити окрему підпопуляцію в популяції Т-лімфоцитів-хелперів, названу Th17 (Maione, 2021). Було показано, що Th17, клітини CD4+, які продукують IL-17, є потужними індукторами запалення тканин і пов'язані з патогенезом багатьох експериментальних аутоімунних захворювань і запальних станів людини. Цей цитокін регулює активність NF-κB і стимулює експресію IL-6 – ключових факторів, які спричиняють цитокіновий шторм при COVID-19 (Chen et al, 2013).

Еволюційний консерватизм IL-17 свідчить про те, що він бере участь у вроджених стратегіях захисту, а також, що це сімейство цитокінів відіграє фундаментальну роль, яка виходить за рамки типового захисту організму хазяїна. Впродовж еволюції IL-17 виконував важливу функцію у підтримці гомеостазу на бар'єрних ділянках. Зовсім недавно було виявлено ключову роль IL-17 у нейроімунології, фізіології тканин та регуляції клітинного метаболізму, особливо в жировій тканині. Припускають, що IL-17 допомагає координувати взаємодію між нервовою, ендокринною та імунною системами для підтримки енергетичного гомеостазу організму, як центральний гравець у нейроімунометаболізмі (Douglas et al., 2023).

Цей унікальний прозапальний цитокін, який інтенсивно продукується та модулюється

© ІНСТИТУТ КЛІТИННОЇ БІОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ НАН УКРАЇНИ, 2025

у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями, також відіграє важливу роль у роботі серцево-судинної системи, точніше, він бере участь у патогенезі серцево-судинних ускладнень, асоційованих із аутоімунними та запальними захворюваннями (Raucsi et al., 2020). З IL-17 пов'язані запальні процеси при ожирінні та діабеті (Klimontov et al., 2023; Sigurdardottir et al., 2019; Li et al., 2022).

Описано підвищений рівень Th17-лімфоцитів у периферичній крові пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. Це свідчить про координуючу роль IL-17A у запальній відповіді, оскільки він ініціює продукцію інших прозапальних цитокінів, таких як IL-1, IL-6, фактора некрозу пухлини- α (TNF- α) (Xu et al., 2020). Крім того, збільшення кількості Th17-клітин і похідних цитокінів у поєднанні зі зниженням інших підмножин лімфоцитарної популяції, що спостерігається у цих пацієнтів, підтверджує ідею щодо імунної відповіді, яка призводить до розвитку тяжкого запалення. Підкреслюється, що у пацієнтів з пневмонією, викликану COVID-19, CD4⁺ та CD8⁺ Т-клітини характеризуються підвищеною здатністю продукувати IL-17A *in vitro*, активуючи нейтрофіли, що призводить до ще більш високого рівня IL-17A в периферичній крові (De Biasi et al., 2020).

Аналіз послідовності гена IL-17 у пацієнтів з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) показав, що пацієнти з поліморфізмом, який призводив до зменшення продукції IL-17, мали підвищену 30-денну виживаність, тоді як генетичний поліморфізм, який призводив до вироблення більшої кількості IL-17, корелював зі зниженням виживаності (Pacha and Sallman, 2020).

Метою дослідження було визначення рівня IL-17A у крові 82 хворих на ЦД, які перенесли у 2020–2022 роках коронавірусну інфекцію (пост-ковідний синдром).

Матеріали і методи. Дослідження проводилось у відділах діабетології та фундаментальних і прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Кров отримували за допомогою стандартної венепункциї та зберігали у пробірках з ЕДТА. Плазму відокремлювали центрифугуванням впродовж 1 год після забору крові. Зразки зберігали

при -80°C до використання. IL-17 визначали за допомогою набору для імуноферментного аналізу «Elabscience» (США). Вимірювання проводили при оптичній довжині хвилі 450 нм на імуноферментному планшетному аналізаторі Stat Fax 3200 («Awareness Technology», США). Глікований гемоглобін (Hb1Ac) визначали за допомогою набору One Hb1Ac FS («DiaSys Diagnostic Systems GmbH», Німеччина). Вимірювання проводили при оптичній довжині хвилі 660 нм.

Наявність COVID-19 у пацієнтів визначали методом ПЛР у комерційних лабораторіях. Середня сатурація киснем у хворих становила $88,14 \pm 0,73\%$, середня максимальна температура — $38,13 \pm 0,19^{\circ}\text{C}$. Середній вік хворих становив 61,4 років (30–72 роки). У групі було 46 жінок і 36 чоловіків. Пацієнти хворіли на COVID-19 у 2020–2022 роках.

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

Результати та їх обговорення. Визначення ступеня тяжкості COVID-19, а також лікування коронавірусної хвороби відбувалося відповідно до протоколу «Надання медичної допомоги при лікуванні коронавірусної хвороби COVID-19», затвердженого наказом міністерства охорони здоров'я від 02.04.2020 № 762. До групи з тяжким перебігом COVID-19 увійшли пацієнти, які під час лікування використовували кисень або хворіли 2 і більше разів.

Середній індекс маси тіла (ІМТ) хворих був надмірним і складав $28,58 \pm 0,537\text{ кг/м}^2$. Середній вміст Hb1Ac хворих складав $9,43 \pm 0,196\%$, що свідчить про наявність діабету. Контрольну групу ($n = 5$) склали здорові особи, які не мали підтвердженої COVID-19.

Нами відмічено суттєве (у 6–9 разів) зростання концентрації IL-17A у пост-ковідному періоді порівняно з контролем (рис. 1), співставне з вмістом цитокіна у крові хворих на важкий COVID-19 (Guo et al., 21). В той же час, різниця рівнів IL-17A між хворими на діабет, які не хворіли COVID-19 і діабетиками, які перехворіли COVID-19 була менш вираз-

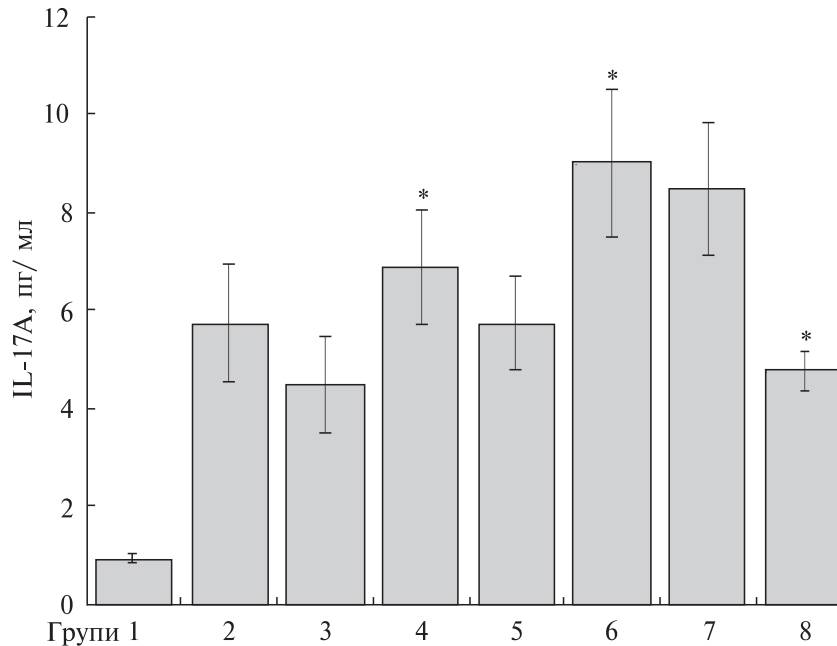


Рис. 1. Кількість ІЛ-17А у плазмі крові в залежності від важкості перебігу COVID-19 (киснева підтримка) і вакцинації. 1 – контроль, 2 – середнє по всій групі хворих ($n = 82$), 3 – ЦД без COVID-19, 4 – ЦД + COVID-19, 5 – ЦД + легкий CV19, 6 – ЦД + важкий CV19, 7 – хворі COVID-19 без вакцинації, 8 – після вакцинації. Всі значення вірогідно відрізняються від контролю (група 1), $P < 0,01$; * – вірогідні відмінні від попередньої групи, $P < 0,05$. Рисунок створено за допомогою програми OriginPro 2019b

Таблиця 1. Кількість ІЛ-17А у плазмі крові в залежності від типу і тривалості діабету, ІМТ та концентрації Нв1Ас

№	Групи	ІЛ-17А, %	m ±
1	Контроль	100,00	7,40
2	ЦД1	468,30	56,29
3	ЦД2	401,50	45,48
4	ЦД1 + COVID-19	612,82	85,07
5	ЦД2 + COVID-19	665,93	139,90 ³
6	Тривалість ЦД <15	328,00	18,92
7	Тривалість ЦД >15	457,31	52,29 ⁶
8	Тривалість ЦД <15 + COVID-19	555,84	59,27 ⁶
9	Тривалість ЦД >15 + COVID-19	971,79	218,56 ^{7,8}
10	ІМТ < 30 кг/м ²	329,10	28,4
11	ІМТ >30 кг/м ²	540,50	124,0 ¹⁰
12	ІМТ < 30 кг/м ² + COVID-19	585,70	75,6 ¹¹
13	ІМТ >30 кг/м ² + COVID-19	1188,2	314,4 ¹⁰⁻¹²
14	Нв1Ас <7,5 %	287,10	24,2
15	Нв1Ас >7,5 %	497,40	71,6 ¹⁴
16	Нв1Ас <7,5 % + COVID-19	400,60	32,7 ¹⁴
17	Нв1Ас >7,5 % + COVID-19	765,50	120 ^{15,16}
18	Жінки	424,41	46,45
19	Чоловіки	329,74	32,48 ¹⁸
20	Жінки + COVID-19	543,79	77,76
21	Чоловіки + COVID-19	495,60	37,00 ¹⁹

Примітка. Всі значення вірогідно відрізняються від контролю, $P < 0,01$; Індексом позначені вірогідні відмінні щодо відповідної групи, $P < 0,05$.

Таблиця 2. Кількість ІЛ-17А у плазмі крові в залежності від лікування цукрознижувальними препаратами та їх комбінаціями

№	Групи	ІЛ-17А, %	m ±
1	Контроль	100,00	7,40
2	Середнє по групі	603,25	128,26
3	ЦД	469,96	103,30
4	ЦД + COVID-19	720,73	123,08
5	Інсулін –	400,70	39,96
6	Інсулін +	344,26	41,51
7	Інсулін – COVID-19 +	631,14	63,43 ^{5,6}
8	Інсулін + COVID-19 +	402,88	62,667
9	Метформін –	410,71	46,31
10	Метформін +	320,16	30,42 ⁹
11	Метформін – COVID-19 +	909,83	161,48 ^{2,9,10}
12	Метформін + COVID-19 +	464,10	49,53 ¹¹
13	іНЗКТГ-2 –	399,15	38,05
14	іНЗКТГ-2 +	318,93	15,97 ¹³
15	іНЗКТГ-2 – COVID-19 +	656,41	83,30 ^{13,14}
16	іНЗКТГ-2 + COVID-19 +	399,14	34,91 ¹⁵
<i>Комбіноване лікування</i>			
1	ЦД без лікування	469,96	103,30
2	ЦД + COVID-19 без лікування	884,61	219,04 ¹
3	Інсулін + Метформін	290,48	18,60 ^{1,2}
4	Метформін + іНЗКТГ-2	333,97	16,56 ^{1,2}
5	Інсулін + іНЗКТГ-2	433,33	–
6	Інсулін + Метформін + іНЗКТГ-2	356,41	15,04 ²

Примітка. Всі значення вірогідно відрізняються від контролю, $P < 0,01$; індексами позначені вірогідні відмінності щодо відповідної групи, $P < 0,05$.

Таблиця 3. Кількість ІЛ-17А у плазмі крові при різних показниках ФВЛШ, рШКФ і АУ

№	Групи	ІЛ-17А, %	m ±
1	Контроль	100,00	7,40
2	ФВЛШ 40–60	567,11	112,83
3	ФВЛШ 40–60 + COVID-19	771,79	82,66
4	ФВЛШ > 60	345,73	14,86 ^{2,3}
5	ФВЛШ > 60 + COVID-19	843,59	135,21 ^{2,4}
6	рШКФ < 60	785,31	202,60
7	рШКФ < 60 + COVID-19	839,32	145,75
8	рШКФ > 60	356,41	37,44 ^{6,7}
9	рШКФ > 60 + COVID-19	566,67	73,27 ^{7,8}
10	АУ < 30	325,96	23,31
11	АУ < 30 + COVID-19	472,96	71,59 ¹⁰
12	АУ 30–300	373,18	31,18
13	АУ 30–300 + COVID-19	549,88	54,58 ¹²

Примітка. Всі значення вірогідно відрізняються від контролю, $P < 0,01$; Індексми позначені вірогідні відмінності щодо відповідної групи, $P < 0,05$; ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка (%), рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (мл/хв/1,73 м²), АУ – альбумінурія мг/добу

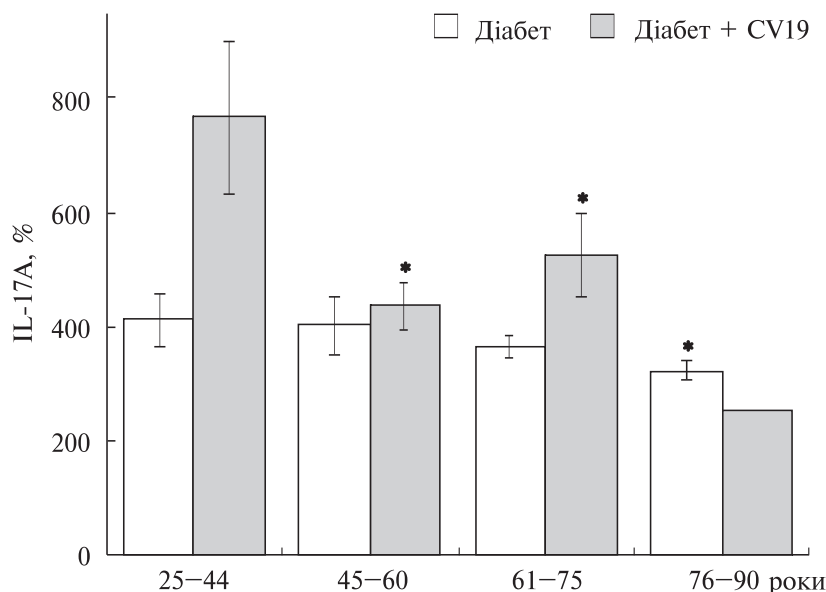


Рис. 2 Кількість ІЛ-17А у плазмі крові в залежності від віку хворих. * – вірогідні відміни від групи 25–44 рр., $P < 0,05$. Рисунок створено за допомогою програми OriginPro 2019b

ною (рис. 1, ст. 3 і 4). Варто відмітити різницю рівнів цитокіну у крові пацієнтів, що перехворіли легкою і важкою формою COVID-19 (рис. 1, ст. 5 і 6), а також вплив вакцинації (рис. 1, ст. 7 і 8).

Вірогідної різниці у кількості у крові ІЛ-17А між хворими 1 і 2 типом діабету не спостерігалось (табл. 1), але концентрація інтерлейкіну була вищою у пост-ковідному періоді хворих на ЦД2 (табл. 1, групи 3 і 5), збільшувалася при тривалості діабету понад 15 років, при ІМТ понад 30 кг/м² та Hb1Ac > 7,5 %. Захворювання на COVID-19 додатково поглиблювало ці показники (табл. 1). У жінок рівень ІЛ-17А був вище ніж у чоловіків (групи 18–21).

Визначення кількості ІЛ-17А у плазмі крові в залежності від лікування цукрознижувальними препаратами та їх комбінаціями показало відсутність ефекту інсуліну у хворих ЦД і вірогідне зниження ІЛ-17А у хворих на ЦД і COVID-19 (табл. 2). Відмічається позитивний ефект метформіну та інших бігуанідів щодо концентрації ІЛ-17А (зниження) у хворих на ЦД (групи 9 і 10) і надзвичайно висока реакція інтерлейкіну на COVID-19 за відсутності лікування бігуанідами (група 11). У групі, яка приймала метформін рівень ІЛ-17А знижувався, але залишався досить високим (група 12). Так само позитивно діяли і препарати іНЗКТГ-2 (групи 13–16).

У групах з комбінованим лікуванням найкращий ефект спостерігався при комбінації інсуліну і метформіну, де відмічено максимальне зниження вмісту ІЛ-17А (табл. 2, група 3). Також звертає на себе увагу високий рівень ІЛ-17А у хворих на COVID-19 без лікування цукрознижувальними препаратами (група 2).

Таким чином, за відсутності лікування хворих на ЦД цукрознижувальними препаратами (особливо бігуанідами) при COVID-19 рівень ІЛ-17А досягає максимальних значень.

Також визначали кількість ІЛ-17А у плазмі крові при різних показниках фракції викиду лівого шлуночка серця (ФВЛШ), розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) і альбумінурії (АУ) у нормі та при патологічних змінах (табл. 3). З таблиці видно, що при порушеннях цих показників рівень ІЛ-17А вище (групи 2 і 4, 6 і 8). Також вища реакція щодо кількості ІЛ-17А на COVID-19 при ШКФ < 60 (групи 7 і 9).

Вивчення концентрації ІЛ-17А у плазмі крові в залежності від віку хворих показало сильну реакцію на COVID-19 у віковій групі 25–44 роки і тенденцію до зниження кількості інтерлейкіну з віком, особливо у старшій віковій групі – 76–90 років (рис. 2). Можливо, що і потужна реакція у групі 25–44 роки, і зниження кількості інтерлейкіну з віком, пов'язане із

загальним ослабленням імунної системи при старінні і зменшенням кількості Th17, зокрема.

Відкриття клітин Th17 і сімейства цитокінів IL-17 дало новий імпульс в області імунології, заповнивши прогалину і дозволивши не тільки розширити уявлення щодо вродженого і адаптивного імунітету, а й ідентифікувати цей унікальний цитокін як тихий підсилювач імунного процесу (D'Acquisto et al., 2010). Цей цитокін діє на тканинному рівні як передовий фактор мережі цитокінів, тому навіть невеликі зміни в його концентраціях мають значні клінічні ефекти (Bachara et al., 2021).

Дослідження IL-17A та його біологічної функції здійснило революцію в галузі імунології і повністю змінило наш погляд на багато захворювань, пов'язаних з імунітетом та запаленням (Maione, 2016). Після ідентифікації клітин Th17 була остаточно оцінена значна роль цього цитокіну в захисті організму, а також в контексті гострого та хронічного запалення. Дані фундаментальних досліджень та клінічних випробувань демонструють, що імунна вісь зі стержневим фактором IL-17A, безсумнівно, характеризується чіткими біологічними ефектами, які відрізняються при різних захворюваннях (Maione et al., 2009; Maione et al., 2021).

За нашими даними, концентрація IL-17A, у плазмі крові хворих на діабет у пост-ковідному періоді була суттєво вищою у осіб, що перехворіли COVID-19 у 2020-2022 роках. Відомо, що IL-17A сприяє вивільненню прозапальних цитохемокінів, а саме IL-1 β , IL-6, TNF- α , макрофагального запального білка-1/2 (MIP-1 α та β , MIP-2), IL-8, інтерферон-індукованого білка-10. Також є дані про підвищення у пацієнтів із синдромом вивільнення цитокінів рівня С-реактивного білка, рецептора IL-1, IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17A, G-CSF, гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора, інтерферону- γ , моноцитарного хемоатрактантного білка-1, тромбоцитарного фактора росту, TNF- α та судинного ендотеліального фактора росту (Maione et al., 2021). Нові дані виявили потенційний зв'язок між підвищеним рівнем IL-17A та тяжкістю і прогресуванням COVID-19. Враховуючи, що сам по собі IL-17A активує кілька шляхів запалення, була висунута гіпотеза про участь цього цитокіну в клінічних результатах COVID-19. Таким чином, IL-17A

може бути маркером прогресування захворювання та мішенню для розробки терапевтичних стратегій. Ці дані підкреслюють ключову роль IL-17A при COVID-19 і, ймовірно, допоможуть прокласти шлях до нових терапевтичних підходів, заснованих на блокуванні IL-17A біологічними препаратами, які вже доступні (Bulat et al., 2021). Отже, гіпотеза про прямий зв'язок між підвищеним рівнем IL-17A та тяжкістю і прогресуванням захворювання стає все більш переконливою (Maione et al., 2021). Рівень IL-17A у пост-ковідному періоді залишається високим (рис. 1, табл. 1), що свідчить про можливість розвитку подальших ускладнень інфекції SARS-CoV-2 щодо діабету, серцево-судинних та кардіоренальних патологій. Це підтверджується і іншими авторами, які свідчать, що високі рівні IL-17 та IL-2 у сироватці крові та низькі рівні IL-4 та IL-10 складають цитокіновий профіль тривалого COVID-19, і ці маркери є потенційними мішенями для розробки стратегій лікування COVID-19 та його ускладнень (Queiroz et al., 2022).

Вже отримані дані щодо модулювання запальної відповіді препаратами гліциризину/еноксолону шляхом зниження експресії IL-17A. Це, у свою чергу, зберігало концентрації інтерлейкінів IL-1 β , IL-6, IL-8 та TNF- α незмінними, що вказує на значну корекцію рівнів ключових прозапальних цитокінів і запобігання загостренню імунної відповіді у хворих на COVID-19 (Zendejas-Hernandez et al., 2024).

Як вже згадувалося, з IL-17 пов'язані запальні процеси при ожирінні, діабеті та їх ускладненнях (Raucci et al., 2020; Klimontov et al., 2023; Sigurdardottir et al., 2019; Li et al., 2022). При діабеті рівень IL-17A зростає більш ніж у 4 рази (рис. 1, табл. 1). Також на кількість інтерлейкіна впливає ІМТ і концентрація глікованого гемоглобіну, порушення серцевої функції та роботи нирок (табл. 3). Гальмування сигналізу IL-17 захищає від індукованої стрептозотцином діабетичної нефропатії, таким чином вказуючи на прозапальну роль IL-17 у її патогенезі. Таргетування осі IL-17 може бути новим терапевтичним підходом у лікуванні цього розладу (Ma et al., 2019). IL-17A сприяє запаленню нирок і прогресуванню діабетичної хвороби нирок (ДХН), а його дефіцит покращує експериментальну ДХН. Однак останні дослідження

показали, що вплив ІЛ-17А на ДХН є більш складним — інтерлейкін полегшує ниркове запалення та фіброз шляхом регулювання аутофагії та фенотипу макрофагів (Tan et al., 2022).

Також отримані дані, які вказують на ключову функцію ІЛ-10 в обмеженні шкідливого сигналіну ІЛ-17А при інсульті і додатково підтверджують те, що зниження кількості цього цитокіну є терапевтичною перспективою для лікування інсульту (Pieper et al., 2021, 2024).

Основним джерелом ІЛ-17А при ожирінні є лімфоцити Th17 і ILC3 (group 3 innate lymphoid cells). Важливо підкреслити, що інтерлейкіни, які викликають хронічний запальний стан низького ступеня при ожирінні, такі як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-17А, TNF- α і моноцитарний хемоаттрактантний пептид, також відіграють дуже важливу роль у пов'язаному з ГРДС пошкодженні легень у пацієнтів з COVID-19. Крім того, інтерлейкіни, які спричиняють пошкодження легень у моделях ожиріння, — TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17А, RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, G-гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, молекула адгезії судинних клітин-1 і VEGF, є тими самими, що викликають пошкодження легень, пов'язане з COVID-19 (Leija-Martínez et al., 2020).

Висновки. Спостерігається високий рівень ІЛ-17А, у плазмі крові хворих на діабет, які перохворіли на COVID-19 2–4 роки тому, співставний з гострим захворюванням. За відсутності лікування хворих на ЦД цукрознижувальними препаратами при COVID-19 рівень ІЛ-17А досягає максимальних значень. Рівень цитокіна зростає при патологічних змінах у серці та нирках. Вивчення концентрації ІЛ-17А у плазмі крові в залежності від віку хворих показало тенденцію до зниження кількості інтерлейкіну у старших вікових групах.

Дотримання етичних стандартів. Протокол дослідження був затверджений Комісією з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин НАМН України». Усі хворі підписали інформовану згоду на використання біоматеріалів для проведення подальших діагностичних і наукових досліджень. Протокол № 26-КЕ від 10.04.2019 р.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Робота виконана за підтримки Національного фонду досліджень України, грант 2021.01_0213.

CHANGES IN INTERLEUKIN-17A CONTENT IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH DIABETES AFTER COVID-19

V.M. Pushkarev, L.K. Sokolova, N.I. Levchuk, O.I. Kovzun, A.M. Sokolova, V.V. Pushkarev, M.D. Tronko
State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 69 Vyshgorodska Str., Kyiv, 04114, Ukraine
E-mail: pushkarev.vm@gmail.com, liubov_sokolova@ukr.net, levnataly@meta.ua, kovzun.oi@gmail.com, nastiya.sokolova@gmail.com, AXOLOTL@gmail.com, endocrinology.kiev@gmail.com

We studied the level of interleukin-17A (IL-17A) in the blood of 82 patients with diabetes mellitus (DM) who had contracted coronavirus disease 2019 (COVID-19) 2–4 years ago. IL-17A was determined using enzyme immunoassay kits. We showed that the concentration of the cytokine was significantly higher in diabetic patients and in people who had COVID-19. A difference in cytokine levels in the blood of patients who had mild and severe forms of COVID-19 was noted, as well as a positive effect of vaccination. IL-17A concentration increased with diabetes duration of more than 15 years, with body mass index more than 30 kg/m² and glycated hemoglobin (Hb1Ac) > 7.5 %. COVID-19 additionally increased these indicators. There is a positive effect of metformin on IL-17A concentration in patients with diabetes and high interleukin response to COVID-19 in the absence of biguanide treatment. A positive effect of insulin and type 2 sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors (iSGLT-2) was also noted. The amount of IL-17A increases in blood plasma with pathological changes in left ventricular ejection fraction, glomerular filtration rate and albuminuria. The study of the concentration of IL-17A in blood plasma depending on the age of patients showed a tendency to decrease the amount of interleukin with age. A high level of IL-17A is observed in the blood plasma of patients with diabetes who had COVID-19 2–4 years ago, comparable to an acute disease. In the absence of treatment of patients with diabetes with glucose-lowering drugs in COVID-19, the level of IL-17A reaches high values. The study of the concentration of IL-17A in blood plasma depending on the age of patients showed a tendency to decrease the amount of interleukin in older age groups.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Bechara, R., McGeachy, M.J., and Gaffen, S.L., The metabolism-modulating activity of IL-17 signaling

- in health and disease, *J. Exp. Med.*, 2021, vol. 218, e20202191. <https://doi.org/10.1084/jem.20202191>
- Bulat, V., Situm, M., Azdajic, M.D., and Likic, R., Potential role of IL-17 blocking agents in the treatment of severe COVID-19? *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2021, vol. 87, pp. 1578–1581. <https://doi.org/10.1111/bcp.14437>
- Chen, J., Liao, M.Y., Gao, X.L., Cheng, X., Tang, T.T., Yu, X., et al., IL-17A induces pro-inflammatory cytokines production in macrophages via MAPKs, NF- κ B and AP-1, *Cell. Physiol. Biochem.*, 2013, vol. 32, pp. 1265–1274. <https://doi.org/10.1159/000354525>
- D'Acquisto, F., Maione, F., and Pederzoli-Ribeil, M., From IL-15 to IL-33: the never-ending list of new players in inflammation. Is it time to forget the humble aspirin and move ahead? *Biochem. Pharmacol.*, 2010, vol. 79, pp. 525–534. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.09.015>
- De Biasi, S., Meschiar, M., Gibellini, L., et al., Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia, *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, pp. 3434. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17292-4>
- Douglas, A., Stevens, B., and Lynch L., Interleukin-17 as a key player in neuroimmunometabolism, *Nat. Metab.*, 2023, vol. 5, pp. 1088–1100. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00846-3>
- Guo, J., Wang, S., Xia, H., et al., Cytokine Signature Associated With Disease Severity in COVID-19, *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, e681516. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.681516>
- Klimontov, V.V., Mavlianova, K.R., Orlov, N.B., Semenova, J.F., and Korbut, A.I., Serum Cytokines and Growth Factors in Subjects with Type 1 Diabetes: Associations with Time in Ranges and Glucose Variability, *Biomedicines.*, 2023, vol. 11, pp. 2843. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102843>
- Leija-Martínez, J.J., Huang, F., Del-Río-Navarro, B.E., Sánchez-Mucoz, F., Mucoz-Hernández, O., Giacomán-Martínez, A., et al., IL-17A and TNF- α as potential biomarkers for acute respiratory distress syndrome and mortality in patients with obesity and COVID-19, *Med. Hypotheses.*, 2020, vol. 144, p. 109935. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109935>
- Li, J., Xu, L., Zhao, W., Pan, J., Lu, J., Lu, H., et al., Serum IL-17A concentration and a IL17RA single nucleotide polymorphism contribute to the risk of autoimmune type 1 diabetes, *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2022, vol. 38, e3547. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3547>
- Ma, J., Li, Y.J., Chen, X., Kwan, T., Chadban, S.J., and Wu, H., Interleukin 17A promotes diabetic kidney injury, *Sci. Rep.*, 2019, vol 9, p. 2264. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38811-4>
- Maione, F., Paschalidis, N., Mascolo, N., Dufton, N., Perretti, M., and D'Acquisto F., Interleukin 17 sustains rather than induces inflammation, *Biochem. Pharmacol.*, 2009, vol. 77, pp. 878–887. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.11.011>
- Maione, F., Commentary: IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting, *Front. Pharmacol.*, 2016, vol. 7, p. 250. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00250>
- Maione, F., Casillo, G.M., Raucci, F., Salvatore, C., Ambrosini, G., Costa, L., et al., Interleukin-17A (IL-17A): A silent amplifier of COVID-19, *Biomed. Pharmacother.*, 2021, vol. 142, p. 111980. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111980>
- Pacha, O., Sallman, M.A., and Evans, S.E., COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, pp. 345–346. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0328-z>
- Piepkke, M., Clausen, B.H., Ludewig, P., et al., Interleukin-10 improves stroke outcome by controlling the detrimental Interleukin-17A response, *J. Neuroinflammation.*, 2021, vol. 18, p. 265. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02316-7>
- Piepkke, M., Jander, A., Gagliani, N., and Gelderblom M., IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells: A novel target in stroke immunotherapy, *Eur. J. Immunol.*, 2024, vol. 54, p. 2451067. <https://doi.org/10.1002/eji.202451067>
- Queiroz, M.A.F., Neves P.F.M.D., and Lima S.S., et al., Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome, *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2022, vol. 12, p. 922422. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.922422>
- Raucci, F., Mansour, A.A., Casillo, G.M., Saviano, A., Caso, F., Scarpa, R., et al., Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms, *Autoimmun. Rev.*, 2020, vol. 19, p. 102572. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102572>
- Sigurdardottir, S., Zapadka, T.E., Lindstrom, S.I. Liu, H., Taylor, B.E., Lee, C.A., et al., Diabetes-mediated IL-17A enhances retinal inflammation, oxidative stress, and vascular permeability, *Cell. Immunol.*, 2019, vol. 341, p. 103921. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.04.009>
- Tan, H.B., Zheng, Y.Q., and Zhuang Y.P. IL-17A in diabetic kidney disease: protection or damage, *Int. Immunopharmacol.*, 2022, vol. 108, p. 108707. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108707>
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang J., Huang, L., and Zhang, C., Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome, *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, pp. 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Zendejas-Hernandez, U., Alcántara-Martínez, N., Viver, D.T., Valenzuela, F., Sosa Espinoza, A., and Cervera Ceballos, E.E., Nebulized glycyrrhizin/enoxolone drug modulates IL-17A in COVID-19 patients: a randomized clinical trial, *Front. Immunol.*, 2024, vol. 14, p. 1282280. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1282280>

Надійшла в редакцію 02.01.2025
Після доопрацювання 12.01.2025
Прийнята до друку 18.05.2025