

# Гормонально-метаболическі маркери та їхні взаємозв'язки у хворих на ішемічну хворобу серця після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19

С. М. Мануйлов<sup>1</sup> \*A,B,C,D,E, Н. С. Михайловська<sup>1</sup> A,B,C,E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – дослідити особливості змін гормонально-метаболических маркерів та їхні взаємозв'язки з нейровегетативними порушеннями у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 (у long-COVID періоді).

**Матеріали і методи.** Обстежили 71 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (вік – 69,0 (64,0; 76,0) року). Пацієнтів поділили на дві групи: до першої (основної) залучили 31 хворого на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 (у long-COVID періоді); до другої (порівняння) – 40 пацієнтів з ІХС, які не мали в анамнезі COVID-19. До контрольної групи залучили 15 практично здорових осіб. Визначили концентрацію вазопресину, греліну, інсуліну в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу. Індекс НОМА розраховували за відомою формулою. Статистично дані опрацювали відповідно до чинних вимог.

**Результати.** У хворих на ІХС у long-COVID періоді виявлено суттєві зміни гормональних і метаболических маркерів порівняно з контрольною групою та з хворими без COVID-19 в анамнезі: збільшення концентрації вазопресину на 70,23 % та 33,38 %, інсуліну на 52,16 % та 32,76 %, рівня глюкози на 31,20 % та 20,00 %, індексу НОМА на 60,00 % та 35,77 %, зниження рівня активного греліну на 45,71 % та 49,20 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Кількість хворих з інсулінорезистентністю в 1 групі достовірно більша порівняно з 2 групою ( $\chi^2 = 0,516$ ,  $p < 0,001$ ). Встановлено зворотні кореляційні зв'язки між рівнем греліну та вазопресином ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ), інсуліном ( $r = -0,25$ ,  $p < 0,05$ ) та індексом НОМА ( $r = -0,24$ ,  $p < 0,05$ ), а також прямий кореляційний зв'язок між рівнем вазопресину та індексом НОМА ( $r = +0,26$ ,  $p < 0,05$ ). Крім того, у хворих на ІХС у long-COVID періоді виявлено широкий спектр достовірних кореляцій між рівнем вазопресину, греліну та ступенем тривожно-депресивних, когнітивних і вегетативних порушень.

**Висновки.** Підтверджено спільні механізми розвитку гормонально-метаболических порушень і виникнення тривожно-депресивних, когнітивних розладів, вегетативного дисбалансу на тлі перенапруження функціонально-адаптаційних процесів у хворих на ІХС у long-COVID періоді.

## Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, коронавірусна хвороба, COVID-19, коморбідна патологія, гормонально-метаболическі маркери, нейровегетативні порушення, тривожно-депресивні розлади, когнітивні розлади, інсулінорезистентність.

## Патологія. 2024.

Т. 21, № 3(62).  
С. 193-198

## \*E-mail:

dr.sm.manujlov@gmail.com

## Hormonal-metabolic markers and their relationships in patients with coronary heart disease after suffering from the COVID-19 coronavirus disease

S. M. Manuilov, N. S. Mykhailovska

**The aim of the study.** To investigate the peculiarities of changes in hormonal and metabolic markers and their relationships with neurovegetative disorders in patients with coronary artery disease after suffering from the COVID-19 coronavirus disease (in the long-COVID period).

**Materials and methods.** 71 patients with coronary artery disease were examined: stable angina pectoris II–III FC (age 69.0 (64.0; 76.0) years): 1 group (main) – 31 patients with coronary artery disease after suffering from the COVID-19 coronavirus disease (in the long-COVID period); Group 2 (comparison) – 40 patients with coronary artery disease who did not have a history of COVID-19. 15 practically healthy people were included in the control group. The concentration of vasopressin, ghrelin, and insulin in blood serum was estimated using immunoenzymatic analysis. The HOMA index is calculated according to the generally accepted formula. Statistical data processing was carried out in accordance with modern requirements.

**Results.** Significant changes in hormonal and metabolic markers were found in patients with coronary artery disease in the long-COVID period in comparison with the control group and with patients without a history of COVID-19: an increase in the concentration of vasopressin by 70.23 % and 33.38 %, insulin by 52.16 % and 32.76 %, glucose level by 31.20 % and 20.00 %, HOMA index by 60.00 % and 35.77 %, reduction of active ghrelin level by 45.71 % and 49.20 % ( $p < 0.05$ ) respectively. The number of patients with insulin resistance in the 1st group was significantly higher compared to the 2nd group ( $\chi^2 = 0.516$ ,  $p < 0.001$ ). Inverse correlations were established between the level of ghrelin and vasopressin ( $r = -0.33$ ,  $p < 0.05$ ), insulin ( $r = -0.25$ ,  $p < 0.05$ ) and the HOMA index ( $r = -0.24$ ,  $p < 0.05$ ); direct correlation between the level of vasopressin and the HOMA index ( $r = +0.26$ ,  $p < 0.05$ ). In addition, a wide range of reliable correlations between the level of vasopressin, ghrelin and the degree of anxiety-depressive, cognitive and autonomic disorders were found in patients with coronary artery disease in the long-COVID period.

**Conclusions.** The obtained results confirm common mechanisms between the development of hormonal and metabolic disorders and the occurrence of anxiety-depressive, cognitive disorders, vegetative imbalance against the background of overstrain of functional adaptation processes in patients with coronary heart disease in the long-COVID period.

## Keywords:

coronary heart disease, coronavirus disease, COVID-19, comorbidity, hormonal and metabolic markers, neurovegetative disorders, anxiety-depressive disorders, cognitive disorders, insulin resistance.

## Pathologia.

2024;21(3):193-198

Ішемічній хворобі серця (ІХС) належить одне з провідних місць у структурі серцево-судинних захворювань (ССЗ) не лише в Україні, але й в усьому світі [1]. За даними офіційної статистики, смертність внаслідок ССЗ посідає перше місце і становить 60,36 %, внаслідок ІХС – 42,19 % [2].

Під час пандемії COVID-19 встановлено значне зростання захворюваності на ССЗ, зокрема через зниження фізичної активності на тлі тривожно-депресивних розладів, пов'язаних зі страхом отримання медичної допомоги та можливої госпіталізації. Метааналіз 40 досліджень за участю 22 148 пацієнтів показав, що ІХС майже втричі збільшує ризик смерті при COVID-19 унаслідок погіршення прогнозу цього захворювання [3]. Саме тому актуальним залишається пошук біомаркерів, що дадуть змогу оцінити імовірність розвитку ускладнень у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19 [4,5].

З-поміж таких маркерів потенційно корисним може бути визначення концентрації вазопресину (ВП) – нейрогормона пептидної природи, що синтезується нейросекреторними великоклітинними ядрами гіпоталамуса. ВП відіграє важливу роль у регуляції балансу рідини, оскільки зменшує екскрецію води та підвищує осмолярність сечі в нирках шляхом індукції всмоктування рідини в ниркових канальцях і вазоконстрикції [6]. Активація системи ВП відіграє ключову роль у підтримці осмотичного, серцево-судинного та стресового гомеостазу при COVID-19 [7]. Встановлено, що гіперактивація системи ВП асоціюється зі зростанням ризику летальних наслідків у пацієнтів із коронавірусною інфекцією в гострому періоді, а також з істотним погіршенням перебігу ССЗ у пацієнтів, які вижили. Вазопресин ефективно взаємодіє з вегетативною нервовою системою, ангіотензином II та цитокінами на тлі запалення [8]. При цьому важливе значення має дія прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$  і IL-6 на вазопресинергічну систему через V1aR-рецептори, що спричиняє синтез TGF- $\beta$ 1, колагену і може відігравати істотну роль у розвитку фіброзу міокарда [9].

В останні роки відкрито нові гормони та нейро-медіатори, що беруть участь у патогенезі ССЗ, як-от грелін (ghrelin) – гастроінтестинальний гормон, що має різні біологічні властивості: стимулює вивільнення гормона росту, спричиняє анаболічну дію, стимулює апетит, впливає на вуглеводний обмін. Грелін – шлунково-кишковий ендокринний і кардіо-активний пептид, що генерується кардіоміоцитами і має різні кардіопротекторні ефекти, покращує функцію лівого шлуночка при ішемії / реперфузії. Дисбаланс між греліном і лептином у пацієнтів, котрі перенесли COVID-19, призводить до розвитку гіперфагії, збільшення маси тіла та рівня тригліцеридів, а отже до збільшення ризику серцево-судинних ускладнень [10]. Встановлено зворотну залежність грелінемії та інсулінорезистентності, тому низький рівень греліну може призводити до підвищення ризику розвитку цукрового діабету 2 типу та артеріальної гіпертензії. Зменшення кардіопротективної функції греліну спричиняє активацію симпатичного відділу вегетативної нервової системи, збільшення імовірності розвитку атеросклерозу, зниження систолічної

функції та ремоделювання серця, зумовлюючи в такий спосіб погіршення прогнозу пацієнтів [11].

Аналіз супутніх захворювань у хворих, інфікованих COVID-19, показав: цукровий діабет (ЦД) з інсулінорезистентністю (ІР) є одним із найпоширеніших захворювань, далі – артеріальна гіпертензія та ІХС [12]. Для осіб із ЦД 2 типу в рамках метаболічного синдрому притаманна підвищена активація ренін-ангіотензинової системи, що запускає прозапальні та прокоагулянтні шляхи, які спричиняють ендотеліальну дисфункцію, прогресування ІР, запалення та проліферацію. Зазначимо, що ІР позитивно пов'язана з високою поширеністю субклінічної ІХС і зміненою адаптивною імунною відповіддю у хворих на COVID-19 [13]. Крім того, імунна дисрегуляція та гіперзапальна реакція при SARS-CoV-2 спричиняють уповільнену й слабшу відповідь на інтерферон, виснаження лімфоцитів і цитокінівий шторм у пацієнтів із ЦД та ІР [14]. Проте ступінь і механізми впливу інсулінорезистентності на перебіг ІХС після перенесеного COVID-19 вивчено недостатньо.

Отже, актуальним залишається дослідження клініко-патогенетичної ролі вазопресинової системи, греліну та стану інсулінорезистентності у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19.

## Мета роботи

Дослідити особливості змін гормонально-метаболічних маркерів та їхні взаємозв'язки з нейровегетативними порушеннями у хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 (у long-COVID періоді).

## Матеріали і методи дослідження

До дослідження залучили 71 хворого на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (вік – 69,0 (64,0; 76,0) року; 19 (26,76 %) чоловіків, 52 (73,24 %) жінки). Пацієнтів поділили на дві групи: до першої (основної) залучили 31 хворого на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 із середньотяжким і тяжким перебігом (у long-COVID періоді); до другої (порівняння) – 40 пацієнтів з ІХС, які не мали в анамнезі COVID-19. Групи зіставні за віком і статтю учасників, їхніми антропометричними показниками, супутніми захворюваннями та факторами ризику.

До контрольної групи залучили 15 практично здорових осіб, які зіставні за віком і статтю, не мали захворювань серцево-судинної системи в анамнезі та не перебували амбулаторному або стаціонарному лікуванні з приводу COVID-19.

Дослідження здійснювали, дотримуючись біоетичних норм і враховуючи чинні міжнародні та вітчизняні конвенції і декларації.

Для верифікації діагнозу ІХС використали рекомендації ESC (2021) та Наказ МОЗ України від 23.12.2021 р. № 2857. Перенесену коронавірусну хворобу COVID-19 підтверджено шляхом вивчення медичних карт хворих, де містилася інформація щодо інфікування вірусом SARS-CoV-2. Long-COVID період визначали як наявність симптомів і ознак, що зберігаються протягом понад 3 місяці після діагностики

**Таблиця 1.** Гормонально-метаболическі маркери у хворих на ІХС залежно від наявності в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 31	2 група, n = 40	Контрольна група, n = 15
Вазопресин, пг/мл	14,98 (12,17; 17,99)**	9,98 (9,02; 11,37) <sup>§</sup>	4,46 (3,74; 5,21)
Активний грелін, пмоль/мл	0,095 (0,068; 0,115)**	0,187 (0,108; 0,202)	0,175 (0,087; 0,301)
Глюкоза, ммоль/л	6,25 (5,13; 6,85)**	5,00 (4,76; 5,30)	4,30 (3,40; 5,70)
Інсулін, мМО/мл	14,59 (10,30; 18,92)**	9,81 (7,98; 11,21) <sup>§</sup>	6,98 (6,20; 10,08)
Індекс НОМА, ум. од.	3,55 (2,76; 5,08)**	2,28 (1,76; 2,54) <sup>§</sup>	1,42 (1,14; 1,81)

\*: достовірність відмінностей між 1 та 2 групою ( $p < 0,05$ ); #: вірогідність відмінностей між 1 та контрольною групою ( $p < 0,05$ ); §: достовірність відмінностей між 2 та контрольною групою ( $p < 0,05$ ) за U-критерієм Манна-Вітні.

коронавірусної хвороби COVID-19 та які не можна пояснити альтернативними діагнозами (відповідно до критеріїв Updated Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Long COVID) [15].

Критерії залучення до дослідження – перенесена коронавірусна хвороба COVID-19, діагностована ІХС: стабільна стенокардія напруження II–III ФК, задокументована добровільна згода пацієнтів на участь. Критерії виключення – виявлений гострий запальний процес, лихоманка, гострий коронарний синдром, діагностовані супутні хронічні захворювання внутрішніх органів у стадії загострення та декомпенсації.

Концентрацію активного греліну та інсуліну в сироватці крові визначали за допомогою набору реагентів Active Ghrelin ELISA Kit та Insulin Test Kit (ELISA Microwells), концентрацію вазопресину – за допомогою (Arg8)-Vasopressin Test Kit (Peninsula Laboratories International, Inc) в Навчально-науковому медико-лабораторному центрі з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (керівник – д. фарм. н. Р. О. Щербина) на імуноферментному повноплашковому аналізаторі SIRIO S (Італія). Індекс НОМА розраховували за відомою формулою: інсулін (мМО/мл) × глюкоза (ммоль/л) / 22,5.

Статистично масив даних опрацювали у програмі Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США, № ліцензії JPZ804I382130ARCN10-J). Для вивчення характеру розподілу змінних застосували критерій Шапіро-Вілка. Статистичні відмінності між кількісними результатами визначили за допомогою U-критерію Манна-Вітні, між якісними показниками – за критерієм  $\chi^2$  та аналізом таблиць спряженості. Для множинного порівняння використали ранговий аналіз Краскела-Волліса. Для вивчення взаємозв'язку між показниками, що вивчали, здійснили кореляційний аналіз із обрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r$ ). Кількісні ознаки наведено як медіану й міжквартильний інтервал (Me (Q25; Q75)), якісні – як абсолютні числа та відсотки ( $n$  (%)). Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## Результати

Клініко-анамнестичну й антропометричну характеристику залучених до дослідження пацієнтів наведено у попередній публікації [16].

Зміни гормонально-метаболических маркерів у хворих на ІХС залежно від наявності в анамнезі перенесеного COVID-19 наведено в таблиці 1.

У пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, визначили достовірне збільшення концентрації вазопресину на 70,23 % ( $U = 271,5$ ,  $p < 0,05$ ), інсуліну

на 52,16 % ( $U = 267,0$ ,  $p < 0,05$ ), рівня глюкози на 31,20 % ( $U = 313,0$ ,  $p < 0,05$ ), а також індексу НОМА на 60,00 % ( $U = 273,0$ ,  $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою. У пацієнтів з ІХС без перенесеного COVID-19 в анамнезі порівняно з групою контролю визначили вірогідно вищі концентрації вазопресину на 55,31 % ( $U = 273,0$ ,  $p < 0,05$ ), інсуліну на 28,85 % ( $U = 271,0$ ,  $p < 0,05$ ), а також більший індекс НОМА на 37,72 % ( $U = 267,0$ ,  $p < 0,05$ ), але за рівнем греліну значущих відмінностей не виявлено. Разом із тим у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, встановлено достовірне збільшення концентрації вазопресину на 33,38 % ( $U = 159,0$ ,  $p < 0,05$ ), інсуліну на 32,76 % ( $U = 267,5$ ,  $p < 0,05$ ), рівня глюкози на 20,00 % ( $U = 288,0$ ,  $p < 0,05$ ) та індексу НОМА на 35,77 % ( $U = 189,0$ ;  $p < 0,05$ ) порівняно з хворими без COVID-19 в анамнезі. Кількість хворих з інсулінорезистентністю в 1 групі вірогідно більша щодо 2 групи (80,64 % проти 15,00 % відповідно;  $\chi^2 = 0,516$ ,  $p < 0,001$ ). Зафіксовано зниження рівня активного греліну в пацієнтів основної групи на 45,71 % ( $U = 281,5$ ,  $p < 0,05$ ) та на 49,20 % ( $U = 247,5$ ,  $p < 0,05$ ) порівняно з групою контролю та 2 групою відповідно. Це свідчить про наявність виражених метаболических розладів, пов'язаних з інсулінорезистентністю та порушенням глікемічного профілю хворих.

Встановлено зворотні кореляційні зв'язки між рівнем греліну та вазопресином ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ), інсуліном ( $r = -0,25$ ,  $p < 0,05$ ) та індексом НОМА ( $r = -0,24$ ,  $p < 0,05$ ), а також прямий кореляційний зв'язок між рівнем вазопресину та індексом НОМА ( $r = +0,26$ ,  $p < 0,05$ ). Ці дані підтверджують вплив нейрогуморальної активації на стан вуглеводного обміну та прогресування інсулінорезистентності у пацієнтів з ІХС, котрі перенесли COVID-19.

У попередній роботі встановили збільшення частоти визначення та ступеня проявів тривожно-депресивних, когнітивних і вегетативних розладів у пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19 [16]. Взаємозв'язок гормонально-метаболических маркерів із рівнем тривожно-депресивних і когнітивних порушень у хворих на ІХС, які перенесли COVID-19, наведено в таблиці 2.

У пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19, встановлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією вазопресину та рівнем тривоги ( $r = +0,30$ ,  $p < 0,05$ ), депресії ( $r = +0,28$ ,  $p < 0,05$ ). Виявлено прямі кореляції між показниками вуглеводного обміну та тривожно-депресивними розладами: концентрацією глюкози та рівнем тривоги ( $r = +0,30$ ,  $p < 0,05$ ), депресії ( $r = +0,30$ ,  $p < 0,05$ ); концентрацією інсуліну та рівнем тривоги ( $r = +0,30$ ,  $p < 0,05$ ), депресії ( $r = +0,31$ ,  $p < 0,05$ ), а також зворотні кореляційні з

**Таблиця 2.** Взаємозв'язок концентрації греліну, вазопресину та показників інсулінорезистентності зі ступенем тривожно-депресивних і когнітивних розладів у хворих на ІХС, які перенесли коронавірусну хворобу COVID-19

Показник, одиниці вимірювання	Тривога	Депресія	Когнітивний дефіцит
Вазопресин, пг/мл	$r = +0,30^*$	$r = +0,28^*$	$r = +0,12$
Активний грелін, пмоль/мл	$r = -0,33^*$	$r = -0,28^*$	$r = -0,28^*$
Глюкоза, ммоль/л	$r = +0,30^*$	$r = +0,31^*$	$r = +0,11$
Інсулін, мМО/мл	$r = +0,30^*$	$r = +0,31^*$	$r = +0,06$
Індекс НОМА, ум. од.	$r = +0,06$	$r = +0,08$	$r = +0,27^*$

\*: відмінності вірогідні,  $p < 0,05$ .



**Рис. 1.** Кореляційні зв'язки рівня вазопресину та параметрів ВСП у пацієнтів з ІХС, які перенесли коронавірусну хворобу COVID-19. \*: відмінності вірогідні,  $p < 0,05$ .



**Рис. 2.** Кореляційні зв'язки рівня активного греліну та параметрів ВСП у пацієнтів з ІХС, які перенесли коронавірусну хворобу COVID-19. \*: відмінності вірогідні,  $p < 0,05$ .

зв'язки активного греліну з рівнем тривоги та депресії ( $r = -0,33$ ,  $r = -0,28$  відповідно,  $p < 0,05$ ). Зазначимо, що зі ступенем когнітивного дефіциту встановлено достовірний кореляційний зв'язок концентрації греліну ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ) й індексу НОМА ( $r = +0,27$ ,  $p < 0,05$ ). Результати дослідження підтверджують вплив розладів нейроендокринних, метаболічних процесів на стан психоемоційної та когнітивної сфери у пацієнтів з ІХС і COVID-19 в анамнезі.

Взаємозв'язок гормонально-метаболічних маркерів у хворих на ІХС і параметрів варіабельності серцевого ритму в пацієнтів з ІХС і перенесеним COVID-19 наведено на рис. 1, 2.

В активний і пасивний періоди визначено прямі кореляції середньої сили між концентрацією вазопресину та триангулярним індексом ( $r = +0,27$ ,  $r = +0,27$  відповідно,  $p < 0,05$ ), а також потужністю високо-

частотного ( $r = +0,29$ ,  $r = +0,26$  відповідно,  $p < 0,05$ ) та низькочастотного спектрів ( $r = +0,31$ ,  $r = +0,29$  відповідно,  $p < 0,05$ ). Ці дані підтверджують взаємозв'язок дисбалансу вегетативної нервової системи з нейроендокринною регуляцією у пацієнтів з ІХС після перенесеного COVID-19. Прямий кореляційний зв'язок вазопресину зі стрес-індексом ( $r = +0,28$ ,  $p < 0,05$ ) та індексом централізації ( $r = +0,29$ ,  $p < 0,05$ ) в активний період свідчить про безпосередній зв'язок перенапруження функціонування вегетативної нервової системи з активацією вазопресину. В пасивний період встановлено також зв'язок середньої сили між стрес-індексом та вазопресинном ( $r = +0,28$ ,  $p < 0,05$ ), що може бути свідченням порушення гальмівної активності вегетативної нервової системи та мати негативний вплив на перебіг ІХС і прогноз у пацієнтів, котрі перенесли COVID-19.



Рівень греліну зворотно корелював з триангулярним індексом і в активний, і в пасивний періоди ( $r = -0,48$ ,  $r = -0,35$  відповідно,  $p < 0,05$ ). В активний і пасивний періоди встановлено зворотний кореляційний зв'язок між активним греліном і стрес-індексом ( $r = -0,28$ ,  $r = -0,28$  відповідно,  $p < 0,05$ ), а також індексом централізації ( $r = -0,31$ ,  $r = -0,30$  відповідно,  $p < 0,05$ ). Це підтверджує взаємозв'язок зниження рівня греліну з перенапруженням функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи у пацієнтів цієї групи.

Не виявлено кореляційних зв'язків показників вуглеводного обміну з параметрами ВСР.

## Обговорення

Відомо, що інфекційні захворювання завжди пов'язані з кардіометаболічними порушеннями. Інфекція SARS-CoV-2 збільшує експресію транскрипційного фактора RE1-сайленсінгу (REST), який модулює експресію секретованих метаболічних факторів, що включають мієлопероксидазу, апелін і міостатин; це призводить до порушення метаболізму глюкози та ліпідів [17].

У результаті дослідження, що здійснили, встановлено: пацієнти з ІХС, котрі перенесли COVID-19, мали значно вищі показники глікемії, інсулінемії та інсулінорезистентності порівняно з хворими на ІХС без COVID-19 в анамнезі. Ці дані збігаються з результатами досліджень інших науковців. Так, X. He et al. встановлено, що стан резистентності до інсуліну зберігається навіть після елімінації вірусу, що означає потенційну тривалу патологію у пацієнтів із COVID-19 [18]. У дослідженні N. Govender et al. показано: наявність в анамнезі COVID-19 спричиняє не тільки збільшення частоти розвитку інсулінорезистентності, але й зниження імунної відповіді організму, активацію прозапальних цитокінів і їхнього впливу на стан гомеостазу [17]. Крім того, A. Santos et al. виявили, що вірусна інфекція активує інтегровану відповідь на стрес, що включає активацію серинкіназ (PKR і PERK), які індукують фосфорилування серину IRS-1 і формують резистентність до інсуліну. Поєднання ожиріння, інсулінорезистентності та цукрового діабету значно посилює ризик тромбоемболічних, кардіоваскулярних і легневих ускладнень у пацієнтів, які перенесли COVID-19, навіть через 10 місяців після одужання [19].

Актуальним залишається пошук маркерів, що могли б на ранніх етапах захворювання вказувати на негативний прогноз у пацієнтів, котрі перехворіли на COVID-19. Під час дослідження, що здійснили, як периферичні біомаркери обрано грелін і вазопресин. Незважаючи на різну природу гормонів, встановили кореляційні взаємозв'язки не лише між рівнями цих речовин, але й станом інсулінорезистентності. Зіставні результати одержали G. B. Da Silva et al. [20]. Дослідники виявили, що зниження рівня греліну вірогідно корелює зі збільшенням активності цитокінів, оксидативним стресом і зростанням частоти розвитку тромбоемболічних і легневих ускладнень. Втім, зазначено, що нижчі значення греліну асоційовані з метаболічним дисбалансом і формуванням синдрому інсулінорезистентності.

Важливою залишається адаптивна роль греліну при тривожних і депресивних станах. Так, за нашими даними, є зворотні кореляційні зв'язки між зниженням рівня греліну та ступенем тривожно-депресивних, когнітивних розладів. У дослідженні D. A. Wittekind et al. встановлено збільшення рівня греліну при гострих стресових розладах, що забезпечує швидку адаптацію та відповідь нейроендокринної системи на небезпеку [21]. Разом із тим, тривалий стрес супроводжуються значним зниженням рівня греліну, спричиняючи постійне відчуття голоду й аномальну секрецію інсуліну підшлунковою залозою [21,22].

Встановлено також, що зниження рівня греліну тісно пов'язано з дисрегуляцією антиоксидантних систем і високою активністю мікроглії. Це призводить до нейродегенерації, когнітивних порушень і поведінкових розладів [23,24].

Аргінін-вазопресин – ключовий гормон, що регулює гомеостаз рідини, вазоконстрикцію та ендокринну реакцію на стрес. Вазопресин бере участь у запальній відповіді на інфекцію SARS-CoV-2, оскільки тяжкість захворювання пов'язана з підвищеним рівнем копептину – попередника пептиду аргінін-вазопресину [25]. Прогностична й діагностична цінність копептину визначена при клінічних станах, як-от сепсис і септичний шок, позалікарняна пневмонія та пневмонія, пов'язана з штучною вентиляцією легенів, а також при інших критичних захворюваннях. Втім, лише в одному дослідженні встановлено прогностичну роль копептину при COVID-19 щодо зв'язку з 30-денною смертністю від усіх причин [26].

У результаті нашого дослідження встановлено широкий спектр взаємозв'язків підвищеного рівня вазопресину з показниками, що характеризують стан вегетативної регуляції серцевого ритму. Зіставні результати отримав D. S. Goldstein [27]. Автор показав, що підвищення рівня вазопресину асоціювалося з дисбалансом симпатичної та парасимпатичної регуляції, зниженням активності гамма-аміномасляної кислоти, дисгомеостазом і формуванням серцевої недостатності у пацієнтів, котрі перенесли COVID-19 [27].

Вазопресин, який діє як пресорний гормон, спричиняє вазоконстрикцію та підвищення артеріального тиску, збільшення системного судинного опору. Саме збільшення системного судинного опору призводить до значної активації симпатичної ланки, що збільшує кількість кортизолу, нейтрофілів і лімфоцитів; це супроводжується істотним збільшенням частоти летальних наслідків серед пацієнтів із хронічною кардіальною патологією та COVID-19.

## Висновки

1. У хворих на ІХС у long-COVID періоді визначено гормональні та метаболічні розлади, що супроводжуються збільшенням концентрації вазопресину на 33,38 %, інсуліну на 32,76 %, рівня глюкози на 20,00 %, індексу HOMA на 35,77 %, питомої ваги хворих із проявами інсулінорезистентності на тлі зниження рівня активного греліну на 49,20 % порівняно з пацієнтами без COVID-19 в анамнезі.

2. Кореляційні зв'язки між рівнем греліну та вазопресину ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ), інсуліном ( $r = -0,25$ ,  $p < 0,05$ ) та індексом НОМА ( $r = -0,24$ ,  $p < 0,05$ ), а також між рівнем вазопресину та індексом НОМА ( $r = +0,26$ ,  $p < 0,05$ ) підтверджують вплив нейрогуморальної активації на стан вуглеводного обміну та прогресування інсулінорезистентності у пацієнтів з ІХС, які перенесли COVID-19.

3. У хворих на ІХС після перенесеної коронавірусної хвороби у long-COVID періоді широкий спектр визначених кореляцій підтверджує наявність спільних механізмів між змінами рівня вазопресину, греліну та перенапруженням функціонально-адаптаційних процесів, виникненням тривожно-депресивних, когнітивних розладів, дисбалансу вегетативної регуляції серцевої діяльності.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні прогностичної цінності гормонально-метаболических маркерів у хворих на ІХС після перенесеного COVID-19.

### Фінансування

Дослідження виконано в межах НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Оптимізація діагностики та лікування ішемічної хвороби серця, асоційованої з різними коморбідними станами», державний реєстраційний № 0124U003221 (2024–2029 рр.).

### Конфлікт інтересів: відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 19.07.2024

Після доопрацювання / Revised: 17.09.2024

Схвалено до друку / Accepted: 26.09.2024

### Відомості про авторів:

Мануйлов С. М., PhD-аспірант каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0009-0008-3073-4538

Михайловська Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0001-6781-9406

### Information about the authors:

Manuilov S. M., MD, PhD-student of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. Mykhailovska N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

### References

- Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):16812-23. doi: 10.1002/jcp.28350
- Fedorov SV. [Ischemic heart disease is the main cause of mortality in patients with cardiovascular diseases]. *Medicine of Ukraine.* 2022;0(2):15-7. Ukrainian. doi: 10.37987/1997-9894.2022.2(258).264086
- Liang C, Zhang W, Li S, Qin G. Coronary heart disease and COVID-19: A meta-analysis. *Med Clin (Barc).* 2021;156(11):547-54. doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.017
- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1798-800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231
- Docea AO, Tsatsakis A, Albulescu D, Cristea O, Zlatian O, Vinceti M, et al. A new threat from an old enemy: Reemergence of coronavirus (Review). *Int J Mol Med.* 2020;45(6):1631-43. doi: 10.3892/ijmm.2020.4555
- Kaufmann CC, Ahmed A, Burger AL, Muthspiel M, Jäger B, Wojta J, et al. Biomarkers Associated with Cardiovascular Disease in COVID-19. *Cells.* 2022;11(6):922. doi: 10.3390/cells11060922
- Gregoriano C, Molitor A, Haag E, Kutz A, Koch D, Haubitz S, et al. Activation of Vasopressin System During COVID-19 is Associated With Adverse Clinical Outcomes: An Observational Study. *J Endocr Soc.* 2021;5(6):bvab045. doi: 10.1210/endo/bvab045
- Szczepanska-Sadowska E. The Heart as a Target of Vasopressin and Other Cardiovascular Peptides in Health and Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22):14414. doi: 10.3390/ijms232214414
- Berni A, Malandrino D, Parenti G, Maggi M, Poggesi L, Peri A. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *J Endocrinol Investig.* 2020;43(8):1137-9. doi: 10.1007/s40618-020-01301-w
- Sofra X. The Affinity between Obesity and COVID-19. *J Endocrinol Metab Res.* 2020;1(2). doi: 10.37191/maps-ci-2582-7960-1(2)-010
- Yuan MJ, Li W, Zhong P. Research progress of ghrelin on cardiovascular disease. *Biosci Rep.* 2021;41(1):BSR20203387. doi: 10.1042/bsr20203387
- Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N. COVID-19. A review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(2). doi: 10.4081/monaldi.2020.1298
- Hou XZ, Lv YF, Li YS, Wu Q, Lv QY, Yang YT, et al. Association between different insulin resistance surrogates and all-cause mortality in patients with coronary heart disease and hypertension: NHANES longitudinal cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):86. doi: 10.1186/s12933-024-02173-7
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-8. doi: 10.1093/cid/ciaa248
- Seo JW, Kim SE, Kim Y, Kim EJ, Kim TH, et al. Updated Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of long COVID. *Infect Amp Chemother.* 2024;56(1):122-57. doi: 10.3947/ic.2024.0024
- Manuilov SM, Mikhailovska NS. [Characteristics of neurovegetative disorders in ischemic heart disease patients after coronavirus disease 2019 (COVID-19)]. *Zaporozhye medical journal.* 2024;26(2):106-13. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2024.2.297015
- Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(4):629-34. doi: 10.1016/j.pcd.2021.04.004
- He X, Liu C, Peng J, Li Z, Li F, Wang J, et al. COVID-19 induces new-onset insulin resistance and lipid metabolic dysregulation via regulation of secreted metabolic factors. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):427. doi: 10.1038/s41392-021-00822-x
- Santos A, Magro DO, Evangelista-Poderoso R, Saad MJ. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Amp Metab Syndr.* 2021;13(1):23. doi: 10.1186/s13098-021-00639-2
- da Silva GB, Manica D, da Silva AP, Valcarengi E, Donassolo SR, Kosvoski GC, et al. Peripheral biomarkers as a predictor of poor prognosis in severe cases of COVID-19. *Am J Med Sci.* 2024;368(2):122-35. doi: 10.1016/j.amjms.2024.04.011
- Wittekind DA, Kratzsch J, Mergl R, Riedel-Heller S, Witte AV, Villringer A, et al. Serum ghrelin is positively associated with physiological anxiety but negatively associated with pathological anxiety in humans: Data from a large community-based study. *Psychoneuroendocrinology.* 2022;140:105728. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105728
- Fritz EM, Singewald N, De Bundel D. The Good, the Bad and the Unknown Aspects of Ghrelin in Stress Coping and Stress-Related Psychiatric Disorders. *Front Synaptic Neurosci.* 2020;12:594484. doi: 10.3389/fnsyn.2020.594484
- Russo C, Valle MS, Russo A, Malaguarnera L. The Interplay between Ghrelin and Microglia in Neuroinflammation: Implications for Obesity and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(21):13432. doi: 10.3390/ijms232113432
- Seminara RS, Jeet C, Biswas S, Kanwal B, Iftikhar W, Sakibuzzaman M, et al. The Neurocognitive Effects of Ghrelin-induced Signaling on the Hippocampus: A Promising Approach to Alzheimer's Disease. *Cureus.* 2018;10(9):e3285. doi: 10.7759/cureus.3285
- Uyehara CF, Ngauy V, Scrivner SA, Pagnuirigan CM, Murata LM, Hernandez CA, et al. Vasopressin, Cortisol, and Osmotic Regulation in Non-hospitalized SARS-CoV-2 Infected Patients. *FASEB J.* 2022;36(S1). doi: 10.1096/fasebj.2022.36.s1.r6293
- Indirli R, Bandera A, Valenti L, Ceriotti F, Di Modugno A, Tettamanzi M, et al. Prognostic value of copeptin and mid-regional proadrenomedullin in COVID-19-hospitalized patients. *Eur J Clin Investig.* 2022;52(5):e13753. doi: 10.1111/eci.13753
- Goldstein DS. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res.* 2020;30(4):299-315. doi: 10.1007/s10286-020-00714-0