



FEATURES OF THE STATE OF THE IMMUNE STATUS IN DIABETES MELLITUS IN THE ADULT POPULATION IN THE POSTCOVID PERIOD

N. F. Ruzimurodov

*Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Uzbekistan*

T. U. Aripova

*Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Uzbekistan*

D. A. Musakhodzhaeva

*Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Uzbekistan*

Z. Sh. Azizova

*Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Uzbekistan*

ABOUT ARTICLE

Key words: Immune status, Diabetes Mellitus, Postcovid Period, Cytokines.

Received: 22.09.24

Accepted: 24.09.24

Published: 26.09.24

Abstract: This paper presents the results of a study of the immune status in adult patients with diabetes mellitus in the postcovid period. The levels of key cytokines such as VEGF-A, TGF- β , IGF-1, IP-10, as well as adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 were analyzed. The study includes a comparison between vaccinated and unvaccinated patients, which revealed the effect of vaccination on inflammatory processes and metabolic parameters.

POSTKOVID DAVRDA KATTA YOSHLI AHOLIDA QANDLI DIABET KASALLIGIDA IMMUNITET HOLATINING XUSUSIYATLARI

N. F. Ruzimurodov

*O'zR Fanlar akademiyasi Immunologiy va inson genomikasi instituti
O'zbekistan*

T. U. Aripova

*O'zR Fanlar akademiyasi Immunologiy va inson genomikasi institute
O'zbekistan*

D. A. Musaxodjayeva

*O'zR Fanlar akademiyasi Immunologiy va inson genomikasi institute
O'zbekistan*

Z. Sh. Azizova

*O'zR Fanlar akademiyasi Immunologiy va inson genomikasi institute
O'zbekistan*

MAQOLA HAQIDA

Kalit so'zlar: Immun holat, Qandli diabet, Postkovid davr, Sitokinlar

Annotatsiya: ushbu ish postkovid davrida qandli diabet bilan og'riqan katta yoshli aholida immunitet holatini o'rganish natijalarini taqdim etadi. VEGF-A, TGF- β , IGF-1, IP-10 kabi asosiy sitokinlar va VCAM-1 va ICAM-1 yopishish molekulari darajalari tahlil qilindi. Tadqiqot emlangan va emlanmagan bemorlar o'rtasidagi taqqoslashni o'z ichiga oladi, bu emlashning yallig'lanish jarayonlari va metabolik ko'rsatkichlarga ta'sirini aniqladi.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Н. Ф. Рузимуродов

*Институт Иммунологии и геномики человека АН РУз
Узбекистан*

Т. У. Арипова

*Институт Иммунологии и геномики человека АН РУз
Узбекистан*

Д. А. Мусаходжаева

*Институт Иммунологии и геномики человека АН РУз
Узбекистан*

З. Ш. Азизова

*Институт Иммунологии и геномики человека АН РУз
Узбекистан*

О СТАТЬЕ

Ключевые слова: Иммунный статус, Сахарный диабет, Постковидный период, Цитокины

Аннотация: В данной работе представлены результаты исследования иммунного статуса у взрослых пациентов с сахарным диабетом в постковидный период. Проанализированы уровни ключевых цитокинов, таких как VEGF-A, TGF- β , IGF-1, IP-10, а также молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1. Исследование

включает сравнение между вакцинированными и невакцинированными пациентами, что позволило выявить влияние вакцинации на воспалительные процессы и метаболические показатели.

ВВЕДЕНИЕ

COVID-19, вызванный SARS-CoV-2, стал центром изучения влияния острых вирусных инфекций на хронические метаболические нарушения, такие как диабет. Заболевание подчеркнуло уязвимость людей с метаболической дисрегуляцией к инфекционным заболеваниям [1].

Сложная взаимосвязь между системным воспалением, нарушением регуляции иммунной системы и развитием сопутствующих заболеваний подчеркивает сложность реакции человеческого организма на болезнь [3]. Связь между коронавирусными инфекциями и сахарным диабетом подчеркивает необходимость всестороннего понимания этих механизмов для разработки эффективных стратегий лечения и ведения. Поскольку исследования в этой области продолжают развиваться, есть надежда, что новые идеи приведут к улучшению результатов лечения пациентов с этими и связанными с ними заболеваниями.

Иммунологические исследования при сахарном диабете 2 типа (СД) имеют важное значение, поскольку хроническое воспаление и иммунная дисфункция играют ключевую роль в патогенезе и прогрессировании этого заболевания. Пациенты с СД подвержены повышенному риску инфекций и воспалительных заболеваний, что усугубляет их состояние и приводит к развитию осложнений [2]. В условиях пандемии COVID-19 исследование иммунологического статуса пациентов с СД становится еще более актуальным, так как коронавирусная инфекция вызывает выраженную иммуноактивацию и может значительно ухудшить метаболическое состояние и повысить риск осложнений у данной категории пациентов [5].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В нашем исследовании были изучены иммунологические параметры у пациентов с СД в перенесенной коронавирусной инфекции и вакцинации против COVID-19.

Материалы и методы: Иммунологические исследования проводились в рамках двух основных групп пациентов и контрольной группы практически здоровых лиц. Первая группа состояла из 21 пациента с СД, который был диагностирован после начала пандемии и получил вакцинацию против COVID-19. Вторая группа включала 42 пациента с СД, развитие которого произошло после перенесенного COVID-19, но не получивших

вакцинацию против коронавируса. Контрольная группа включала 15 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту, полу и отсутствию хронических заболеваний, что позволило минимизировать влияние этих факторов на результаты исследования.

Переходя к исследованию, мы сосредоточимся на анализе иммунологических и метаболических параметров у пациентов, у которых сахарный диабет развился после перенесенной коронавирусной инфекции. Исследование проводится в двух группах: первая группа включает 21 пациента, у которых СД развился после COVID-19, и которые прошли вакцинацию, а вторая группа состоит из 42 пациентов с СД, развившимся после коронавирусной инфекции, но не прошедших вакцинацию.

Эти группы позволяют сравнить влияние вакцинации на развитие и течение диабета, возникшего после COVID-19, а также оценить различия в иммунологических и метаболических параметрах между вакцинированными и невакцинированными пациентами. Мы подробно рассмотрим, как вакцинация могла повлиять на такие ключевые показатели, как уровни воспалительных маркеров, гормонов и другие биохимические параметры, и какие отличия наблюдаются между этими двумя группами.

Таблица 1

**Иммунологические параметры у пациентов с диабетом,
развившимся после COVID-19**

	Контрольная группа, n=35	1 группа, n=21	2 группа, n=42
VEGF A (пг/мл)	80,21±2,87	125,71±8,78**	257,98±15,55*
TGF β (пг/мл)	46,39±1,53	88,56±3,57***	102,51±3,06***
IGF-1 (нг/мл)	106,33±3,57	223,17±10,81***	464,69±22,10*
IP-10 (пг/мл)	208,98±6,91	300,21±14,01*	398,48±25,54**

*Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$). Me – медиана, Q1 (процентиль) – 25%, Q3 (процентиль) – 75%.*

Анализ уровня VEGF-A, который играет ключевую роль в регуляции ангиогенеза и сосудистой проницаемости, позволяет глубже понять патогенетические процессы, происходящие у пациентов с сахарным диабетом, развившимся после перенесенной коронавирусной инфекции. VEGF-A является маркером, который отражает степень активации ангиогенеза и воспалительных процессов, что особенно важно в условиях коморбидности, когда COVID-19 усиливает воспалительную реакцию в организме. Рассмотрим результаты анализа уровней VEGF-A в различных группах пациентов, включая вакцинированных и невакцинированных пациентов с диабетом, а также сравним их с контрольной группой (табл.1).

В первой группе, где пациенты с диабетом после COVID-19 были вакцинированы, уровень VEGF-A был значительно выше по сравнению с контрольной группой. Среднее

значение VEGF-A составило $125,71 \pm 8,78$ пг/мл, что более чем в 1,5 раза превышает среднее значение в контрольной группе, которое составило $80,21 \pm 2,87$ пг/мл. Медиана уровня VEGF-A в первой группе была 108,37 пг/мл, что также выше медианы в контрольной группе (86,48 пг/мл). Интерквартильный размах [97,85; 146,55] пг/мл в первой группе указывает на значительную вариабельность уровней VEGF-A среди пациентов, что свидетельствует о разнообразии воспалительных и ангиогенных реакций. Минимальное значение VEGF-A в первой группе было 87,18 пг/мл, а максимальное — 211,51 пг/мл, что также значительно выше, чем в контрольной группе, где минимальное значение составило 41,23 пг/мл, а максимальное — 100,29 пг/мл (рис.1).

Во второй группе, включающей невакцинированных пациентов с диабетом, развившимся после COVID-19, уровень VEGF-A был еще выше. Среднее значение VEGF-A составило $257,98 \pm 15,55$ пг/мл, что более чем в 3 раза превышает показатель контрольной группы. Медиана уровня VEGF-A во второй группе достигла 244,10 пг/мл, что значительно выше медианы как в первой группе, так и в контрольной группе. Интерквартильный размах [194,78; 330,18] пг/мл во второй группе был значительно шире, чем в других группах, что отражает большую интенсивность и вариабельность воспалительных процессов. Минимальное значение VEGF-A во второй группе составило 89,30 пг/мл, а максимальное значение достигло 432,80 пг/мл, что демонстрирует усиление патологических процессов по сравнению с контрольной группой.

Патогенетически повышение уровня VEGF-A связано с активацией ангиогенеза в ответ на гипоксию и воспаление, что характерно для пациентов с диабетом и постковидным синдромом. В условиях диабета и COVID-19 VEGF-A стимулирует прорастание новых кровеносных сосудов и увеличивает проницаемость сосудов, что может способствовать развитию патологических состояний, таких как диабетическая ретинопатия и отек тканей. Сравнение между группами показывает, что вакцинация в первой группе привела к снижению уровня VEGF-A по сравнению с третьей группой, что может быть объяснено более контролируемым воспалительным ответом и уменьшением потребности в интенсивном ангиогенезе [4].

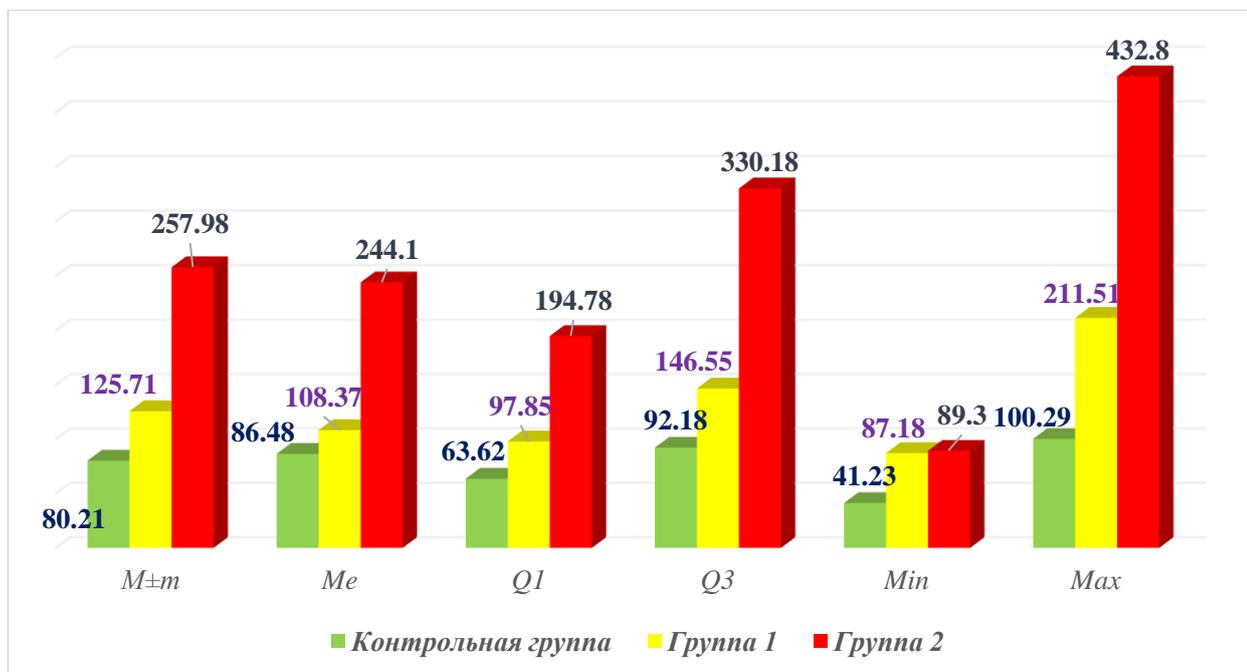


Рисунок 1. Сравнительный анализ уровня VEGF-A в контрольной и исследуемых группах.

Переходя к анализу другого из ключевых иммунологических маркеров, важно рассмотреть роль TGF- β в патогенезе сахарного диабета, особенно у пациентов, перенесших COVID-19. Патогенетически TGF- β играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа, воспаления и тканевого ремоделирования. Этот цитокин способствует дифференцировке фибробластов в миофибробласты, что ведет к избыточному накоплению внеклеточного матрикса и развитию фиброза тканей. В условиях хронического воспаления, характерного для диабета, повышенные уровни TGF- β усиливают процесс фиброза, что может привести к необратимым изменениям в тканях, таким как нефропатия, кардиомиопатия и фиброз легких [6].

В первой группе, где пациенты с диабетом после COVID-19 были вакцинированы, уровень TGF- β также был значительно повышен по сравнению с контрольной группой, хотя и несколько ниже, чем во второй группе. Среднее значение TGF- β составило $88,56 \pm 3,57$ пг/мл, что более чем в 1,9 раза превышает показатель в контрольной группе, где среднее значение составило $46,39 \pm 1,53$ пг/мл. Медиана в первой группе была 83,20 пг/мл, что также выше по сравнению с контрольной группой (49,24 пг/мл) (рис.2).

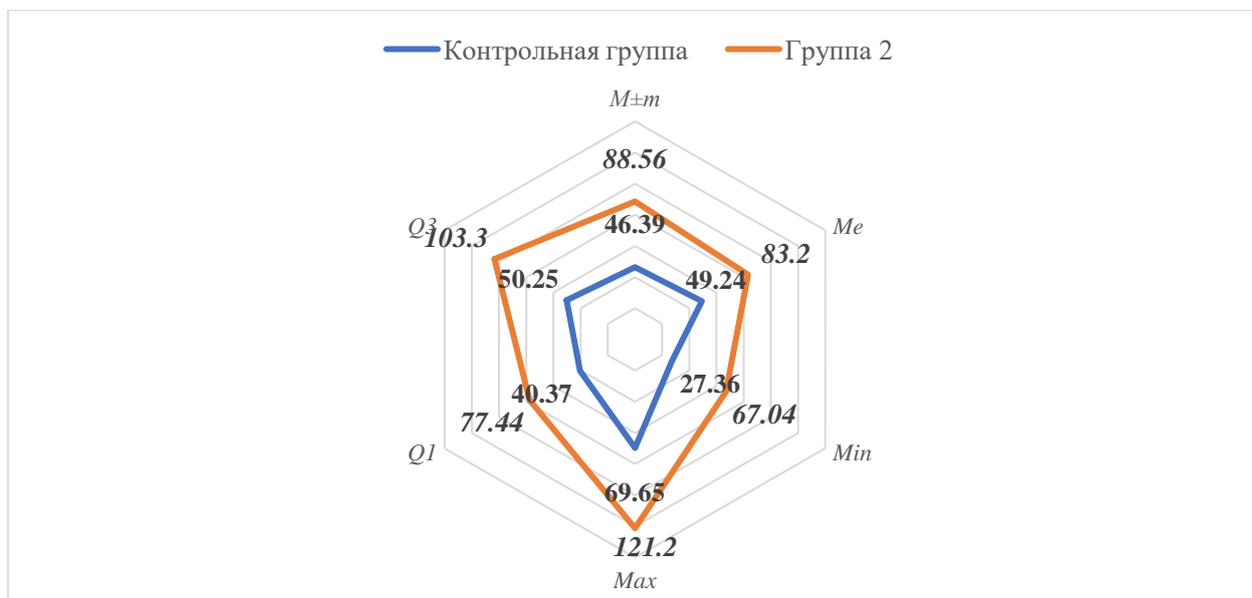


Рисунок 2. Сравнение показателей уровня TGF- β в контрольной и второй группах

Интерквартильный размах в первой группе составил [77,44; 103,30] пг/мл, что указывает на значительную вариабельность уровней TGF- β среди пациентов. Минимальное значение TGF- β в первой группе было 67,04 пг/мл, а максимальное значение достигло 121,20 пг/мл, что свидетельствует о широком диапазоне выраженности воспалительных и фибротических процессов у этих пациентов.

Во второй группе, состоящей из невакцинированных пациентов с диабетом, развившимся после COVID-19, уровень TGF- β был значительно выше по сравнению с контрольной группой. Среднее значение TGF- β в этой группе составило $102,51 \pm 3,06$ пг/мл, что более чем в 2 раза превышает среднее значение в контрольной группе, которое составило $46,39 \pm 1,53$ пг/мл. Медиана уровня TGF- β во второй группе достигла 100,05 пг/мл, что также значительно выше по сравнению с контрольной группой, где медиана составила 49,24 пг/мл (рис.3).

Интерквартильный размах во второй группе был широким, составляя [93,50; 120,90] пг/мл, что свидетельствует о высокой вариабельности уровней TGF- β среди этих пациентов. Для сравнения, в контрольной группе интерквартильный размах был гораздо уже — [40,37; 50,25] пг/мл, что указывает на более стабильный уровень этого маркера среди здоровых людей.

Минимальное значение уровня TGF- β во второй группе составило 53,89 пг/мл, а максимальное значение достигло 133,50 пг/мл. Эти показатели значительно превышают минимальное и максимальное значения, зарегистрированные в контрольной группе, где минимальное значение составило 40,37 пг/мл, а максимальное — 50,25 пг/мл.

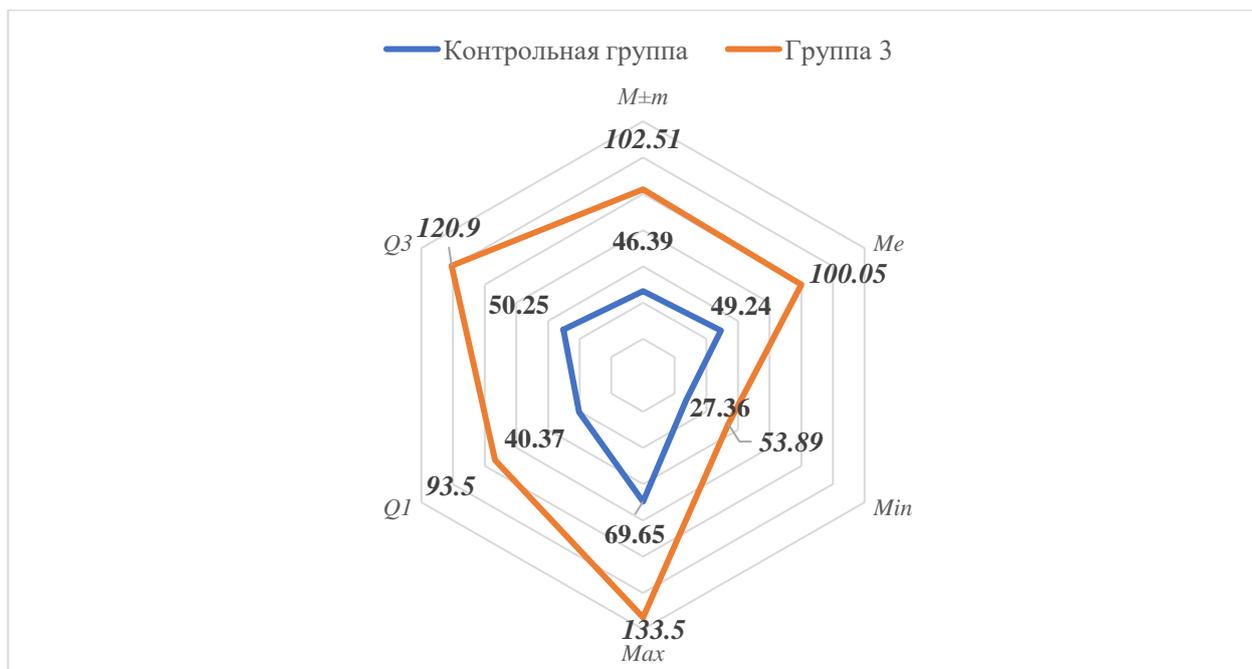


Рисунок 3. Сравнение показателей уровня TGF- β в контрольной и третьей группах.

Эти данные подтверждают, что во второй группе, где пациенты не были вакцинированы, уровень TGF- β был значительно повышен по сравнению с контрольной группой, что более чем в 2 раза превышает контрольные значения, и это указывает на интенсивное воспаление и активные фибротические процессы [3].

Сравнение между первой и второй группами показывает, что вакцинация способствовала снижению уровней TGF- β , уменьшению воспалительных реакций и фибротических процессов, что подтверждается более низкими средними, минимальными и максимальными значениями в вакцинированной группе.

Анализ концентрации IGF-1 позволяет глубже понять патофизиологические изменения, происходящие у пациентов с сахарным диабетом, развившимся после перенесенной коронавирусной инфекции. IGF-1 является важным регулятором роста и метаболизма клеток, и его уровень может значительно изменяться в ответ на повреждение тканей и метаболические нарушения, такие как те, что наблюдаются при диабете и постковидном синдроме. Рассмотрим результаты измерения концентрации IGF-1 в различных группах пациентов, включая вакцинированных и невакцинированных, и сравним их с контрольной группой (рис.4).

В первой группе, где пациенты с диабетом после COVID-19 были вакцинированы, концентрация IGF-1 была значительно выше по сравнению с контрольной группой, но ниже, чем во второй группе. Среднее значение IGF-1 в первой группе составило $223,17 \pm 10,81$ нг/мл, что примерно в 2 раза превышает показатели контрольной группы, где среднее значение составило $106,33 \pm 3,57$ нг/мл. Медиана уровня IGF-1 в первой группе была

219,71 нг/мл, что также выше по сравнению с контрольной группой, где медиана составила 103,14 нг/мл. Интерквартильный размах в первой группе составил [193,54; 253,66] нг/мл, что указывает на значительную вариабельность уровней IGF-1 среди пациентов. Минимальные значения IGF-1 в первой группе составили 132,82 нг/мл, а максимальные — 309,24 нг/мл, что значительно выше, чем в контрольной группе, где минимальное значение составило 69,70 нг/мл, а максимальное — 149,40 нг/мл.

Во второй группе, включающей невакцинированных пациентов с диабетом, развившимся после COVID-19, уровень IGF-1 был еще выше. Среднее значение IGF-1 во второй группе составило $464,69 \pm 22,10$ нг/мл, что более чем в 4 раза превышает среднее значение в контрольной группе. Медиана уровня IGF-1 во второй группе достигла 478,44 нг/мл, что также значительно выше медианы как в первой группе, так и в контрольной группе. Интерквартильный размах [387,91; 584,58] нг/мл во второй группе был значительно шире, чем в других группах, что отражает большую интенсивность метаболических и регенеративных процессов. Минимальное значение IGF-1 во второй группе составило 121,51 нг/мл, а максимальное значение достигло 790,73 нг/мл, что демонстрирует широкий диапазон изменений уровня этого маркера.

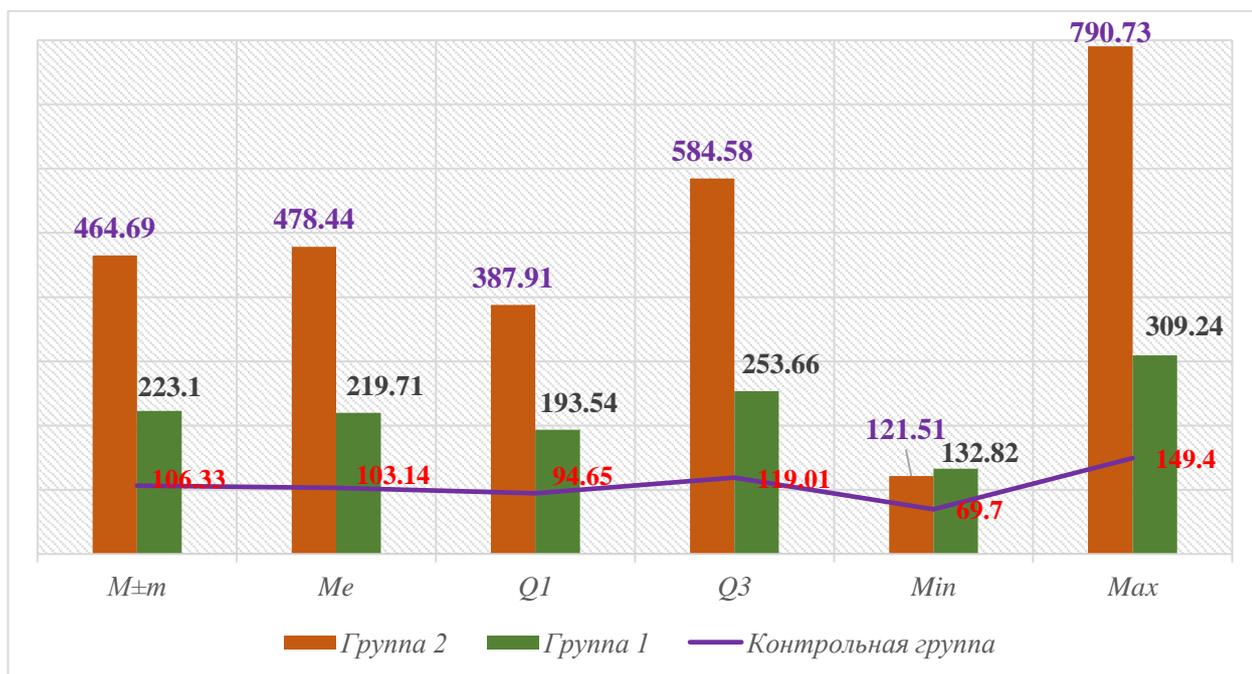


Рисунок 4. Сравнительный анализ уровня IGF-1 в контрольной и исследуемых группах.

Следующий этап исследования было IP-10. IP-10, также известный как CXCL10, является хемокином, который играет важную роль в иммунном ответе, особенно в условиях воспаления и вирусных инфекций. Этот белок способствует привлечению иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты и НК-клетки, к местам воспаления, что усиливает иммунную реакцию. В сахарный диабет и COVID-19, IP-10 может быть значительно

повышен, отражая активный воспалительный процесс, который может усугублять метаболические нарушения и повреждение тканей. Повышение уровня IP-10 в этих условиях связано с гиперактивацией иммунной системы, что может способствовать развитию хронического воспаления, ухудшению функции органов и прогрессированию осложнений, таких как диабетическая нефропатия и ретинопатия [7].

В контрольной группе уровень IP-10 оставался относительно стабильным и значительно ниже, чем у пациентов с диабетом и COVID-19. Среднее значение IP-10 в контрольной группе составило $208,98 \pm 6,91$ пг/мл, что отражает нормальный уровень воспалительной активности. Медиана уровня IP-10 в контрольной группе была 202,40 пг/мл, с интерквартильным размахом [176,65; 246,65] пг/мл, что указывает на умеренную вариабельность и отсутствие выраженной воспалительной реакции. Минимальные значения IP-10 в контрольной группе составили 125,30 пг/мл, а максимальные — 285,60 пг/мл.

В первой группе, где пациенты с диабетом после COVID-19 были вакцинированы, уровень IP-10 был выше, чем в контрольной группе, но ниже, чем во второй группе, что указывает на влияние вакцинации на снижение воспалительных процессов. Среднее значение IP-10 в первой группе составило $300,21 \pm 14,01$ пг/мл (рис.4.13), что значительно превышает контрольные показатели, но все же ниже, чем во второй группе. Медиана уровня IP-10 в первой группе достигла 290,57 пг/мл, что также выше медианы в контрольной группе, составляющей 202,40 пг/мл. Интерквартильный размах в первой группе составил [284,58; 321,64] пг/мл, что свидетельствует о достаточно стабильной, но повышенной воспалительной активности. Минимальные значения IP-10 в первой группе составили 187,91 пг/мл, а максимальные — 421,78 пг/мл, что указывает на выраженную, но менее интенсивную, чем во второй группе, иммуноактивацию.

Во второй группе, состоящей из невакцинированных пациентов с диабетом после COVID-19, уровень IP-10 был значительно выше, что свидетельствует о более выраженных воспалительных процессах. Среднее значение IP-10 в этой группе составило $398,48 \pm 25,54$ пг/мл, что почти в 2 раза выше контрольных значений. Медиана уровня IP-10 во второй группе составила 389,81 пг/мл, что указывает на значительно более интенсивное воспаление по сравнению с контрольной группой и вакцинированными пациентами. Интерквартильный размах [293,44; 503,47] пг/мл был значительно шире, что отражает большую вариабельность и интенсивность воспалительных процессов. Минимальные значения IP-10 во второй группе составили 117,62 пг/мл, а максимальные — 791,71 пг/мл, что демонстрирует крайне высокий уровень иммуноактивации у этих пациентов.

Исходя из анализов видно, что уровни IP-10 значительно различаются между группами, отражая степень воспалительного ответа и влияние вакцинации на этот процесс. Вакцинация в первой группе способствовала снижению уровня IP-10, что может быть связано с модуляцией воспалительного ответа и уменьшением риска развития тяжелых воспалительных осложнений. Во второй группе, где пациенты не были вакцинированы, уровень IP-10 был значительно выше, что указывает на более выраженные патологические процессы и необходимость более агрессивного контроля воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что в первой группе, включающей вакцинированных пациентов с диабетом после COVID-19, уровни всех иммунологических маркеров, включая VEGF-A, IGF-1 и IP-10, были выше контрольных значений, но в целом ниже, чем во второй группе. Это свидетельствует о том, что вакцинация способствовала снижению воспалительных процессов и улучшению метаболического состояния. Во второй группе, состоящей из невакцинированных пациентов, наблюдались более высокие уровни воспалительных маркеров и более выраженные метаболические нарушения, что подчеркивает важность вакцинации для смягчения воспалительных реакций и снижения риска осложнений у пациентов с диабетом после перенесенного COVID-19

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуцин, В.А. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг и оценка эффективности средств специфической диагностики и профилактики новой коронавирусной инфекции [Текст]: автореферат дис. ...докт. биол. наук: 3.2.2.; 1.5.10 / Гуцин Владимир Алексеевич. - М., 2023. – 40 с.
2. Канорский, С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 6. – С. 90–116.
3. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14:813-821.
4. Fernandez-de-Las-Penas C, Guijarro C, Torres-Macho J, et al. Diabetes and the risk of long-term post-COVID symptoms. *Diabetes.* 2021;70:2917-2921.
5. Hamer M, Gale CR, Kivimaki M, Batty GD. Overweight, obesity, and risk of hospitalization for COVID-19: a communitybased cohort study of adults in the United Kingdom. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:21011-21013.
6. Rao, S.N.A Narrative Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19 [Text] / S.N. Rao, D. Manissero, V.R. Steele, J. Pareja // *Infect. Dis. Ther.* – 2020. –Vol. 9. – P.573–586
7. Slezak J. Rate and severity of suspected SARS-Cov-2 reinfection in a cohort of PCR-positive COVID-19 patients // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. Vol. 27, № 12. P. 1860.e7–1860.e10