

UDC 616.8-004:616.98:575.191

DOI: 10.15587/2706-5448.2025.330637

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ ЗІ ЗМІНАМИ РІВНІВ СЕРОТОНІНУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

А. А. Шупрович, К. П. Комісаренко, Н. М. Кушнарєва, О. В. Зінич

The aim of the work was to identify relationships between modifications of the folate cycle gene structure and serum serotonin levels, depending on the presence or absence of type 2 diabetes mellitus (DM) in patients during COVID-19 and 6-9 months after recovery.

Materials and methods: 127 adult patients were examined, belonging to the following groups: 1) DM+COVID (n=43 m/f 32/11); 2) COVID without DM (n=34, m/f 19/15); 3) without DM, without COVID (n=50, m/f 30/20). Patients with COVID-19 had moderate and severe disease. At the beginning of Covid-19 treatment and 6 months after recovery, general clinical, haematological and biochemical parameters were recorded, and the concentrations of serotonin, homocysteine, folic acid, and cardiovascular biomarker ST-2 in blood serum were assessed. The molecular genetic method of real-time polymerase chain reaction characterised polymorphisms of folate cycle genes: MTHFR 677 C>T and 1298 A>C, MTR 2756 A>G, and MTRR 66 A>G.

Results. The distribution of patients by genotypes of folate cycle genes showed that group (1), compared to group (2), that group (1) compared to group (2) had a lower proportion of homozygous recessive mutations in the studied positions. Thus, in group 2, the recessive genotype MTRR 66 G/G was observed in 26 % of cases. A significant relationship was found between BMI and the initial serotonin serum level in the group (3) ($R^2=0.697$), without a significant relationship between BMI and the initial values of homocysteine, ST-2 and folic acid. As a result of regression analysis, significant differences were found in the list of factors that affect the change in serotonin and ST-2 serum levels in the two groups of patients during treatment; differences in the influence of pneumonia indicators and the MTRR 66 A>G gene were noted.

Conclusions. The use of modern methods of molecular diagnostics, in particular the determination of folate cycle gene mutations, in combination with the assessment of the endothelium toxic product homocysteine and the neurotransmitter serotonin serum levels, allowed us to obtain a mathematical justification for the features of changes in the studied indices that occurred in the post-COVID period in patients depending on the presence of type 2 diabetes

Keywords: enzymes of the folate cycle, polymorphisms, homocysteine, folic acid, cardiometabolic risk, coronavirus disease

How to cite:

Shuprovich, A., Komisarenko, K., Kushnareva, N., Zynich, O. (2025). Study of the association of folate cycle genes polymorphisms with changes in serotonin levels in patients with type 2 diabetes in the post-COVID period. ScienceRise: Medical Science, 1 (62), 25–32. <http://doi.org/10.15587/2706-5448.2025.330637>

© The Author(s) 2025

This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

1. Вступ

Актуальним питанням сучасної медицини є дослідження молекулярних механізмів виникнення ускладнень з боку різних органів і систем, що розвиваються у хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2), зокрема спостереження свідчать, що перенесене пацієнтами з ЦД2 захворювання на Ковід-19 викликає більш тяжкі віддалені наслідки, ніж у людей без ЦД.

Відомо, що важливою патофізіологічною ознакою як COVID-19, так і ЦД2 є стан хронічного запалення, при якому класичні нейромедіатори забезпечують двосторонній зв'язок між імунною та нервовою системами. Серед нейромедіаторів серотонін та серотонінергічна система відіграє важливу

роль в імунній системі та в регуляції запальних реакцій [1, 2]. Висунуто припущення, що зміни шляхів синтезу нейромедіаторів серотоніну та дофаміну можуть бути залучені також до патофізіології COVID-19, що може бути зумовлено ко-експресією та корегуляцією у позанейрональних типах клітин генів ангіотензин-перетворюючого фермента 2 (АПФ2, головного рецептора SARS-CoV-2) і дофаміна декарбоксилази (фермента, який каталізує біосинтез нейромедіаторів) [3, 4].

Серотонін (5-гідрокситриптамін або 5-НТ) є ключовим нейромедіатором, який синтезується ентоероендокринними клітинами. Оскільки легеневої ендотелій здатний видаляти та метаболізувати 5-НТ,

який переноситься венозною кров'ю, припускають, що серотонін може бути медіатором, що пов'язує легеневі, кишкові, серцеві, неврологічні та інші системні прояви, які характеризують важку форму COVID-19 у людей з діабетом і ожирінням. Описані такі периферичні дії 5-HT, як роль у регуляції гомеостазу глюкози, метаболізму ліпідів та захворюваннях, пов'язаних з метаболічним синдромом, зокрема ожиріння та ЦД2 [1, 5]. Крім того, 5-HT бере участь у передачі смакових та нюхових сигналів людини, порушення яких є частими проявами інфекції COVID-19 [6].

Розвитку протромботичних та нейродегенеративних розладів може сприяти також підвищений рівень в сироватці крові гомоцистеїну (Hcy) – широко визнаного маркера дисбалансу метіоніну/ гомоцистеїну. Гомоцистеїн є частиною циклів метилювання та бере участь у регуляції нейромедіаторів (наприклад, адреналіну, норадреналіну та дофаміну). При підвищених рівнях Hcy може стати токсичним для клітин, сприяти окисленню, пошкодити кровоносні судини, збільшити ризик атеросклерозу, викликати аутоімунну відповідь [7]. Метаболізм гомоцистеїну та фолату є генетично контрольованим процесом, активну роль в якому відіграє низка генів фолатного циклу. Найбільш поширеними є поліморфізми генів метилентетрагідрофолат-редуктази (MTHFR 677 C>T, 1298 A>C), метіонінсинтази-редуктази (MTRR 66 A>G) і гена метіонінсинтази (MTR 2756 A>G) [8, 9]. Дослідження даних поліморфізмів сьогодні набуває поширеності в клінічних дослідженнях, пов'язаних з дисметаболічними станами (ЦД2, метаболічний синдром), які особливо актуальні для хворих, які перенесли захворювання на Ковід-19.

Метою нашої роботи було виявлення взаємозв'язків між рівнями серотоніну та модифікаціями структури генів фолатного циклу, в залежності від наявності або відсутності захворювання на ЦД2 у пацієнтів, обстежених під час COVID-19 та через 6-9 місяців після одужання.

2. Матеріали і методи

Дослідження виконували в рамках наукової тематики відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України» (2022-2024 рр), затвердженої комісією з біоетики (протокол № 35/2-КЕ от 01.04.2021 р.). Всі процедури із залученням пацієнтів проведені у відповідності з етичними стандартами щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками.

Пацієнти, які перенесли COVID-19 у середній та важкій формі, проходили лікування в стаціонарі ДУ «ТМО Міністерства внутрішніх справ України» (м. Київ). Діагноз COVID-19 підтверджено ПЛР тестуванням (вірус ідентифіковано) згідно Протоколу МОЗ України (наказ від 17.09.2020 № 2116). Критерієм включення в дослідження було гостре захворювання на коронавірусну інфекцію терміном не більше за 7 днів, вік старше 18 років та підписання інформованої згоди на участь в дослідженні.

Критерієм виключення були наявність активних запальних процесів, важких уражень печінки та

жовчних шляхів (підвищення АЛТ, АСТ більш ніж у 2,5 рази), хронічної ниркової недостатності (ШКФ нижче 30 мл/хв); ацетонурія; артеріальна гіпертензія, не контрольована прийомом лікарських засобів або з ендокринних причин. Наявність діагностованої депресії чи іншого психічного захворювання в будь-якій період до включення пацієнта в дослідження; прийом антидепресантів чи інших препаратів, що впливають на рівень серотоніну, наявність злоякісного утворення в анамнезі, більше ніж 5 років до початку дослідження.

Під час гострої фази захворювання на COVID-19 та через 6-9 місяців після одужання обстежено 127 пацієнтів, які належали до наступних груп:

1) ЦД+КОВІД– 43 пацієнти з ЦД2, ч/ж 32/11, середній вік 65,3 р. (40–80 р);

2) КОВІД без ЦД– 34 пацієнти, ч/ж 19/15, середній вік 46,9 р (19–85 р.) – контрольна група 1;

3) Контрольна група 2 – ЦД без КОВІД – 50 пацієнтів без ЦД2, які не хворіли на COVID-19, ч/ж 30/20, середній вік 65,3 р (54–78 р.).

На базі ДУ «ТМО Міністерства внутрішніх справ України» у хворих на COVID-19 фіксували загальноклінічні характеристики (вік, масу тіла, тривалість госпіталізації, важкість COVID-19, % сатурації киснем, ступінь гіпертонічної хвороби, серцевої і легеневої недостатності), показники вуглеводного обміну (глікемічний профіль, HbA1c), ліпідного комплексу (тригліцериди, загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ сироватки крові), виконували гематологічні аналізи: загальний аналіз крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, гематокрит, ШОЕ). В сироватці крові визначали концентрацію загального білка, холестерину, білірубину, АЛТ, АСТ, глюкози, сечовини, азоту сечовини, креатиніну рівні в сироватці крові Д-дімеру, С-реактивного білка.

В лабораторії ІЕОР визначали концентрацію серцево-судинного біомаркера ST-2 в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою набору «ST-2 Fine Test». Середня концентрація ST у здорових осіб становить 2–18 нг/мл, концентрація вище 35 нг/мл свідчить про існування підвищеного серцево-судинного ризику [10]. Концентрацію серотоніну в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору Serotonin ELISA. Оптичну густину вимірювали на сертифікованому аналізаторі Stat Fax № 3200-2039 (Awareness Technology, США), референтні показники 100-270 нг/мл [11].

В сертифікованій лабораторії «Ескулаб» (м. Київ) проведено визначення в венозній крові концентрації гомоцистеїну (референтні значення 5,0–12,0 мкмоль/л) та фолієвої кислоти (референтні значення 3,0-17,0 нг/мл) методом імуноферментного аналізу (ІФА); в лабораторії «ДІЛА» імунотурбідиметричним методом визначено концентрацію С-реактивного білку в сироватці крові (референтні значення <130 мг/л) та Д-дімеру (референтні значення <0,55 мгФЕО/л (міліграм фібрин-еквівалентних одиниць) [12, 13].

В сертифікованій лабораторії Діла (м. Київ) визначали поліморфізми генів фолатного циклу: метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR 677 C>T та 1298 A>C), метіонін-синтази (MTR 2756 A>G), мети-

онін-синтази-редуктази (MTRR 66 A>G) за допомогою молекулярно-генетичного методу полімеразної ланцюгової реакції реальному часі (RealTimePCR).

Для мутації гену MTHFR в ділянці 677 визначали генотипи: C/C – нормальний генотип; C/T – гетерозиготна; T/T – гомозиготна. Для мутації гену MTHFR в ділянці 1298 визначали генотипи: A/A – нормальний генотип; A/C – гетерозиготна; C/C – гомозиготна. Для мутацій метіонінсинтази MS (MTR) в ділянці 2756: AA – гомозиготна домінуюча, AG – гетерозиготна; GG – гомозиготна рецесивна; для мутацій метіонінсинтази-редуктази MTRR в ділянці 66: AA – гомозиготна домінуюча, AG – гетерозиготна; GG – гомозиготна рецесивна.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних пакетів статистичних розрахунків MedStatv.5.2 (Copyright 2002–2019, freeware). Для всіх включених в аналіз кількісних параметрів проведено перевірку гіпотези щодо відповідності фактичного розподілу кожного з досліджуваних показників критеріям нормального розподілу Шапіро-Уїлка. Враховуючи, що дані відповідали нормальному розподілу, різницю показників до та після ліку-

вання оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента та вважали достовірними при $P < 0,05$.

3. Результати дослідження

Пацієнтів груп КОВІД та ЦД+КОВІД розділено на підгрупи згідно з генотипами генів фолатного циклу. Включено дані пацієнтів, для яких доступні результати визначення поліморфізмів всіх досліджуваних генів фолатного циклу. Результати представлено у вигляді діаграм на рис. 1, 2.

Отримані дані свідчать, що у досліджуваних положеннях генів фолатного циклу пацієнти групи КОВІД без ЦД у порівнянні з групою ЦД+КОВІД мали меншу частку гетерозиготних мутацій (відповідно 35–39% проти 40–46%) та більшу частку гомозиготних рецесивних мутацій (відповідно 12–26% проти 9–15%) (рис. 2).

Для груп КОВІД та ЦД+КОВІД обчислено значущість середніх значень досліджених початкових показників пацієнтів (табл. 1). Відповідно до отриманих результатів, середні значення показників Серотонін, Гомоцистеїн та Фолієва кислота статистично значущі, а середні значення ST-2 статистично незначущі.

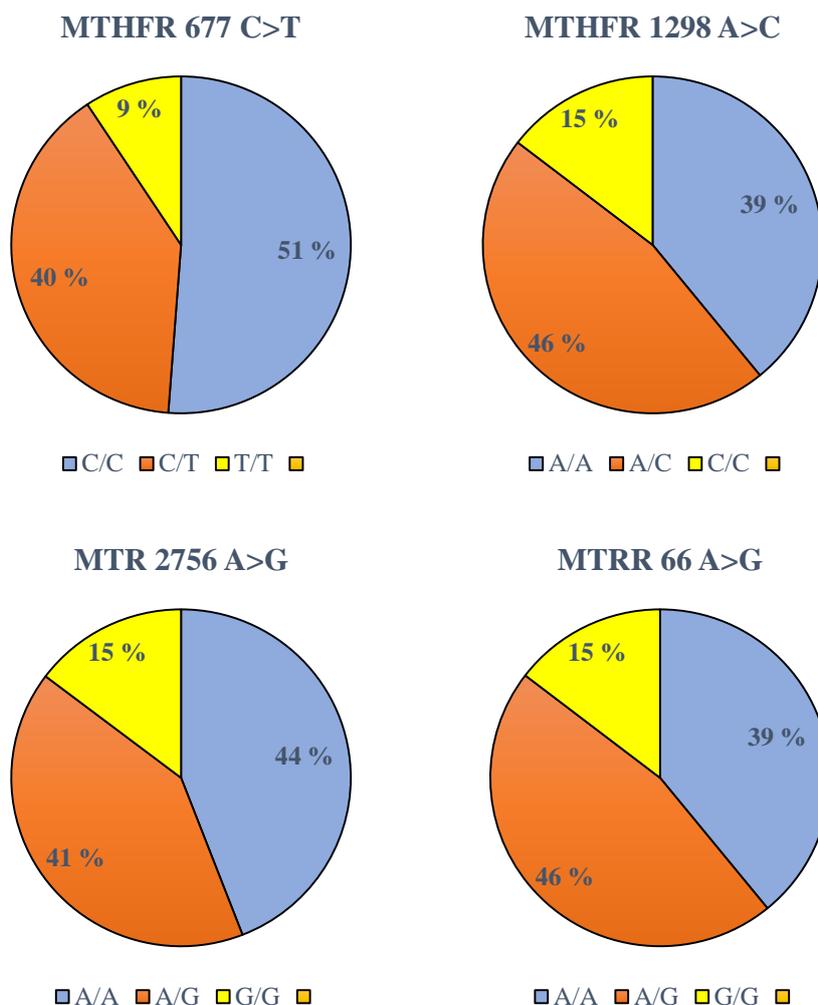


Рис. 1. Структура генетичних показників в групі ЦД+КОВІД, % від кількості пацієнтів в підгрупах: MTHFR 677 C>T (n=43), MTHFR 1298 A>C (n=41), MTR 2756 A>G (n=34), MTRR MTKR 66 A>G (n=37)

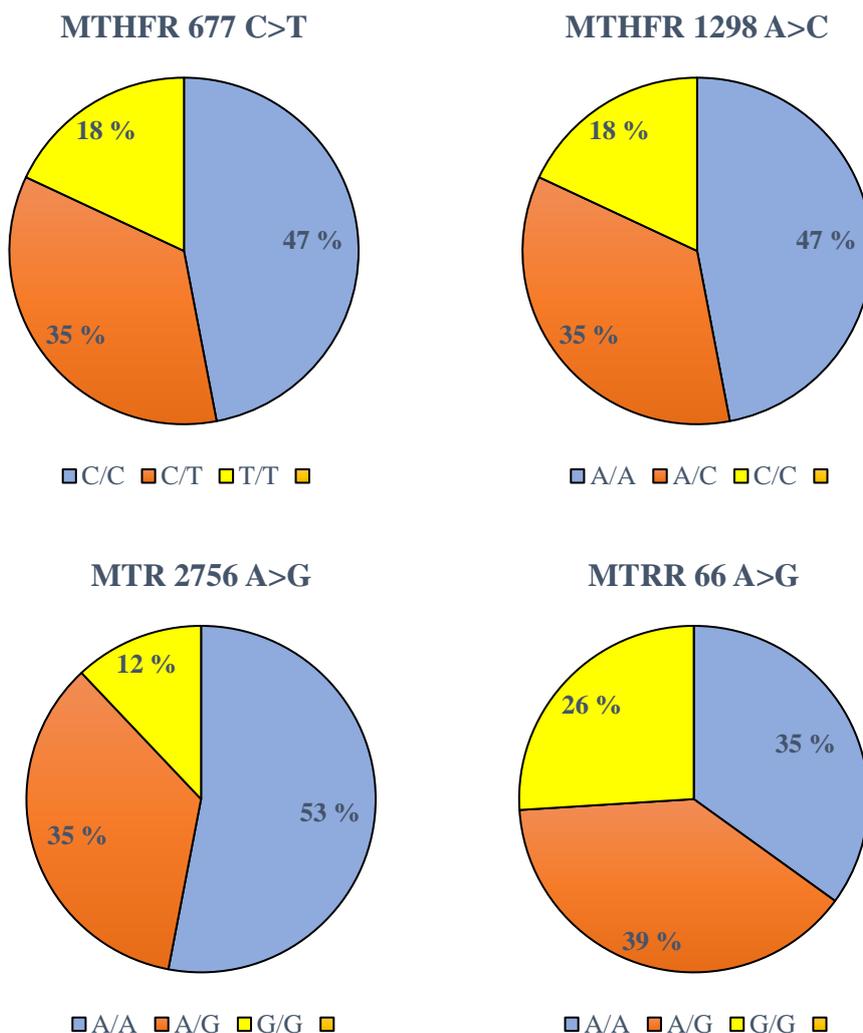


Рис. 2. Структура генетичних показників в групі КОВІД, % від кількості пацієнтів в підгрупах: MTHFR 677 C>T (n=34), MTHFR 1298 A>C (n=34), MTR 2756 A>G (n=34), MTRR MTKR 66 A>G (n=34)

Таблиця 1

Перевірка статистичної значущості початкових середніх значень показників

Групи	Статистичний показник	Серотонін, нг/мл	Гомоцистеїн, мкмоль/л	ST-2, нг/мл	Фолієва кислота, нг/мл
1) ЦД + КО-ВІД	Середнє	177,1	15,90	5,24	4,30
	Дисперсія	7 880	42,63	0,73	1,86
	Стандартне відхилення	88,77	6,53	0,85	1,36
2) КОВІД	Середнє	118,9	10,21	2,45	4,59
	Дисперсія	7 103	12,38	0,26	4,77
	Стандартне відхилення	84,28	3,52	0,51	2,18
Розкид		2,13	0,55	0,19	0,34
t критерій		2,11	5,48	1,78	2,44
t критичне значення (коефіцієнт Стьюдента)		2,03	2,03	2,03	2,03
Висновок		Середні значення статистично значущі	Середні значення статистично значущі	Середні значення статистично не значущі	Середні значення статистично значущі

В табл. 2 представлено значення досліджуваних показників у динаміці лікування (під час хвороби на COVID-19 та через 6 місяців після одужання).

Отримані дані дозволяють відзначити позитивні зміни показників після одужання від COVID-19: статистично значуще підвищення сироваткових рівнів серотоніну та фолієвої кислоти, а також зниження рівня гомоцистеїну в сироватці крові пацієнтів з ЦД 2.

Не виявлено значущих змін рівня протеїну ST-2 – біомаркера, пов'язаного із серцевою патологією (маркер кардіального стресу, фіброзу та ремоделювання), що може вказувати на відсутність ураження міокарду у пацієнтів після COVID-19 [10].

Порівняння залежності початкових рівнів серотоніну в сироватці крові пацієнтів досліджених груп від ступеня загального ожиріння (ІМТ) виявило суттєвий зв'язок між ІМТ та показником початкового серотоніну для групи COVID-19 без ЦД2 ($R^2=0,697$); не виявлено значущого зв'язку між ІМТ та початковими значеннями гомоцистеїну, ST-2 та фолієвої кислоти. Для всіх груп показник R^2 суттєво менший за 0,30.

Регресійний аналіз зміни показників серотоніну для груп КОВІД та ЦД+Ковід після оптимізації набору факторів (виключені фактори, які мають несуттєвий вплив) показав наступні результати (табл. 3).

Таблиця 2

Значення досліджених показників по групах пацієнтів на початку дослідження та через 6 місяців після одужання

Показники	1) ЦД + КОВІД n=43		2) КОВІД n=34		3) Контроль без ЦД без КОВІД n=50	
	Початок	Кінець	Початок	Кінець	Початок	Кінець
Серотонін						
Середнє	177,1	118,9	171,0	190,2	144,5	
Мінімальне	37,2	29,5	17,1	29,8	47,5	
Максимальне	459,3	337,5	330,9	361,2	460,4	
Гомоцистеїн						
Середнє	15,9	10,2		10,3		
Мінімальне	6,2	4,6		6,2		
Максимальне	29,2	20,2		18,5		
ST-2						
Середнє	5,2	2,4	3,3	5,3		
Мінімальне	2,7	1,6	1,6	1,3		
Максимальне	8,0	3,6	24,5	24,5		
Фолієва к-та						
Середнє	4,3	4,6		6,6		
Мінімальне	1,2	1,6		2,6		
Максимальне	8,7	10,0		16,4		

Таблиця 3

Регресійна статистика показників серотоніну для груп пацієнтів КОВІД та ЦД+Ковід

Статистичний показник	Група КОВІД n=34	Група ЦД+Ковід n=43
Множинний R	0,779347586	0,921796791
R-квадрат	0,60738266	0,849709324
Нормований R-квадрат	0,560268579	0,774563986
Стандартна помилка	66,48737684	62,27220112

Значення критерія Фішера та Значимість F (відповідно 12,8917 та 2,7543) свідчать, що отримане рівняння регресії значуще і дійсно описує зміни показника, що досліджують, від чинників впливу.

В результаті регресійного аналізу отримані рівняння, які описують зміни рівня серотоніну та ST-2 у двох групах пацієнтів в процесі лікування. Для порівняння переліку факторів, що впливають, та

їхнього впливу отримані формули наведені у табличному вигляді (табл. 4, 5).

Отримані дані свідчать про суттєві відмінності у переліку факторів, які впливають на зміну серотоніну. Також треба відзначити відмінності у впливі показників пневмонії та гену MTRR 66 A>G. Рівень початкового серотоніну мав однаковий вплив на його зміни.

Таблиця 4

Коефіцієнти регресійних рівнянь зміни рівнів серотоніну

№	Фактори	Група КОВІД	Група ЦД + КОВІД
		Коефіцієнти	Коефіцієнти
1	Δ Серотонін	9,741326342	2743,404152
2	Вік		-3,475081406
3	ІМТ		-130,641289
4	ІМТ квадрат		2,070481998
5	Гіпертонічна хвороба		-35,08769667
7	Серцева недостатність		-29,12181527
8	Пневмонія	71,93675963	-36,64499376
9	Важкість перебігу ковіду		-92,94240043
10	Серотонін початковий	-0,777283287	-0,81221589
11	Гормональна терапія		51,35913138
12	МТНFR 677 C>T		-44,06828528
13	MTRR 66 A>G	-36,42042408	63,17424921

Таблиця 5

Коефіцієнти регресійних рівнянь зміни ST-2

№	Фактори	Група КОВІД	Група ЦД + КОВІД
		Коефіцієнти	Коефіцієнти
1	Δ ST-2	2,606815564	8,837183752
2	Вік	-0,017975521	
3	Серцева недостатність	0,903629036	
4	Легенева недостатність	0,223550673	0,206973813
5	Гормонотерапія	-0,666581573	-1,546626351
6	МТНFR 677 C>T	0,584076845	-0,705065362
7	MTR 2756 A>G		-0,67725591
8	ST- 2 нг/мл початковий	-1,439158294	-1,082445819

Виявлено відмінності у переліку факторів, які впливають на зміну ST-2, зокрема відзначено відмінності у впливі на показник гену МТНFR 677 C>T. Рівень початкового ST-2, легенева недостатність та застосування гормональної терапії мали однаковий вплив на його зміни.

4. Обговорення результатів дослідження

Основна гіпотеза даного дослідження базується на сучасних даних про патогенетичні механізми, які є загальними для ЦД2 типу та захворювання на Ковід-19, оскільки обидва патологічні стани на молекулярному рівні порушують фундаментальні процеси обміну речовин в різних тканинах і органах, що веде до розвитку ускладнень з боку серцево-судинної, нервової та інших систем, провокуючи порушення життєдіяльності усього організму, зокрема розвиток психоемоційних порушень, зниження працездатності, зменшення тривалості та якості життя людей.

Результати нашого дослідження продемонстрували високу інформативність застосування методів молекулярно-генетичного аналізу з метою встановлення ролі поліморфізмів генів фолатного циклу у розвитку протромботичних та нейродегенеративних розладів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу у гострій фазі захворювання на Ковід-19 та у постковідному періоді. В якості критеріїв можливих функціональних порушень фолатного циклу та нейромедіаторного забезпечення пацієнтів застосували визначення рівнів рівня в сироватці крові ендотеліотоксичного продукту фолатного циклу – гомоцистеїну,

коферменту фолатного циклу – фолієвої кислоти, а також біогенного аміну – серотоніну як важливого фактору, необхідного для підтримки функцій нервової системи.

Дослідження виявило взаємозв'язки між сироватковими рівнями гомоцистеїну та фолату та психоемоційними характеристиками пацієнтів (когніція, тривога і депресія), визначеними за допомогою методу анкетування, що по-різному проявлялись у підгрупах пацієнтів з різними генотипами генів фолатного циклу. За допомогою кореляційного аналізу підтверджено, що наявність у пацієнтів рецесивних гомозиготних мутацій генів фолатного циклу (МТНFR 677 C>T, 1298 A>C, MTRR 66 A>G) супроводжувалась підвищеною концентрацією в сироватці крові гомоцистеїну, на тлі відносно низького рівня фолієвої кислоти.

Застосування сучасних методів загальної порівняльної статистики дозволило оцінити значущість отриманих даних та провести порівняння результатів для груп пацієнтів з ЦД 2 типу, які отримували протидіабетичну терапію з застосуванням препаратів групи гліфлозинів (інгібіторів НЗКТГ2) у співставленні з групою пацієнтів на конвенційній терапії (метформін/сульфонілсечовина, М+С). Із застосуванням методів регресійної статистики та дисперсійного аналізу створено остаточну модель для пацієнтів досліджуваних груп в залежності від застосованого лікування, що дало можливість виявити найбільш значущі фактори впливу на зміну основних показників та створити надійні прогностичні моделі для індивідуальної оцінки їхнього впливу у клінічній практиці.

Математична модель, яка серед інших чинників включила поліморфізми генів фолатного циклу, продемонструвала відмінності генетичних предикторів у групі (M+C), тоді як у групі iH3KTT2 значущими були такі фактори, як маса тіла та супутні патології. Це дозволяє визначити основні патофізіологічні механізми, що регулюють рівень серотоніну у крові пацієнтів із ЦД2 в постковідному стані.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури про участь генетичних поліморфізмів гену MTHFR у модулюванні захворюваності і тяжкості інфекції COVID-19, що пов'язують з дисметаболізмом гомоцистеїну та його протромботичними властивостями, а також із впливом на рівень дофаміну і серотоніну. Зафіксовано чітку тенденцію до поширеності алелі MTHFR 677T/T та її зв'язку із захворюваністю й смертністю від COVID-19 в різних популяціях у світі [9]. Встановлено, що неврологічні наслідки захворювання на COVID-19 здатні негативно впливати на якість життя пацієнтів, особливо тієї групи, які страждають на ожиріння, ЦД2, ССЗ.

Отримані нами результати розширюють відомості про асоціацію деяких генетично обумовлених поліморфізмів алелей генів фолатного циклу з підвищеною продукцією ендотеліотоксичного метаболіту гомоцистеїну у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу у віддалені строки після перенесеного захворювання на гострий Ковід-19.

Обмеження дослідження. При розрахунку співвідношення числа пацієнтів з різними генотипами генів фолатного циклу (рис. 1, 2) використано дані різної кількості пацієнтів у підгрупах групи ЦД+КОВІД, оскільки не для всіх хворих були визначені поліморфізми досліджуваних генів фолатного циклу, що становить обмеження даного дослідження.

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідити взаємозв'язки між поліморфізмами генів фолатного циклу і клінічними характеристиками в пацієнтів у більш віддалені строки постковідного періоду, в тому числі в осіб з ЦД 2 типу, в залежності від статі та віку, антропометричних параметрів (ступеня загального і абдомінального ожиріння), наявності супутніх захворювань серцево-судинної, видільної системи та неврологічних порушень.

5. Висновки

1. Отримані дані щодо розподілення обстежених пацієнтів згідно з генотипами генів фолатного циклу

(MTHFR 677 C>T, MTHFR 1598 A>C, MTR 2756 A>G, MTRR 66 A>G) показали, що група ЦД + КОВІД у порівнянні з групою КОВІД мала меншу кількість гетерозиготних та гомозиготних рецесивних мутацій, за виключенням гену MTHFR 1298 A>C.

2. Дані у динаміці лікування (під час хвороби на COVID-19 та через 6–9 місяців після одужання) дозволяють відзначити позитивні зміни показників після одужання від COVID-19: статистично значуще підвищення сироваткових рівнів серотоніну та фолієвої кислоти, а також зниження рівня гомоцистеїну в сироватці крові пацієнтів з ЦД2.

3. Порівняння залежності початкових рівнів серотоніну в сироватці крові пацієнтів досліджених груп від ступеня загального ожиріння виявило суттєвий зв'язок між ІМТ та показником початкового серотоніну для групи COVID без ЦД ($R^2=0,697$). Не виявлено значущого зв'язку між ІМТ та початковими значеннями гомоцистеїну, ST-2 та фолієвої кислоти.

4. Отримані дані свідчать про суттєві відмінності у переліку факторів, які впливають на зміну серотоніну та серцево-судинного біомаркера ST-2. В процесі лікування не виявлено значущих змін рівня протеїну ST-2.

Конфлікт інтересів

Автори декларують, що не мають конфлікту інтересів стосовно даного дослідження, в тому числі фінансового, особистісного характеру, авторства чи іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

Фінансування

Бюджетне фінансування, за підтримки МОЗ України, № 538, від 01.2022 р., в рамках НДР: «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного ко-транспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідному періоді».

Доступність даних

Рукопис не має пов'язаних даних.

Використання засобів штучного інтелекту

Автори підтверджують, що не використовували технології штучного інтелекту при створенні представленої роботи.

References

1. Santos, A. P., Couto, C. F., Pereira, S. S., Monteiro, M. P. (2022). Is Serotonin the Missing Link between COVID-19 Course of Severity in Patients with Diabetes and Obesity? *Neuroendocrinology*, 112 (11), 1039–1045. Portico. <https://doi.org/10.1159/000522115>
2. Eteraf-Oskouei, T., Najafi, M. (2022). The relationship between the serotonergic system and COVID-19 disease: A review. *Heliyon*, 8 (5), e09544. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09544>
3. Nataf, S. (2020). An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 92 (10), 1743–1744. <https://doi.org/10.1002/jmv.25826>
4. Antonini, A., Leta, V., Teo, J., Chaudhuri, K. R. (2020). Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19. *Movement Disorders*, 35 (6), 905–908. <https://doi.org/10.1002/mds.28104>
5. Attademo, L., Bernardini, F. (2021). Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? *The European Journal of Psychiatry*, 35 (1), 62–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2020.10.004>
6. Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A. M., Dutta, D., Nath, B., Oleynikov, M. D. et al. (2020). The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 15 (3), 359–386. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>

7. Santilli, F., Davì, G., Patrono, C. (2016). Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective. *Vascular Pharmacology*, 78, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.06.009>
8. Nazki, F. H., Sameer, A. S., Ganaie, B. A. (2014). Folate: Metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene*, 533 (1), 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.09.063>
9. Ponti, G., Pastorino, L., Manfredini, M., Ozben, T., Oliva, G., Kaleci, S. et al. (2021). COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35 (7). <https://doi.org/10.1002/jcla.23798>
10. Петюніна, О. В., Копиця, М. П., Вишневська, І. Р. (2018). Біомаркер ST2 при серцево-судинній патології. *Український Медичний Часопис*, 2 (2). <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.124.125212>
11. Moroianu, L.-A., Cecilia, C., Ardeleanu, V., Pantea Stoian, A., Cristescu, V., Barbu, R.-E., Moroianu, M. (2022). Clinical Study of Serum Serotonin as a Screening Marker for Anxiety and Depression in Patients with Type 2 Diabetes. *Medicina*, 58 (5), 652. <https://doi.org/10.3390/medicina58050652>
12. Si, T., Zhang, W., Fu, X., Wang, Y., Liu, D., Wu, Q. (2022). Reference intervals of homocysteine in apparently healthy Chinese Han ethnic adults. *Journal of Laboratory Medicine*, 46 (2), 125–132. <https://doi.org/10.1515/labmed-2021-0135>
13. Keskin, O., Seremet Keskin, A., Seremet, N. (2022). Association between low serum folic acid and vitamin B12 levels with COVID-19 prognosis. *Progress Nutrition*, 24 (3).

Received 11.03.2025

Received in revised form 17.04.2025

Accepted 06.05.2025

Published 16.05.2025

Анжела Анатоліївна Шупрович*, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», вул. Вишгородська, 69, м Київ, Україна, 04114

Катерина Петрівна Комісаренко, лікар ендокринолог, Медичний центр "Адоніс-Лаб", Дніпровська набережна, 26-К, м. Київ, Україна, 02132

Олеся Вадимівна Зінч, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник, керівник відділу, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», вул. Вишгородська, 69, м Київ, Україна, 04114

Кушнарєва Наталія Миколаївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», вул. Вишгородська, 69, м Київ, Україна, 04114

**Corresponding author: Angela Shuprovich, e-mail: angelaanat7070@gmail.com*