

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕЛОГО ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ SARS-CoV-2, И САХАРНОГО ДИАБЕТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



© Г.М. Артыкбаева\*, Т.С. Саатов

Институт биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана им. М. Улугбека, Ташкент, Узбекистан

Инфекции, вызванные коронавирусом SARS-CoV-2, отягощаются сопутствующими патологиями, такими как гипертония, сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания. Высокий уровень глюкозы в крови снижает иммунитет и увеличивает репликацию SARS-CoV-2. Исход COVID-19 осложняется при наличии СД. Проникновение SARS-CoV-2 в клетку-хозяина происходит путем связывания с ангиотензинпревращающим ферментом 2. Инфекция COVID-19, стимулируя иммунные реакции, вызывает цитокиновый шторм и может привести к летальному исходу у пациентов с СД. Последние лабораторные исследования показали, что одним из главных последствий у 14% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, становится развитие СД 1 и 2 типов. Так, у 2% из этих пациентов диабет начал прогрессировать из-за коронавируса. У остальных он дебютировал как прямое и негативное последствие болезни. Гипергликемия приводит к образованию белковых молекул, называемых конечными продуктами гликирования (AGEs). AGEs и их рецепторы (RAGE) играют важную роль в вирусной инвазии в клетки хозяина. Поэтому для достижения оптимального исхода и снижения смертности необходим более жесткий контроль глюкозы. Целенаправленное воздействие на ось RAGE обеспечит лучший контроль течения COVID-19. Данный обзор проясняет молекулярный механизм обострения патофизиологии у пациентов с инфекцией COVID-19, ассоциированной с СД.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** SARS-CoV-2; сахарный диабет; ангиотензинпревращающий фермент; цитокиновый шторм; рецепторы конечных продуктов гликирования

## RELATIONSHIP BETWEEN SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 AND DIABETES MELLITUS (REVIEW)

© Gulnora M. Artykbaeva\*, Talat S. Saatov

Institute of biophysics and biochemistry at the National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek, Tashkent, Uzbekistan

Infections caused by SARS-CoV-2 are complicated with the concurrent pathologies, to name hypertension, diabetes mellitus and cardiovascular diseases. High level of glucose in blood weakens the immunity and increase the SARS-CoV-2 replication. Diabetes mellitus aggravates the COVID-19 outcome. The intrusion of SARS-CoV-2 into a host-cell occurs by means of its association with the angiotensin-converting enzyme-2 (ACE 2). Stimulating immune responses the COVID-19 infection causes the cytokine storm, and may result in the lethal outcome in the diabetics.

Recent laboratory studies demonstrated that the type1 and type2 diabetes mellitus is the main consequence in 14% of the patients after corona infection. Thus, in 2% of 14% diabetes started progressing due to the corona virus. In the other, diabetes debut occurred as the direct and negative consequence of the disease. Hyperglycemia results in the formation of protein molecules known as the advanced glycation end products (AGEs). The AGEs and their receptors (RAGE) are of high significance in the host-cell's virus invasion. Consequently, more strict glucose control is necessary for optimal outcome and reduction in mortality. The better control for the COVID-19 course can be provided by the targeted effect on the RAGE axis. The review helps elucidate the molecular mechanism underlying the exacerbation of pathophysiology in the diabetic COVID-19 patients.

**KEYWORDS:** SARS-CoV-2; diabetes mellitus; angiotensin-converting enzyme; a cytokine storm; advanced glycation end product receptors

### ВВЕДЕНИЕ

SARS-CoV-2 представляет собой новый вид рода *Beta coronavirus*, который включает два других коронавируса, тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Высокая патогенность и вирулентность SARS-CoV-2 достигаются за счет антигенного дрейфа во время трансфекции клеток-хозяев. Тяжесть клинических проявлений усугубляется такими сопутствующими

заболеваниями, как сахарный диабет (СД), гипертония, сердечно-сосудистые заболевания и болезни легких.

СД, характеризующийся повышенным уровнем сахара в крови в результате нарушения секреции инсулина или инсулинорезистентности, представляет собой нарушение обмена веществ, которое связано с более высоким риском заражения инфекционными заболеваниями [1] из-за нарушения функции иммунной системы. Доказано, что гипергликемия и СД являются независимыми прогностическими факторами заболеваемости и летальности у пациентов

с SARS [2] и MERS [3]. Аналогичным образом СД становится основным фактором риска, который увеличивает тяжесть болезни и смертность пациентов с COVID-19 [4, 5]. Некоторые исследования предполагают, что наличие СД связано с более высоким риском заражения. Исход COVID-19 может усугубиться на фоне СД. Данный обзор проясняет молекулярный механизм обострения патофизиологии у диабетических пациентов с COVID-19; подчеркивается взаимосвязь между экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE2) и риском заражения SARS-CoV-2; освещаются возможные молекулярные механизмы аномального цитокинового шторма у пациентов с COVID-19, связанные с нарушением регуляции метаболизма глюкозы, и роль конечных продуктов гликирования в процессе вирусной инвазии.

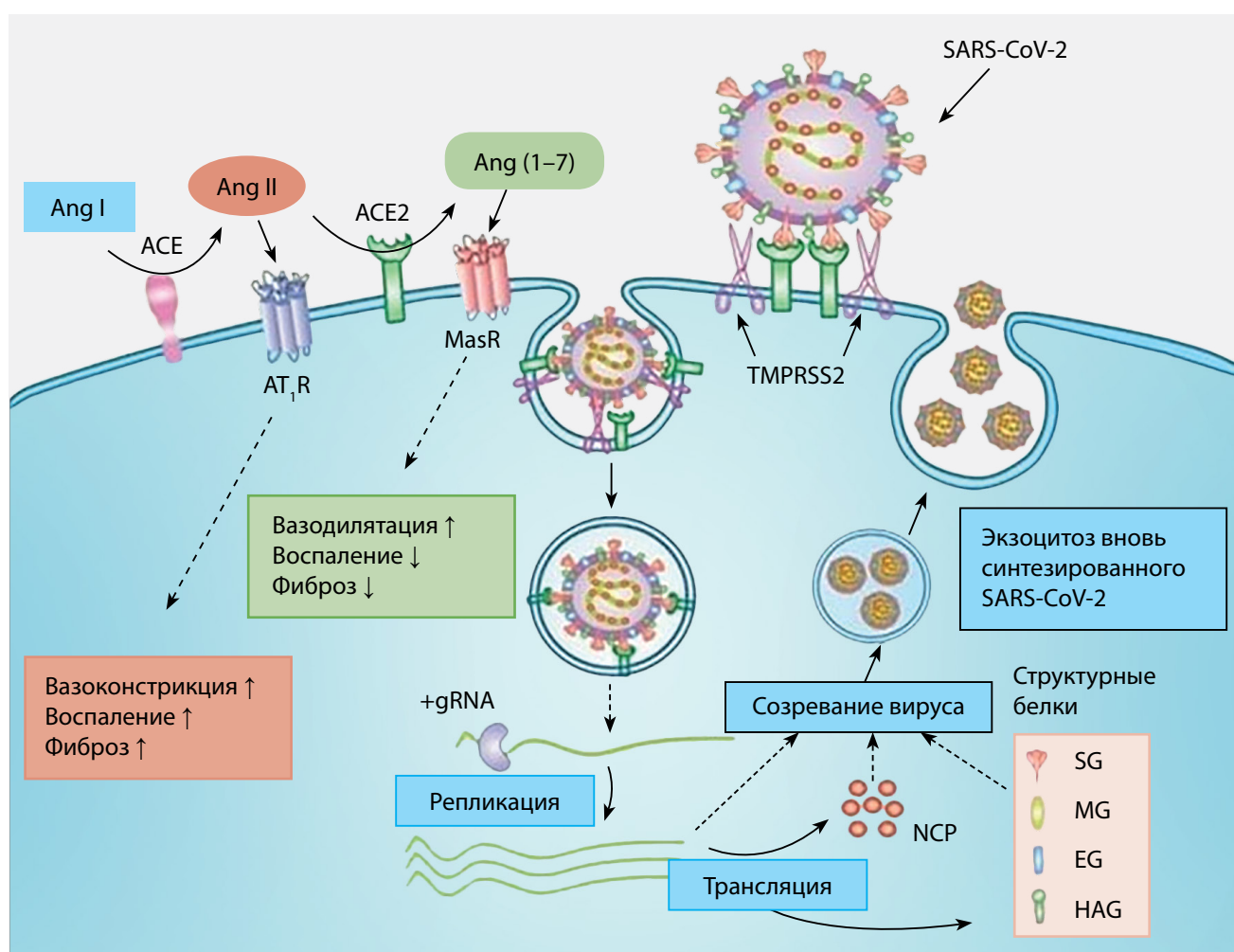
### ЭКСПРЕССИЯ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА 2 ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ТЯЖЕЛЬ ПАТОФИЗИОЛОГИИ COVID-19

Спайковые гликопротеины (SG) на поверхности SARS-CoV-2 взаимодействуют с ACE2 человека [6] и проникают в клетки эпителия легких, поджелудочной же-

лезы, почек, кишечника и сосудистой системы. Вирусный SG представляет собой тримерный интегральный мембранный белок, и его внеклеточный домен S1 имеет сайт расщепления сериновой протеазой. Спайк вируса разрезается трансмембранной сериновой протеазой (TMPRSS2), что позволяет ему связываться с ACE2 [7], способствуя проникновению вируса (рис. 1).

ACE2 широко экспрессируется на слизистой оболочке полости рта, дыхательных путей, легких, почек, поджелудочной железы, сердечно-сосудистой системы, кишечника, нейронах головного мозга и иммунных клетках [8]. ACE2 превращает ангиотензин II (Ang II) в ангиотензин (1–7) [Ang (1–7)] и поддерживает баланс между ними. Связывание SG с ACE2 блокирует этот фермент и таким образом провоцирует сужение сосудов, воспаление и фиброз тканей (рис. 1). Ang (1–7) действует на путь рецептора Mas, что приводит к противовоспалительному и антифиброзному ответу и, следовательно, помогает выздоровлению инфицированных пациентов [9].

Существующая разница между уровнем экспрессии ACE2 у пациентов с диабетом и без диабета трудно объяснима. Снижение экспрессии ACE2 как в канальцах, так и в клубочках наблюдалось у пациентов с диабетической



**Рисунок 1.** Схематическое представление клеточного проникновения SARS-CoV-2 и функции оси ангиотензинпревращающего фермента (адаптировано из Sarkar S. и соавт., 2021 [1]).

Ang — ангиотензин; Ang II — ангиотензин II; Ang (1–7) — ангиотензин (1–7); ACE — ангиотензинпревращающий фермент; ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; AT<sub>1</sub>R — рецептор ангиотензина 1-го типа; MasR — рецептор Mas; TMPRSS2 — трансмембранная сериновая протеаза; gRNA — геномная РНК; NCP — фосфопротеин нуклеокапсида; SG — спайковый гликопротеин; MG — мембранный гликопротеин; EG — гликопротеин оболочки; HAG — гликопротеин гемагглютинин-ацетилэстеразы.

нефропатией по сравнению со здоровым контролем [10]. Уменьшение экспрессии при диабете может быть вызвано гликированием [11]. Однако в другом клиническом исследовании было отмечено повышение экспрессии белка ACE2 в альвеолярных тканях и бронхиальном эпителии у пациентов с COVID-19 и диабетом по сравнению с пациентами без диабета [12]. В эксперименте введение мышам ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (RAS), таких как лизиноприл, ингибитор ACE (ACEI) и лозартан, блокатор рецепторов Ang II (ARB), способствовало увеличению экспрессии ACE2 в сердце в 5 и 3 раза соответственно [13]. Кроме того, использование ARB повышало экспрессию мРНК или белка ACE2 в тканях экспериментальных животных [13]. Данные о влиянии ингибиторов ACEI на экспрессию и активность ACE2 в моделях на животных различаются, тем не менее, в целом использование ингибиторов RAS увеличивает экспрессию ACE2. Поэтому считалось, что пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как СД, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания, принимавшие ACEI и ARB, более склонны к инфекции SARS-CoV-2 [14]. В то же время, согласно некоторым исследованиям с участием большой выборки, предшествующее лечение этими ингибиторами не повышало риск заражения [15]. В рандомизированных исследованиях непрерывное лечение ингибиторами RAS пациентов с COVID-19 не повлияло на общий результат тяжести заболевания [16]. Последующее обследование пациентов с COVID-19, которые находились на непрерывном и прерывистом лечении ACEI и ARB, не выявило значимых различий в тяжести COVID-19, уровнях артериального давления, калия и креатинина в сыворотке [16]. Согласно действующим руководствующим принципам международного сообщества, госпитализированным пациентам с COVID-19 рекомендуется продолжение приема этих препаратов при отсутствии явных медицинских противопоказаний.

#### **РАЗВИТИЕ ТРАНЗИТОРНОГО СД ПРИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2**

По поводу экспрессии ACE2 в поджелудочной железе мнения исследователей расходятся. Одни авторы заявляют о наличии ACE2 в островках поджелудочной железы, особенно в  $\beta$ -клетках [17]. В других исследованиях экспрессия белка ACE2 обнаружена в эпителии протоков поджелудочной железы, экзокринных капиллярах и перипанкретах; однако не было найдено никаких доказательств его наличия в  $\alpha$ - и  $\beta$ -клетках [18]. Такие противоречивые результаты могут быть получены из-за различий в уровне реактивности антител, свойствах эпителиальных клеток, подготовке срезов ткани и чувствительности метода иммунодефекции [17].

SG SARS-CoV связывается с ACE2, расположенным на поверхности островков поджелудочной железы, и повреждает островковую массу [19]. Как следствие, выработка инсулина значительно затрудняется. Клиническое исследование показало, что более 50% госпитализированных пациентов, инфицированных SARS-CoV, заболевают СД. Более того, у 5% пациентов, выздоровевших от острой респираторной вирусной инфекции, СД может проявиться даже через 3 года [19]. Согласно

метаанализу, включающему 8 исследований, примерно у 14% пациентов с COVID-19 после госпитализации [20] впервые развился диабет. Но тяжесть СД у госпитализированных с COVID-19 была выше [21]. Как следствие, у пациентов с СД после заражения SARS-CoV-2 дозы глюкозоснижающих препаратов увеличивают. Среди госпитализированных с COVID-19 и СД 29,2% пациентов получали повышенную дозу инсулина. 37,5% больных, принимавших пероральные антидиабетические препараты, дополнительно назначалась инсулинотерапия. У пациентов с COVID-19 и СД, поступивших для лечения гипергликемии, дозу инсулина увеличивают [22]. В целом использование повышенной дозы инсулина для поддержания эугликемии у пациентов с СД и COVID-19 является следствием тяжелого стресса и воспаления, усугубляющего инсулинорезистентность.

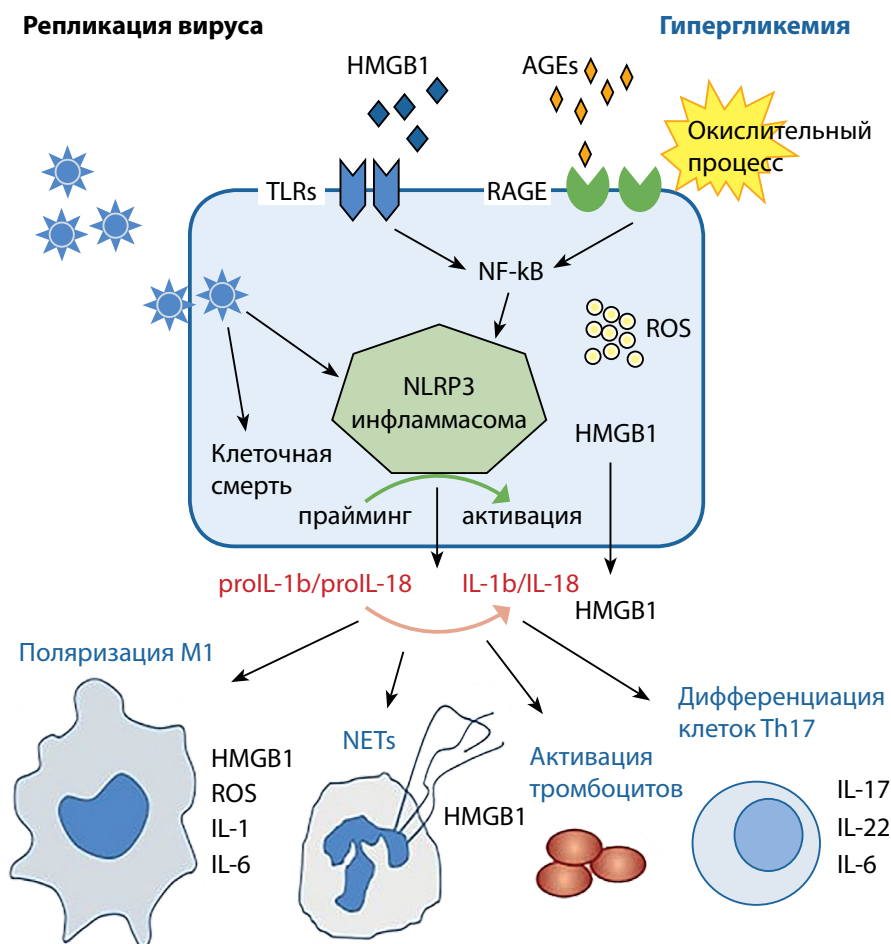
#### **НАРУШЕНИЕ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ СД И COVID-19**

В ходе эволюции метаболизм и иммунитет развивались параллельно, и это объясняет их взаимозависимость. Многие компоненты иммунной системы изменяются при СД 2-го типа (СД2) [23]. Иммунологические аберрации включают изменение уровня цитокинов, популяции лейкоцитов и усиление тканевого фиброза и апоптоза [23]. При СД2 клеточные стрессы, такие как окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулула, эктопическое отложение липидов в печени, мышцах и поджелудочной железе, накопление амилоида в поджелудочной железе, липо- и глютокотоксичность, могут спровоцировать обострение воспалительных реакций. При COVID-19 инфицирование и разрушение эпителиальных клеток легких стимулируют местные иммунные реакции. В результате увеличиваются содержание макрофагов и моноцитов, секреция цитокинов и участие В- и Т-лимфоцитов в борьбе с инфекцией [24]. Когда пациенты с СД, страдающие вышеуказанными стрессами, инфицируются SARS-CoV-2, нарушение иммунного ответа провоцирует серьезные легочные и другие патологии и часто приводит к смерти.

#### **ЗАШКАЛИВАЮЩАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ**

У большинства пациентов точно скоординированный ответ как врожденного, так и адаптивного иммунитета эффективно устраняет инфекцию SARS-CoV-2. Однако цитопатический эффект вируса на уровне альвеолярных клеток и эндотелия сосудов может вызывать массивный пироптоз. Это воспалительная форма гибели клеток, связанная с активацией провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 с помощью инфламмасомы NLRP3 (рис. 2) [24]. Инфламмасома представляет собой макромолекулярные белковые цитоплазматические комплексы, которые подвергаются «сборке» в ответ на различные «провоспалительные» стимулы — как экзогенные (микробы), так и высвобождаемые гибнущими клетками.

У меньшего числа пациентов возникает дисфункциональный иммунный ответ, ведущий к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), полиорганной недостаточности и смерти в результате массового высвобождения интерлейкинов (IL-17, -22, -6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и других цитокинов. Этот цитокиновый



**Рисунок 2.** Схематическое изображение активации оси RAGE в клетках, инфицированных SARS-CoV-2, у пациентов с сахарным диабетом (адаптировано из De Francesco E.M. и соавт., 2020 [30]).

Гипергликемия увеличивает продукцию лигандов RAGE, что вызывает репликацию вируса и активацию сигналинга RAGE. В результате происходит запуск инфламмосомы, функция которой — обеспечить синтез цитокинов. Цитокины и пассивная секреция HMGB1 приводят к неконтролируемому иммунному ответу, открывая путь для цитокинового шторма.

HMGB1 — амфотерин, цитокиновый медиатор; AGEs — конечные продукты гликирования; TLRs — Toll-подобные рецепторы; RAGE — рецепторы конечных продуктов гликирования; NF-kB — ядерный фактор, контролирующий реакцию иммунного ответа и клеточного цикла; ROS — активные формы кислорода; NLRP3 — инфламмосома семейства NLRP; proIL-1b/proIL-18 — предшественники интерлейкина-1b и интерлейкина-18; IL-1b/IL-18 — интерлейкин-1b/интерлейкин-18; M1 — макрофаг 1; NETs — нейтрофильные внеклеточные ловушки; Th17 — лимфоциты-17; IL-1, -6, -17, -22 — интерлейкины-1, -6, -17, -22.

шторм связан с несбалансированной иммунной реакцией, включая лимфоцитопению, нарушение функции Т-клеток и дисрегулированную дифференцировку клеток Th17, что приводит к усиленному притоку нейтрофилов и макрофагов [25]. В частности, уровень IL-6 увеличивается у пациентов с тяжелым ОРДС; этим пациентам рекомендуется лечение антителами к IL-6, такими как тоцилизумаб [26]. Важным компонентом ОРДС является легочная внутрисосудистая коагулопатия, которая может развиваться до полиорганной дисфункции с нарушением микроциркуляторной функции, тромботических проявлений и, реже, до диссеминированного внутрисосудистого свертывания [27]. Соответственно, антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами приводит к снижению смертности у этих пациентов. Однако их может быть недостаточно для излечения внутрисосудистой коагулопатии легких [27].

Таким образом, безальтернативный воспалительный ответ, запущенный гиперактивированными иммунными эффекторами, играет ключевую патогенную роль в ОРДС у пациентов с COVID-19.

Для понимания необоснованного иммунного ответа хозяина на COVID-19 необходимо учесть биологию летучих мышей. Летучие мыши являются уникальными естественными хозяевами для ряда РНК-вирусов с высоким патогенным потенциалом для человека, включая SARS-CoV-1 и MERS. Примечательно, что способность летучих мышей принимать эти патогены с минимальными признаками заболевания или без них, по-видимому, связана со специфическим усиленным врожденным иммунитетом [28]. Для летучих мышей характерны необычайная продолжительность жизни и вирусная толерантность. Это обеспечивает защитный механизм от метаболического стресса, вызванного полетом, и позволяет лучше реализовать противовоспалительные реакции. После вирусной инфекции у летучих мышей ослабляется чрезмерное воспаление, связанное с выработкой IL-1b и -18 инфламмосомой NLRP3 [29] (рис. 2). Следовательно, врожденный иммунитет летучих мышей останавливает распространение патогенов и одновременно замораживает воспалительные реакции, тем самым позволяя лучше контролировать инфекционные заболевания [30].

Воспаление, неотъемлемая часть врожденного иммунного ответа, представляет собой незамедлительную иммунную реакцию на инфекцию или травму.

Гипергликемия запускает многочисленные сигнальные пути, которые приводят к хроническому воспалению, секреции цитокинов, гибели клеток и другим осложнениям, связанным с диабетом. Высокий уровень глюкозы в крови вызывает неконтролируемую секрецию INF- $\alpha$ , других провоспалительных цитокинов и хемокинов.

В то же время выработка противовоспалительных факторов, таких как IL-4 и -10, снижается. Концентрации TNF $\alpha$  у пациентов с СД 1 типа (СД1), IL-6 у пациентов с СД 2 типа (СД2) и IL-8 у пациентов с СД1 и СД2 повышаются по сравнению с пациентами без диабета [31]. При СД2 циркулирующие уровни цитокинов, С-реактивного белка, сывороточного амилоида А и фибриногена повышены [32]. Исследования показали, что у инфицированных вирусом пациентов с СД и другими сопутствующими заболеваниями медиаторы воспаления секретируются в несколько раз больше. Уровни некоторых провоспалительных факторов в сыворотке, таких как IL-6, ферритин, С-реактивный белок и D-димер, аномально выше у пациентов с COVID-19 и СД по сравнению с пациентами без диабета [21]. Более того, значительное повышение уровня ферритина активирует систему мононуклеарных фагоцитов, неотъемлемую часть цитокинового шторма [21]. Диабетические пациенты более склонны к его развитию, что в конечном итоге приводит к серьезным осложнениям при заражении COVID-19. У пациентов без диабета чрезмерная выработка воспалительных факторов из-за инфекции SARS-CoV-2 контролируется.

К сожалению, синергетический эффект COVID-19 и СД на иммунную систему препятствует восстановлению организма. Как следствие, смертность пациентов с COVID-19, связанная с СД и/или гипергликемией, значительно выше, чем у пациентов без диабета [33].

#### **СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ РЕЦЕПТОРОВ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ И ИХ ЛИГАНДЫ КАК КЛЮЧЕВЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И ВОСПАЛЕНИЯ, ИХ РОЛЬ ПРИ СД**

Рецепторы конечных продуктов гликирования (RAGE) и их лиганды могут играть ключевую роль в пневмонии COVID-19 и ОРДС, особенно у пациентов с СД.

RAGE связывают конечные продукты гликирования (AGEs), уровни которых повышены у пациентов с гипергликемией, и вызывают хронические сосудистые осложнения у пациентов с СД [34]. Фактически активация RAGE является основным триггером хронической эндотелиальной дисфункции [35].

RAGE широко экспрессируются только на базальной мембране альвеолярных эпителиальных клеток 1-го типа [36], где они играют роль в адгезии и морфологии клеток, которые участвуют в газообмене. Их экспрессия в альвеолярных эпителиальных клетках 2-го типа считается более спорной. В других клетках, включая эндотелиальные клетки, клетки гладких мышц дыхательных путей, гладких мышц сосудов, нейроны и иммунные клетки, экспрессия RAGE индуцируется воспалением и локальной секрецией собственных лигандов. RAGE предварительно об-

разуют мультимерные комплексы, которые активируются и затем стабилизируются связыванием с лигандами [37]. У больных с СД активность RAGE повышена и хронически активируется продуктами гликирования [34] (рис. 2).

Помимо гликированных белков, RAGE связывают также несколько других лигандов, среди которых подробно охарактеризованы белок HMGB1 (амфотерин, цитокиновый медиатор) и белки S100 (кальгранулин). Оба класса белков вносят вклад в воспалительный ответ, связываясь с RAGE и Toll-подобными рецепторами. Этот класс рецепторов опознает патогены вне и внутри клеток и индуцирует синтез цитокинов, необходимых для иммунного ответа.

Гипергликемия усиливает продукцию лигандов, которые стимулируют репликацию вируса и передачу сигналов RAGE, тем самым внося вклад в прайминг и активацию инфламмасы NLRP3 (рис. 2). Прайминг запускает транскрипцию гена *NLRP3* в ядре, который после трансляции переходит в цитоплазму в неактивной форме. При активации инфламмама подвергается конформационным изменениям, приводя к образованию IL-1 $\beta$ , который индуцирует синтез провоспалительных цитокинов, таких как TNF $\alpha$  и др. В результате образование цитокинов и пассивная секреция HMGB1 нарушают регуляцию иммунных клеток, вызывая поляризацию макрофагов, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) для уничтожения патогена, дифференцировку лимфоцитов Th17. Таким образом, открывается путь для цитокинового шторма. Существовавшая ранее эндотелиальная дисфункция у пациентов с СД и способность HMGB1 активировать тромбоциты вносят свой вклад в патогенез полиорганной внутрисосудистой коагулопатии.

#### **РЕЦЕПТОРЫ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ И ИХ ЛИГАНДЫ ПРИ ПНЕВМОНИИ И ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ**

RAGE играют критическую роль в пневмонии при СД. У мышей с диабетом, зараженных грамотрицательными бактериями, наблюдается повышенная смертность от пневмонии [38]. Она была связана с гипervоспалением, запущенным гипергликемией. Соответственно, только у инфицированных мышей с диабетом блокада RAGE улучшила выживаемость [38].

Цитокиновый медиатор HMGB1 также активируется гипергликемией и, по-видимому, играет важную роль в воспалении легких, особенно при СД. В модели СД на мышах он вызывает воспаление легких, запуская путь RAGE [39]. Связываясь с RAGE, он увеличивает экспрессию инфламмасы NLRP3 и IL-1 $\beta$  и нарушает дифференцировку клеток Th17, которым придают ключевое значение в развитии классических иммуновоспалительных заболеваний [40].

Уровни RAGE положительно коррелируют с тяжестью ОРДС и риском смертности, в то время как их снижение связано с разрешением болезни [36]. Следовательно, мониторинг значений RAGE и их лигандов представляет собой инструмент для прогностических целей.

Примечательно, что все белки-лиганды RAGE участвуют в нарушениях свертывания крови, стимулируя тромбоциты и приводя к образованию тромбов [41]. В свою очередь, повреждение сосудов вызывает

высвобождение огромного числа цитокиновых медиаторов из тромбоцитов [42]. Они, наряду с гипергликемией, стимулируют нейтрофилы к образованию NETs — сложных сетей хроматина и антимикробных белков, сдерживающих инфекцию [43]. Неограниченное высвобождение NETs особенно отмечается у пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких [44]. Это способствует распространению воспаления и возникновению тромбоза капилляров. NETs сами могут быть источниками медиатора HMGB1 [45], который также увеличивает проницаемость сосудов [46]. Следует отметить, что эндотелиальные клетки являются прямой мишенью инфекции SARS-CoV-2. В результате развивается эндотелиит, характеризующийся острой дисфункцией или смертью клеток эндотелия и кровотечением [47]. В совокупности факторы хронической дисфункции эндотелия у больных диабетом приводят к его дальнейшему повреждению вирусной инфекцией [48], и RAGE являются важным молекулярным эпицентром в этом контексте.

#### **ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ В ПРОНИКНОВЕНИИ КЛЕТОК SARS-COV-2**

Помимо взаимодействия с основным рецептором — ACE2, спайковый белок SARS-CoV-2 также связывается с гликопротеином CD147 [49], мультилигандным белком, который активируется гипергликемией и, следовательно, сигнальным путем RAGE. CD147 широко экспрессируется в пневмоцитах 2-го типа и обширном спектре других клеток, включая иммунные, эндотелиальные и тромбоциты. К тому же CD147 участвует в выработке гиалуронана, который играет ключевую роль в пневмонии COVID-19, оказывая провоспалительное и протромботическое действия [50]. Запущенное гипергликемией гликозилирование CD147 в эндотелиальных клетках увеличивает активность ферментов внеклеточного матрикса и ослабляет плотные клеточные контакты, таким образом облегчая вирусную инвазию в клетки хозяина.

#### **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ**

Эти данные поднимают вопросы лучшего терапевтического ведения пациентов с СД и COVID-19. Более жесткий контроль глюкозы связан с оптимальным исходом и снижением смертности [51]. Необходимы исследования, чтобы установить, действительно ли уровни белков AGEs, RAGE, HMGB1 и S100 в плазме у пациентов с СД и COVID-19 по-разному зависят от традиционной инсулиновой терапии и могут ли они прогнозировать исход лечения пациентов. Актуальность изучения этого пути метаболизма связана со следующими причинами. В отсутствие COVID-19 уровни RAGE у диабетических пациентов были выше по сравнению с пациентами без диабета и снижались только при интенсивной инсулинотерапии [52]. В то же время у аналогичных пациентов величины RAGE коррелировали с недостаточностью кровообращения и почек, а также с более высоким уровнем смертности, но на них не влияла терапия инсулином [53].

По-видимому, целенаправленное воздействие на ось RAGE обеспечит лучший контроль течения СД в сочета-

нии с COVID-19. В этом контексте доступно несколько фармакологических подходов для контроля активации RAGE.

Небольшая молекула азелирагона представляет собой пероральный биодоступный и в целом хорошо переносимый ингибитор RAGE, который предотвращает взаимодействия с лигандами. Известно, что существуют дополнительные одобренные FDA препараты, которые нарушают передачу сигналов RAGE. Это позволяет варьировать лекарственными средствами для быстрого контроля негативных исходов, связанных с тяжелым ОРДС. В качестве блокаторов лигандов RAGE предлагаются метформин, статины, ингибиторы ACE, дипептидилпептидазы и глюкозного транспортера [30].

Хлорохин, используемый в терапии COVID-19, подавляет высвобождение цитокинового медиатора HMGB1 (рис. 2), особенно у пациентов с СД. В свою очередь, HMGB1 вызывает экспрессию IL-6 [54]. Поэтому использование антител к рецептору IL-6 рассматривается как дополнительный инструмент терапии.

Низкомолекулярные гепарины, такие как 2-O,3-O-десульфатированный гепарин, способны ингибировать взаимодействие RAGE с калгранулинами HMGB1 и S100 [55]. Эноксапарин вызывает аналогичные эффекты только на HMGB1. В экспериментальных моделях использование нейтрализующих моноклональных антител к HMGB1 обеспечивало защиту от повреждения легких, в том числе и при вирусе гриппа [56].

Далее, тромбомодулин (ТМ) известен как белок, экспрессируемый эндотелием сосудов. Он взаимодействует с различными белками и ингибирует свертывание и воспаление. Обнаружено, что ТМ блокирует связывание HMGB1 с RAGE, что было показано на модели мышей с ОРДС [57]. У пациентов с коагулопатией, связанной с сепсисом, применение ТМ значительно снижало смертность [58].

Введение рекомбинантного ACE2 ингибировало ранние стадии инфекций SARS-CoV-2 [59]. Поскольку ACE2 играет защитную роль при повреждении легких и может подавлять HMGB1, его использование может быть целесообразным и на более поздних стадиях COVID-19.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

СД — одно из основных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19. Существующий СД, по-видимому, не является фактором риска SARS-CoV-2; однако тяжесть патогенеза COVID-19 и число летальных исходов повышаются на его фоне. Серьезная патофизиология пациентов с СД и COVID-19 определяется множеством биохимических факторов, включая ключевые пептиды, такие как Ang II, цитокины и другие эффекторные белки, которые через сложные сигнальные пути приводят к летальным осложнениям. Как уже упоминалось, СД — это многофакторное метаболическое заболевание, которое ослабляет иммунную систему таким образом, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к чрезмерно активному и неконтролируемому иммунному ответу. Клеточная интернализация вирусных частиц не только разрушает клетки-хозяева, но также усиливает провоспалительные реакции, такие как секреция цитокинов и хемокинов, у пациентов с COVID-19 и СД.

Система RAGE играет существенную роль в гомеостазе врожденного иммунитета и свертывания крови, поэтому можно считать, что адресное воздействие на эту систему предотвратит цитокиновый шторм и тромбозные проявления, связанные с неконтролируемым иммунным ответом на инфекцию SARS-CoV-2, особенно у диабетиков. Сочетание одной медицинской пандемии (COVID-19) с другой медицинской эпидемией (СД) представляет трудность в ведении этих больных. Для эндокринологов сложно одновременно бороться с двумя или более заболеваниями, одно из которых является инфекционным, вызванным новым вирусом. Лучшее понимание различных способов, с помощью которых эндокринный статус и эндокринные вмешательства влияют на COVID-19, и наоборот, может служить базой для разработки терапевтической стратегии. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, чтобы полнее понять возможные изменения генетической предрасположенности в раз-

ных популяциях, фундаментальный патофизиологический механизм действия между COVID-19 и диабетом, а также его клиническое ведение.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансовых средств.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Артыкбаева Г.М. — концепция и дизайн обзора, сбор и обработка материала, написание текста; Саатов Т.С. — редактирование и систематизация материала.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Sarkar S, Das D, Borsingh Wann S, et al. Is diabetes mellitus a wrongdoer to COVID-19 severity? *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;178(4):108936. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108936>
- Yang JK, Feng Y, Yuan MY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23(6):623-628. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>
- Banik GR, Alqahtani AS, Booy R, Rashid H. Risk factors for severity and mortality in patients with MERS-CoV: Analysis of publicly available data from Saudi Arabia. *Virol Sin.* 2016;31(1):81-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s12250-015-3679-z>
- 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(10229):1054-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
- Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;581(7807):221-224. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.2.24749/v1>
- 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; 181:271–80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Zhou L, Niu Z, Jiang X, et al. Systemic analysis of tissue cells potentially vulnerable to Sars-Cov-2 infection by the protein-proofed Single-Cell Rna Profiling of Ace2, Tmprss2 and furin proteases. *SSRN Electron J.* 2020. doi: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3589839>
- Battle D, Jose Soler M, Ye M. ACE2 and Diabetes: ACE of ACEs? *Diabetes.* 2010;59(12):2994-2996. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-1205>
- Mizui S, Hemmi H, Arita M, et al. Expression of ACE and ACE2 in individuals with diabetic kidney disease and healthy controls. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4):613-623. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.11.022>
- Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;(162):108132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>
- Wijnant SRA, Jacobs M, Van Eeckhoutte HP, et al. Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, in lung tissue of patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2020;69(12):2691-2699. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-0669>
- Sukumaran V, Tsuchimochi H, Tatsumi E, et al. Azilsartan ameliorates diabetic cardiomyopathy in young db/db mice through the modulation of ACE-2/ANG 1-7/Mas receptor cascade. *Biochem Pharmacol.* 2017;(144):90-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.07.022>
- 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(4):e21. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441-2448. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>
- Cohen JB, Hanff TC, William P, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):275-284. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30558-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30558-0)
- Fignani D, Licata G, Brusco N, et al. SARS-CoV-2 receptor angiotensin i-converting enzyme type 2 (ACE2) is expressed in human pancreatic  $\beta$ -Cells and in the human pancreas microvasculature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;(11):596898. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.596898>
- Kusmartseva I, Wu W, Syed F, et al. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in the pancreas of normal organ donors and Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(6):1041-1051.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.005>
- Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-199. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
- Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab.* 2021;23(3):870-874. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14269>
- Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7):e3319. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
- Wu L, Girgis CM, Cheung NW. COVID-19 and diabetes: Insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93(4):390-393. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14288>
- Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):98-107. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2925>
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-374. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Zhang C, Wu Z, Li J-W, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105954. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>

27. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
28. Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- $\alpha$  in bats. *Proc Natl Acad Sci*. 2016;113(10):2696-2701. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1518240113>
29. Ahn M, Anderson DE, Zhang Q, et al. Dampened NLRP3-mediated inflammation in bats and implications for a special viral reservoir host. *Nat Microbiol*. 2019;4(5):789-799. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0371-3>
30. De Francesco EM, Vella V, Belfiore A. COVID-19 and diabetes: the importance of controlling RAGE. *Front. Endocrinol*. 2020;(11):526. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00526>
31. Lechleitner M, Koch T, Herold M, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors. *J Intern Med*. 2000;248(1):67-76. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00705.x>
32. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997;40(11):1286-1292. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050822>
33. 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(4):813-821. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
34. Hudson BL, Lippman ME. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Disease. *Annu Rev Med*. 2018;69(1):349-364. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041316-085215>
35. Suresh R, Mosser DM. Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. *Adv Physiol Educ*. 2013;37(4):284-291. doi: <https://doi.org/10.1152/advan.00058.2013>
36. Sirois CM, Jin T, Miller AL, et al. RAGE is a nucleic acid receptor that promotes inflammatory responses to DNA. *J Exp Med*. 2013;210(11):2447-2463. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20120201>
37. Andersson U, Yang H, Harris H. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) operates as an alarmin outside as well as inside cells. *Semin Immunol*. 2018;38(11):40-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.02.011>
38. Boteanu RM, Uyy E, Suica VI, Antohe F. High-mobility group box 1 enhances the inflammatory process in diabetic lung. *Arch Biochem Biophys*. 2015;583(11):55-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.07.020>
39. Kim EJ, Park SY, Baek SE, et al. HMGB1 increases IL-1 $\beta$  production in vascular smooth muscle cells via NLRP3 inflammasome. *Front Physiol*. 2018;9(11):55-64. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00313>
40. Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1008-1015. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1477OC>
41. Wu H, Li R, Pei L-G, et al. Emerging role of high mobility group box-1 in thrombosis-related diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(4):1319-1337. doi: <https://doi.org/10.1159/000490818>
42. Vogel S, Bodenstein R, Chen Q, et al. Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis. *J Clin Invest*. 2015;125(12):4638-4654. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI81660>
43. Hoste E, Maueröder C, van Hove L, et al. Epithelial HMGB1 delays skin wound healing and drives tumor initiation by priming neutrophils for NET formation. *Cell Rep*. 2019;29(9):2689-2701.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.104>
44. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;43(7):1408-1415. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>
45. Whittall-García LP, Torres-Ruiz J, Zentella-Dehesa A, et al. Neutrophil extracellular traps are a source of extracellular HMGB1 in lupus nephritis: associations with clinical and histopathological features. *Lupus*. 2019;28(13):1549-1557. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203319883936>
46. Jeong J, Lee J, Lim J, et al. Soluble RAGE attenuates AngII-induced endothelial hyperpermeability by disrupting HMGB1-mediated crosstalk between AT1R and RAGE. *Exp Mol Med*. 2019;51(9):1-15. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0312-5>
47. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
48. Bermejo-Martin J, Martín-Fernández M, López-Mestanza C, et al. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors (aging and chronic disease). *J Clin Med*. 2018;7(11):400. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm7110400>
49. Wang K, Chen W, Zhou YS, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>
50. Heinzmann D, Noethel M, von Ungern-Sternberg S, et al. CD147 is a novel interaction partner of integrin  $\alpha$ M $\beta$ 2 mediating leukocyte and platelet adhesion. *Biomolecules*. 2020;10(4):541. doi: <https://doi.org/10.3390/biom10040541>
51. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care*. 2020;43(7):1408-1415. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0723>
52. Arabi YM, Dehbi M, Rishu AH, et al. sRAGE in diabetic and non-diabetic critically ill patients: effects of intensive insulin therapy. *Crit Care*. 2011;15(4):R203. doi: <https://doi.org/10.1186/cc10420>
53. Ingels C, Derese I, Wouters PJ, et al. Soluble RAGE and the RAGE ligands HMGB1 and S100A12 in critical illness. *Shock*. 2015;43(2):109-116. doi: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000278>
54. Mi L, Zhang Y, Xu Y, et al. HMGB1/RAGE pro-inflammatory axis promotes vascular endothelial cell apoptosis in limb ischemia/reperfusion injury. *Biomed Pharmacother*. 2019;116(2):109005. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109005>
55. Rao NV, Argyle B, Xu X, et al. Low anticoagulant heparin targets multiple sites of inflammation, suppresses heparin-induced thrombocytopenia, and inhibits interaction of RAGE with its ligands. *Am J Physiol Physiol*. 2010;299(1):C97-C110. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00009.2010>
56. Ding J, Cui X, Liu Q. Emerging role of HMGB1 in lung diseases: friend or foe. *J Cell Mol Med*. 2017;21(6):1046-1057. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13048>
57. Takahashi Y, Matsutani N, Dejima H, et al. Therapeutic potential of recombinant thrombomodulin for lung injury after pneumonectomy via inhibition of high-mobility group box 1 in mice. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016;81(5):868-875. doi: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001208>
58. Valeriani E, Squizzato A, Gallo A, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2020;18(7):1618-1625. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14812>
59. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):905-913.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

**\*Артыкбаева Гульнора Мухамедовна**, к.б.н., с.н.с. [Gulnora M. Artykbaeva, PhD in Biology, senior research associate]; адрес: Узбекистан, 100174, Ташкент, Студенческий городок, д. 174 [address: 174 Student campus, 100174 Tashkent, Uzbekistan]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7255-2088>; Scopus Author ID: 6506335901; eLibrary SPIN: 1613-9313; e-mail: [gulnoraart@mail.ru](mailto:gulnoraart@mail.ru)

**Саатов Талат Саатович**, д.б.н., профессор, академик АН РУз [Talat S. Saatov, PhD in Biology, Professor, Academician of Sciences of the Republic of Uzbekistan]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3272-3057>; Scopus Author ID: 7003376846; Researcher ID: U-2260-2017; e-mail: [T.Saatov@yandex.ru](mailto:T.Saatov@yandex.ru)

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Артыкбаева Г.М., Саатов Т.С. Взаимосвязь тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного вирусом SARS-CoV-2, и сахарного диабета (обзор литературы) // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 66-74. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12900>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Artykbaeva GM, Saatov TS. Relationship between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and diabetes mellitus (review). *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):66-74. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12900>