

# Ожирение и COVID-19: инсайты двух пандемий

Ю.Ш. Халимов, П.В. Агафонов, Е.Б. Киреева, Ю.В. Орлов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** представить патофизиологические механизмы развития коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением, а также подходы к коррекции ожирения у данных больных по результатам анализа крупных рандомизированных клинических исследований кардиоваскулярной безопасности, представленных в базах данных PubMed, Cochrane Library, Google Scholar.

**Основные положения.** По результатам клинических исследований ожирение рассматривается как важнейший фактор риска развития множества коморбидных заболеваний, в том числе тяжелых форм и смертельных исходов новой коронавирусной инфекции. В основе более высокой частоты встречаемости и тяжести течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ожирением лежит комплекс факторов, главными из которых являются увеличение сердечно-сосудистого риска, в том числе склонность к тромбозам, снижение эффективности дыхательной системы, нарушение иммунного ответа, а также наличие хронического воспалительного состояния. Перечислены основные группы лекарственных препаратов, которые могут быть использованы для борьбы с липотоксичностью.

**Заключение.** Доказано, что спектр позитивных эффектов новых антигипергликемических препаратов из групп агонистов глюкагоноподобного пептида 1 типа и ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера 2 типа в сочетании с хорошо изученным профилем эффективности и безопасности представляет новую возможность для лечения ожирения в условиях пандемии коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, ожирение, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа, сердечно-сосудистые осложнения, профилактика.

**Вклад авторов:** Халимов Ю.Ш. — создание концепции обзора, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Агафонов П.В., Киреева Е.Б., Орлов Ю.В. — сбор и обработка материала, написание текста статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Киреева Е.Б., Орлов Ю.В. Ожирение и COVID-19: инсайты двух пандемий. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 59–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-59-66

## Obesity and COVID-19: Insights from Two Pandemics

Yu.Sh. Khalimov, P.V. Agafonov, E.B. Kireeva, Yu.V. Orlov

S.M. Kirov Military Medical Academy (a Federal Government-funded Military Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Defense; 6 Academician Lebedev St., St. Petersburg, Russian Federation 194044

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To present the pathophysiological mechanisms of the coronavirus infection in obese patients, and approaches to obesity correction in this group of patients following an overview of large randomized clinical trials of cardiovascular safety from PubMed, Cochrane Library, Google Scholar.

**Key Points.** Clinical trials have demonstrated that obesity is a significant risk factor of a number of comorbidities, including severe and fatal cases of the novel coronavirus infection. A higher prevalence and severity of the novel coronavirus infection in obese patients is caused by a set of factors, with the most significant factor being an increased cardiovascular risk, including tendency to blood-clotting, reduced respiratory efficiency, impaired immune response, and chronic inflammations. Main groups of medicinal products that can be used to manage lipotoxicity have been listed.

**Conclusion.** It has been proven that a range of positive effects from new antihyperglycemic agents (glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors), combined with a well-studied efficiency and safety profile, is a new method to manage obesity during the coronavirus pandemic.

**Keywords:** novel coronavirus infection, obesity, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors, cardiovascular complications, prevention.

**Contributions:** Khalimov, Yu.Sh. — review concept, collection and processing of data, preparation and editing of the text of the article, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Agafonov, P.V., Kireeva, E.B., Orlov, Yu.V. — collection and processing of data, text of the article.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Халимов Юрий Шавкатович (**автор для переписки**) — д. м. н. профессор, начальник кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7315-6746. <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275X>. E-mail: yushkha@gmail.com

Агафонов Павел Владимирович — к. м. н., докторант при кафедре военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 3303-4786. <https://orcid.org/0000-0003-4934-320X>. E-mail: agafonov23@yandex.ru

Киреева Елена Борисовна — к. м. н., доцент кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 8954-1927. E-mail: kir72@mail.ru

Орлов Юрий Викторович — начальник отделения клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7720-4444. E-mail: orlov21021975@mail.ru



**For citation:** Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V., Kireeva E.B., Orlov Yu.V. Obesity and COVID-19: Insights from Two Pandemics. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 59–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-59-66

**В** настоящее время ожирение является одной из ведущих медицинских проблем в Российской Федерации. По данным ВОЗ, распространенность избыточной массы тела и ожирения в российской популяции составила 59,2% и 23,1% соответственно, т. е. приобрела характер пандемии [1]. По результатам проведенного в РФ многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ) с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 года, частота ожирения в популяции достигла 29,7% [2].

### ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сегодня ожирение рассматривается как важнейший фактор риска множества коморбидных заболеваний, включая СД 2 типа (СД2), патологию сердечно-сосудистой системы, нейродегенеративные заболевания, онкологию и неалкогольную жировую болезнь печени. Особую роль ожирение играет в развитии инфекций. Показано, что пациенты с ожирением более подвержены инфекционным заболеваниям и их отягощенному течению [3].

При анализе результатов обследования 268 больных, госпитализированных с гриппом А (H1N1) в Калифорнии, отмечено, что у 58% из них диагностировано ожирение (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), причем наличие морбидного ожирения (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) ассоциировалось с летальным исходом.

Исследование, проведенное в Мексике, подтвердило более высокий риск госпитализации при наличии ожирения (особенно морбидного) не только при гриппе, но и при заболеваниях, вызванных другими вирусными патогенами, включая коронавирус, метапневмовирус, парагрипп и риновирус [4].

Начало 2020 г. ознаменовалось пандемией новой коронавирусной инфекции, которая характеризуется высокой летальностью (от 2% до 10%) [5]. В результате проведенных эпидемиологических исследований стало понятно, что тяжесть течения инфекции COVID-19 и риск летальных исходов связаны с такими факторами, как пожилой возраст пациентов [6] и наличие сопутствующих заболеваний — СД2, сердечно-сосудистых заболеваний, АГ и онкологии [7]. Недавние исследования, проведенные во многих странах, показали, что важный независимый фактор прогнозирования риска инфицирования COVID-19 и неблагоприятного исхода данного заболевания — наличие ожирения [8].

Наиболее крупным и значимым по числу проанализированных случаев в настоящий момент является отчет Национального центра аудита и исследований интенсивной терапии (ICNARC) Великобритании. В нем изучены данные по 5578 пациентам, госпитализированным в отделение интенсивной терапии в связи с тяжелым течением COVID-19, среди которых 63% имели ожирение или избыточную массу тела. Более того, из 1795 пациентов, которым потребовалась расширенная респираторная поддержка, почти у 70% отмечалось ожирение или избыток массы тела<sup>1</sup>.

По результатам других исследований, проведенных в США, среди пациентов с ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> частота госпитализаций по поводу инфекции COVID-19 в обычное отделение стационара или в ОРИТ оказалась в 2 раза и в 1,8 раза выше, чем у пациентов без ожирения. Более заметное различие отме-

чено у пациентов с ИМТ  $> 35$  кг/м<sup>2</sup>, для которых повышение вероятности госпитализации в обычные отделения стационара или в ОРИТ составило 2,2 и 3,6 раза соответственно [9].

Еще одно подтверждение тесной связи ожирения и тяжести течения инфекции COVID-19 получено во французском исследовании А. Simonnet, по результатам которого среди больных с тяжелым течением COVID-19, находившихся на ИВЛ, доля лиц с ожирением оказалась в 2 раза больше, чем с нормальной массой тела [10]. Кроме того, в группе пациентов с ИМТ  $> 35$  кг/м<sup>2</sup> частота тяжелого течения инфекции с необходимостью использования ИВЛ могла достигать 90% [10].

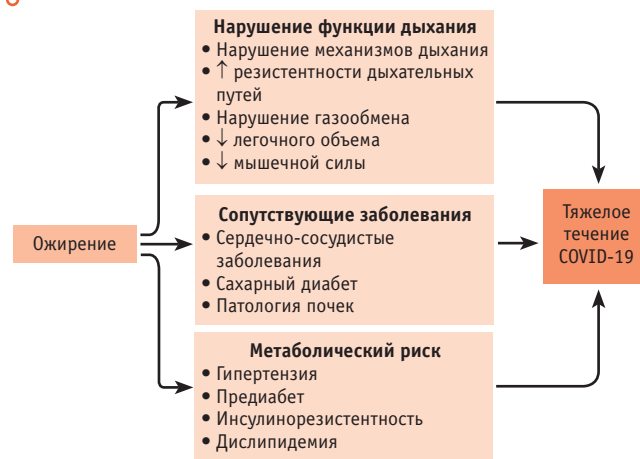
Таким образом, имеющиеся эпидемиологические данные о протекании COVID-19 позволяют выделить ожирение в качестве важнейшего прогностического фактора риска тяжелого течения этого заболевания, критических состояний и смерти [10].

В основе более высокой частоты встречаемости и тяжести течения инфекции COVID-19 у пациентов с ожирением лежит комплекс факторов, главными из которых являются увеличение сердечно-сосудистого риска, в том числе склонность к тромбозам, снижение эффективности дыхательной системы, нарушение иммунного ответа, наличие хронического воспалительного состояния, а также нарушение метаболического ответа (рис. 1) [11].

Ожирение считается общепризнанным источником хронического воспаления, поскольку сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением содержания белков острой фазы [12]. Пациенты с ожирением имеют более высокую активность ядерного фактора транскрипции (NF-κB) и более высокую экспрессию РНК провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α, ИЛ-2 и ИЛ-6 [12]. Нарушение баланса между про- и противовоспалительными факторами снижает резистентность организма в борьбе с инфекциями и способствует развитию осложнений со стороны различных органов-мишеней вируса COVID-19, в том

**Рис. 1. Множественные патогенетические пути, обеспечивающие взаимосвязь ожирения и увеличения тяжести течения инфекции COVID-19 [11]**

**Fig. 1. Numerous pathogenic paths ensuring the relation between obesity and increased COVID-19 severity [11]**



<sup>1</sup> ICNARC report on COVID-19 in critical care 08 May 2020. URL: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports> (дата обращения — 15.02.2022).

числе одного из самых опасных осложнений — цитокинового шторма. Причиной развития последнего является активация выработки интерферона, интерлейкинов, хемокинов, ФНО и колониестимулирующего фактора, однако главное патогенетическое звено связано с гиперпродукцией ИЛ-6 [13].

По данным метаанализа крупных рандомизированных многоцентровых исследований, уровень ИЛ-6 — сильный и независимый предиктор летальных исходов при инфекции, вызванной COVID-19 [14]. Поскольку жировая ткань человека является главным источником ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6R [14], она способна обеспечивать резервуар для активации ИЛ-6 и каскадной передачи сигналов при вирусной инфекции.

Распространение вируса из пораженных органов в окружающую их жировую ткань занимает несколько дней, что способствует у пациентов с ожирением развитию отсроченного цитокинового шторма с повреждением сердца, легких и печени [14].

Негативные эффекты хронического воспаления у больных с ожирением дополняются нарушениями клеточного иммунитета. Известно, что важным фактором иммунодефицита у лиц с ожирением становится нарушение структуры и целостности лимфоидной ткани за счет избыточного отложения жировой ткани [15]. Любое изменение архитектуры лимфоидной ткани может отрицательно повлиять на ее функционирование, что приводит к изменению распределения популяций иммунных клеток, нарушению активности Т-клеток и снижению иммунной защиты.

По данным В. Adler и соавт., ожирение и метаболический синдром оказывают сильное влияние на функционирование лимфоидной ткани [16]. Ожирение приводит к увеличению отложения липидов в первичных лимфоидных органах (костном мозге и тимусе), что нарушает распределение популяции лейкоцитов и вызывает заметное изменение общей иммунной защиты [16].

Предполагается, что ожирение способствует преждевременному «старению» иммунной системы, а наиболее заметные изменения наблюдаются у пожилых людей [17]. В целом ожирение нарушает целостность иммунной системы и значительно воздействует на развитие, миграцию и разнообразие лейкоцитов у пациентов с COVID-19 (рис. 2).

Не меньшее значение в патогенезе COVID-19 у пациентов с ожирением имеет увеличение сердечно-сосудистых рисков. В последние годы стало понятно, что повышенная масса тела не всегда ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском и ухудшением прогноза [19]. Традиционные показатели для определения наличия и степени ожирения, такие как окружность талии и ИМТ, продемонстрировали низкую специфичность [20]. Этим объясняется возрастающий интерес к изучению висцерального (или эктопического) ожирения, которое, по результатам многочисленных исследований, стало считаться патогенетической платформой для развития метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, а также тяжелого течения инфекции COVID-19 [21].

Особую роль играет жировая ткань, окружающая сердце и коронарные сосуды, в частности эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ). По сравнению с подкожными жировыми клетками в эпикардиальных адипоцитах отмечена более сильная экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) — активного транспортера вируса в клетку организма-хозяина. Это обуславливает негативную роль ЭЖТ в качестве вирусного резервуара при COVID-19 (рис. 3) [22].

Объемная и гиперваскуляризованная ЭЖТ у людей с ожирением может способствовать более активному распространению вируса, иммунному ответу и большей секреции провоспалительных цитокинов [24]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 ЭЖТ способна непосредственно передавать провоспалительный секрет в миокард через сеть мелких кровеносных сосудов *vasa vasorum*, а также паракринно. Это, в свою очередь, усиливает сигнальный воспалительный каскад и способствует развитию дисфункции кардиомиоцитов, миокардита и ХСН.

Высокие сердечно-сосудистые риски у пациентов с ожирением тесно связаны с еще одним патогенетическим фактором — повышенной склонностью к тромбообразованию [25]. Известно, что ожирение само по себе увеличивает риск тромбозов легочной артерии [25]. Это объясняется более высокими уровнями факторов свертываемости крови, повышенным соотношением тромбин/антитромбин, а также гиперактивацией тромбоцитов [26]. Согласно данным К.Н. Borch

Рис. 2. Схема развития иммуносупрессии у пациентов с ожирением [18].

Примечание: ИЛ — интерлейкин, ФНО — фактор некроза опухоли

Fig. 2. Pattern of immunosuppression development in obese patients [18].

Note. IL: interleukin; TNF: tumour necrosis factor

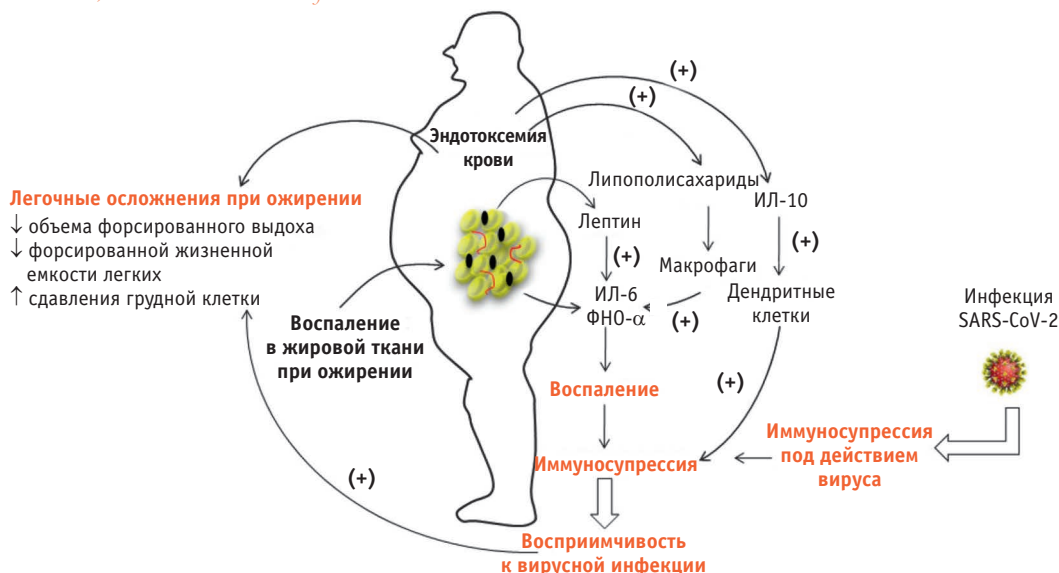
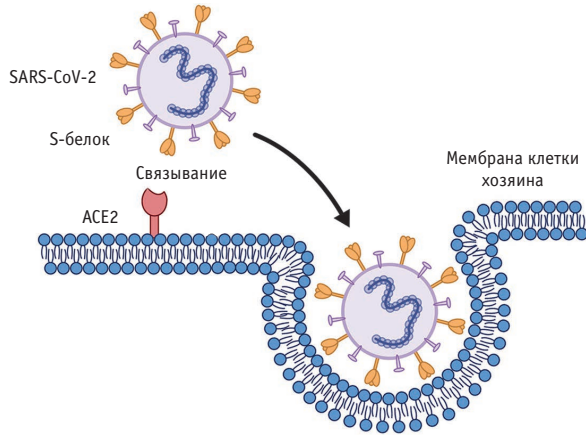


Рис. 3. Схема проникновения вирусных частиц SARS-CoV-2 в эпикардальную жировую ткань с участием ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [23]

Fig. 3. Pattern of SARS-CoV-2 viral particle penetration to epicardial adipose tissue with the participation of angiotension-converting enzyme 2 (ACE2) [23]



и соавт., у больных с ожирением риск артериальных тромбозов и венозных тромбоэмболий повышен в 2–5 раз [27].

Анализ свертывающей системы показал, что при коронавирусной инфекции значительно увеличиваются уровни D-димеров и антифосфолипидных антител, поэтому одним из важных элементов лечения данной категории пациентов является адекватная гипокоагуляция для профилактики тромботических осложнений [27].

Еще один негативный эффект ожирения — снижение эффективности дыхательной системы. В первую очередь это связано с рестриктивными нарушениями дыхания за счет уменьшения остаточного объема и жизненной емкости легких. Кроме того, отложение жировой ткани вокруг ребер повышает массу грудной клетки и снижает растяжимость ее стенок, что обуславливает затруднения в увеличении объема грудной клетки на вдохе и выдохе. Отложение жировой ткани в средостении ограничивает подвижность легких, а при избыточном отложении жира в брюшной полости уменьшается экскурсия диафрагмы [28].

Отмеченное у таких больных снижение объема форсированного выдоха также свидетельствует о вкладе ожирения в патогенез дыхательных нарушений и обструктивной составляющей [28]. По этой причине даже у относительно здоровых людей с ожирением наблюдается смешанный характер дыхательных нарушений, который объясняет склонность к снижению сатурации крови кислородом и развитию гиперкапнии. Дополнительный вклад в развитие гипоксии у подобных пациентов вносит высокая частота синдрома апноэ во сне [29].

Таким образом, ожирение снижает резервы дыхательной системы, повышая риски легочных осложнений и ухудшая прогноз пациентов с инфекцией COVID-19.

Не вызывает сомнений, что перечисленные патогенетические пути, обеспечивающие взаимосвязь ожирения и тяжести течения COVID-19, приводят к значительному увеличению числа осложнений у таких больных (рис. 4). В последнее время в качестве важного маркера возможных осложнений COVID-19 стали рассматривать соотношение уровней дипептидилпептидазы 4 типа (DPP-4) и глюкагоноподобного пептида 1 типа (GLP-1) — важных биологически активных веществ, принимающих участие в регуляции углеводного обмена.

Рис. 4. Дисбаланс факторов, приводящих к развитию осложнений у пациентов с инфекцией COVID-19 и нормальной массой тела или ожирением [24].

Примечание: ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, Ang II — ангиотензин II, DPP-4 — дипептидилпептидаза 4 типа, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид 1 типа

Fig. 4. Imbalance of factors that causes complications in patients with COVID-19 infection and normal body weight or obesity [24].

Note. ACE2: angiotension-converting enzyme 2; Ang II: angiotensin II; DPP-4: dipeptidyl peptidase type 4, GLP-1: glucagon-like peptide-1



Показано, что трансмембранный белок DPP-4 может выступать в качестве функционального рецептора для спайк-белка многих вирусов, в том числе для вируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV [24]. Кроме того, DPP-4 играет важную роль в процессах регуляции иммунной системы, активируя пути T-клеток и NK-кВ [30].

Пептид GLP-1, напротив, обладает плейотропными защитными свойствами, которые включают кардиопротективное, противовоспалительное и иммуномодулирующее, антифибротическое, антитромботическое и вазопротективное действие [31]. Выявленные особенности обмена биологически активных веществ могут использоваться для разработки подходов к лечению инфекции COVID-19 у пациентов с ожирением.

Анализ последствий пандемии COVID-19 показал, что ее негативные эффекты связаны не только с самой инфекцией и ее осложнениями, но и с изменениями образа жизни населения. Проведение национальных карантинных мероприятий привело к повышению распространенности гиподинамии, усилению стресса и изменению пищевого поведения населения, замыкая порочный круг и способствуя повышению массы тела. По данным итальянского исследования пищевых привычек и изменения образа жизни во время

пандемии COVID-19, в котором приняли участие 3533 человека в возрасте от 12 до 86 лет, 34,4% респондентов отметили усиление аппетита, 40,3% — незначительную прибавку массы тела, 8,3% — значительную прибавку [32].

Получены данные, что снижение ежедневной физической активности у молодых здоровых мужчин всего на 2 недели приводит к потере мышечной массы и увеличению висцеральной жировой массы, инсулинорезистентности и повышению уровня триглицеридов в плазме [33]. Еще более заметные изменения метаболизма наблюдаются в результате соблюдения постельного режима во время инфекции COVID-19 [34]. Наконец, часто выявляемые депрессия и тревога после перенесенной инфекции COVID-19 также способствуют увеличению массы тела [35].

Понимание взаимоотношения влияния ожирения и COVID-19 определяет необходимость превентивных мер, направленных на уменьшение рисков не только неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции, но и прогрессирования хронических заболеваний, а также снижения общего иммунного ответа организма.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К БОРЬБЕ С ОЖИРЕНИЕМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Усилия врачей терапевтических специальностей должны быть направлены в первую очередь на повышение устойчивости к инфекции среди больных ожирением. Самым эффективным нефармакологическим методом иммуномодуляции является умеренная аэробная физическая нагрузка, снижающая выработку провоспалительных цитокинов, повышающая уровень адипонектина и позитивно влияющая на инсулино- и лептинорезистентность [36].

Наиболее вероятным клеточным механизмом действия физической активности в данном случае считается активация АМФ-зависимой протеинкиназы. Другие рекомендации по увеличению устойчивости к инфекции должны включать отказ от употребления переработанных продуктов с низким содержанием клетчатки [37], ограниченное употребление гиперкалорийных продуктов и алкоголя [38], достаточный сон (не менее 7–8 часов в сутки) [39], а также стремление избегать хронического психоэмоционального стресса [40].

При рассмотрении фармакологической терапии у пациентов с ожирением в условиях пандемии COVID-19 следует отметить, что одной из первых групп препаратов, которые предложили использовать для борьбы с липотоксичностью при различных патологических состояниях, стали статины [41]. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы под влиянием статинов приводит к снижению плазменных уровней холестерина ЛПНП и триглицеридов, что препятствует развитию липотоксичности под действием окисленных ЛПНП и обеспечивает противовоспалительный, антиоксидантный и антипролиферативный эффекты [42].

В наблюдательных исследованиях показана эффективность лечения статинами при вирусных инфекциях — снижение количества госпитализаций и смертельных исходов у пациентов с гриппом [43]. В настоящее время не вызывает сомнений, что с учетом небольшой стоимости, хорошей переносимости и большого объема накопленных клинических данных использование статинов в составе комплексной терапии пациентов с COVID-19 позволяет снизить массу

и объем жировой ткани, а также уменьшить число инфекционных осложнений [44].

Одним из наиболее изученных и широко применяемых препаратов первого ряда для лечения ожирения является метформин [45]. Результаты недавних экспериментальных исследований свидетельствуют, что, помимо хорошо изученного механизма — индукции АМФ-активируемой протеинкиназы печени, играющей важную роль в поддержании энергетического баланса клетки, метформин обладает важными альтернативными механизмами действия [45]. Он улучшает организацию митохондрий, позитивно влияет на функцию кардиомиоцитов за счет активации процесса аутофагии, а также снижает выработку воспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [46].

По данным ретроспективного исследования С.Т. Bramante и соавт. с участием более 9 тыс. пациентов с инфекцией COVID-19 и избыточной массой тела или ожирением (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>), использование метформина в когорте амбулаторных больных связано со значимым снижением смертности от COVID-19 (отношение рисков (ОР) = 0,32; 95%-ный ДИ: 0,15–0,66,  $p = 0,002$ ), а также с тенденцией к уменьшению числа госпитализаций по поводу COVID-19 (ОР = 0,78, 95%-ный ДИ: 0,58–1,04;  $p = 0,087$ ) [47].

Вместе с тем при тяжелом течении инфекции COVID-19 с декомпенсацией углеводного обмена применение метформина может сопровождаться рисками развития лактицидоза, обезвоживания и острого почечного повреждения. В связи с этим у таких пациентов рекомендован переход на лечение инсулином короткого действия<sup>2</sup>.

С учетом описанной ранее роли DPP-4 в развитии COVID-19 предприняты попытки изучения эффективности ингибиторов DPP-4 (таких как ситаглиптин, вилдаглиптин и линаглиптин) в качестве средств, блокирующих взаимодействие вируса и DPP-4 и препятствующих проникновению вируса внутрь клетки [48]. Известно, что ингибирование DPP-4 уменьшает воспаление и имеет антифибротические свойства. Ингибиторы DPP-4 могут обеспечивать некоторые защитные эффекты при тяжелом течении COVID-19, однако эффективность и безопасность данной группы препаратов при инфекции COVID-19 требует дополнительного изучения [48].

Еще одной группой препаратов, которая привлекла внимание ученых с учетом важной роли GLP-1 в защите организма от COVID-19, стали агонисты рецепторов GLP-1 (АргПП-1). Показана выраженная противовоспалительная активность АргПП-1 [49], которая теоретически может блокировать воспалительный ответ на вирус SARS-CoV2 со стороны легких.

Получены данные о дозозависимом увеличении выработки NO в культуре эндотелиальных клеток под действием лираглутида за счет активации эндотелиальной NO-синтазы, а также о сопутствующем угнетении экспрессии генов молекул клеточной адгезии и маркеров воспаления (VCAM-1, E-селектина, ICAM-1, хемоаттракционного белка моноцитов 1), что объясняет выраженные кардиопротективные и нефропротективные эффекты представителей класса АргПП-1 [50].

Недавно выяснено, что применение препаратов из группы АргПП-1 до инфицирования вирусом COVID-19 сопровождалось снижением риска смерти и других неблагоприятных исходов, например госпитализаций в обычные отделения стационара или в ОПИТ [51].

Таким образом, с учетом выраженного противовоспалительного действия и позитивных метаболических и кардио-

<sup>2</sup> Royal United Hospitals Bath. NHS Foundation Trust. Urgent safety notice: use of SGLT2 inhibitors during the COVID-19 crisis. 2020. URL: <https://www.ruh.nhs.uk/> (дата обращения — 15.02.2022).

ренальных эффектов АрГПП-1 в настоящее время являются одним из лучших вариантов лечения СД2 и ожирения в условиях пандемии COVID-19 [52].

Негативные эффекты препаратов данной группы при тяжелом течении инфекции могут быть связаны со снижением аппетита и побочными реакциями со стороны ЖКТ, поэтому в каждом случае решение о продолжении лечения препаратами АрГПП-1 на фоне инфекции COVID-19 следует принимать индивидуально [52].

Наиболее заметное влияние на массу жировой ткани отмечено у сахароснижающих препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), или глифлозинов, — единственной группы антигипергликемических препаратов с доказанным эффектом снижения массы тела. Механизм действия иНГЛТ-2 связан с селективным подавлением активности НГЛТ-2, что приводит к снижению почечного порога глюкозы, уменьшению реабсорбции глюкозы и натрия в проксимальных почечных канальцах и увеличению экскреции глюкозы с мочой и осмотическому диурезу. Повышенная потеря глюкозы с мочой (70–80 г/сут) как энергетического субстрата сопровождается снижением массы тела и уменьшением центральной и периферической инсулинорезистентности [52].

Другие протективные эффекты иНГЛТ-2 включают активацию АМФ-активируемой протеинкиназы и стимуляцию процесса фосфорилирования ацетил-КоА-карбоксилазы в скелетной мускулатуре, что сопровождается развитием существенного липолитического эффекта. Кроме того, иНГЛТ-2 стимулируют процесс преобразования белой жировой ткани в бурую, что усиливает расходование энергии [52].

Другой позитивный эффект иНГЛТ-2 связан с увеличением чувствительности инсулиновых рецепторов за счет поляризации макрофагов М2 в жировой ткани и в печени, что снижает накопление эктопического жира, уменьшает выраженность воспаления и инсулинорезистентности (рис. 5).

Применение иНГЛТ-2 у пациентов, госпитализированных по поводу инфекции COVID-19, изучалось в ходе исследования DARE-19 — единственного рандомизированного двойного слепого исследования применения сахароснижающих препаратов у больных, госпитализированных с COVID-19, с наличием по крайней мере одного фактора кардиометаболического риска [54]. В исследовании показано, что использование иНГЛТ-2 дапаглифлозина было безопасным и характеризовалось хорошей переносимостью, однако не сопровождалось значимым снижением частоты дисфункции внутренних органов или смерти, а также не приводило к улучшению клинического состояния пациентов [54].

Вместе с тем с учетом возможных рисков развития кетоацидоза и острого почечного повреждения при тяжелом течении COVID-19 от использования данной группы препаратов следует отказаться, а коррекцию показателей гликемии проводить препаратами инсулина короткого действия<sup>3</sup>.

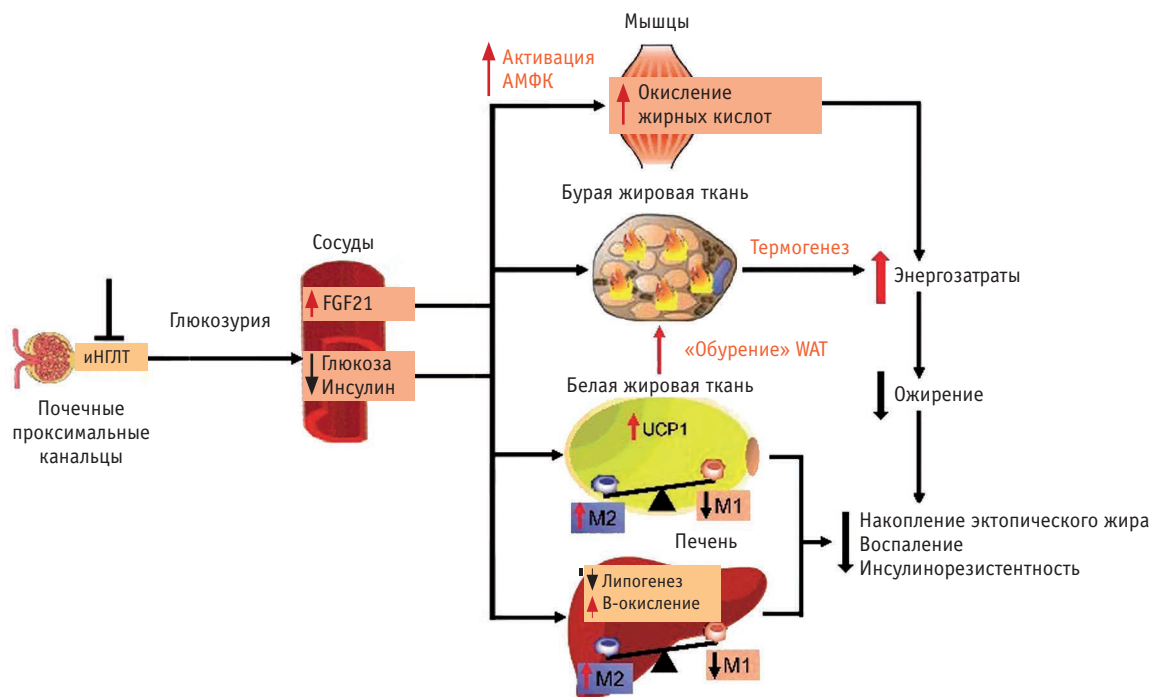
Сводные данные о положительных и негативных эффектах сахароснижающих препаратов у пациентов с инфекцией COVID-19 представлены в таблице. Важно отметить, что многие из этих данных получены в ходе ретроспективных исследований со значительным влиянием искажающих факторов в виде различных показаний к применению препаратов, различий профиля риска и тяжести инфекции COVID-19 у изученных пациентов.

Рис. 5. Протективные эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) у пациентов с ожирением [53].

Примечание: АМФК — АМФ-активируемая протеинкиназа, FGF21 — фактор роста фибробластов 21, UCP1 — разобщающий белок 1 типа, WAT — белая жировая ткань

Fig. 5. Protective effects of sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors (SGLT-2) in obese patients [53].

Note. AMPK: AMP-activated protein kinase; FGF21: fibroblast growth factor 21; UCP1: uncoupling protein type 1; WAT: white adipose tissue



<sup>3</sup> Royal United Hospitals Bath. NHS Foundation Trust. Urgent safety notice: use of SGLT2 inhibitors during the COVID-19 crisis...

**Потенциальные эффекты сахароснижающих препаратов  
у пациентов с инфекцией COVID-19 [55]**  
Potential effects of antihyperglycemic agents in patients with COVID-19 infection [55]

Классы сахароснижающих препаратов	Потенциальные позитивные эффекты	Потенциальные негативные эффекты
Метформин	Стабилизирует ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2), модулирует ось «ACE2 — ангиотензин II — AT1R», ингибирует связывание вируса с клетками организма-хозяина и митохондриальный комплекс I, защищает эндотелий и сосудистое русло	Риск обезвоживания, лактацидоза, хронической болезни почек, острого почечного повреждения
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	Снижают вирусную нагрузку, имеют кардио- и ренопротективные эффекты	Риск обезвоживания, кетоацидоза, острого почечного повреждения
Агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида 1 типа	Противовоспалительные эффекты, борьба с эндотелиальной дисфункцией, улучшение функции сердечно-сосудистой системы и почек	Снижают аппетит и ускоряют насыщаемость, возможны негативные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта
Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа	Блокируют захват вируса в клетку, снижают воспалительный ответ, хорошо переносятся пациентами	Увеличение смертности у пожилых пациентов (возможно, за счет сопутствующих заболеваний)
Инсулин	Противовоспалительные эффекты	Гипогликемия, высокие дозы увеличивают смертность при инфекции COVID-19

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Ожирение является очевидным и важным фактором риска заболеваемости тяжелыми формами и смертности от COVID-19. Сочетание пандемий ожирения и инфекции COVID-19 требует реализации четких стратегий борьбы с ожирением, пропаганды здорового питания и повышения физической активности.

Представленный в настоящем обзоре существенный вклад ожирения в развитие COVID-19 определяет возможность использования врачами-инфекционистами и эндокринологами отдельных групп препаратов, влияющих на наиболее

уязвимые патогенетические триггеры развития ожирения и сопутствующей патологии: процессы голода и насыщения, снижение чувствительности к инсулину, развитие липотоксичности и хронического воспаления. Спектр позитивных эффектов новых антигипергликемических препаратов из групп агонистов рецепторов глюкогоноподобного пептида 1 типа и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в сочетании с хорошо изученным профилем эффективности и безопасности представляет новую возможность для лечения ожирения в условиях пандемии COVID-19.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384(9945): 766–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(6): 4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVDF-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(6): 4–11. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- Groenof T.K.J., Lely A.T., Haitjema S. et al. Evaluating a cardiovascular disease risk management care continuum within a learning healthcare system: a prospective cohort study. *BJGP Open*. 2020; 4(5): bjgpopen20X101109. DOI: 10.3399/bjgpopen20X101109
- Louie J.K., Acosta M., Winter K. et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA*. 2009; 302(17): 1896–902. DOI: 10.1001/jama.2009.1583
- Rajgor D.D., Lee M.H., Archuleta S. et al. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect. Dis*. 2020; 20(7): 776–7. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30244-9
- Fischer F., Raiber L., Boscher C. et al. COVID-19 and the elderly: who cares? *Front. Public Health*. 2020; 8: 151. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00151
- Singh A.K., Gupta R., Misra A. Comorbidities in COVID-19: outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab. Syndr*. 2020; 14(4): 283–7. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.016
- Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*. 2020; 142(1): 4–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659
- Hales C.M., Fryar C.D., Carroll M.D. et al. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007–2008 to 2015–2016. *J. Am. Med. Assoc*. 2018; 319(16): 1723–5. DOI: 10.1001/jama.2018.3060
- Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(7): 1195–9. DOI: 10.1002/oby.22831
- Stefan N., Birkenfeld A.L., Schulze M.B. et al. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2020; 16(7): 341–2. DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6
- Carrillo J.L.M., Del Campo J.O.M., Coronado O.G. et al. Adipose tissue and inflammation. In: Szablewski L., ed. *Adipose tissue*. London: IntechOpen; 2018. DOI: 10.5772/intechopen.74227
- Dobner J., Kaser S. Body mass index and the risk of infection — from underweight to obesity. *Clin. Microbiol. Infect*. 2018; 24(1): 24–8. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.02.013
- Liu X., Wang H., Shi S. et al. Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad. Med. J*. 2021; postgradmedj-2021-139939. DOI: 10.1136/postgradmedj-2021-139939
- Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2019; 16(4): 3–17. [Romantsova T.R., Sych Yu.P. Immunometabolism and metainflammation

- in obesity. *Obesity and Metabolism*. 2019; 16(4): 3–17. (in Russian)]. DOI: 10.14341/omet12218
16. Bowers E., Singer K. Obesity-induced inflammation: the impact of the hematopoietic stem cell niche. *JCI Insight*. 2021; 6(3): e145295. DOI: 10.1172/jci.insight.145295
  17. Cai S., Liao W., Chen S.-W. et al. Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2. *Infect. Dis. Poverty*. 2020; 9(1): 80. DOI: 10.1186/s40249-020-00703-5
  18. Khan A.S., Hichami A., Khan N.A. Obesity and COVID-19: oro-naso-sensory perception. *J. Clin. Med.* 2020; 9(7): 2158. DOI: 10.3390/jcm9072158
  19. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E. et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 143(21): e984–1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973
  20. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 21(4): 89–96. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Methods of visceral obesity assessment in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; 21(4): 89–96. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-89-96
  21. Панова Е.И., Пиманкина М.С. Коронавирусная инфекция у пациента с ожирением (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2021; 11(3): 209–16. [Panova E.I., Pimankina M.S. Coronavirus infection in an obese patient (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021; 11(3): 209–16. (in Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-209-216
  22. Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А. и др. Ангиотензин-превращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(4): 339–45. [Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020; 97(4): 339–45. (in Russian)]. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6
  23. Yu J., Chai P., Ge S. et al. Recent understandings toward coronavirus disease 2019 (COVID-19): from bench to bedside. *Front. Cell Dev. Biol.* 8: 476. DOI: 10.3389/fcell.2020.00476
  24. Malavazos A.E., Corsi Romanelli M.M., Bandera F. et al. Targeting the adipose tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(7): 1178–9. DOI: 10.1002/oby.22844
  25. Peng Y.D., Meng K., Guan H.Q. et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020; 48(6): 450–5. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105
  26. Barale C., Russo I. Influence of cardiometabolic risk factors on platelet function. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(2): 623. DOI: 10.3390/ijms21020623
  27. Glise Sandblad K., Jern S., Åberg M. et al. Obesity in adolescent men increases the risk of venous thromboembolism in adult life. *J. Intern. Med.* 2020; 287: 734–45. DOI: 10.1111/joim.13044
  28. Бойков В.А., Кобякова О.С., Деев И.А. и др. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12(1): 86–92. [Boikov V.A., Kobyakova O.S., Deyev I.A. et al. State of respiratory function in patients with obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12(1): 86–92. (in Russian)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2013-1-86-92
  29. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и др. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 6: 152–8. [Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Filchenko I.A. et al. Complaints on sleep breathing disorder and cardiovascular risk factors in Russian regions: data from ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 6: 152–8. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-152-158
  30. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 26: 108125. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108125
  31. Alshani A., Kashour T., Badr A. Anti-diabetic drugs GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors may represent potential therapeutic approaches for COVID-19. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2021. DOI: 10.2174/1871530321666210809153558
  32. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5): 846–8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
  33. Walhin J.-P., Chen Y.-C., Hengist A. et al. The effects of different forms of daily exercise on metabolic function following short-term overfeeding and reduced physical activity in healthy young men: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018; 19(1): 199. DOI: 10.1186/s13063-018-2579-6
  34. Palaodimos L., Kokkinidis D.G., Li W. et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020; 108: 154262. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154262
  35. Baldini I., Casagrande B.P., Estadella D. Depression and obesity among females, are sex specificities considered? *Arch. Womens Ment. Health*. 2021; 24(6): 851–66. DOI: 10.1007/s00737-021-01123-6
  36. Pedersen B.K. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2017; 47(8): 600–11. DOI: 10.1111/eci.12781
  37. Rauber F., Da Costa Louzada M.L., Steele E.M. et al. Ultra-processed food consumption and chronic non-communicable diseases-related dietary nutrient profile in the UK (2008–2014). *Nutrients*. 2018; 10(5): 587. DOI: 10.3390/nu10050587
  38. Silva D.A.S., Tremblay M.S., Marinho F. et al. Physical inactivity as a risk factor for all-cause mortality in Brazil (1990–2017). *Popul. Health Metr.* 2020; 18(suppl.1): S13. DOI: 10.1186/s12963-020-00214-3
  39. Mosavat M., Mirsanjari M., Arabiat D. et al. The role of sleep curtailment on leptin levels in obesity and diabetes mellitus. *Obes. Facts*. 2021; 14(2): 214–21. DOI: 10.1159/000514095
  40. Frichione G.L. The challenge of stress-related non-communicable diseases. *Med. Sci. Monit. Basic Res.* 2018; 24: 93–5. DOI: 10.12659/MSMBR.911473
  41. Villar-Fincheira P., Sanhueza-Olivares F., Norambuena-Soto I. et al. Role of interleukin-6 in vascular health and disease. *Front. Mol. Biosci.* 2021; 8: 641734. DOI: 10.3389/fmolb.2021.641734
  42. Alexopoulos N., Melek B.H., Arepalli C.D. et al. Effect of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on epicardial adipose tissue in hyperlipidemic post-menopausal women: a substudy of the BELLES trial (Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 1956–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.051
  43. Fedson D.S. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antivir. Res.* 2013; 99(3): 417–35. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.06.018
  44. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018; 154(1): 69–75. DOI: 10.1111/imm.12902
  45. Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem. J.* 2015; 471(3): 307–22. DOI: 10.1042/BJ20150497
  46. Samuel S.M., Varghese E., Büsselberg D. Therapeutic potential of metformin in COVID-19: reasoning for its protective role. *Trends Microbiol.* 2021; 29(10): 894–907. DOI: 10.1016/j.tim.2021.03.004
  47. Bramante C.T., Buse J., Tamaritz L. et al. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. *J. Med. Virol.* 2021; 93(7): 4273–9. DOI: 10.1002/jmv.26873
  48. Lu G., Hu Y., Wang Q. et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*. 2013; 500(7461): 227–31. DOI: 10.1038/nature12328
  49. Rizzo M., Nikolic D., Patti A.M. et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: potential underlying mechanisms. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018; 1864(9 pt B): 2814–21. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.05.012
  50. Rowlands J., Heng J., Newsholme P. et al. Pleiotropic effects of GLP-1 and analogs on cell signaling, metabolism, and function. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 672. DOI: 10.3389/fendo.2018.00672
  51. Kahkoska A.R., Abrahamsen T.J., Alexander G.C. et al. N3C consortium. association between glucagon-like peptide 1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and COVID-19 outcomes. *Diabetes Care*. 2021; 44(7): 1564–72. DOI: 10.2337/dc21-0065
  52. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet. Med.* 2009; 26(12): 1185–92. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02847.x
  53. Xu L., Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte*. 2018; 7(2): 121–8. DOI: 10.1080/21623945.2017.1413516
  54. Kosiborod M.N., Esterline R., Furtado R.H.M. et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalized with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(9): 586–94. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00180-7
  55. Steenblock S., Schwarz P.E.H., Ludwig B. et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(11): 786–98. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00244-8

Поступила / Received: 11.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 21.02.22