



Научно-исследовательский журнал «International Journal of Medicine and Psychology / Международный журнал медицины и психологии»

<https://ijmp.ru>

2025, Том 8, № 1 / 2025, Vol. 8, Iss. 1 <https://ijmp.ru/archives/category/publications>

Научная статья / Original article

Шифр научной специальности: 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

УДК 578.834.11

¹ *Игнатенко М.Ю.,*

¹ *Кочкарова Е.В.,*

² *Измайлова Н.В.,*

¹ *Кубанский государственный медицинский университет,*

² *Краевая клиническая больница № 2 Министерства здравоохранения Краснодарского края*

Динамика острофазного ответа, цитолиза и нарушений обмена железа при COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения

Аннотация: реакция острой фазы является центральным патогенетическим механизмом новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В рамках этой реакции происходит стимуляция гепатоцитов интерлейкином-6, что запускает синтез острофазных протеинов, например С-реактивного белка и ферритина. Однако гиперферритинемия может иметь и другие механизмы возникновения. Среди них в контексте COVID-19 важны цитолиз и системные нарушения обмена железа. Выраженность цитолиза лабораторно помогают оценить концентрации аминотрансфераз. Таким образом, сопоставление указанных показателей позволит изучить и сравнить динамику острофазного ответа, цитолиза и системных нарушений обмена железа у пациентов с COVID-19. Целью данной работы является изучение и сравнение динамики концентраций интерлейкина-6, С-реактивного белка, ферритина, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией среднетяжелого и тяжелого течения, не требующего назначения антиинтерлейкиновой терапии. В исследовании добровольно информировано принимали участие 19 пациентов с диагнозом COVID-19, которые получали лечение, включающее глюкокортикоиды и антикоагулянты, но не получающие какую-либо антицитокиновую. Пять показателей, приведенных выше, изучались в первый день поступления и к концу первой недели лечения. Концентрации интерлейкина-6 и С-реактивного белка в указанный период выражено снизились (более чем на 90%, $p < 0,001$) от исходно повышенного уровня. Однако, уровни ферритина и аспартатаминотрансферазы статистически значимо не изменились, показывая тенденцию к увеличению. При этом уровень аланинаминотрансферазы вырос на 224,8% ($p = 0,003$). Таким образом, динамика острофазного ответа не синхронизировались с изменениями показателей цитолиза и дисбаланса обмена железа. Между тем, два последних патогенетических процесса вносят вклад в возникновение осложнений инфекции, в том числе длительного COVID (long COVID). Требуется дальнейшее изучение механизмов и последствий персистенции данных нарушений.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19,) интерлейкин-6, С-реактивный белок, ферритин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза

Для цитирования: Игнатенко М.Ю., Кочкарова Е.В., Измайлова Н.В. Динамика острофазного ответа, цитолиза и нарушений обмена железа при COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения // International Journal of Medicine and Psychology. 2025. Том 8. № 1. С. 29 – 37.

Поступила в редакцию: 18 октября 2024 г.; Одобрена после рецензирования: 19 декабря 2024 г.; Принята к публикации: 10 февраля 2025 г.

¹ Ignatenko M.Yu.,

¹ Kochkarova E.V.,

² Izmaylova N.V.,

¹ Kuban State Medical University,

² Regional Clinical Hospital No. 2 of Krasnodar Territory of Ministry of Health

Dynamics of acute-phase response, cytolysis and iron metabolism disorders moderate to severe COVID-19

Abstract: the acute phase response is an important mechanism in coronavirus disease (COVID-19). As part of this process, interleukin-6 stimulates hepatocytes to produce acute phase proteins such as CRP and ferritin. However, hyperferritinemia can also be caused by other mechanisms. In particular, cytolysis and systemic disorders of iron metabolism are important in COVID-19. An increase in aminotransferase levels is indicative of cytolysis. Therefore, a comparison of these parameters will facilitate the study and comparison of the dynamics of acute-phase response, cytolysis, and systemic iron metabolism disorders in patients with SARS-CoV-2 infection. Consequently, the analysis of these parameters will facilitate the study and comparison of the dynamics of acute phase response, cytolysis, and systemic iron metabolism disorders in patients with COVID-19. The objective of our study was to examine the dynamics of interleukin-6, C-reactive protein, ferritin, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase in patients with moderate to severe COVID-19 that does not require anti-interleukin therapy. The study included 19 patients with COVID-19 who were treated with glucocorticoids and anticoagulants but not receiving any anticytokine therapy due to the nonsevere course of the disease. The five parameters above were studied on the first day of enrollment and by the end of the first week of treatment. Concentrations of interleukin-6 and C-reactive protein decreased markedly (by more than 90%, $p < 0.001$) from the initial elevated levels during this period. In contrast, the levels of ferritin and aspartate aminotransferase remained unchanged, exhibiting a tendency to increase. Concurrently, alanine aminotransferase levels exhibited a notable surge of 224.2% ($p = 0.003$). Consequently, the dynamics of the acute-phase response did not align with the changes in cytolysis and iron metabolism imbalance indices. Meanwhile, the latter two processes contribute to the complications of the infection, including long COVID. Further investigation is necessary to elucidate the mechanisms and adverse outcomes associated with these phenomena.

Keywords: coronavirus disease (COVID-19), interleukin-6, C-reactive protein, ferritin, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase

For citation: Ignatenko M.Yu., Kochkarova E.V., Izmaylova N.V. Dynamics of acute-phase response, cytolysis and iron metabolism disorders in moderate to severe COVID-19. International Journal of Medicine and Psychology. 2025. 8 (1). P. 29 – 37.

The article was submitted: October 18, 2024; Approved after reviewing: December 19, 2024; Accepted for publication: February 10, 2025

Введение

Патогенез новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в своей основе имеет дисрегуляцию иммунной системы с избыточной продукцией провоспалительных субстанций, предельным выражением которой является ряд жизнеугрожающих осложнений таких, как синдромы выброса цитокинов и активации макрофагов [1, 2]. Как и любое интенсивное воспаление, COVID-19 оказывает системное воздействие на органы и ткани, которое получило название острофазного ответа. Это явление имеет, по большей части, адаптивное значение, однако, вследствие иммунной дисрегуляции данный ответ может повреждать клетки, угрожая развитием мультиорганной недостаточности. К компонентам острофазного ответа отно-

сят лихорадку, синтез острофазных реактантов, изменения миелопоэза, стрессовый эритропоэз, системную перестройку обмена железа, активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, стимуляцию катаболизма, пострецепторные нарушения инсулинового сигналинга и прочие. Острофазные протеины/ пептиды усиленно синтезируются печенью в ответ на цитокиновую стимуляцию. Ведущую роль в запуске этого процесса играет интерлейкин-6 (ИЛ-6). Среди острофазных реактантов, активно изучаемых в контексте COVID-19, находятся ферритин, прокальцитонин, гаптоглобин, фибриноген, $\alpha 1$ -антитрипсин С-реактивный белок (СРБ), $\alpha 1$ -кислый гликопротеин и др. [3, 4]. Напротив, снижается концентрация ряда субстанций: трансферрина, преальбумина,

альбумина, ретинол-связывающего белка, кортизол-связывающего глобулина и др. [3]. Данные протеины получили обозначение «негативные белки острой фазы».

Впрочем, рост уровня белков острой фазы может быть обусловлен другими механизмами, помимо воспалительной гиперпродукции. Так, концентрация ферритина, очевидно, связана с его основной функцией – участием в системном обмене железа. Кроме того, поскольку белок депонирует железо в клетках, при разрушении последних внеклеточная концентрация ферритина возрастает [5, 6]. Воспаление сопряжено со всеми тремя описанными выше механизмами гиперферритинемии: ИЛ-6-зависимой печеночной гиперпродукцией, цитолизом, системными изменениями обмена железа. Взаимодействие между гиперферритинемией и изменениями обмена железа при воспалении двунаправлены: печеночный синтез ферритина модифицирует данный обмен (являясь ключевой его частью), но и концентрация ферритина испытывает влияние остальных сдвигов в обмене железа [5]. В частности, имеют значение дисбаланс регуляторных веществ (гепцидина, эритроферона, фактора роста и дифференцировки 15 (GDF-15), костного морфогенетического белка 6 (BMP-6)), активация CD163-позитивных фагоцитов, селезеночный эритрофагоцитоз и стрессовый эритропоэз [5, 7, 8].

Цитолиз также сопутствует воспалению при COVID-19, которое повреждает клетки многообразными путями. Это могут быть прямое цитопатическое действие возбудителя, вторичная альтерация медиаторами воспаления (например, запуск пироптоза), гипоксия тканей (например, из-за недостаточности внешнего дыхания или вследствие тромбообразования) [9]. Немаловажную роль здесь (как и при многих других патологиях) играет нейрогуморальная гиперактивация, в частности цитопатические эффекты избытка катехоламинов (адренергический или симпатический шторм) [10, 11]. Маркеры цитолиза также используются для оценки состояния пациента с COVID-19 [12]. Примером является аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ). Уровень первой, более специфичен для печеночного цитолиза, вторая же отражает системный цитолиз различных органов [12, 13].

Таким образом, интерес представляет изучение взаимосвязей между продукцией острофазных протеинов, системными нарушениями обмена железа и цитолизом при COVID-19. Подобное сопоставление можно произвести, изучив динамику концентраций ИЛ-6, СРБ, ферритина и аминотрансфераз у пациентов с новой коронавирусной

инфекцией. На эффекты ИЛ-6 оказывают выраженное влияние антицитокиновые препараты. Поэтому целесообразным представляется изучение приведенных выше показателей у пациентов, которым не требовалось назначение антицитокиновой терапии.

Целью работы было изучение и сравнение динамики концентрации интерлейкина-6, С-реактивного белка, ферритина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией среднетяжелого и тяжелого течения, не требующего назначения антиинтерлейкиновой терапии.

Материалы и методы исследований

Работа проведена в Краевой клинической больнице №2 г. Краснодара и Кубанском государственном медицинском университете. Период проведения: июнь 2021 г. – февраль 2022 г. К участию в работе были приглашены девятнадцать пациентов с новой коронавирусной инфекцией среднетяжелого и тяжелого течения заболевания. Медианный возраст пациентов, включенных в исследование, составил 41 год. Все пациенты получали современную терапию основного заболевания, включающую антикоагулянтные препараты и глюкокортикоиды.

У данных пациентов оценивалась концентрация ИЛ-6, СРБ, ферритина и аминотрансфераз в крови до начала лечения. Затем эти же показатели измерялись к концу первой недели лечения. Уровень ИЛ-6 оценивался посредством иммуноферментного анализа с применением тест-системы «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (Кат. № 8768; АО «Вектор-Бест», Россия). Концентрация ферритина изучалась методом иммунохемилюминисценции на микрочастицах с использованием анализатора Architect i2000 (Abbott, США). Уровень СРБ оценивался путем турбидиметрии на анализаторе Architect c8000 (Abbott, США). Оценка АЛТ и АСТ была частью стандартного биохимического анализа крови.

Обработка, обобщение и графическое представление полученных результатов производились в среде R (R Core Team (2024) R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Австрия) [14]. Гипотеза о нормальном распределении количественных данных проверялась по Шапиро-Уилку. Количественные данные представлены далее в тексте следующим образом: «Медиана (первый квартиль; третий квартиль)». Динамика каждого показателя оценивалась при помощи метода Вилкоксона в модификации Пратта, интегрированного в R-пакет «Coin» [15]. При помощи рангового бисериального коэффициента корреляции (с 95% доверительным ин-

тервалом (ДИ)), адаптированного для зависимых данных (matched-pairs rank biserial correlation coefficient, r_s) был оценен размер эффекта (R-пакет «Rcompanion») [16]. Статистически значимым считались различия, когда p -value не превышало 0,05.

Все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в работе. Протокол работы был рассмотрен независимым этическим комитетом при Кубанском государственном медицинском университете (протокол № 103 от 12 октября 2021 г.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Результаты и обсуждения

Концентрации ИЛ-6, СРБ, ферритина, АЛТ и АСТ до лечения представлены на рис. 1. У пациентов наблюдался выраженно повышенный уровень ИЛ-6 (20,5 (15,2; 71,1) пг/мл. Уровень С-реактивного белка также был высоким (56,7 (21,5; 68,0) мг/л. Концентрация ферритина превышала порог 300 нг/мл более чем у половины пациентов (327,6 (192,1; 460,2) нг/мл). Медианы показателей АСТ (32,8 (25,8; 51,0) ед/л) и АЛТ (33,2 (25,7; 62,1) ед/л) приближалась к верхней границе нормы.

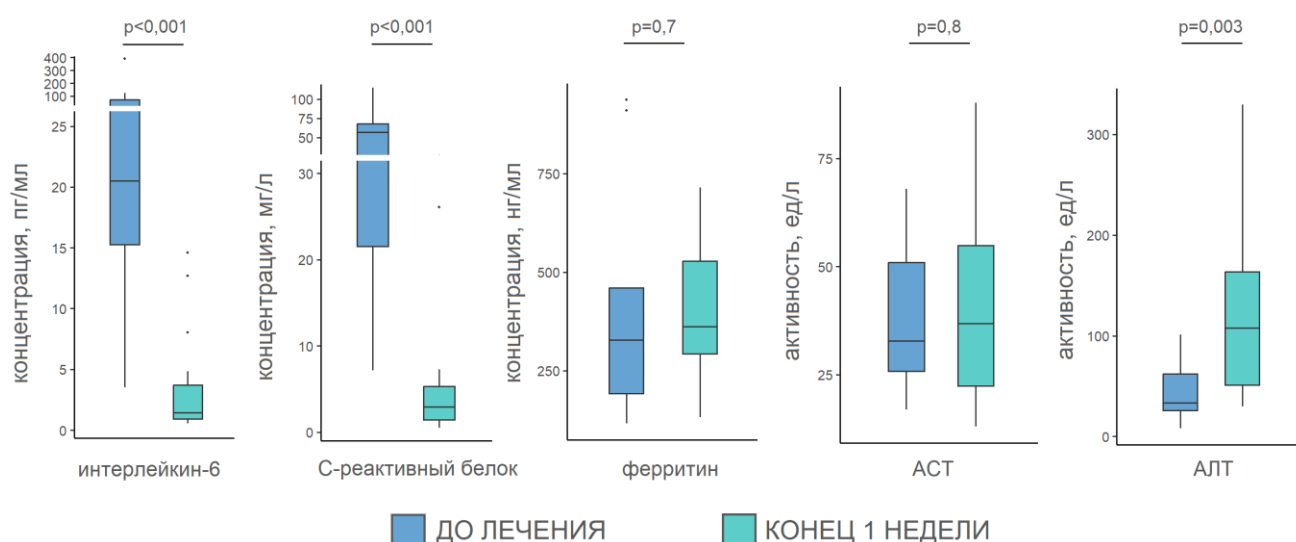


Рис. 1. Динамика показателей ИЛ-6, СРБ, ферритина, АСТ, АЛТ.

Fig. 1. Dynamics of interleukin-6, C-reactive protein, ferritin, aspartate aminotransferase, and alanine aminotransferase.

Как представлено на рис. 1, у пациентов наблюдалась положительная динамика концентрации ИЛ-6, который выраженно снизился (на 93,1%; $p=0,0002$; $r_s=0,98$ (95% ДИ от 0,9 до 1)) к концу исследования у всех пациентов, оставаясь, однако, повышенным у 4 из них. Сходная картина была характерна для СРБ, уровень которого выраженно уменьшался (на 94,8%; $p=0,0002$; $r_s=1$) у всех пациентов, но все же был выше 5 мг/л у 31,5% из них. Напротив, уровни ферритина и АСТ статистически значимо не изменились ($p=0,7$; $r_s=0,16$ (95% ДИ от -0,6 до 0,8) и $p=0,8$; $r_s=-0,09$ (95% ДИ от -0,6 до 0,4) соответственно). Наблюдалась тенденция к повышению их концентраций между двумя исследуемыми временными точками (рисунок 1). Наконец, АЛТ значимо возрос на 224,8% ($p=0,003$; $r_s=-0,838$ (95% ДИ от -1 до -0,5) к концу первой недели.

Интерлейкин-6 является ключевой регулятор-

ной молекулой, обеспечивающей многочисленные нормальные процессы (эмбриогенез, постнатальный миелопоэз) и участвующей в патогенезе разнообразных патологий [17-19]. Среди них инфекционное воспаление, ярким примером которого является собственно COVID-19 [1]. Также цитокин активно участвует в патогенезе аутоиммунных, аутовоспалительных и прочих патологий, ассоциированных с воспалением (например, реакции стресса, аномальном ангиогенезе, опухолевом росте) [20-22]. Наблюдавшуюся в нашем исследовании сходную динамику изменений ИЛ-6 и СРБ патогенетически нетрудно объяснить: интерлейкин-6 представляет собой главный цитокин, воздействующий на печень в рамках острофазной реакции и запускающий продукцию острофазных белков. Эти лабораторные явления хорошо соотносятся с клиническим статусом обследованных пациентов, у которых наблюдалась положительная

динамика клинических показателей, отсутствовали летальные случаи. Как показали данные многочисленных работ, концентрация СРБ представляет собой хороший диагностический и прогностический маркер, используемый для принятия клинически-значимых решений. Следует, однако, указать на то, что известны случаи отсроченного прогностически неблагоприятного роста данного острофазного протеина (после 11 дней) [4].

Ферритин также является острофазным реактантом, однако, несмотря на выраженное снижение уровня ИЛ-6, концентрация ферритина оставалась по-прежнему высокой (период его полураспада составляет около 30 часов для гликозилированных форм) [23]. Возможно, это свидетельствует о важной роли других механизмов возникновения гиперферритинемии при COVID-19. Так, ее источниками в данном случае могут быть цитолиз и системное перераспределение железа. О важности этих механизмов, вероятно, свидетельствует наблюдавшаяся в нашем исследовании динамика изменений АСТ, также отражающая интенсивность разрушения клеток. При этом, согласно данным литературы, АСТ в большей степени ассоциирована с системным разрушением клеток при COVID-19, в то время как рост АЛТ более специфичен для патологии гепатоцитов [12, 13]. В настоящем исследовании уровень АЛТ был единственным показателем, который значимо возрос, превысив 2 верхние границы нормы более чем у половины пациентов. По нашему мнению, этот результат является настораживающим, так как может свидетельствовать о печеночном повреждении (пусть даже и субклиническом). Как можно видеть, данное явление, во-первых, не синхронизировалось с событиями острофазного ответа и, во-вторых, наблюдалось у пациентов с положительной клинической динамикой. Как показывают результаты многочисленных работ, гепатоцит является одной из важных мишеней коронавирусной инфекции, а его патологию отражают не только трансаминазы, но и гиперферритинемия [12]. Последнее обусловлено цитолизом клеток печени, а также дисфункцией печеночных мононуклеаров, играющих (наряду с селезеночными и костномозговыми) центральную роль в системном обмене железа [6]. Возможно, данные, полученные нами: персистенция гиперферритинемии и рост уровня АЛТ, слабо соотносящиеся с динамикой реакции острой фазы, – подчеркивают значимость оценки печеночной функции у пациентов с COVID-19.

Патогенетически важны также тесно взаимосвязанные нарушения метаболизма железа, дисфункция красного костного мозга, анемия хронических заболеваний, стрессовый экстрамедулляр-

ный гемопоэз [8]. Не только ферритин, но другие маркеры данного дисбаланса изучаются в качестве предикторов неблагоприятных исходов. По данным Ciotti M. и соавт. (2022 г.), концентрация гепцидина может быть использована с данной целью (площадь под характеристической кривой более 0,8 при использовании порога 127 нг/мл) [24]. Снижение уровня эритроферрона, гепестина, угнетение экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора, повышение концентрации липокалина-2 растворимых трансферриновых рецепторов также характеризуют взаимосвязь воспаления, метаболизма железа и гематологической дисфункции при COVID-19 [5, 25]. В результате описанных перестроек затрудняется выход железа клеток в кровь посредством ферропортинов, его сывороточная концентрация падает, напротив внутриклеточная растет (что является мощным стимулом продукции ферритина) [5]. Более того, поверхностные белки вируса, вероятно, способны имитировать функцию гепцидина, также подавляя работу ферропортинов [26]. Низкая концентрация сывороточного железа тесно соотносится с тяжестью заболевания. Например, по данным Shah A. и соавт. (2020 г.), порог 2,9 мкмоль/л позволяет отличать тяжелую от нетяжелой гипоксемию с 90% чувствительностью и 100% специфичностью (площадь под характеристической кривой – 0,95) [27]. При этом парадоксальным образом в крови растет фракция железа, не связанного с трансферрином, и лабильного (каталитического) железа, которое обладает цитопатическими эффектами и, вероятно, используется вирусом для репликации [8, 25]. Механизмы связаны, во-первых, с разрушением клеток из которых оно высвобождается. Также играет роль гипотрансферринемия, вызванная воздействием ИЛ-6 на печень (см. выше), а, возможно, и влиянием возбудителя на транскриптом гепатоцита [3, 28]. В этом контексте изучается эффективность хелаторов железа, которые, предположительно, могут подавлять цитопатические эффекты перегрузки железом – оксидативный стресс вследствие реакции Фентона, образование активных форм кислорода, азота, серы, запуск ферроптоза и др. [29].

У пациентов, участвовавших в нашем исследовании, также наблюдалось повышение уровня ферритина выше нормальных значений, несмотря на то, что заболевание характеризовалось положительной динамикой острофазного ответа.

Выводы

У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, не получающих антицитокиновую терапию, к концу первой недели лечения наблюдалось выраженное снижение исходно повышенной концентрации ин-

телейкина-6 и С-реактивного белка. Напротив, концентрация ферритина и аспаратаминотрансферазы статистически значимо не изменялась, а уровень аланинаминотрансферазы статистически значимо возрос.

Список источников

1. Перепелица С.А. Диагностика синдрома активации макрофагов в зависимости от исходного уровня IL-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12. № 4. С. 677 – 687. doi: 10.15789/2220-7619-DOM-1905
2. Григорьева К.Н., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Синдром активации макрофагов при COVID-19 // Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2021. Т. 15. №. 3. С. 313 – 320. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.217
3. Chrostek L., Gan K., Kazberuk M. et al. Acute-phase proteins as indicators of disease severity and mortality in COVID-19 patients // Sci Rep. 2024. Vol. 14. P. 20360. doi: 10.1038/s41598-024-71325-2
4. Билалова А.Р., Моисеева С.В., Шакирова В.Г. и др. Клинико-лабораторная характеристика больных коронавирусной инфекцией // Практическая медицина. 2023. Т. 21. № 1. С 30 – 37. doi: 10.32000/2072-1757-2023-1-30-37
5. Aslan E.S., Aydın H., Tekin Y.K. et al. Association between iron metabolism and SARS-COV-2 infection, determined by ferritin, hephaestin and hypoxia-induced factor-1 alpha levels in COVID-19 patients // Mol Biol Rep. 2023. Vol. 50. № 3. P. 2471 – 2478. doi:10.1007/s11033-022-08221-3
6. Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г. и др. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 18. № 4. С. 20 – 28. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
7. Rochette L., Zeller M., Cottin Y. et al. GDF15: an emerging modulator of immunity and a strategy in COVID-19 in association with iron metabolism // Trends Endocrinol. Metab. 2021. Vol. 32. № 11. С. 875 – 889. doi:10.1016/j.tem.2021.08.011
8. Hanson A.L., Mulè M.P., Ruffieux H. et al. Iron dysregulation and inflammatory stress erythropoiesis associates with long-term outcome of COVID-19 // Nat Immunol. 2024. Vol. 25. P. 471 – 482. doi: 10.1038/s41590-024-01754-8
9. Bittner Z.A., Schrader M., George S.E. et al. Pyroptosis and Its Role in SARS-CoV-2 Infection // Cells. 2022. Vol. 11. № 10. P. 1717. doi: 10.3390/cells11101717
10. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Mostafa-Hedeab G. et al. Effects of β -Blockers on the Sympathetic and Cytokines Storms in Covid-19 // Front. Immunol. 2021. Vol. 12. P. 749291. doi: 10.3389/fimmu.2021.749291
11. Каде А.Х., Казанчи Д.Н., Поляков П.П. и др. Гиперкатехоламинемия при стрессовом недержании мочи и возможности его патогенетического лечения: экспериментальное нерандомизированное исследование // Кубанский научный медицинский вестник. 2022. Т. 29. № 2. С. 78 – 81. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-78-81
12. Абдулганиева Д.И., Мухаметова Д.Д., Шамсутдинова Н.Г. и др. Изменение функциональных проб печени у пациентов с COVID-19 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022. №. 7. С. 123 – 130. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-123-130
13. Хрулева Ю.В., Аришева О.С., Ефремовцева М.А. и др. Острое повреждение почек и повышение трансаминаз у госпитализированных пациентов с COVID-19 // Нефрология и диализ. 2022. Т. 24. № 1. С. 90 – 98. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-90-98
14. Xu S., Chen M., Feng T. et al. Use ggbreak to Effectively Utilize Plotting Space to Deal With Large Datasets and Outliers // Front Genet. 2021. Vol. 12. P. 774846. doi:10.3389/fgene.2021.774846
15. Hothorn T., Hornik K., van de Wiel M.A. Implementing a Class of Permutation Tests: The coin Package // Journal of Statistical Software. 2008. Vol. 28. № 8. P. 1 – 23. doi: 10.18637/jss.v028.i08
16. Mangiafico, Salvatore S. (2024). rcompanion: Functions to Support Extension Education Program Evaluation. version 2.4.36. Rutgers Cooperative Extension. New Brunswick, New Jersey. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <https://CRAN.R-project.org/package=rcompanion> (дата обращения 15.05.2024)
17. Тийс Р.П., Осипова Л.П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор) // Медицинская генетика. 2022. Т. 21. № 1. С. 14 – 27. doi: 10.25557/2073-7998.2022.01.14-27

18. Онищук В.В., Каде А.Х., Кадомцев Д.В. и др. Возможности терапевтического влияния на патогенетические звенья развития деформирующего остеоартроза // Современные проблемы науки и образования. 2019. №. 1. С. 19.
19. Липатова А.С., Каде А.Х., Трофименко А.И. и др. Коррекция стресс-индуцированных нейроиммuno-эндокринных нарушений у самцов крыс с низкой устойчивостью к стрессу применением транскраниальной электростимуляции // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2018. № 3. С. 58 – 68. doi: 10.21626/vestnik/2018-3/09
20. Занин С.А., Онищук В.В., Каде А.Х. и др. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 3. С. 9.
21. Занин С.А., Чабанец Е.А., Каде А.Х. и др. Адипонектин как основной представитель адипокинов: роль в патологии, возможности ТЭС-терапии // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022. Т. 17. № 4. С. 455 – 461. doi: 10.14300/mnnc.2022.17110
22. Каде А.Х., Поляков П.П., Занин С.А. и др. Современные представления об этиологии и патогенезе наследственной геморрагической телеангиэктазии // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023. Т. 18. № 1. С. 85 – 92. doi: 10.14300/mnnc.2023.18021
23. Cullis J.O., Fitzsimons E.J., Griffiths W.J. et al. Investigation and management of a raised serum ferritin // Br J Haematol. 2018. Vol. 181. № 3. P. 331 – 340. doi:10.1111/bjh.15166
24. Ciotti M., Nuccetelli M., Pieri M. et al. Evaluation of Hepcidin Level in COVID-19 Patients Admitted to the Intensive Care Unit // Diagnostics (Basel). 2022. Vo. 12. № 11. P. 2665. doi:10.3390/diagnostics12112665
25. Suriawinata E., Mehta K.J. Iron and iron-related proteins in COVID-19 // Clin Exp Med. 2023. Vol. 23. № 4. P. 969 – 991. doi: 10.1007/s10238-022-00851-y
26. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review // Clin Pract. 2020. Vol. 10. № 2. P. 1271. doi:10.4081/cp.2020.1271
27. Shah A., Frost J.N., Aaron L. et al. Systemic hypoferrremia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19 // Crit Care. 2020. Vol 24. № 1. P. 320. doi: 10.1186/s13054-020-03051-w
28. Шикалова И.А., Вознюк И.А., Лодягин А.Н. и др. Нарушение обмена железа — универсальный патогенетический фактор в поражении органов и систем при COVID-19 // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021. Т. 10. № 2. С. 259 – 267. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-2-259-267
29. Bastin A., Shiri H., Zanganeh S. et al. Iron Chelator or Iron Supplement Consumption in COVID-19? The Role of Iron with Severity Infection // Biological trace element research. 2022. Vol 200. № 11. P. 4571 – 4581. doi: 10.1007/s12011-021-03048-8

References

1. Perepelitsa S.A. Diagnosis of macrophage activation syndrome depending on the initial level of IL-6 in patients with a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus. Infection and immunity. 2022. Vol. 12. No. 4. P. 677 – 687. doi: 10.15789/2220-7619-DOM-1905
2. Grigorieva K.N., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh. et al. Macrophage activation syndrome in COVID-19. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021 Vol. 15. No. 3. P. 313 – 320. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.217
3. Chrostek L., Gan K., Kazberuk M. et al. Acute-phase proteins as indicators of disease severity and mortality in COVID-19 patients. Sci Rep. 2024. Vol. 14. P. 20360. doi: 10.1038/s41598-024-71325-2
4. Bilalova A.R., Moiseeva S.V., Shakirova V.G. et al. Clinical and laboratory characteristics of patients with coronavirus infection. Practical Medicine. 2023. Т. 21. No. 1. P. 30 – 37. doi: 10.32000/2072-1757-2023-1-30-37
5. Aslan E.S., Aydın H., Tekin Y.K. et al. Association between iron metabolism and SARS-COV-2 infection, determined by ferritin, hephaestin and hypoxia-induced factor-1 alpha levels in COVID-19 patients. Mol Biol Rep. 2023. Vol. 50. No. 3. P. 2471 – 2478. doi:10.1007/s11033-022-08221-3
6. Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Gavrilova E.G. et al. The role of ferritin in assessing the severity of COVID-19. Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology. 2021. Vol. 18. No. 4. P. 20 – 28. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
7. Rochette L., Zeller M., Cottin Y. et al. GDF15: an emerging modulator of immunity and a strategy in COVID-19 in association with iron metabolism. Trends Endocrinol. Metab. 2021. Vol. 32. No. 11. P. 875 – 889. doi:10.1016/j.tem.2021.08.011

8. Hanson A.L., Mulè M.P., Ruffieux H. et al. Iron dysregulation and inflammatory stress erythropoiesis associates with long-term outcome of COVID-19. *Nat Immunol.* 2024. Vol. 25. P. 471 – 482. doi: 10.1038/s41590-024-01754-8
9. Bittner Z.A., Schrader M., George S.E. et al. Pyroptosis and Its Role in SARS-CoV-2 Infection. *Cells.* 2022. Vol. 11. No. 10. P. 1717. doi: 10.3390/cells11101717
10. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Mostafa-Hedeab G. et al. Effects of β -Blockers on the Sympathetic and Cytokines Storms in Covid-19. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 749291. doi: 10.3389/fimmu.2021.749291
11. Kade A.Kh., Kazanchi D.N., Polyakov P.P. et al. Hypercatecholaminemia in stress urinary incontinence and the possibilities of its pathogenetic treatment: an experimental non-randomized study. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2022. V. 29. No. 2. P. 78 – 81. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-78-81
12. Abdulganieva D.I., Mukhametova D.D., Shamsutdinova N.G. et al. Changes in liver function tests in patients with COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022. No. 7. P. 123 – 130. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-123-130
13. Khruleva Yu.V., Arisheva O.S., Efremovtseva M.A. et al. Acute kidney injury and elevated transaminases in hospitalized patients with COVID-19. *Nephrology and Dialysis.* 2022. Vol. 24. No. 1. P. 90 – 98. doi: 10.28996/2618-9801-2022-1-90-98
14. Xu S., Chen M., Feng T. et al. Use ggbreak to Effectively Utilize Plotting Space to Deal With Large Datasets and Outliers. *Front Genet.* 2021. Vol. 12. P. 774846. doi:10.3389/fgene.2021.774846
15. Hothorn T., Hornik K., van de Wiel M.A. Implementing a Class of Permutation Tests: The coin Package. *Journal of Statistical Software.* 2008. Vol. 28. No. 8. P. 1 – 23. doi: 10.18637/jss.v028.i08
16. Mangiafico, Salvatore S. (2024). rcompanion: Functions to Support Extension Education Program Evaluation. version 2.4.36. Rutgers Cooperative Extension. New Brunswick, New Jersey. [Electronic resource]. Access mode: URL: <https://CRAN.R-project.org/package=rcompanion> (date of access 05/15/2024)
17. Thijs R.P., Osipova L.P. Interleukin-6: its role in the body, genetic polymorphism and significance in some diseases (literature review). *Medical Genetics.* 2022. Vol. 21. No. 1. P. 14 – 27. doi: 10.25557/2073-7998.2022.01.14-27
18. Onishchuk VV, Kade AK, Kadomtsev DV et al. Possibilities of therapeutic influence on pathogenetic links in the development of deforming osteoarthritis. *Modern problems of science and education.* 2019. No. 1. P. 19.
19. Lipatova AS, Kade AK, Trofimenko AI et al. Correction of stress-induced neuro-immunoendocrine disorders in male rats with low stress resistance using transcranial electrical stimulation. *Kursk scientific and practical bulletin "Man and His Health".* 2018. No. 3. P. 58 – 68. doi: 10.21626/vestnik/2018-3/09
20. Zanin S.A., Onishchuk V.V., Kade A.Kh. et al. “Cytokine storm” in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and deforming osteoarthritis of large joints. *Modern problems of science and education.* 2017. No. 3. P. 9.
21. Zanin S.A., Chabanets E.A., Kade A.Kh., et al. Adiponectin as the main representative of adipokines: role in pathology, possibilities of TES therapy. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2022. Vol. 17. No. 4. P. 455 – 461. doi: 10.14300/mnnc.2022.17110
22. Kade A.Kh., Polyakov P.P., Zanin S.A., et al. Modern concepts of the etiology and pathogenesis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2023. T. 18. No. 1. P. 85 – 92. doi: 10.14300/mnnc.2023.18021
23. Cullis J.O., Fitzsimons E.J., Griffiths W.J. et al. Investigation and management of a raised serum ferritin. *Br J Haematol.* 2018. Vol. 181. No. 3. P. 331 – 340. doi:10.1111/bjh.15166
24. Ciotti M., Nuccetelli M., Pieri M. et al. Evaluation of Hepcidin Level in COVID-19 Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Diagnostics (Basel).* 2022. Vo. 12. No. 11. P. 2665. doi:10.3390/diagnostics12112665
25. Suriawinata E., Mehta K.J. Iron and iron-related proteins in COVID-19. *Clin Exp Med.* 2023. Vol. 23. No. 4. P. 969 – 991. doi: 10.1007/s10238-022-00851-y
26. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract.* 2020. Vol. 10. № 2. P. 1271. doi:10.4081/cp.2020.1271
27. Shah A., Frost J.N., Aaron L. et al. Systemic hypoferrremia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *Crit Care.* 2020. Vol 24. № 1. P. 320. doi: 10.1186/s13054-020-03051-w
28. Shikalova I.A., Voznyuk I.A., Lodyagin A.N. et al. Impaired iron metabolism is a universal pathogenetic factor in the damage to organs and systems in COVID-19. *Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2021. T. 10. No. 2. P. 259 – 267. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-2-259-267
29. Bastin A., Shiri H., Zanganeh S. et al. Iron Chelator or Iron Supplement Consumption in COVID-19? The Role of Iron with Severity Infection. *Biological trace element research.* 2022. Vol 200. No. 11. P. 4571 – 4581. doi: 10.1007/s12011-021-03048-8

Информация об авторах

Игнатенко М.Ю., аспирант, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2552-2801>, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4, boot.myu@mail.ru

Кочкарова Е.В., ассистент, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-3484-2508>, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4, palpal2.p@yandex.ru

Измайлова Н.В., биолог, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4754-2806>, Краевая клиническая больница № 2 Министерства здравоохранения Краснодарского края, 350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6 к. 2, nataliya.izmaylova@mail.ru

© Игнатенко М.Ю., Кочкарова Е.В., Измайлова Н.В., 2025