

УДК:616.921.5+[616.98:578.834COVID19]-06:616.24-002-022.6-06:577.115.4

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-3\(49\)-1561-1577](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-3(49)-1561-1577)

Діброва Юлія В'ячеславівна асистент кафедри патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, тел.: (093) 486-75-48, <https://orcid.org/0000-0002-7268-8073>

ФЕРОПТОЗ – НЕБЕЗПЕЧНИЙ СУПУТНИК ВІРУСНОЇ ГЕМОРАГІЧНОЇ ПНЕВМОНІЇ ТЯЖКОЇ ФОРМИ ГРИПУ А ТА SARS-COV-2

Анотація. За минулі 20 років, сучасній цивілізації завдано величезних соціально-економічних збитків пандеміями грипу А(Н5N1) - 2003 рік та А(Н1N1) – 2009 рік, а через десятиліття людство було випробувано пандемією COVID-19 (World Health Organization, 2022). Незважаючи на те, що грип А та SARS-CoV-2, є різними, за своєю етіологією хворобами - тяжкі форми перебігу та ускладнення цих захворювань мають багато спільного.

За останні роки, під час та після вище згаданих пандемій, з'явилася велика кількість наукових робіт присвячених цим нозологіям. Але різноманітність поліморфізму ускладнень та залишкових патологічних станів, а також танатологічний механізм несприятливого перебігу тяжких форм грипу А(Н1N1) та SARS-CoV-2 залишаються досі не до кінця зрозумілими і потребують подальшого вивчення. Серед загрозливих та непередбачуваних ускладнень тяжкої форми грипу А(Н1N1) та SARS-CoV-2, може бути інфекційно-токсичний синдром, який проявляється системним ураженням життєво важливих органів організму хворих. Разом з тим вірусна геморагічна пневмонія супроводжується порушенням обміну ендogenous заліза, створюючи умови для розвитку феровптозу та пошкодження клітин аерогематичного бар'єра, що може бути одним з патогенетичних факторів розвитку внутрішньо легеневого токсичного синдрому.

Метою нашого дослідження було отримати та проаналізувати інформацію щодо патогенетичних/морфогенетичних особливостей ураження паренхіми легень, які безпосередньо або опосередковано пов'язані з порушенням обміну заліза при вірусних пневмоніях тяжкої форми грипу А та SARS-CoV-2 в клініці та експерименті.

Для досягнення цієї мети нами проведено пошук літературних джерел у наукометричних базах даних Web of Science, Googl Scholar, Scopus, Science Direct, Clinical Key Elsevier, PubMed, за такими ключовими словами: «грип А(Н1N1)», «SARS-CoV-2», «вірусна пневмонія», «фероптоз», «порушення метаболізму заліза». Після опрацювання та проведення клініко-морфологіч-

ного аналізу публікацій, для огляду обрані фахові джерела, що відповідали умовам запиту та меті дослідження.

Результатами дослідження визначено, що патогенетичні особливості розвитку критичних станів у хворих, з тяжкою формою грипу A(H1N1) та COVID 19, можуть бути ініційовані порушеннями обміну заліза, з інтрава-скулярним утворенням іонів Fe²⁺, гіпергемоглобінемією, гіперферитинемією, та підвищеним насиченням трансферину залізом. Ці порушення гомеостазу заліза безпосередньо або опосередковано викликають повторні пошкодження паренхіми легень та сприяють подальшим розладам регіонарної та системної гемодинаміки. Високі концентрації феритину та вільного гемоглобіну в плазмі крові, викликають стійку артеріальну гіпотензію, рефрактерну до введення вазопресорів та сприяють розвитку синдрому капілярного просочування.

Ключові слова: грип A(H1N1), SARS-CoV-2, вірусна пневмонія, фероптоз, порушення метаболізму заліза.

Dibrova Yulia Vyacheslavivna Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy Bogomolets National Medical University, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0002-7268-8073>

FERROPTOSIS – A DANGEROUS COMPANION OF SEVERE VIRAL HEMORRHAGIC PNEUMONIA OF INFLUENZA A AND SARS-COV-2

Abstract. Over the past 20 years, modern civilization has suffered enormous socio-economic losses from the influenza A(H5N1) pandemics of 2003 and 2009, and a decade later, humanity was tested by the COVID-19 pandemic (World Health Organization, 2022). Despite the fact that influenza A and SARS-CoV-2 are different diseases in their etiology, the severe forms of the course and complications of these diseases have much in common.

In recent years, during and after the above-mentioned pandemics, a large number of scientific works devoted to these nosologies have appeared. But the variety of polymorphism of complications and residual pathological conditions, as well as the thanatological mechanism of the adverse course of severe forms of influenza A(H1N1) and SARS-CoV-2 remain still not fully understood and require further study. Among the threatening and unpredictable complications of severe forms of influenza A(H1N1) and SARS-CoV-2, there may be an infectious-toxic syndrome, which is manifested by systemic damage to the vital organs of the patient's body. At the same time, viral hemorrhagic pneumonia is accompanied by a violation of endogenous iron metabolism, creating conditions for the development of ferroptosis and damage to arohematic barrier cells, which may be one of the pathogenetic factors in the development of intrapulmonary toxic syndrome.

The aim of our study was to obtain and analyze information on the pathogenetic/morphogenetic features of lung parenchymal damage that are directly

or indirectly related to iron metabolism disorders in severe influenza A and SARS-CoV-2 viral pneumonias in the clinic and experiment.

To achieve this goal, we searched for literary sources in the scientometric databases Web of Science, Google Scholar, Scopus, Science Direct, Clinical Key Elsevier, PubMed, using the following keywords: “influenza A(H1N1)”, “SARS-CoV-2”, “viral pneumonia”, “ferroptosis”, “iron metabolism disorders”. After processing and conducting a clinical and morphological analysis of the publications, professional sources that met the conditions of the query and the purpose of the study were selected for review.

The results of the study determined that the pathogenetic features of the development of critical conditions in patients with severe influenza A(H1N1) and COVID 19 can be initiated by disorders of iron metabolism, with intravascular formation of Fe^{2+} ions, hyperhemoglobinemia, hyperferritinemia, and increased saturation of transferrin with iron. These disorders of iron homeostasis directly or indirectly cause repeated damage to the lung parenchyma and contribute to further disorders of regional and systemic hemodynamics. High concentrations of ferritin and free hemoglobin in blood plasma cause persistent arterial hypotension, refractory to the administration of vasopressors, and contribute to the development of capillary leak syndrome.

Keywords: influenza A(H1N1), SARS-CoV-2, viral pneumonia, ferroptosis, iron metabolism disorder.

Постановка проблеми. Інфекція коронавірусу тяжкого перебігу з гострим респіраторним дистрес-синдромом 2 типу (SARS CoV 2) проявилася глобальною пандемією і отримала назву коронавірусної хвороби 2019 (COVID 19) [1]. Ще до недавнього часу вважалося, що пандемії респіраторних вірусних інфекцій, з тяжкими формами захворювання можуть бути спричинені лише вірусом грипу А, але SARS-CoV-2 кардинально змінив цю впевненість. Незважаючи на те, що грип А та SARS-CoV-2, є різними, за своєю етіологією хворобами, тяжкі форми перебігу та ускладнення цих захворювань мають багато спільного.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. За останні роки, під час та після пандемії SARS-CoV-2, з'явилася велика кількість наукових робіт присвячених цій новій нозології. Грип, дещо відійшов на другий план. Але різноманітний поліморфізм ускладнень, залишкові патологічні стани та танатологічний механізм несприятливого перебігу тяжких форм грипу А(H1N1) та SARS-CoV-2 мають схожі прояви і залишаються досі не до кінця зрозумілими.

Мета статті. Метою нашого дослідження було отримати та проаналізувати інформацію щодо патогенетичних/морфогенетичних особливостей ураження паренхіми легень, які безпосередньо або опосередковано пов'язані з порушенням обміну ендогенного заліза при вірусних пневмоніях тяжкої форми грипу А та SARS-CoV-2 в клініці та експерименті.

Матеріали та методи: Для досягнення цієї мети проведено пошук літературних джерел у наукометричних базах даних Web of Science, Google Scholar, Scopus, Science Direct, Clinical Key Elsevier, PubMed, за такими ключовими словами: «грип А(Н1N1)», «SARS-CoV-2», «вірусна пневмонія», «фероптоз», «порушення метаболізму заліза». Після опрацювання та проведення клініко-морфологічного аналізу публікацій, для огляду обрали фахові джерела, що відповідали умовам запиту та меті дослідження.

Виклад основного матеріалу: В основі генералізованої грипозної інфекції з ураження органів і систем організму, провідну роль відіграють циркуляторні порушення гемодинаміки. Зокрема, вірусу грипу А(Н1N1) притаманна токсична дія на судинну систему, що проявляється пошкодженням стінок судин, підвищенням їх проникності, порушеннями капілярного кровообігу і розвитком геморагічного синдрому.

Підвищення ступеня тяжкості грипу А(Н1N1) та SARS-CoV-2, власне дифузної двосторонньої геморагічної пневмонії, може ускладнитися прогресуючою дихальною недостатністю, з гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) та синдромом поліорганної дисфункції/недостатності, що потребує невідкладного застосування оксигенотерапії та/або проведення штучної (механічної) вентиляції легень або екстракорпоральної мембранної оксигенації, всі з котрих не завжди мають достатню терапевтичну ефективність [2]. Прогресуючі структурно-функціональні зміни внутрішніх органів, які можуть бути основною морфологічною ознакою погіршення стану хворих, та досі обмежена ефективність загальних методів лікування хворих, лишаються недостатньо зрозумілими та потребують подальшого вивчення.

У більшості пацієнтів з COVID 19, які потребують інтенсивної терапії, розвивається атипова форма гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) із збереженим об'ємом вентиляції легень та розподілом повітря в паренхімі органу, що вказує на роль у патогенезі цього ускладнення, гіпоксії та внутрішньо легеневого токсичного фактора, що дещо відрізняє ці процеси, від типової альвеолярної дисфункції [3]. Порушений обмін заліза може бути одним із таких патологічних процесів, адже тяжкі форми інфекції COVID 19 характеризуються гіперзапальним станом, який супроводжується підвищеними показниками маркерів запалення, таких як С реактивний білок (СРБ), інтерлейкін 6 (ІЛ 6), а також – феритин [4]. Більш того, клінічні дані вказують, що у пацієнтів із COVID 19, разом із патологічно підвищеною концентрацією феритину, спостерігається зниження рівня гемоглобіну, тобто розвиваються ознаки анемія [5].

Варто зауважити, що свого часу було встановлено причетність системи поглинання заліза до патогенезу і перебігу госпітальної пневмонії та хронічних легневих інфекцій [6]. При цьому, знижений рівень вмісту заліза в депо організму та високий рівень його в тканинах, були пов'язані із недостатністю дихальної функції легень при тяжких формах пневмонії [7]. І в загалі,

наявність анемії пов'язана з несприятливим клінічним перебігом багатьох захворювань, включаючи як різні інфекційні хвороби, так і запальні процеси при соматичних захворюваннях [8].

Термін «фероптоз» був вперше запропонований у 2012 році [9]. На відміну від апоптозу, це механізм, що реалізується шляхом накопиченням реактивних форм кисню (РФК) у клітинах, що призводить до фатального перекисного окислення ліпідів [10]. Оскільки перевантаження клітин іонами заліза є основним фактором, що призводить до накопичення (РФК), явище здобуло назву «залізної смерті» (iron death).

Наразі фероптоз класифікують на канонічний та неканонічний типи. Канонічний фероптоз розпочинається із критичного зменшення аж до втрати захисної дії глутатіонпероксидази (GPX4), що призводить до надмірного перекисного окислення ліпідів та загибелі клітин [11]. А саме, окислення ліпідів відбувається завдяки реакції Фентона за участю двохвалентного заліза і перекису водню, що призводить до пошкодження мембранних структур клітин [12].

Трохи пізніше було запропоновано концепцію неканонічної індукції фероптозу [13]: індуковане перевантаження клітин залізом, збільшення його внутрішньоклітинного лабільного пулу, що супроводжується надмірною активацією гемоксигенази 1, що є головним фактором для індукування неканонічного фероптозу.

Загалом, при фероптозі визначають чотири ключові фактори [14]:

- перевантаження клітин залізом;
- зменшення експресії GPX4 та транспортера цистин/глутамату;
- активація представника 4 довголанцюгового сімейства ацил-КоА-синтетази (acyl CoA synthetase long chain family member 4 – ACSL4) та лізофосфатидилхолін ацилтрансфери 3;
- кінцеве збільшення перекисного окислення ліпідів.

До недавнього часу у дослідженнях *in vivo* імуногенний ефект фероптозу розглядали окремо від стимуляції ним неспецифічного (природного) імунітету [13]. Доведено, що фероптоз зумовлює порушення функції імунної системи внаслідок розвитку перекисного окислення ліпідів в цитоплазмі імунокомпетентних клітин, зокрема в Т-лімфоцитах [15].

Згодом було доведено, що фероптоз, який є процесом запрограмованої загибелі клітин і опосередковується залізо-залежними механізмами перекисного окислення [16], причетний до запальних процесів в багатьох органах, включаючи печінку, нирки, серце та легені [17]. З цим співпадають дані J. Li та співавторів (2020) про те, що фероптоз задіяний у патогенезі численних системних захворювань людини із залученням серця, печінки, кишечника, легень, нирок та нервової системи. Встановлено також, що фероптоз причетний до розвитку неврологічних розладів, включаючи когнітивні порушення [17], агевзію та аносмію (втрата смаку та запаху) [18], які є типовими проявами

COVID 19. Перевантаження залізом цитоплазми клітин може суттєво впливати на дисфункцію мітохондрій та викликати дисбіоз мікробіоти (легень і кишечника) [19].

Інгібування фероптозу запобігає певним захворюванням, завдяки активації протизапальних механізмів [17]. Хелатуючі залізо агенти та інгібітори фероптозу проявляють захисний ефект, пригнічуючи внутрішньоклітинне залізо-залежне перекисне окислення ліпідів [20].

Аспекти гомеостазу заліза. Поряд із тим, що залізо є есенціальним мікроелементом життєдіяльності організму, ефективного механізму його виведення не існує, і, як наслідок, гомеостаз заліза вразливий до стресів. Всмоктування з кишечника та деградація еритроцитів є джерелом двовалентного заліза, яке за участі церулоплазміну зазнає окислення до тривалентного стану і далі зв'язується з мембранним трансферином, що забезпечує надходження його в цитоплазму клітин [21].

Встановлено, що «лабільне» залізо походить від деградації феритину через аутофагію, яку називають «феритинофагія» [22], для перебігу котрої потрібен коактиватор ядерних рецепторів 4, який є селективним рецептором, носієм, що транспортує феритин до аутофагосом [23]. Феритинофагія запобігає фероптозу шляхом деградації феритину або ж інгібітора бромодоменового білка BRD4 (+) JQ (bromodomain protein BRD4 inhibitor (+) JQ1) [24].

В фізіологічному стані, за нормальних умов, концентрація феритину є важливим показником загальних запасів заліза в організмі, і кількість цього протеїну <12–15 мкг/л приймається як гранична величина щодо дефіциту запасів мікроелемента (WHO, UNICEF, UNU, 2001). Однак при гострих та деяких хронічних хворобах, зокрема – інфекційних захворюваннях, відбувається стимуляція синтезу феритину, що може або приховати дефіцит заліза, або вказати на більший запас мікроелементу в організмі, ніж насправді.

Тяжка форма грипу А(H1N1) супроводжуються реакцією гострої фази, (неспецифічним процесом), який включає продукцію протеїнів гострої фази (ПГФ – acute phase proteins – APP) до того, як відбудеться повна активація імунної відповіді. Основна мета реакції гострої фази – запобігти пошкодженню тканин та видалити та/або інактивувати «шкідливі» молекули та патогени. Під час такої реакції концентрація деяких APP збільшується в сироватці крові («позитивні ПГФ»), а інших – зменшується («негативні» ПГФ). Коливання концентрацій APP значною мірою зумовлені зміною їх продукування гепатоцитами, що, у свою чергу, регулюється цитокінами, такими як інтерлейкін 1 (ІЛ 1), інтерлейкін 6 (ІЛ 6) та фактор некрозу пухлини α (ФНП α), які діють у складній взаємодії [25].

Роль позитивних ПГФ полягає у забезпеченні адаптаційних та захисних механізмів, які діють шляхом зв'язування з чужорідними речовинами та модуляції функції фагоцитарних клітин. Позитивні ПГФ включають СРБ, 1 антихімотрипсин (АХТ), орозомукоїд (1 кислий глікопротеїн –1 acid gly

сoprotein – AGP), сироватковий амілоїд А (САА), фібриноген, гаптоглобін, церулоплазмін та ферритин.

Збільшення концентрації феритину в сироватці крові відбувається у відповідь на будь який інфекційний або запальний процес. Давно і добре відомо, що ступінь зміни концентрації ПГФ під час відповіді на гостру фазу значно варіює: церулоплазмін може зрости приблизно на 50%, тоді як СРБ може збільшитися у концентрації в 100 разів [26]. До «негативних» ПГФ належать трансферин, альбумін, транстиретин та ретинол зв'язуючий білок (РЗБ – retinol binding protein – RBP). Вважається, що ці протеїни не впливають на імунні функції, а скоріше виступають транспортними білками, і як результат, концентрація конкретних поживних речовин, які вони переносять, знижується у сироватці крові хворих при інфекції та/або запаленні [26].

Показники низької концентрація заліза поряд із високим вмістом феритину в сироватці крові при реакції гострої фази, зумовлені перерозподілом мікроелементу у бік печінки та моноклеарної системи фагоцитів, причому обидва процеси опосередковані цитокінами [27]. У експериментальних тварин введення препаратів цитокінів, ФНП α , ІЛ 1 та ІЛ 6 викликало зниження концентрації заліза в сироватці крові протягом 3–6 годин, а в аналогічних дослідженнях *in vitro* цитокіни індукували збільшення синтезу феритину [25]. В процесі одужання, після перенесених гострих захворювань, концентрація СРБ швидко знижується, тоді як вміст феритину реагує повільніше, оскільки еритроцити все ще перебувають під пригніченою дією цитокінів [28].

Отже, узагальнюючи отримані дані експериментальних та клінічних досліджень можемо зробити деякі висновки щодо особливостей порушення обміну заліза при гострих респіраторних вірусних інфекціях:

- за нормальних умов (поза патологічними станами) синтез феритину регулюється посттранскрипційно відповідно до внутрішньоклітинної концентрації заліза, в той час, як під час реакції гострої фази, наприклад на гостре вірусне інфекційне захворювання, відбувається посилений синтез феритину, стимульований цитокінами, незалежно від внутрішньоклітинного вмісту заліза;

- вміст феритину у сироватці крові збільшується під час реакції гострої фази, хоча на кінцеву концентрацію феритину значною мірою впливає базовий статус заліза;

- на початку реакції гострої фази, феритин проявляє себе як швидкодіючий «позитивний» ПГФ паралельно із зміною концентрації СРР, однак, на відміну від останнього, на пізніх стадіях реакції гострої фази концентрація феритину залишається високою.

При зменшенні вмісту заліза у інфікованих клітинах, реплікація вірусів у цих клітинах сповільнюється [29]. Не виключено, що дефіцит заліза зменшує і швидкість реплікації SARS CoV 2 [30]. З іншого боку, оскільки результатом

фероптозу є загибель клітин, це може пояснити клінічні особливості множинного ураження та поліорганної недостатності/дисфункції органів у пацієнтів із COVID 19 [31].

Точний механізм фероптозу, як форми загибелі клітин через накопичення пероксидів ліпідів залежним від заліза способом, при інфекції грипу А залишається до кінця не встановленим. Вже відомо, що вірус сприяє власній реплікації через феритинофагію, сенсibiliзуючи клітини до фероптозу, причому гемаглютинін визначено як ключовий тригер у цьому процесі. Гемаглютинін взаємодіє з коактиватором ядерних рецепторів 4 (nuclear receptor coactivator 4 – NCOA4) і білком 1, що зв'язує tax1 (tax1-binding protein 1 – TAX1BP1), сприяючи утворенню конденсатів феритин-NCOA4 і індукуючи феритинофагію. Індукована гемаглютиніном феритинофагія спричиняє перекисне окислення ліпідів у клітинах, інгібує агрегацію мітохондріального противірусного сигнального білка (mitochondrial antiviral signaling protein – MAVS) і пригнічує реакцію інтерферону I типу, тим самим сприяючи реплікації вірусу [32].

Порушення обміну заліза, вважається важливим компонентом патогенезу COVID 19 [33]. При цій хворобі порушений метаболізм цього мікроелементу [21] виявляється у ~90% пацієнтів і проявляється зниженням кількості заліза в сироватці крові [34], причому цей показник зворотно асоційований з тяжкістю перебігу інфекції.

При інфікуванні SARS CoV 2 культури клітин лінії Vero (з епітелію нирок африканської зеленої мартинки) було встановлено суттєве зниження експресії GPX4 на рівні мРНК [35]. Через недостатність GPX4 не відбувається окислення глутатіону (GSH), а отже – не обмежується окислення ліпідів РФК, що утворюються внаслідок реакції Фентона. Це призводить до розвитку фероптозу.

При зараженні SARS CoV 2 і подальшому розвитку розгорнутої картини хвороби, під дією ІЛ 6 у спектрі «цитокінового шторму», зростає вміст феритину та активується синтез - гепсидину (який відіграє ключову роль у регуляції обміну заліза). Оскільки залізо секвеструється гепсидином у ентероцитах та макрофагах, вміст внутрішньоклітинного феритину також підвищується, що призводить до зменшення витоку заліза з клітин [36]. Гіперферитинемія ж у пацієнтів з COVID 19, ймовірно, спричинена загибеллю клітин та пошкодженням тканин, внаслідок чого вивільняється внутрішньоклітинний феритин [37].

Згідно результатів метааналізу даних 56 досліджень серед 14044 хворих на COVID 19 різного віку встановлено середній рівень гемоглобіну в них 130,41 г/л, який зменшувався із збільшенням віку хворих, наявністю фонових і супутніх захворювань та підвищенням тяжкості перебігу вірусної інфекції. Також встановлено аномальні величини вмісту феритину у більшості пацієнтів в залежності від статі та віку хворих. Значно підвищені показники феритину

виявлялися у хворих чоловічої статі та людей похилого віку. Існують великі відмінності рівнів феритину при різних ступенях тяжкості COVID 19, а також у випадках одужання чи смерті хворих від цієї хвороби. Дійсно, високий рівень феритину – дуже ранній і неспецифічний показник запалення [38], а тому, разом з лімфопенією, його суттєве підвищення може вважатися досить високим біомаркером тяжкості хвороби при клінічно вираженому перебігу COVID 19 [39]. Поява обох таких клініко-лабораторних показників у негоспітальних пацієнтів, є об'єктивним критерієм щодо невідкладної госпіталізації таких хворих до відділень інтенсивної терапії у короткі терміни [38]. Після початкового підвищення феритину, може знадобитися більше місяця, щоб нормалізувати його показник після перенесеного захворювання [40].

Парадоксальна двонаправлена роль гіперферитинемії. Феритин є провідним білком зберігання заліза і його експресія індукується накопиченням власне заліза або запаленням. У хворих на COVID 19, незважаючи на роль «позитивного» ПГФ під час реакції гострій фази, підвищений рівень феритину прямо пов'язаний з тяжкістю захворювання, розвитком ГРДС та летальним наслідком захворювання [41]. Відомо, що ГРДС спричиняє зниження рівня заліза в сироватці крові [42], а при проведенні ШВЛ при ГРДС у хворих на COVID 19, можливе відновлення нормального рівня мікроелемента [38]. Під час запалення відбуваються типові порушення гомеостазу заліза, що характеризуються посиленням поглинання і утримання його макрофагами, а також зниженням всмоктування в кишечнику [43]. Це призводить до зниження рівня циркулюючого заліза та зменшення доступності іонів металу для синтезу гемоглобіну, а отже – до порушення еритропоезу. Розвивається анемія запалення, яка також пов'язана із опосередкованим цитокінами інгібуванням еритропоезу, скороченням часу життєдіяльності еритроцитів та зниженням біологічної активності еритропоєтину [44]. Такий тип анемії характеризується зниженням вмістом заліза та трансферину у сироватці крові, зменшенням насиченням трансферину залізом (TfS), тоді як рівні феритину є нормальними або підвищеними, на відміну від залізодефіцитної анемії, де рівень феритину низький, а трансферину – зазвичай підвищений [45]. Загалом же, як анемія, так і гіперферитинемія, незалежно від основного захворювання, є високими предикторами смертності хворих [46].

Отже, підвищений рівень циркулюючого феритину може не тільки бути ознакою реакції гострої фази, але і відігравати вирішальну роль у запаленні, сприяючи розвитку «цитокінового шторму» [20]. Клінічна картина критичних станів COVID 19 нагадує синдром активації макрофагів, який зазвичай асоціюється з високим рівнем феритину або навіть саме з «цитокіновим штормом». [47]. «Н»-ланцюг молекули феритину може бути важливою біохімічною структурою щодо активації макрофагів у напрямку збільшення секреції запальних цитокінів, що і спостерігається у пацієнтів з COVID 19 [48]. В умовах посиленого запального стану, під впливом цитокінів, особливо ІЛ 6,

поряд із стимуляцією синтезу феритину відбувається активація продукції гепсидину [49]. Гепсидин – ключовий гормон регуляції обміну заліза, секвеструє мікроелемент в ентероцитах та макрофагах, що призводить до збільшення вмісту внутрішньоклітинного феритину та запобігає витоку заліза з клітин згаданих типів [36]. Надлишок внутрішньоклітинного заліза взаємодіє з молекулярним киснем, утворюючи РФК [37]. Це значною мірою сприяє окислювальному ураженню паренхіматозних клітин різних органів (легень, печінки, нирок, серця). Більше того, складна взаємодія між метаболізмом заліза та реактивними формами азоту (РФА) та сірки (РФС), на додаток до РФК, свідчить про чіткий зв'язок між процесами обміну заліза та нещодавно визначеним інтерактомом (сукупність всіх білкових взаємодій) реактивних сполук [50]. Загалом, припускається, що підвищений рівень феритину в сироватці крові внаслідок гіперергічного запалення у хворих з COVID 19 та тяжкою формою грипу А, свідчить про хибний цикл процесів із подальшим прогресуючим пошкодженням органів та тканин організму [37].

Однією з причин підвищеного рівня феритину можуть бути особливості метаболізму/статусу заліза при гострих вірусних інфекційних захворюваннях в напрямку підтримки функції неспецифічного імунітету. А саме, – вроджена імунна система модифікує метаболізм/статус заліза у відповідь на вірусні інфекції. Так, для реплікації вірусів необхідні посилені клітинний метаболізм та оптимальний рівень заліза в клітинах організму хазяїна [29], а система вродженої резистентності реагує зменшенням біодоступності заліза для обмеження реплікації вірусу під час гострої фази інфекції [51]. За таких умов, (через залежні від ІЛ 6 та тол-подібного рецептора 4 механізми), рівень гепсидину може збільшуватися і блокувати активність транспортера феропортину (переносник заліза назовні з клітин), що результує у зменшенні всмоктування мікроелемента у травному каналі, викликаючи клітинну секвестрацію заліза (головним чином у гепатоцитах, ентероцитах та макрофагах) [29]. Збільшення внутрішньоклітинної секвестрації заліза призводить до підвищення рівня цитозольного феритину, який секвеструє і накопичує у собі залізо, щоб запобігти, опосередкованого останнім, пошкодженню вільними радикалами [29]. Посилена ретенція та зберігання заліза у феритині – (до 4000 атомів Fe в одній його молекулі) [52], зумовлює падіння концентрації мікроелементу в макрофагах та збільшенню концентрації власне феритину в сироватці крові, як це і спостерігається при гострій фазі запалення [53]. Результатом вищенаведеного стає зменшення доступності заліза для еритропоезу та – з рештою – подальше загострення анемії [51].

В гострій ексудативно-деструктивній стадії тяжкої форми грипу А(H1N1) та COVID 19, коли відбувається масивний гемоліз еритроцитів в судинах мікроциркуляторного русла та в альвеолярних просторах, виникає недостатність клітинних і плазменних факторів зв'язування і блокування іонів

Fe²⁺. За умови фізіологічного гемолізу, залізо, після виходу з еритроцита при розпаді гемоглобіну, відразу може вступити у реакцію Фентона з утворенням гідроксильного радикала. Для його блокування в еритроцитах містяться потужні системи каталази, пероксидази, СОД, які зв'язують супероксидний радикал. Нейтрофіли з високим вмістом мієлопероксидази та лактоферину, також можуть позитивно впливати на ці процеси. Таким чином, усі ці біохімічні реакції направлені на блокування участі заліза та перекису водню у реакціях синтезу гідроксильного радикалу. Але, коли відбувається швидкий і масивний гемоліз еритроцитів, заблокувати іони заліза на цій стадії розвитку захворювання неможливо, тому, що окислювально-відновлювальні реакції розвиваються досить швидко. Необхідно також враховувати, що в судинах мікроциркуляторного русла паренхіми легень при тяжкій формі грипу А(Н1N1) та SARS-CoV-2 розвиваються значні порушення гемодинаміки (просвіти капілярів розширені, спостерігаються стази крові, агрегація еритроцитів, підвищення проникності капілярів). За таких умов в сироватці крові капілярів міжальвеолярних перетинок можуть бути відсутні трансферин та феритин.

При внутрішньосудинному гемолізі та розпаді гемоглобіну, іони Fe²⁺ можуть спричинити пошкодження та деструкцію клітин аерогематичного бар'єру легень. Маючи «коагуляційну» властивість за рахунок своєї високої хімічної активності, іони Fe²⁺ викликають розвиток дрібновогнещезового коагуляційного некрозу ендотеліоцитів їх десквамацію, пошкодження базальних мембран, що сприяє дифузному геморагічному просочуванню з накопиченням геморагічного ексудату в альвеолярних просторах, безпосередньо в зоні інтенсивного запалення. У відповідь на первинне подразнення клітин аерогематичного бар'єру легень респіраторними вірусами, відбувається повторне пошкодження цих структур продуктами внутрішньосудинного гемолізу «ендотелій вдруге продукує біологічно активні речовини (цитокіни, ейкозаноїди, компоненти комплементу, кініни, гормони, фактори росту, ензими, оксид азоту) з вазоактивними та прозапальними властивостями». Всі ці сполуки мають високу біологічну активність. Хімічна структура вище зазначених біологічно активних речовин виключає пряме, але не виключає опосередкованого шкідливого впливу на мембрани клітин. Тому, лише зруйновані еритроцити, а точніше іони Fe²⁺, становлять реальну небезпеку, зокрема для ендотеліоцитів, викликаючи їх пошкодження та некроз.

Висновки: Результатами досліджень доведено, що важливим патогенетичним фактором розвитку критичних станів, які виникають у хворих з тяжкою формою грипу А(Н1N1) та COVID 19, є порушення обміну заліза, що проявляється багаторазовим збільшенням в сироватці крові концентрації вільного гемоглобіну, сироваткового заліза, феритину, а також підвищеним насиченням трансферину залізом. Ці суттєві порушення метаболізму заліза, які пов'язані з гіперперфузією в системі мікроциркуляції паренхіми легень,

стазом крові в капілярах та внутрішньосудинним гемолізом, можуть призвести до подальших розладів регіонарної та системної гемодинаміки, фероптозу, прогресування гострої дихальної недостатності та формування синдрому поліорганної дисфункції. Високі концентрації феритину та вільного гемоглобіну в плазмі крові викликають стійку артеріальну гіпотензію, рефрактерну до введення вазопресорів та сприяють розвитку синдрому капілярного просочування.

Перспективи подальшого дослідження: Порушення обміну заліза при вірусних геморагічних пневмоніях, потребують подальшого поглибленого вивчення та обґрунтування комплексної патогенетичної терапії хворих з тяжкими формами грипу А(Н1N1) та COVID 19.

Література:

1. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323: 1061–1069.
2. 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.
3. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. et al. Covid-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 201(10): 1299-1300.
4. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of interleukin-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2020; 146: 128–136.
5. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020; 368: m1091.
6. Minandri F., Imperi F., Frangipani E. et al. Role of iron uptake systems in *Pseudomonas aeruginosa* virulence and airway infection. Infect Immun. 2016; 84: 2324–2335.
7. Brigham E.P., McCormack M.C., Takemoto C.M. et al. Iron status is associated with asthma and lung function in US women. PLoS One 2015; 10:e0117545.
8. Weiss G., Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 2013; 9: 205–215.
9. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 2012; 149(5): 1060-1072. doi:10.1016/j.cell.2012.03.042
10. Hadian K., Stockwell B.R. SnapShot: ferroptosis. Cell. 2020; 181(5): 1188-1188.e1. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.039. PMID: 32470402.
11. Li J., Cao F., Yin H.-L. et al. Ferroptosis: past, present and future. Cell Death Dis. 2020; 11: 88. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
12. Xie Y., Hou W., Song X. et al. Ferroptosis: process and function. Cell Death Differ. 2016; 23: 369–379. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158>
13. Hassannia B., Wiernicki B., Ingold I. et al. Nano-targeted induction of dual ferroptotic mechanisms eradicates high-risk neuroblastoma. J Clin Invest. 2018; 128(8): 3341-3355. doi:10.1172/JCI99032
14. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020; 8: 475–481.
15. Matsushita M., Freigang S., Schneider C. et al. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection. J Exp Med. 2015; 212(4): 555-568. doi:10.1084/jem.20140857

16. Ursini F., Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4. *Free Radic Biol Med.* 2020; 152: 175–185.
17. Sun Y., Chen P., Zhai B. et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation. *Biomed Pharmacother.* 2020; 127:110108. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110108. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32234642.
18. Osaki T., Ohshima M., Tomita Y. et al. Clinical and physiological investigations in patients with taste abnormality. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25: 38–43.
19. Rouault T.A. Mitochondrial iron overload: causes and consequences. *Curr Opin Genet Dev.* 2016; 38: 31–7.
20. Kernan K.F., Carcillo J.A. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 2017; 29(9): 401–409.
21. Frazer D.M., Anderson G.J. The regulation of iron transport. *Biofactors.* 2014; 40: 206–214.
22. Mancias J.D., Wang X., Gygi S.P. et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. *Nature.* 2014; 509: 105–109.
23. Dowdle W., Nyfeler B., Nagel J. et al. Selective VPS34 inhibitor blocks autophagy and uncovers a role for NCOA4 in ferritin degradation and iron homeostasis in vivo. *Nat Cell Biol.* 2014; 16: 1069–1079. <https://doi.org/10.1038/ncb3053>
24. Hou W., Xie Y., Song X. et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy.* 2016; 12(8): 1425–1428. doi: 10.1080/15548627.2016.1187366. Epub 2016 May 31. PMID: 27245739; PMCID: PMC4968231.
25. Feelders R.A., Vreugdenhil G., Eggermont A.M. et al. Regulation of iron metabolism in the acute-phase response: interferon gamma and tumour necrosis factor alpha induce hypoferraemia, ferritin production and a decrease in circulating transferrin receptors in cancer patients. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28(7): 520–527.
26. Fleck A., Myers M.A. Diagnostic and prognostic significance of the acute phase proteins. In: Gordon AH, Koj A, eds. *The acute phase response to injury and infection.* Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1985: 249–271.
27. Gabay C., Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340: 448–454.
28. Baynes R., Bezwoda W., Bothwell T. et al. The non-immune inflammatory response: serial changes in plasma iron, iron-binding capacity, lactoferrin, ferritin and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest.* 1986; 46(7): 695–704. doi: 10.3109/00365518609083733.
29. Drakesmith H., Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2008; 6(7): 541–552.
30. Liu W., Zhang S., Nekhai S. et al. Depriving iron supply to the virus represents a promising adjuvant therapeutic against viral survival [published online ahead of print, 2020 Apr 20]. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2020; 1-7. doi:10.1007/s40588-020-00140-w
31. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91–5.
32. Ouyang A., Chen T., Feng Y., Zou J., Tu S., Jiang M., Sun H., Zhou H. The Hemagglutinin of Influenza A Virus Induces Ferroptosis to Facilitate Viral Replication. *Adv. Sci.* 2024, 11, 2404365. <https://doi.org/10.1002/adv.202404365>
33. Edeas M., Saleh J., Peyssonnaud, C. Iron: innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis.* 2020; 97: 303–305.
34. Bellmann Weiler R., Lanser L., Barket R. et al. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *J Clin Med.* 2020; 9(8): 2429. doi:10.3390/jcm9082429

35. Wang Y.J., Huang J., Sun Y. et al. SARS-CoV-2 suppresses mRNA expression of selenoproteins associated with ferroptosis, ER stress and DNA synthesis. *bioRxiv* 2020.07.31.230243; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.31.230243>
36. Daher R., Manceau H., Karim Z. Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease. *Presse Med.* 2017; 46(12): e272–e278.
37. Kell D.B., Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014; 6(4): 748–773.
38. Singh N., Kumar D., Rammilan. Anemia and Iron Metabolism in COVID-19. *Int J Curr Microbiol App Sci.* 2020; 9(9): 3056-3060.
39. Huang I., Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020; 8: 36 (10 p.).
40. Eskeland B., Baerheim A., Ulvik R. et al. Influence of mild infections on iron status parameters in women of reproductive age. *Scand J Prim Health Care.* 2002; 20: 50–56.
41. Henry B.M., De Oliveira M.H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med (CCLM).* 2020; 58: 1021–1028.
42. Stites S.W., Nelson M.E., Wesseliuss L.J. Transferrin concentrations in serum and lower respiratory tract fluid of mechanically ventilated patients with COPD or ARDS. *Chest.* 1995; 107: 1681–1685.
43. Theurl I., Aigner E., Theurl M. et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood.* 2009; 113: 5277–5286.
44. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019; 133: 40–50.
45. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019; 133: 30–39.
46. Bennett T.D., Hayward K.N., Farris R.W. et al. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2011; 12(6): e233-6.
47. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(6): 102538.
48. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(6): 102538.
49. McDermid J.M., Hennig B.J., van der Sande M. et al. Host iron redistribution as a risk factor for incident tuberculosis in HIV infection: an 11-year retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13(1): 48.
50. Cortese Krott M.M., Koning A., Kuhnle G.G.C. et al. The reactive species interactome: evolutionary emergence, biological significance, and opportunities for redox metabolomics and personalized medicine. *Antioxid Redox Signal.* 2017; 27(10): 684–712.
51. Taneri P.E., Gomez-Ochoa S.A., Llanaj E. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35: 763–773.
52. Arosio P., Elia L., Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB Life.* 2017; 69: 414-422.
53. Parrow N.L., Fleming R.E., Minnick M.F. Sequestration and scavenging of iron in infection. *Infect Immun.* 2013; 81(10): 3503–3514.

References:

1. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–1069.
2. 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.

3. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. et al. Covid-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(10): 1299-1300.
4. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of interleukin-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146: 128–136.
5. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368: m1091.
6. Minandri F., Imperi F., Frangipani E. et al. Role of iron uptake systems in *Pseudomonas aeruginosa* virulence and airway infection. *Infect Immun*. 2016; 84: 2324–2335.
7. Brigham E.P., McCormack M.C., Takemoto C.M. et al. Iron status is associated with asthma and lung function in US women. *PLoS One* 2015; 10:e0117545.
8. Weiss G., Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9: 205–215.
9. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012; 149(5): 1060-1072. doi:10.1016/j.cell.2012.03.042
10. Hadian K., Stockwell B.R. SnapShot: ferroptosis. *Cell*. 2020; 181(5): 1188-1188.e1. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.039. PMID: 32470402.
11. Li J., Cao F., Yin H.-L. et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*. 2020; 11: 88. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2298-2>
12. Xie Y., Hou W., Song X. et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ*. 2016; 23: 369–379. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158>
13. Hassannia B., Wiernicki B., Ingold I. et al. Nano-targeted induction of dual ferroptotic mechanisms eradicates high-risk neuroblastoma. *J Clin Invest*. 2018; 128(8): 3341-3355. doi:10.1172/JCI99032
14. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 475–481.
15. Matsushita M., Freigang S., Schneider C. et al. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection. *J Exp Med*. 2015; 212(4): 555-568. doi:10.1084/jem.20140857
16. Ursini F., Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4. *Free Radic Biol Med*. 2020; 152: 175–185.
17. Sun Y., Chen P., Zhai B. et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2020; 127:110108. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110108. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32234642.
18. Osaki T., Ohshima M., Tomita Y. et al. Clinical and physiological investigations in patients with taste abnormality. *J Oral Pathol Med*. 1996; 25: 38–43.
19. Rouault T.A. Mitochondrial iron overload: causes and consequences. *Curr Opin Genet Dev*. 2016; 38: 31–7.
20. Kernan K.F., Carcillo J.A. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017; 29(9): 401–409.
21. Frazer D.M., Anderson G.J. The regulation of iron transport. *Biofactors*. 2014; 40: 206–214.
22. Mancias J.D., Wang X., Gygi S.P. et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. *Nature*. 2014; 509: 105–109.
23. Dowdle W., Nyfeler B., Nagel J. et al. Selective VPS34 inhibitor blocks autophagy and uncovers a role for NCOA4 in ferritin degradation and iron homeostasis in vivo. *Nat Cell Biol*. 2014; 16: 1069–1079. <https://doi.org/10.1038/ncb3053>
24. Hou W., Xie Y., Song X. et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*. 2016; 12(8): 1425-1428. doi: 10.1080/15548627.2016.1187366. Epub 2016 May 31. PMID: 27245739; PMCID: PMC4968231.

25. Feelders R.A., Vreugdenhil G., Eggermont A.M. et al. Regulation of iron metabolism in the acute-phase response: interferon gamma and tumour necrosis factor alpha induce hypoferraemia, ferritin production and a decrease in circulating transferrin receptors in cancer patients. *Eur J Clin Invest.* 1998; 28(7): 520-527.
26. Fleck A., Myers M.A. Diagnostic and prognostic significance of the acute phase proteins. In: Gordon AH, Koj A, eds. *The acute phase response to injury and infection.* Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1985: 249–271.
27. Gabay C., Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340: 448–454.
28. Baynes R., Bezwoda W., Bothwell T. et al. The non-immune inflammatory response: serial changes in plasma iron, iron-binding capacity, lactoferrin, ferritin and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest.* 1986; 46(7): 695-704. doi: 10.3109/00365518609083733.
29. Drakesmith H., Prentice A. Viral infection and iron metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2008; 6(7): 541–552.
30. Liu W., Zhang S., Nekhai S. et al. Depriving iron supply to the virus represents a promising adjuvant therapeutic against viral survival [published online ahead of print, 2020 Apr 20]. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2020; 1-7. doi:10.1007/s40588-020-00140-w
31. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91-5.
32. Ouyang A., Chen T., Feng Y., Zou J., Tu S., Jiang M., Sun H., Zhou H. The Hemagglutinin of Influenza A Virus Induces Ferroptosis to Facilitate Viral Replication. *Adv. Sci.* 2024, 11, 2404365. <https://doi.org/10.1002/advs.202404365>
33. Edeas M., Saleh J., Peyssonnaud, C. Iron: innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis.* 2020; 97: 303–305.
34. Bellmann Weiler R., Lanser L., Barket R. et al. Prevalence and Predictive Value of Anemia and Dysregulated Iron Homeostasis in Patients with COVID-19 Infection. *J Clin Med.* 2020; 9(8): 2429. doi:10.3390/jcm9082429
35. Wang Y.J., Huang J., Sun Y. et al. SARS-CoV-2 suppresses mRNA expression of selenoproteins associated with ferroptosis, ER stress and DNA synthesis. *bioRxiv* 2020.07.31. 230243; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.31.230243>
36. Daher R., Manceau H., Karim Z. Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease. *Presse Med.* 2017; 46(12): e272–e278.
37. Kell D.B., Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014; 6(4): 748–773.
38. Singh N., Kumar D., Rammilan. Anemia and Iron Metabolism in COVID-19. *Int J Curr Microbiol App Sci.* 2020; 9(9): 3056-3060.
39. Huang I., Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020; 8: 36 (10 p.).
40. Eskeland B., Baerheim A., Ulvik R. et al. Influence of mild infections on iron status parameters in women of reproductive age. *Scand J Prim Health Care.* 2002; 20: 50–56.
41. Henry B.M., De Oliveira M.H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med (CCLM).* 2020; 58: 1021–1028.
42. Stites S.W., Nelson M.E., Wesselius L.J. Transferrin concentrations in serum and lower respiratory tract fluid of mechanically ventilated patients with COPD or ARDS. *Chest.* 1995; 107: 1681–1685.
43. Theurl I., Aigner E., Theurl M. et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood.* 2009; 113: 5277–5286.

44. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019; 133: 40–50.
45. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019; 133: 30–39.
46. Bennett T.D., Hayward K.N., Farris R.W. et al. Very high serum ferritin levels are associated with increased mortality and critical care in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12(6): e233-6.
47. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev*. 2020; 19(6): 102538.
48. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev*. 2020; 19(6): 102538.
49. McDermid J.M., Hennig B.J., van der Sande M. et al. Host iron redistribution as a risk factor for incident tuberculosis in HIV infection: an 11-year retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13(1): 48.
50. Cortese Krott M.M., Koning A., Kuhnle G.G.C. et al. The reactive species interactome: evolutionary emergence, biological significance, and opportunities for redox metabolomics and personalized medicine. *Antioxid Redox Signal*. 2017; 27(10): 684–712.
51. Taneri P.E., Gomez-Ochoa S.A., Llanaj E. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020; 35: 763–773.
52. Arosio P., Elia L., Poli M. Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB Life*. 2017; 69: 414-422.
53. Parrow N.L., Fleming R.E., Minnick M.F. Sequestration and scavenging of iron in infection. *Infect Immun*. 2013; 81(10): 3503–3514.