



Р.Б. Алієв, А.С. Шаповалова, С.І. Абуватфа
Донецький національний медичний університет, Лиман

Сучасні концепції значення прозапальних цитокінів при пневмонії, спричиненій COVID-19, на тлі метаболічних розладів (огляд літератури)

Мета роботи — проаналізувати та узагальнити літературні джерела щодо сучасних концепцій значення прозапальних цитокінів при пневмонії, спричиненій COVID-19, на тлі метаболічних розладів.

Матеріали та методи. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Використано бази даних Google Scholar та PubMed. Пошук проведено за ключовими словами «прозапальні цитокіни», «COVID-19», «пневмонія», «інсулінорезистентність», «цукровий діабет 2 типу», «метаболічні розлади».

Результати та обговорення. Цукровий діабет та гіперглікемія є одними з основних супутніх захворювань у пацієнтів із COVID-19, що призводить до несприятливих результатів. Діабет — це хронічне захворювання, від якого страждають мільйони людей у світі. За прогнозами Міжнародної діабетичної федерації, до 2030 р. він стане однією з провідних причин неінфекційної смертності. Гіперглікемія при COVID-19 незалежно від інсулінорезистентності або діабету в анамнезі є провісником несприятливого прогнозу. Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу мають підвищений рівень запалення, пов'язаний з ожирінням та резистентністю до інсуліну, а також супутні захворювання (гіпертонія, ожиріння, серцево-судинні захворювання та дисліпідемія). Хронічне запалення з підсиленою запальною реакцією на інфекцію і вірусним навантаженням, що збільшується, призводить до потужної системної імунної відповіді — «цитокінового шторму», яка тісно пов'язана зі збільшенням тяжкості COVID-19. З'являється дедалі більше доказів того, що дихальна недостатність, спричинена COVID-19, може бути зумовлена дефектною імунною відповіддю, що характеризується швидкою проліферацією та гіперактивацією Т-клітин, макрофагів, природних клітин-кілерів і гіперпродукцією хімічних медіаторів, зокрема прозапальних цитокінів, що призводить до підвищеної проникності судин та поліорганної недостатності.

Висновки. На нашу думку, COVID-19 спричиняє поліорганне дистресове захворювання, створюючи дисбаланс між клітинною та цитокіновою імунною системою, що призводить до гіперзапального цитокінового шторму, який впливає на системний гомеостаз. Наявність COVID-19 у хворих на цукровий діабет, у яких вже є порушення імунітету, погіршує їхній загальний стан.

Ключові слова

Прозапальні цитокіни, COVID-19, пневмонія, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, метаболічні розлади.

Пандемія коронавірусної інфекції, яка розпочалася в грудні 2019 року в Китаї, на початку 2020 року була оголошена ВООЗ надзвичайною ситуацією міжнародного значення у сфері охоро-

ни здоров'я. Загальний рівень смертності від коронавірусної хвороби (COVID-1) є досить низьким і становить 1,4–2,3 % [1, 27, 41], але визначено кілька груп пацієнтів із високим ризи-

ком розвитку тяжкої форми захворювання, що пов'язано з великою смертністю. Припускають, що серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія, хронічні респіраторні захворювання, метаболічний синдром і цукровий діабет (ЦД) відіграють важливу роль у розвитку тяжкої форми захворювання з низкою ускладнень [9, 25, 43, 44].

За даними Глобального звіту ВООЗ про діабет [30], у світі 422 млн дорослих мали ЦД у 2014 р., тоді як у 1980 р. — 108 млн. За оцінками IDF (International Diabetes Federation, Міжнародна діабетична федерація), у 2019 р. близько 463 млн дорослих (віком від 20 до 79 років) мали ЦД, а до 2045 р. їхня кількість зросте до близько 700 млн [13]. Є докази того, що ЦД є одним із провідних чинників ризику для COVID-19 [9, 43, 44], але не вистачає наукових даних, які б дали змогу краще зрозуміти фізіологічні процеси, залучені у взаємозв'язок між ЦД і COVID-19.

Отримано нові дані щодо особливості патогенезу захворювання й імунних механізмів захисту, що дало змогу розробити нові напрями патогенетичного лікування COVID-19. Проте остаточно не з'ясовано механізми дії прозапальних цитокінів при пневмонії, спричиненій COVID-19 на тлі метаболічних розладів.

Мета роботи — проаналізувати та узагальнити літературні джерела щодо сучасних концепцій розуміння прозапальних цитокінів при пневмонії, спричиненій COVID-19 на тлі метаболічних розладів.

Матеріали та методи

У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Використано бази даних Google Scholar та PubMed. Пошук проведено за ключовими словами «прозапальні цитокіни», «COVID-19», «пневмонія», «інсулінорезистентність», «цукровий діабет 2 типу», «метаболічні розлади».

Результати та обговорення

Добре відомий зв'язок вірусних інфекцій із метаболічними порушеннями переглянуто після появи COVID-19, спричиненої коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому-2 (SARS-CoV-2) [12, 34]. Спектр клінічних виявів COVID-19 варіює від безсимптомних випадків до тяжких поліорганних дисфункцій. Серед чинників ризику несприятливих наслідків після зараження SARS-CoV-2 важливу роль відіграють інсулінорезистентність (ІР) та ЦД 2 типу [12, 39]. Цукровий діабет 2 типу — це нейроендокринне захворювання, що характеризується хронічною гіперглікемією та супроводжується судинними ускладненнями внаслідок ендотеліальної дис-

функції. Крім того, пацієнт із ЦД 2 типу має підвищену сприйнятливість до респіраторних інфекцій, особливо до пневмонії. Відомо, що інфекція COVID-19 може спричинити пряме ушкодження підшлункової залози, що в поєднанні з ІР може погіршити гіперглікемію в осіб із діабетом або спричинити гіперглікемію та діабет [3, 22].

Запропоновано кілька гіпотез для розуміння патофізіологічного механізму, що лежить в основі виникнення гіперглікемії та вперше виявленого ЦД у пацієнтів із COVID-19. Вірус SARS-CoV-2 використовує ACE2 (angiotensin converting enzyme 2, ангіотензин-перетворювальний фермент-2) як рецептор для проникнення в клітини людини. Він має шипоподібні глікопротеїни на поверхні, які зв'язуються через рецепторзв'язувальний домен із рецепторами ACE2 на клітинах людини [11, 23, 35]. Порушення глікемічного гомеостазу з дисфункцією β -клітин підшлункової залози спричинює зниження рівня ACE2, що збільшить вміст Ang-II (Angiotensin-II, ангіотензин II) у сироватці крові та кількість рецепторів Ang-II у β -, а також підсилить активацію ренін-ангіотензинової системи, збільшуючи окисний стрес у β -клітинах [8]. ACE2 через передачу сигналів рецептора ACE2 типу 1A (AT1R) дає потужну респіраторну відповідь. Підвищення регуляції AT1R через ACE2 спричиняє запалення за участі як імунних клітин, так і клітин, представлених у тканинах. Це призводить до підвищення проникності судин, що пов'язано з продукцією активних форм кисню, цитокінів і хемокінів, зокрема простагландинів, VEGF (Vascular endothelial growth factor, фактор росту ендотелію судин), NF κ B (NF- κ B Nuclear factor kappa B, ядерний фактор- κ B), ФНП- α (фактор некрозу пухлини- α), інтерлейкінів (ІЛ)-1 β , ІЛ-6 та ІФН- γ (interferon γ , інтерферон γ). Вихідні концентрації в плазмі ІЛ-1 β , ІЛ-1RA, ІЛ-7, ІЛ-8, ІЛ-9, ІЛ-10, ІФН- γ , ФНП- α , інтерферон- γ -індукованого білка-10 (IP10), моноцитарного хемоатрактантного білка-1 (MCP1), запального білка макрофагів-1 α (MIP1A), MIP1B і VEGF були вищими у пацієнтів із COVID-19 порівняно зі здоровими особами [14, 43].

Крім того, рекрутація імунних клітин [26] і надекспресія TLR4 (TLR Toll-like receptor, Толл-подібний рецептор), TLR2, CD40⁺ і матриксною металопротеїнази-9 (MMP9) провокують гіперзапальний стан [16], що призводить до цитокинового шторму. При COVID-19 цитокиновий шторм починається в результаті проникнення вірусу в пневмоцити та ендотелій судин легень, внаслідок чого стимулюються клітини імунної системи, що призводить до син-

тезу великої кількості прозапальних цитокінів, які переважно опосередковують та підсилюють запалення в тканині легень. Таким чином, COVID-19 можна класифікувати як запальне захворювання по своїй природі. Метаболічний синдром і ЦД 2 типу також пов'язані із запальною дисрегуляцією та становлять собою хронічні запальні стани. Вважають, що запалення зумовлене переважно накопиченням, гіпертрофією та розривом адипоцитів і запаленням вісцеральної жирової тканини. Слід ураховувати, що кінцевим продуктом майже всіх зазначених шляхів є гіперактивність запального стану [4, 24, 28, 37, 40]. Запалення підсилює окисний стрес, який може пошкодити білки, ліпіди та ДНК як системно, так і локально в печінці та м'язах, тобто в органах, що регулюють вироблення та метаболізм глюкози, збільшуючи резистентність до інсуліну. Запалення може спричинити резистентність до інсуліну й дисфункцію β -клітин за допомогою різних механізмів, які опосередковані медіаторами запалення, такими як ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , INF- γ і MCP-1. Прозапальні цитокіни блокують сигнальні рецептори інсуліну в β -клітинах [26]. ІЛ-1 β , як головний прозапальний медіатор, зв'язується з IRS-1 (insulin receptor protein, рецепторний білок інсуліну) за допомогою ERK-залежних (extracellular regulated kinases, позаклітинні регульовані кінази) і ERK-незалежних механізмів на посттранскрипційному рівні, що призводить до ІР [15].

Механізми, що беруть участь у патогенезі ІР, опосередкованої ІЛ-6, універсальні. До них належать передозування неокисного метаболізму глюкози [19], збільшення вмісту ліпопротеїнів ліпази, що підвищує рівень тригліцеридів [18], що активує SOCS (The suppressor of cytokine signaling, супресор цитокінового сигналу) [10], це протидіє дії інсуліну [36].

Хронічна гіперглікемія пригнічує ACE2, який у нормі має протизапальну дію, спричиняє надлишкову секрецію прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6 і ФНП- α , і стимулює ренін-ангіотензинову систему (РАС), що призводить до ІР. Остання характеризується підвищеним вивільненням глюкози печінкою, зниженням утилізації глюкози м'язами та підсиленням ліполізу. У цьому стані знижується реакція на інсулін [7, 31, 33].

Гостре запалення характеризується відносним дефіцитом інсуліну, підсиленням ліполізу та підвищенням рівня вільних жирних кислот [6], які спричиняють стресову гіперглікемію через цитокіновий шторм. Останній характеризується вищим рівнем запальних маркерів, таких як С-РБ (С-реактивний білок), більшою швидкістю осідання еритроцитів та кількістю лейкоцитів [21].

При ЦД 2 типу спостерігається підвищення рівня окремих цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-8), які призводять до виникнення інфекції. Порівняно з пацієнтами з COVID-19 без ЦД, госпіталізованими у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), у пацієнтів з COVID-19 та ЦД зафіксовано значно вищі рівні С-РБ, прокальцитоніну, феритину та ІЛ-6 [32]. У пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, запальні цитокіни, такі як IFN- γ та MCP-1, активують клітини Th1, які запускають специфічний імунітет. Однак ці пацієнти також експресують ІЛ-4 та ІЛ-10, які секретуються клітинами Th2 і відповідальні за пригнічення запальних реакцій. Крім того, клітини Th17 активуватимуться через різні цитокіни (ІЛ-1 β і ФНП- α), що беруть участь у цитокіновому штормі [42]. Виявлено різницю в цитокіновому профілі між інфікованими COVID-19 пацієнтами у ВІТ та підтвердженими випадками COVID-19 поза ВІТ, що переконливо вказує на зв'язок між цитокіновим штормом і тяжкістю захворювання. Крім того, цитокіновий шторм неминуче призведе до поліорганної дисфункції через гіперзапалення, яке фактично спостерігається у більшості критичних випадків COVID-19 у світі [5]. Підвищений рівень ІЛ-17, який пов'язаний із запаленням у жировій тканині, виявлено також у пацієнтів із ЦД 2 типу. Цитокін ІЛ-17 регулює експресію ФНП- α та NF- κ B, що може призвести до підвищеної експресії прозапальних цитокінів і хронічних запальних реакцій на системному рівні. Це відіграє важливу роль у розвитку резистентності до інсуліну в пацієнтів із ЦД 2 типу. Доведено прямий молекулярний зв'язок, що доказує роль запальних цитокінів в індукованій резистентності до інсуліну в периферичних тканинах [2].

Установлено, що ФНП- α фосфорилує серин 307 в IRS-1 та індукує ІР через активацію NF- κ B і Jun NH2-термінальної кінази (JNK) [29]. Продукція MCP-1, яка спричиняє збільшення проліферації макрофагів у жировій тканині [17], у поєднанні з підвищеною продукцією С-С рецептора хемокіну 5 (CCR5) [20] може призвести до ІР. Окисний стрес, спричинений запаленням, надмірно активує сигнальні шляхи стресу, такі як JNK і NF- κ B [29], і зумовлює секрецію ФНП- α і ІЛ-6 — стан, який приводить до підвищення рівня глюкози в периферичних тканинах.

Таким чином, запалення може бути причиною порушення регуляції обміну глюкози та гіперглікемії, що виникають під час COVID-19. Дисбаланс інших потужних цитокінів, які модулюють слабке хронічне запалення в жировій тканині, може призвести до ІР на тлі інфікування SARS-CoV-2.

Висновки

На нашу думку, COVID-19 спричиняє поліорганне дистресове захворювання, створюючи дисбаланс між клітинною та цитокиновою імунною системою, що призводить до гіперзапального цитокинового шторму, який впливає на системний гомеостаз. Наявність COVID-19 у хворих на цук-

ровий діабет, у яких вже є порушення дисбалансу імунітету, погіршує їхній загальний стан. Крім того, β -клітини сприйнятливі до окисного стресу, відчувають підсилення запалення та виснаження рецепторів ACE-2 під час COVID-19, що, можливо, негативно впливає на функцію та виживання β -клітин, збільшуючи тяжкість захворювання.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Р.Б. Алієв, А.С. Шаповалова; збір матеріалу — А.С. Шаповалова, С.І. Абуватфа; обробка матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних — Р.Б. Алієв, А.С. Шаповалова, С.І. Абуватфа; редагування тексту — Р.Б. Алієв, А.С. Шаповалова.

Список літератури

- Тодоріко ЛД. Проблемні питання патогенезу запальної реакції та перебігу коронавірусної інфекції. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;1:76-86. doi: 10.30978/TB2021-1-76.
- Abdel-Moneim A, Bakery HH, Allam G. The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:287-92. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.103.
- Azar WS, Njeim R, Fares AH, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):451-63. doi: 10.1007/s11154-020-09573-6.
- Böni-Schnetzler M, Meier DT. Islet inflammation in type 2 diabetes. *Semin Immunopathol*. 2019;41:501-13. doi: 10.1007/s00281-019-00745-4.
- Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:269. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355(9206):773-8. doi: 10.1016/S0140-6736(99)08415-9.
- Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? the common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(5):816-23. doi: 10.1161/01.ATV.0000122852.22604.78.
- Chhabra KH, Xia H, Pedersen KB, Speth RC, Lazartigues E. Pancreatic angiotensin-converting enzyme 2 improves glycemia in angiotensin II-infused mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;304:E874-E884. doi: 10.1152/ajpendo.00490.2012.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8:e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Hilton D, Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, Sawka-Verhelle D, Van Obberghen E. SOCS-3 is an insulin-induced negative regulator of insulin signaling. *J Biol Chem*. 2000;275:15985-91. doi: 10.1074/jbc.275.21.15985.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823-33. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30271-0.
- IDF: Atlas 9th edition and other resources n.d. <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>.
- Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K, Ma D. Inflammation triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 augment drives multiple organ failure of severe COVID-19: molecular mechanisms and implications. *Inflammation*. 2021;44:13-34. doi: 10.1007/s10753-020-01337-3.
- Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*. 2007;148:241-51. doi: 10.1210/en.2006-0692.
- Ji Y, Liu J, Wang Z, Liu N. Angiotensin II induces inflammatory response partly via toll-like receptor 4-dependent signaling pathway in vascular smooth muscle cells. *Cell Physiol Biochem*. 2009;23:265-76. doi: 10.1159/000218173.
- Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1494-505. doi: 10.1172/JCI26498.
- Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:E745-E751. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745.
- Kirwan JP, Jing M. Modulation of insulin signaling in human skeletal muscle in response to exercise. *Exer Sport Sci Rev*. 2002;30:85-90. doi: 10.1097/00003677-200204000-00008.
- Kitade H, Sawamoto K, Nagashimada M, et al. CCR5 plays a critical role in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance by regulating both macrophage recruitment and M1/M2 status. *Diabetes*. 2012;61(7):1680-90. doi: 10.2337/db11-1506.
- Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1897-906. doi: 10.1111/dom.14099.
- Lima-Martinez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marin W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: a bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May-June; 33(3): 151–157. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001.
- Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7):e33213321. doi: 10.1002/dmrr.3321.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229): 1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, corona viruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Metab*. 2020;2020. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020.
- Nataraj C, Oliverio MI, Mannon RB, et al. Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway. *J Clin Invest*. 1999;104:1693-701. doi: 10.1172/JCI7451.
- Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: the conundrum. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108132. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108132.
- Ratajczak MZ, Kucia M. SARS-CoV-2 infection and over-activation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine

- «storm» and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia*, 2020;34(7):1726-9. doi: 10.1038/s41375-020-0887-9.
29. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci*. 2016;23:1-18. doi: 10.1186/s12929-016-0303-y.
 30. Roglic G, Organization WH. Global report on diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
 31. Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101204. doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.002.
 32. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. *Diabetes Metab*. 2020;46(4):265-71. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.008.
 33. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis*. 2015;14:121. doi: 10.1186/s12944-015-0123-1.
 34. Sun J, He W-T, Wang L, et al. COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Med*. 2020;26:483-95. doi: 10.1016/j.molmed.2020.02.008.
 35. Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, Andrikopoulos S, Thomas MC, Cooper ME. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes*. 2004;53(4):989-97. doi: 10.2337/diabetes.53.4.989.
 36. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14:222-31. doi: 10.2119/2007-00119.Tilg.
 37. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol Rev*. 2019;14:50-9. doi: 10.15420/ecr.2018.33.1.
 38. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;92:568-76. doi: 10.1002/jmv.25748.
 39. Williams R, Karuranga S, Malanda B, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108072. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108072.
 40. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):368-70. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
 41. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *J Am Med Assoc*. 2020;323:1239e42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
 42. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the «Cytokine Storm» in COVID-19. *J Infect*. 2020;80:607. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
 43. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:428e30. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
 44. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

R.B. Aliiev, A.S. Shapovalova, S.I. Abuwatfa
Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Contemporary Concepts of the Role of Pro-inflammatory Cytokines in COVID-19-Induced Pneumonia in the Context of Metabolic Disorders (Review)

Objective – to analyse and summarise literary sources regarding contemporary concepts of the significance of pro-inflammatory cytokines in pneumonia caused by COVID-19 amidst metabolic disorders.

Materials and methods. An analytical and bibliosemantic approach was utilised in the study. Google Scholar and PubMed databases were employed for the search using keywords such as «pro-inflammatory cytokines», «COVID-19», «pneumonia», «insulin resistance», «type 2 diabetes mellitus» and «metabolic disorders».

Results and discussion. Diabetes mellitus and hyperglycemia are among the major comorbidities in patients with COVID-19, leading to unfavorable outcomes. Diabetes is a chronic condition affecting millions worldwide. By 2030, it is projected to become a leading cause of non-communicable mortality. Hyperglycemia in COVID-19, irrespective of insulin resistance or a history of diabetes, heralds an unfavorable prognosis. Patients with type 2 diabetes mellitus exhibit elevated inflammation levels associated with obesity, insulin resistance and comorbidities such as hypertension, obesity, cardiovascular diseases and dyslipidemia. Chronic inflammation with enhanced inflammatory response to infection and viral load escalation leads to a potent systemic immune response – the «cytokine storm», closely associated with increased severity of COVID-19. There is increasing evidence that COVID-19-induced respiratory failure may be attributed to defective immune response characterised by rapid proliferation and hyperactivation

of T cells, macrophages, natural killer cells and hyperproduction of chemical mediators, including pro-inflammatory cytokines, leading to increased vascular permeability and multiorgan failure.

Conclusions. In our view, COVID-19 induces polyorgan distress, creating an imbalance between cellular and cytokine immune systems, resulting in hyperinflammatory cytokine storm affecting systemic homeostasis. The presence of COVID-19 in patients with diabetes mellitus, who already have immune dysregulation, exacerbates their overall condition.

Keywords: pro-inflammatory cytokines, COVID-19, pneumonia, insulin resistance, type 2 diabetes, metabolic disorders.

Контактна інформація / Corresponding author

Алієв Руфат Бахтіяр огли, асист. кафедри внутрішньої медицини № 1, PhD
<https://orcid.org/0000-0003-4350-0286>
E-mail: rufat.aliev.86@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 21.03.2024.
Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 06.05.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Алієв РБ, Шаповалова АС, Абуватфа СІ. Сучасні концепції розуміння прозапальних цитокінів при пневмонії, спричиненій COVID-19 на тлі метаболічних розладів (огляд літератури). Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;3:86-91. doi: 10.30978/TB2024-3-86.
- Aliev RB, Sharovalova AS, Abuwatfa SI. [Contemporary Concepts of the Role of Pro-inflammatory Cytokines in COVID-19-Induced Pneumonia in the Context of Metabolic Disorders (Review)]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;3:86-91. <http://doi.org/10.30978/TB2024-3-86>. Ukrainian.