

# РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

С. П. Казаков<sup>1,2</sup>, М.А. Марченкова<sup>2</sup>, Е.В.Крюков<sup>3</sup>, В.Т.Сахин<sup>4</sup>, О.А.Рукавицын<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России), г. Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А. А. Вишневого» Минобороны РФ, Московская область, г. Красногорск, Россия

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва (Сеченовский Университет), Россия

## Резюме

В статье подробно рассматривается анемия хронических заболеваний (АХЗ), механизмы её возникновения и роль цитокинов в этом процессе. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 (ИЛ-10), а также иммуномодулирующий цитокин интерферон гамма (ИНФ-γ), играют ключевую роль в развитии АХЗ. Они могут снижать выработку эритропоэтина, который стимулирует производство новых эритроцитов. Кроме того, высокие уровни цитокинов и разные их соотношения могут нарушать механизмы выработка гепсидина, который регулирует обмен железа в организме. Гепсидин может вызывать снижение доступности железа для производства наивных форм эритроцитов, что усугубляет развитие анемии. АХЗ часто встречается у пациентов с хроническими инфекциями, аутоиммунными заболеваниями и злокачественными новообразованиями, которые также являются факторами риска тяжёлого течения COVID-19 и неблагоприятного прогноза этого заболевания. Были сформированы группы пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19 и сопутствующей АХЗ. Результаты исследования сравнивали с контрольной группой здоровых лиц и пациентами с COVID-19 без АХЗ. В названных группах определяли показатели общего анализа крови, уровень сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки, концентрацию ферритина, трансферрина и С-реактивного белка. Особое внимание уделялось исследованию концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-1β, а также ФНО-α и ИНФ-γ. Результаты показали, что у пациентов с АХЗ и COVID-19 наблюдались более высокие уровни цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1β, ИЛ-10, ИНФ-γ, ФНО-α) по сравнению с пациентами без АХЗ. Полученные результаты указывают на положительную взаимосвязь между наличием АХЗ и тяжёлым течением COVID-19. Это подчёркивает важность учёта АХЗ при оценке состояния пациентов с COVID-19 и необходимость разработки соответствующих терапевтических стратегий. Понимание механизмов, лежащих в основе взаимосвязи между АХЗ и тяжестью COVID-19, может привести к разработке новых подходов к лечению и улучшению исходов у пациентов с этими состояниями.

**Ключевые слова:** COVID-19, анемия хронических заболеваний, провоспалительные цитокины, интерлейкин-6, интерлейкин-1β, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли альфа, интерферон-гамма, общая железосвязывающая способность сыворотки крови, ферритин, трансферрин, С-реактивный белок, гепсидин.

DOI: 10.58953/15621790\_2024\_15\_3-4\_5

# THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF ANEMIA IN PATIENTS WITH COVID-19

(LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH RESULTS)

S. P. Kazakov<sup>1,2</sup>, M. A. Marchenkova<sup>2</sup>, E. V. Kryukov<sup>3</sup>, V. T. Sakhin<sup>4</sup>, O. A. Rukavitsyn<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>*Federal State Budgetary Institution «Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko» of the Ministry of Defense of the Russian Federation», Moscow, Russia*

<sup>3</sup>*S.M. Kirov's Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia*

<sup>4</sup>*Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky» of the Ministry of Defense of the Russian Federation», Moscow region, city district Krasnogorsk, Russia*

<sup>5</sup>*FSAEI HE I M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Russia*

## Summary

This article discusses in detail aspects of the chronic diseases of anemia (ACD), the mechanisms of its occurrence and the role of cytokines in this process. Pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 (IL-10), and the immunomodulatory cytokine interferon gamma (INF- $\gamma$ ) play a key role in the development of ACD. They can reduce the production of erythropoietin, which stimulates the production of new red blood cells. In addition, high levels of cytokines and their different ratios can disrupt the production of hepcidin, which regulates iron metabolism in the body. Hepcidin may cause a decrease in the availability of iron for the production of naive forms of red blood cells, which aggravates the development of anemia. ACD often occurs in patients with chronic infections, autoimmune diseases and malignant neoplasms, which are also risk factors for severe COVID-19 and poor prognosis of this disease. Groups of patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 and concomitant ACD were formed. The results were compared with a control group of healthy individuals and patients with COVID-19 without ACD. In these groups, complete blood count indicators, serum iron levels, total serum iron binding capacity, ferritin, transferrin and C-reactive protein were determined. Particular attention was paid to the study of the concentration of secretion of interleukins IL-6, IL-10 and IL-1 $\beta$ , as well as TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$ . The results showed that patients with ACD and COVID-19 had higher levels of cytokines (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) compared to patients without ACD. The results obtained indicated a positive relationship between the presence of ACD and the severe course of COVID-19. This highlights the importance of considering ACD when assessing the condition of patients with COVID-19 and the need to develop appropriate therapeutic strategies. Understanding the mechanisms underlying the relationship between ACD and the severity of COVID-19 may lead to the development of new treatment approaches and improved outcomes for patients with these conditions.

**Keywords:** COVID-19, anemia of chronic disease, proinflammatory cytokines, interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-10, tumor necrosis factor alpha, interferon-gamma, total iron-binding capacity of serum, ferritin, transferrin, C-reactive protein, hepcidin.

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) представляет собой группу анемий, возникающих на фоне различных инфекционно-воспалительных, аутоиммунных или опухолевых процессов [1]. Анемия хронических заболеваний занимает второе место по частоте встречаемости, уступая железодефицитной анемии (ЖДА) [2,3]. АХЗ развивается у пациентов, у которых их текущая болезнь вызывает активный воспалительный ответ, что приводит к метаболическим нарушениям в механизмах обмена железа [4]. Она существенно отяжеляет течение патологических процессов, с которыми сочетается [4,5].

Актуальность рассматриваемой темы обусловлена необходимостью понимания механизмов развития АХЗ, роли и баланса провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов и их влияния на развитие тяжелого течения пациентов с COVID-19 и его последующего прогноза.

При АХЗ умеренной и легкой степени тяжести уровень гемоглобина (Hb) обычно составляет от 100

до 110 г/л. В случае тяжёлых заболеваний концентрация Hb может уменьшиться до 80–90 г/л и даже ниже. Однако если уровень Hb снижен, но не соответствует степени тяжести заболевания, следует искать другие причины анемии. В первую очередь, это могут быть кровотечения и гемолиз [6].

При анемии хронических заболеваний на начальном этапе наблюдается нормохромная и нормоцитарная анемия. По мере прогрессирования основного заболевания, картина крови претерпевает изменения: анемия становится гипохромной и микроцитарной. Однако следует отметить, что степень микроцитоза в данном случае не достигает уровней, характерных для ЖДА [7].

Концентрация железа в сыворотке крови при АХЗ обычно находится в пределах «нормы»<sup>1</sup> или даже ниже, но уровень значительно колеблется в зависимости от циркадных ритмов [8], что делает его менее надежным показателем для оценки запасов железа в организме. Для более точной оценки состояния

<sup>1</sup> «норма» здесь и далее — референсные пределы значений показателя

метаболизма железа рекомендуется ориентироваться на уровень ферритина. Процессы воспаления и новообразования, как правило, сопровождаются увеличением содержания ферритина в плазме крови [9]. При АХЗ уровень трансферрина зачастую остается в референсных пределах или может быть немного снижен [10]. Уровень растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) в сыворотке крови при АХЗ в «норме» [7], а значения общей железосвязывающей способности (ОЖСС) чаще всего понижено при АХЗ [2,3,11]. Уровень гепсидина либо находится в пределах «нормы», либо повышен, что связано с повышенной продукцией при воспалительных процессах [12].

В различных научных исследованиях указывается широкая вариабельность частоты возникновения этого серьёзного осложнения, колеблющаяся от 30 до 90%. Некоторые исследователи подчеркивают, что при хроническом течении заболевания и длительном курсе лечения вероятность развития АХЗ может достигнуть 100% [13,14]. Частота встречаемости АХЗ увеличивается с возрастом, затрагивая до 77% пожилых людей. Анемия способствует снижению работоспособности, функциональной активности и выживаемости человека [15]. От эффективного лечения анемии зависит быстрота нормализации состояния больного, а также успех в лечении сопутствующих заболеваний.

Патогенез АХЗ сложный и многофакторный. Коллектив авторов под общей редакцией академика РАН, профессора Е. В. Крюкова [4, 16] выделяют три основных механизма развития анемии.

*Первый* — изменение обмена железа. У больных с АХЗ иммунная система активирует выработку провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Эти цитокины напрямую влияют на метаболизм железа. Так, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) снижает поглощение железа в двенадцатиперстной кишке через гепсидин-независимый механизм. Интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10) или ФНО- $\alpha$  улучшают абсорбцию железа макрофагами через рецептор трансферрина или с помощью переносчика двухвалентных металлов 1 (divalent metal transporter 1 — DMT-1).

*Второй* механизм нарушения процесса образования и развития красных кровяных клеток может быть вызван инфекциями различной природы, злокачественными опухолями и аутоиммунными расстройствами, которые активируют CD3 Т-лимфоциты и макрофаги. Эти клетки вырабатывают цитокины, такие как интерферон- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ), из Т-клеток, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 из моноцитов. ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 оказывают проапоптотическое воздействие на клетки-предшественники эритропоэза, такие как эритроидные бурстобразующие и колониобразующие единицы.

В данном случае пациенты с COVID-19 могут столкнуться с анемией как следствием нарушения процесса образования и развития красных кровяных клеток. Это может происходить вследствие активации макрофагов и CD3 Т-лимфоцитов, которые вырабатывают цитокины в ответ на инфекцию и активацию адаптивного иммунитета [17].

*Третий* — уменьшение синтеза и биологической активности эритропоэтина (ЭПО). Такой результат может быть объяснён ингибирующим влиянием интерферона- $\gamma$  и ИЛ-1 на выработку эритропоэтина, стимулированную гипоксией. С другой стороны, цитокины и бактериальные агенты способствуют образованию оксида азота и активных форм кислорода, которые наносят повреждение эпителиальным клеткам почек, ответственным за синтез ЭПО. Это также приводит к снижению выработки эритропоэтина.

Эритропоэтин проявляет своё биологическое действие через взаимодействие с гомодимерным рецептором, активируя Янус-киназу 2 (JAK2) и STAT-опосредованный сигнальный каскад. Несмотря на то, что количество рецепторов ЭПО у пациентов с АХЗ остается прежним, их функциональная эффективность заметно снижается, причем снижение обратно пропорционально концентрациям ИЛ-6 и ИЛ-1. Наличие такой взаимосвязи свидетельствует, что воспалительные процессы приводят к гипореактивности рецепторов эритропоэтина.

В понимании механизмов регуляции обмена железа и развития АХЗ значительную роль придают различным группам цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, факторов роста. Цитокины представляют собой группу белков, которые клетки используют в качестве медиаторов для передачи сигналов как внутри, так и между клетками. Эти молекулы играют ключевую роль в регуляции множества биологических процессов, необходимых для поддержания нормальной работы организма. К числу таких процессов относятся воспалительные реакции, процессы репарации, клеточная пролиферация, дифференцировка клеток и многие другие важные функции. Цитокины действуют как молекулы связи, позволяя клеткам координировать свои действия и отвечать на изменения в окружающей среде. Их разнообразие и специфичность действия обеспечивают тонкую настройку физиологических процессов, что делает цитокины неотъемлемым элементом иммунной системы и других систем организма [18].

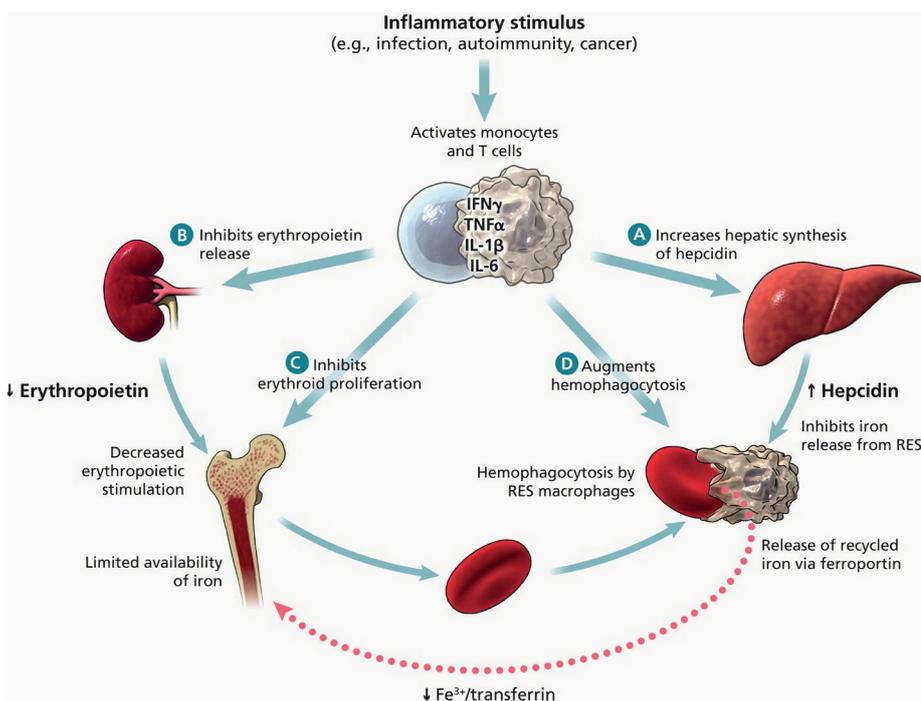
Многочисленные исследования подчеркивают важную роль провоспалительных цитокинов в формировании анемии и различных метаболических нарушений, включая расстройства углеводного, белкового и липидного обмена. Цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6

и ИНФ- $\gamma$ , синтезируемые эндотелиальными, опухолевыми, соматическими клетками, подвергшихся заражению вирусами и активированными клетками врожденной и адаптивной иммунной системы, вызывают сбой в обмене железа, угнетают эритропоэз, уменьшают выработку ЭПО и сокращают продолжительность жизни эритроцитов. Эти изменения также затрагивают энергетический обмен.

Таким образом, ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  активируют транскрипционные факторы GATA2 и ядерный фактор NF-Kb (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), что приводит к угнетению экспрессии HIF-1 (Hypoxia-inducible factors), играющего ключевую роль в адаптации клеток к гипоксии. Это плеiotропное воздействие цитокинов выходит за рамки только анемии и имеет решающее значение для развития множества метаболических расстройств [4].

**Рисунок 1.**

**Влияние цитокинов, продуцируемых клетками иммунной системы, на основные регулирующие факторы обмена железа при анемии [19]**



При воспалительных заболеваниях цитокины, высвобождаемые активированными клетками врожденной и адаптивной иммунной системы, оказывают мультиmodalный эффект, который способствует снижению уровня гемоглобина: индукция синтеза гепсидина в печени, особенно ИЛ-6 и эндотоксином (Рис. 1, А). Гепсидин, в свою очередь, связывается с ферропортином, что приводит к выходу железа из ретикулоэндотелиальных макрофагов и эпителиальных клеток кишечника. Связывание гепсидина приводит к дегра-

дации ферропортина; соответствующее ограничение железа в макрофагах затрудняет доступность железа для предшественников эритроцитов: подавление высвобождения эритропоэтина почками, особенно ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  (Рис. 1, В). Стимулируемая эритропоэтином пролиферация гемопоэтических клеток, в свою очередь, на этом фоне снижается (Рис. 1, С). Ещё одним механизмом воздействия цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$  является прямое ингибирование пролиферации эритроидных предшественников (Рис. 1, D). Рост концентрации ФНО- $\alpha$  приводит к усилению эритрофагоцитоза ретикулоэндотелиальными макрофагами в ретикулоэндотелиальной системе [РЕС] [19].

ИЛ-1 — основной представитель семейства цитокинов, включающего 11 молекул: ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , рецепторный антагонист ИЛ-1 (ИЛ-1Ра), ИЛ-18, ИЛ-33, четыре изоформы ИЛ-36 (ИЛ-36 $\alpha$ , ИЛ-36 $\beta$ , ИЛ-36 $\gamma$ , ИЛ-36Ра), ИЛ-37 и ИЛ-38. Несмотря на сходную структуру, эти цитокины обладают различной биологической активностью [20]. Особое значение придаётся ИЛ-1 $\beta$ , который активирует синтез других провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, а также низкомолекулярных медиаторов воспаления, включая оксид азота и простагландин (ПГ). Этот процесс также влечёт за собой продукцию хемокинов, которые привлекают нейтрофилы к месту воспаления. Более того, ИЛ-1 $\beta$  способствует экспрессии молекул адгезии на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что играет ключевую роль в высвобождении нейтрофилов из костного мозга. Всё это усиливает гранулопоэз, что приводит к повышенной активности нейтрофилов в воспалительных реакциях [21].

ИЛ-1 $\beta$  также играет важную роль в регуляции адаптивного иммунного ответа, опосредованного клетками Th1 и Th17, биологическое значение которых играет существенную роль в контексте развития иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ). ИЛ-1 $\beta$  активирует антигенпрезентирующую функцию макрофагов и дендритных клеток (ДК), что является ключевым аспектом в иницировании иммунного ответа [22]. Вместе с ИЛ-23, он также активирует специфическую популяцию иммунных клеток, известную как лимфоидные клетки врожденной иммунной системы — ILC3 (innate

lymphoid cells – ILC), а также  $\gamma\delta$ -Т-клетки, которые способствуют синтезу цитокинов ИЛ-17 и ИЛ-22 [23].

Ген ИЛ-1 $\beta$  имеет 22 экзона, 20 из которых альтернативные (то есть имеют структурные варианты), и 9 интронов, из которых 8 альтернативных. Он расположен на хромосоме 2 в локусе 2q13. На 3'- и 5'-концах гена имеются нетранслируемые области [24]. Биологически активная форма ИЛ-1 $\beta$  представляет собой белок с молекулярной массой 17 кДа и образуется из крупного (31 кДа) биологически неактивного предшественника – про-ИЛ-1 $\beta$  [21]. Внутриклеточно каспаза 1 (CASP1/ICE) превращает его в активную форму интерлейкина [25].

Биологические эффекты ИЛ-1 $\beta$  реализуются после связывания со специфическим мембранным рецептором IL-1R1 (рецептор интерлейкина 1, 1 типа). Белок ИЛ-1 $\beta$  соединяется с рецептором IL-1RI. При этом IL-1RA (антагонист рецептора интерлейкина 1) также может связываться с этим рецептором, не позволяя функционировать ИЛ-1 $\beta$ . Если же IL-1RA присоединится к другому рецептору – IL-1RII (рецептору-ловушке, рецептор интерлейкина 1, 2 типа), то это взаимодействие приведёт к снижению выработки ИЛ-1 $\beta$ . Представленные данные свидетельствуют, что в организме должен поддерживаться баланс между IL-1 и IL-1RA. Это обеспечивает защиту от инфекции и предотвращает распространение болезни [24].

Основная роль ИЛ-1 $\beta$  в патогенезе АХЗ заключается в ингибировании почечной продукции эритропоэтина путем образования активных форм кислорода, что подавляет пролиферацию клеток эритроидного ростка. ИЛ-1, образующийся в макрофагах, эндотелиоцитах и фибробластах под влиянием бактериальных эндотоксинов, усиливает способность макрофагов поглощать и разрушать эритроциты, что ведет к снижению продолжительности жизни эритроцита [26]. В результате фагоцитоза эритроцитов тканевыми макрофагами, которые являются частью моноцитарно-макрофагальной системы, происходит чрезмерное накопление железа в форме гемосидерина и ферритина. Это приводит к уменьшению содержания ИЛ-1 в сыворотке. Возникает перегрузка органов-депо железом, что считается главной характеристикой АХЗ [27].

ИЛ-1 участвует в регуляции энергетического и углеводного обмена, которые непосредственно влияют на развитие и течение АХЗ. Так, он вызывает анорексию, которая связана с уменьшением потребления пищи. Это происходит из-за воздействия ИЛ-1 на ядра гипоталамуса, где подавляется активность орексигенного нейропептида Y. Также ИЛ-1 косвенно стимулирует секрецию кортикотропин-релизинг-фактора и соматостатина посредством простагландина E2.

Это приводит к подавлению секреции гормона роста и снижению концентрации инсулиноподобного фактора роста-1. В результате уменьшается мышечная масса, что характерно для больных раком. Кроме того, ИЛ-1 воздействует на бета-клетки поджелудочной железы, вызывая гиперинсулинемию и повышение резистентности к инсулину. У пациентов с терминальными стадиями злокачественных опухолей такие изменения углеводного обмена могут совпадать с началом развития АХЗ. Эта связь обусловлена высокой потребностью в глюкозе для обеспечения энергией [4].

Основной провоспалительный цитокин, продуцируемый при инфицировании организма человека, вызванной такой инфекцией, как COVID-19, является ИЛ-6 (он же IFN- $\beta$ 2, интерферон-бета-2, фактор дифференцировки В-клеток, HSF или фактор, стимулирующий гепатоциты). Он относится к числу наиболее активных воспалительных проциитокинов с широким спектром свойств.

Ген IL-6 локализуется на коротком плече хромосомы 7 в области 7p15–21 [28]. Молекула белка ИЛ-6 имеет молекулярную массу 23,7 кДа, ее состав насчитывает 212 аминокислотных остатков. Высоко гидрофобный N-терминальный конец, состоящий из 30 остатков, поддерживает нужную конформацию и способствует взаимодействию с мембраной клеточных мишеней. Строение молекулы ИЛ-6 представлено на рисунке 2. Молекула ИЛ-6 состоит из четырех альфа-спиралей (цветные), связанные соединительными петлями (серые). Ключевую роль в связи ИЛ-6 с рецептором отводится 1–3 сайтам связывания [29].

Рисунок 2.

Строение молекулы ИЛ-6 [29]

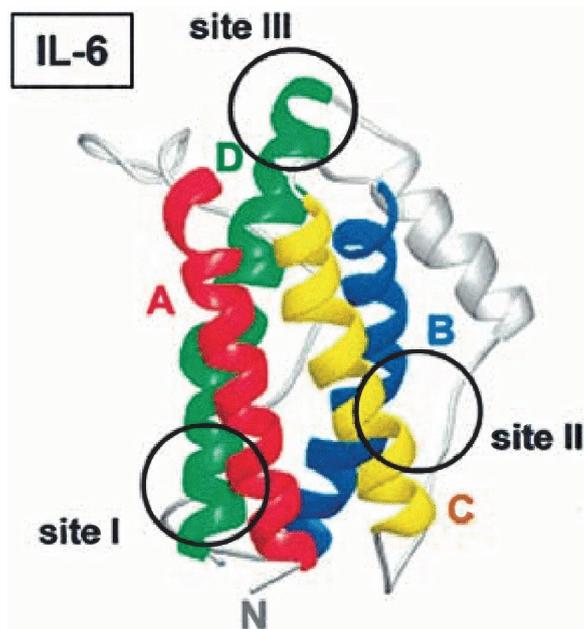
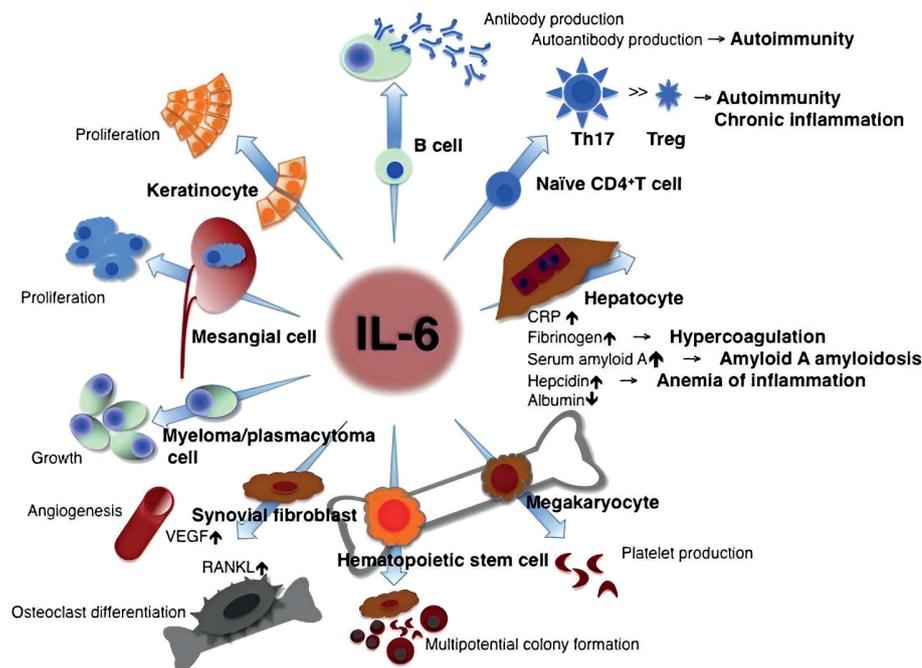


Рисунок 3.

**Плеотропные эффекты ИЛ-6 [30]**



*Treg* - регуляторные Т-клетки; *CRP* - С-реактивный белок; *VEGF* - фактор роста эндотелия сосудов; *RANKL* - активатор рецептора лиганда *NF*-каппа В; *TGF*-β - трансформирующий фактор роста бета; *Th-17* - клетки Т-хелперы 17; *CD4* - лимфоциты, клетки-хелперы.

ИЛ-6 вырабатывается моноцитами, макрофагами, фибробластами, клетками эндотелия, зараженными вирусными частицами соматическими клетками. Он не только способствует дифференцировке В-лимфоцитов, но также играет значительную роль в регуляции противоопухолевого иммунитета и развитии пирогенной реакции. ИЛ-6 активирует синтез белков острой фазы воспаления, ключевым из которых является С-реактивный протеин, увеличивает экспрессию тканевого фактора, фибриногена, фактора VIII и фактора Виллебранда, а также выступает как мощный индуктор факторов роста, влияя на активность ангиотензина II. Исследования продемонстрировали, что ИЛ-6 может воздействовать на гемопоэтические стволовые клетки, множество нервных клеток, гладкомышечные клетки и эмбриональные стволовые клетки [30]. Действие молекулы ИЛ-6 в организме показано на рисунке 3.

Известно, что ИЛ-6 играет ключевую роль в регуляции иммунных клеток, активируя сигнальный комплекс, состоящий из ИЛ-6, его рецептора (IL-6R) и общего сигнального рецептора gp130 (IL-6 ST). Связывание комплекса ИЛ-6 и IL-6R с белком gp130 приводит к его димеризации, что инициирует передачу сигналов внутри клетки через путь JAK/STAT [30].

Кроме канонического пути JAK/STAT, к фосфорилированному тирозину на gp130 рекрутируется фос-

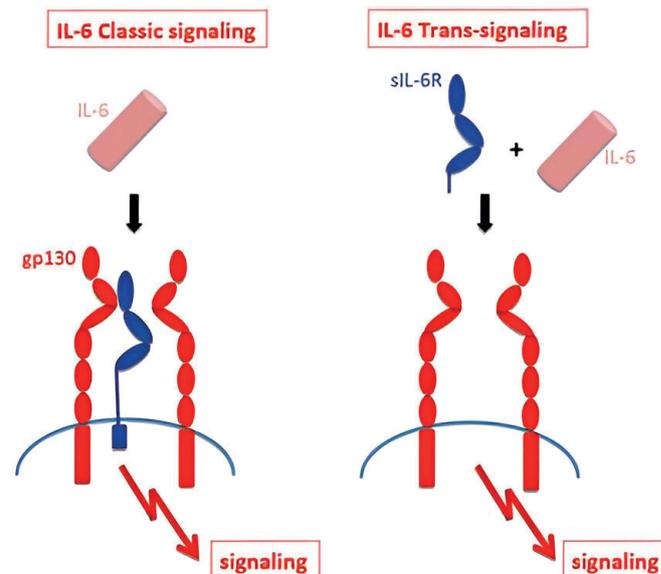
фатаза SHP-2, которая фосфорилируется с помощью JAK1. Это, в свою очередь, активирует сигнальный путь Ras/Raf/MAPK. Интересно, что клетки, экспрессирующие gp130, могут быть активированы даже в отсутствие IL-6R за счёт воздействия комплекса ИЛ-6 и растворимой формы sIL-6R, что называют транс-передачей сигналов. Таким образом, клетки, которые экспрессируют только gp130, способны реагировать только на комплекс ИЛ-6 с sIL-6R. В отличие от них, клетки, содержащие IL-6R, могут отвечать исключительно на ИЛ-6 [31].

Исследования показывают, что транс-сигнал ИЛ-6 является ключевым фактором, способствующим провоспалительным механизмам, проявляющимся в привлечении иммунных клеток к очагу воспаления. Этот процесс включает не только ингибирование апоптоза этих клеток, но и препятствование регуляторной дифференцировке Т-клеток.

Доказанным является тот факт, что именно транс-сигнализация ИЛ-6 имеет решающее значение для реализации воспалительных реакций в организме (Рис. 4).

Рисунок 4.

**Система трансдукции сигналов ИЛ-6 [31]**



Классическая передача сигналов ИЛ-6 требует мембраносвязанного IL-6R и ограничена гепатоцитами, некоторыми эпителиальными клетками и некоторыми лейкоцитами. Транс-передача сигналов ИЛ-6 требует

sIL-6R и возможна во всех клетках организма, поскольку все клетки экспрессируют белок gp130 [31].

В контексте инфекции и воспаления классическая передача сигналов ИЛ-6 активирует противовоспалительные и регенеративные процессы. В частности, это проявляется в восстановлении эпителиальных клеток кишечника, что крайне важно для поддержания барьерной функции и целостности кишечного эпителия. Активируя механизмы, способствующие регенерации, ИЛ-6 не только ограничивает воспаление, но и помогает организму восстановиться после повреждений. Кроме того, активация острой фазы ответа печени, вызванная ИЛ-6, играет важную роль в метаболических и иммунных процессах в организме [32,33]. Все эти данные указывают на многогранный характер действия ИЛ-6, где разные сигнальные пути выполняют специфические функции, необходимые для поддержания гомеостаза во время патологии. Таким образом, ИЛ-6 оказывается жизненно важным элементом как в провоспалительных, так и в противовоспалительных реакциях [33].

ИЛ-6 выступает ключевым индуктором синтеза гепсидина в печени, что приводит к значительному увеличению его секреции, независимо от активности эритропоэза в костном мозге и изменений обмена железа. Гепсидин выполняет роль негативного регулятора как высвобождения железа из макрофагов, так и его всасывания в тонком кишечнике. В результате действия гепсидина железо блокируется в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, гепатоцитах и энтероцитах, что нарушает его транспорт посредством трансферрина и вызывает быстрое развитие гипохромии.

Механизм ингибирования выведения железа из клетки заключается в связывании гепсидина с ферропортином — клеточным транспортёром железа, который играет важную роль в передаче железа от клетки к плазменному трансферрину. Этот процесс приводит к расщеплению ферропортина и снижению доступного для организма железа. Аналогичный механизм действия гепсидина на ферропортин также тормозит всасывание железа в тонком кишечнике.

Таким образом, хроническое воспаление связано с избыточной продукцией гепсидина, который нарушает нормальную регуляцию обмена железа, что в конечном итоге приводит к формированию анемии. Повышенный синтез гепсидина гепатоцитами спровоцирован провоспалительными цитокинами, среди которых ИЛ-6 играет ключевую роль. Этот цитокин активно участвует в патогенезе различных онкологических заболеваний, включая множественную миелому, лимфомы, рак молочной железы и лёгких [4,30,33].

В контексте миеломной болезни ИЛ-6 может вырабатываться непосредственно опухолевыми клетками, а также его источниками становятся активированные макрофаги и лимфоциты. Активно обсуждается роль ИЛ-6 в иммунореактивности при миеломной болезни [34]. Высокий уровень ИЛ-6 не только способствует развитию опухолей, но и оказывает угнетающее влияние на синтез ЭПО, что приводит к относительному дефициту этого гормона. Следовательно, этот дефицит ЭПО усложняет клиническую картину анемии, вызывая ее прогрессирование и усугубляя состояние пациента [4].

IL-10 — противовоспалительный цитокин, продукт гена человека IL10, который располагается в 1 хромосоме и содержит 5 экзонов [35]. ИЛ-10 является димерным белком, каждая субъединица состоит из 178 аминокислот [36]. Клеточный ответ на действие ИЛ-10 инициируется, когда этот цитокин связывается с рецепторным комплексом IL-10R. Рецептор IL-10 принадлежит к семейству рецепторов интерферона и состоит из двух субъединиц: IL-10RA (связывающих лиганд) и двух дополнительных субъединиц — IL-10RB (передающих сигнал). IL-10RA играет ключевую роль в определении направления лиганда и специфичности к мишени. Этот компонент рецептора обладает высоким сродством к ИЛ-10 и обычно присутствует на базовом уровне в лимфоцитах, макрофагах и дендритных клетках. Однако его экспрессия может усиливаться при активации различных клеток. IL-10RB характеризуется более низким сродством или отсутствием прямого связывания с ИЛ-10. Он постоянно присутствует в большинстве типов клеток и является общим рецепторным комплексом для других цитокинов семейства ИЛ-10, таких как ИЛ-22 и ИЛ-26. В клетках, реагирующих на ИЛ-10, сигнальный каскад активируется через путь JAK1/тирозинкиназы 2 (Tyk2) и активатора транскрипции 3 (STAT3) [37].

Гены, чувствительные к STAT3, выполняют одну из функций — подавляют цитокиновую сигнализацию 3 (SOCS-3). Это подавление мешает активации митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и перемещению в ядро фактора NF-κB. В результате снижается экспрессия генов, связанных с воспалением. Ещё один элемент, который активируется STAT3 — антагонист рецептора IL-1 (IL-1RN). Он работает как белок-приманка: связывается с рецептором IL-1 и не даёт ИЛ-1β соединиться с ним. Таким образом блокируется активация провоспалительных сигналов [38].

ИЛ-10 является ингибитором воспаления и цитокинового каскада. Он ингибирует синтез цитокинов Т-хелперов 1 (Th1), хемокинов, адгезионных молекул,

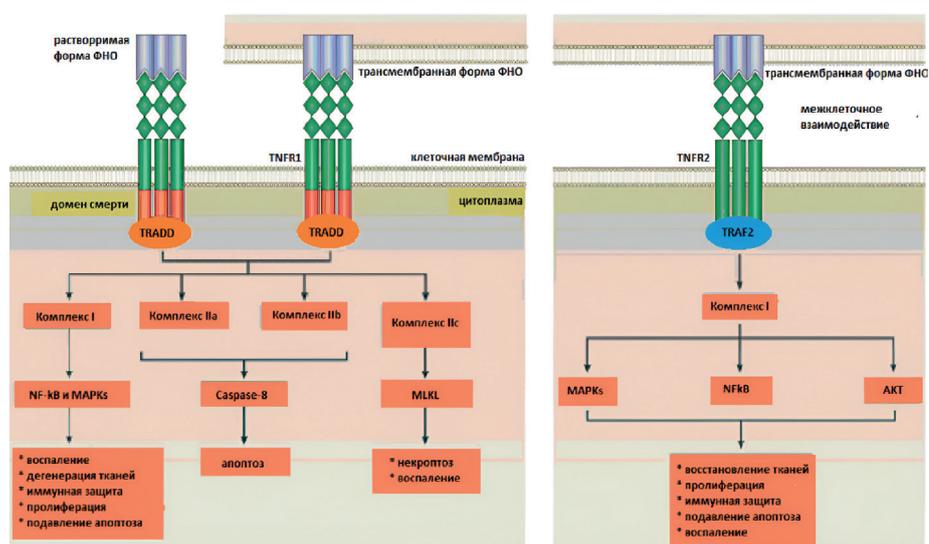
подавляет синтез моноцитарно/макрофагальных фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1, интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-12 (ИЛ-12), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и др. [39].

При некоторых хронических заболеваниях избыточное производство интерлейкина-10 может способствовать развитию анемии. Этот цитокин влияет на экспрессию трансферриновых рецепторов, увеличивая поступление связанного с трансферрином железа в моноциты посредством этих рецепторов [40]. Одновременно ИЛ-10 стимулирует экспрессию ферритина и способствует хранению и удержанию железа в макрофагах. Это приводит к уменьшению концентрации железа в кровотоке и ограничивает доступ эритроцитарных предшественников к железу [41].

ФНО- $\alpha$  — цитокин, который относится к семейству факторов некроза опухолей и обладает провоспалительным действием. Синтез ФНО- $\alpha$  в основном происходит в моноцитах и тканевых макрофагах в ответ на действие индукторов. Синтез ФНО- $\alpha$  могут стимулировать различные вещества: как бактериальные, так и растительные агенты, химические соединения, а также другие цитокины с провоспалительными свойствами. Ген ФНО- $\alpha$  расположен на хромосоме 6 в локусе 6p21.3. Этот ген имеет размер 2762 пары оснований. Белок ФНО- $\alpha$ , который синтезируется на основе этого гена, состоит из 233 аминокислот и имеет молекулярную массу 26 кДа [42]. Под действием специфического ФНО-конвертирующего фермента ADAM17 (известный как TACE) происходит отщепление фрагмента, связанного с мембраной, что ведет к образованию растворимого ФНО- $\alpha$  с молекулярной массой 17 кДа (157 аминокислот) [43].

Рисунок 5.

**Механизмы активации рецепторов TNF-R1 и TNF-R2 [43]**



В результате связывания ФНО- $\alpha$  со специфическими мембранными рецепторами массой 55 кДа (типа I, или CD120a, TNFRSF1A, TNFR1) и 75 кДа (типа II, или CD120b, TNFRSF1B, TNFR2) на молекулярном уровне происходят строго контролируемые сигнальные пути с участием внутриклеточных комплексов I, IIa, IIb и IIc (Рис. 5).

Известно, что ФНО- $\alpha$  индуцирует как минимум 5 различных типов сигналов, включающих в себя активацию NF- $\kappa$ B, активацию путей апоптоза, выделение внеклеточной регулируемой киназы (ERK), p38 митоген-активируемой протеинкиназы (p38MAPK) и c-Jun N-концевой киназы (JNK). Когда ФНО- $\alpha$  связывается с TNFR1 на поверхности клетки-мишени, он мобилизует TNFR-19 ассоциированный белок домена смерти (TRADD). В дальнейшем сигнал передается на Fas-ассоциированный белок с доменом смерти (FADD), который последовательно активирует каспазный каскад начиная с каспазы-8 и реализует посредством каспазы-3 апоптоз клетки. Кроме того, ФНО- $\alpha$  активирует псевдокиназу MLKL (complex IIc через TNFR1), играющую важную роль в развитии некроптоза, одного из видов программируемой клеточной гибели. Экспрессия различных рецепторов семейства ФНО может значительно отличаться между типами клеток и тканей. Наиболее широко представлены рецепторы, содержащие в своей структуре внутриклеточный домен смерти (DD). Рецептор TNFR1, который содержит DD, разнороден и экспрессируется на всех изученных типах клеток организма, что, в зависимости от этого, предполагает огромное разнообразие его функций в организме человека, а экспрессия TNFR2 ограничена клетками иммунной системы, эндотелиальными и нервными клетками [43].

ФНО является ключевым цитокином иммунной системы, регулирует множество биологических процессов, включая пролиферацию, дифференцировку и гибель различных клеток, воспалительные реакции, врожденный и приобретенный иммунитет, а также формирование структуры различных органов и тканей, включая вторичные лимфоидные органы [44].

ФНО- $\alpha$  имеет большое значение в патогенезе АХЗ. Макрофаги играют ключевую роль в регуляции гомеостаза железа в организме, и ФНО- $\alpha$  усиливает их способность поглощать железо из кровотока двумя способами: через рецептор-

опосредованный эндоцитоз трансферрина и с помощью белка-транспортёра двухвалентных металлов 1 (DMT-1) [4]. ФНО-α способствует повреждению мембраны эритроцитов с последующим эритрофагоцитозом следующим образом: посредством повреждения эритроцитарных мембран и стимуляции фагоцитоза ФНО-α усиливает захват и деградацию состарившихся эритроцитов активированными макрофагами для реутилизации железа [40]. Под влиянием ФНО-α снижается экспрессия переносчика железа ферропортина-1, тем самым ингибируется экспорт железа из макрофагов. ФНО, а также интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-10 стимулируют экспрессию ферритина и таким образом депонирование железа внутри макрофагов [45]. ФНО-α, также как и ИЛ-1, ИЛ-6, нарушает синтез рецепторов эритропоэтина, ингибирует действие эритропоэтина, пролиферацию и дифференциацию эритроидных предшественников [4]. ФНО-α стимулирует выработку других провоспалительных цитокинов, которые могут повреждать эритроциты и сокращать продолжительность их жизни. Это приводит к снижению уровня гемоглобина и развитию анемии у пациентов с хроническими заболеваниями [46].

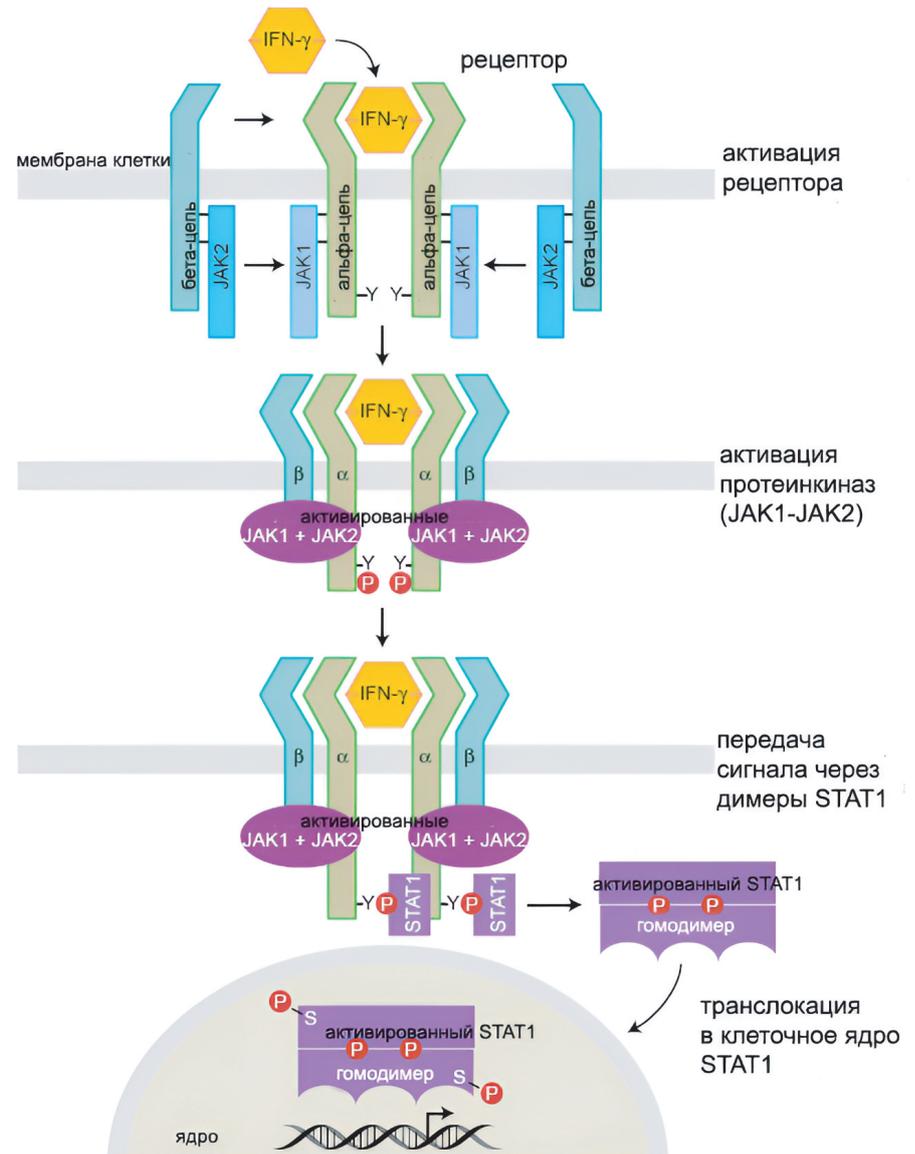
ИНФ-γ — димеризованный растворимый цитокин, обладающий иммунорегуляторным действием, который является единственным членом класса интерферонов II типа. У человека ген ИНФ-γ располагается на длинном плече 12-й хромосомы. Зрелая мРНК ИНФ-γ достигает длины примерно 1,2 КБ и отвечает за синтез белка с молекулярной массой около 17 кДа [47]. ИНФ-γ имеет рецептор, который состоит из двух частей: ИНФ-γР1 и ИНФ-γР2. У человека ген, отвечающий за создание ИНФ-γР1, находится в 6-й хромосоме, а ген ИНФ-γР2 — в 21-й [48].

Передача сигнала внутри клетки от рецептора ИНФ-γ начинается, когда димеры интерферона гамма связываются с субъединицей ИНФ-γР1. Это приводит к объединению двух частей рецептора в один комплекс. В результате активируются ферменты янускиназы (JAK) — JAK-1

и JAK-2. Первый взаимодействует с ИНФ-γР1, а второй — с ИНФ-γР2. Сигнал от активного рецептора передаётся к ядру несколькими путями. Самый изученный из них — JAK/STAT-зависимый путь внутриклеточной сигнализации. Когда активируются JAK киназы, они добавляют фосфорные группы к белку STAT (signal transducer and activator of transcription) первого типа. Этот белок становится активным, объединяется с другим таким же белком и перемещается к ядру. Там он активирует гены, которые реагируют на интерферон гамма (GAS-гены) [49]. На рисунке 6 представлена схема взаимодействия ИНФ-γ с клеточными рецепторами и передача сигнала в клеточное ядро с расшифровкой интермедиатов сигнальной передачи.

Рисунок 6.

**Взаимодействие ИНФ-γ с клеточным рецептором и передача сигнала в клеточное ядро с расшифровкой интермедиатов сигнальной передачи [50]**



ИФН- $\gamma$  секретируется Т-хелперами (в частности, Th1-клетками), цитотоксическими Т-лимфоцитами (Тц-клетки), макрофагами, эпителиоцитами слизистой оболочки и естественными киллерами — НК- и ТНК-лимфоцитами [51]. ИФН- $\gamma$  активирует многие клетки в организме, в результате чего проявляются его иммунорегуляторные, противовирусные, антипролиферативные, иммуномодулирующие, антифибрзные и другие эффекты [50].

ИФН- $\gamma$  активно участвует в механизмах регуляции железа в организме. Он может способствовать снижению доступности железа для эритропоэза путем увеличения экспрессии DMT-1. Кроме того, ИФН- $\gamma$  может стимулировать выработку гепсидина — гормона, который регулирует обмен железа и способствует его накоплению в клетках ретикулоэндотелиальной системы [52]. Это приводит к снижению уровня доступного железа в крови и нарушению синтеза гемоглобина. Таким образом, ИФН- $\gamma$  играет двойственную роль в патогенезе анемии хронических заболеваний. С одной стороны, он участвует в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов, с другой — влияет на обмен железа и синтез гемоглобина.

Активно изучается анемия хронических заболеваний у пациентов с инфекцией SARS Cov-2, вызвавшей в мире пандемию в 2020–2022 годах. В декабре 2019 года в городе Ухань органы здравоохранения Китая выявили серию случаев пневмонии неизвестной этиологии. Заболевание характеризовалось лихорадкой, тяжёлым респираторным дистресс-синдромом, лимфопенией и неэффективностью антибиотикотерапии. У заболевших был выявлен РНК-содержащий вирус, названный ВОЗ 12 января 2020 года «2019 новый коронавирус» (2019-nCoV). Заболевание, вызванное этим вирусом, получило официальное название ВОЗ «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19). Группа по исследованию коронавируса Международного комитета 11 февраля 2020 года переименовала новый вирус в SARS-CoV-2 [53]. Общий патогенез COVID-19 включает проникновение вируса через слизистые носовой полости, гортани и других воздухоносных путей. Последующая вирусемия обусловлена поступлением вируса в кровь через лёгочную ткань. Это приводит к системной инфекции, проявляющейся множеством клинических симптомов [54]. В литературе встречается большое количество исследований, посвященных как исследованию некоторых белковых взаимодействий [55,56], специфической диагностике и патогенеза этого заболевания [57–66], анализу микробиологического спектра возбудителей у пациентов этой патологии [67–69], а также методам лабораторной диагностики при использовании специфических средств профилактики и вакцин [70–73].

В множестве исследований анемию выделяли в качестве одного из факторов тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции (НКИ). Для её диагностики использовали критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения: у мужчин число эритроцитов  $<4,0$  млн/мкл, концентрация гемоглобина  $<130$  г/л, у женщин число эритроцитов  $<3,8$  млн/мкл, концентрация гемоглобина  $<120$  г/л [74]. Разделение на группы сравнения основывалось на тяжести течения COVID-19. Анализировались гематологические показатели: гемоглобин, гематокрит, уровень ферритина; уровень цитокинов и провоспалительные маркёры: СРБ и прокальцитонин (ПКТ) [59,61–63,75,76].

В нашей работе помимо сравнения показателей общего анализа крови (ОАК) и определения уровня железа сыворотки крови, ОЖСС, ферритина, трансферрина и СРБ, исследовали уровень секреции ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  в двух группах: с анемией хронических заболеваний и без неё — у пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19. Были выявлены достоверные различия между исследуемой и контрольной группой ( $p<0,05$ ): 1) снижение эритроцитов и гемоглобина; 2) снижение ОЖСС и трансферрина; 3) значимо более высокие показатели ИЛ-10, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ . Повышение уровня СРБ по сравнению с контрольной группой было недостоверно.

Также в нашем исследовании проводился корреляционный анализ (по Спирмену), на основании которого в группе с АХЗ выявлена достоверная ( $p<0,05$ ) 1) высокая положительная корреляция уровня ИЛ-10 с концентрацией эритроцитов ( $r=0,82$ ) и гемоглобина ( $r=0,5$ ); 2) высокая отрицательная корреляция уровня эритропоэтина и гемоглобина ( $r= -0,74$ ); 3) корреляция ФНО- $\alpha$  и ферритина ( $r=0,4$ ), ИЛ-10 и ферритина ( $r=0,52$ ), ИНФ- $\gamma$  и ОЖСС ( $r=0,44$ ) ИНФ- $\gamma$  и трансферрина ( $r=0,4$ ), ИЛ-1 $\beta$  и СРБ ( $r=0,67$ ), ИЛ-1 $\beta$  и ферритина ( $r=0,32$ ); 4) высокая отрицательная корреляция ФНО- $\alpha$  и ОЖСС и трансферрина ( $r= -0,65$ ) и ( $r= -0,6$ ) соответственно, ИНФ- $\gamma$  и СРБ и ферритина ( $r= -0,76$ ) и ( $r= -0,3$ ) соответственно, ИЛ-1 $\beta$  и железа ( $r= -0,38$ ) и ОЖСС ( $r= -0,31$ ).

Анемия и гиперферритинемия, независимо от основной патологии, являются значимыми предикторами тяжёлого течения заболевания с летальным исходом. Анемия может быть результатом снижения эритропоэза, возникающим в результате изменений метаболизма железа. Повышенный уровень ферритина может указывать на сильную воспалительную реакцию при COVID-19 или быть связан с попаданием вируса в организм человека и его влиянием на метаболизм

железа. Врожденный иммунный ответ может ограничивать доступность железа для возбудителя во время инфекционного процесса [77].

Анемия обычно усугубляет тяжесть респираторных заболеваний [78]. В работе [79] подробно изучали взаимосвязь анемии и тяжести течения НКИ. Так, распространённость тяжёлого течения заболевания была значительно выше в группе пациентов, страдающих анемией (17,7% против 8,1%,  $p = 0,001$ ). Опираясь на результаты лабораторных исследований, у этих пациентов отмечена более выраженная воспалительная реакция (более высокие уровни СРБ (24,7% против 8,5%) и прокальцитонина (ПКТ) (15,6% против 1,3%),  $p < 0,05$ ), приводящая к нарушениям свёртываемости крови и повреждениям органов, в том числе ткани миокарда и почек. Возможным объяснением основного механизма повреждений органов, вызванных анемией, является прогрессирующее снижение содержания кислорода в крови и ограничение его доставки в ткани.

Потребность в железе необходима для поддержания синтеза гемоглобина, и эти потребности в основном удовлетворяются за счет рециркуляции железа стареющих эритроцитов макрофагами. SARS-CoV-2 заставляет макрофаги вырабатывать ИЛ-6, важный фактор «синдрома цитокинового шторма» [80]. В то же время ИЛ-6 повышает уровень гепсидина, вызывая железоограниченный эритропоэз и воспалительную анемию через путь IL-6/STAT3 [4].

Таким образом, согласно литературным данным и собственным результатам исследования определена важная роль и корреляционные связи про-, противовоспалительных и иммунорегуляторного цитокинов, участвующих в регуляции обмена железа и эритропоэза у пациентов с COVID-19. Представленный обзор литературы, посвященный участию компонентов иммунной системы (цитокинов) в патогенезе анемии хронических заболеваний у больных с COVID-19, позволяет расширить представления о механизмах патофизиологии данного заболевания.

## Список литературы

1. Куркина Н.В., Горшенина Е.И., Чегодаева Л.В., Полагимова А.В. Анемия хронических заболеваний // *Клиническая онкогематология*. – 2021. – №3. – Стр.347–354. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-347-354
2. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease // *Blood Reviews*. – 2002. – Vol.16. – P.87–96. DOI: 10.1054/blre.2002.0193. PMID: 12127952.
3. Weiss G., Goodnough L. Anemia of chronic disease // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.352. – P. 1011–1023. DOI: 10.1056/NEJMr041809. PMID: 15758012.
4. Анемия хронических заболеваний / В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, О. А. Рукавицын ; под общ. ред. Е.В. Крюкова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 160 с. DOI: 10.33029/9704-5923-2-SKR-2020-1-160. – ISBN 978-5-9704-5923-2.
5. Валитова А.Д., Кадырова З.М., Ослопов В.Н. и др. Анемия хронических заболеваний: приговор или защитная реакция организма? // *Казанский мед. журнал*. – 2023. – № 3. – Стр.393–401. DOI: 10.17816/КМЛ114869
6. Андреичев Н.А., Балеева Л.В. Анемия хронических заболеваний // *Российский медицинский журнал*. – 2014. – №. 2. – С. 50–55.
7. Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Дифференциально-диагностические возможности в оценке железодефицитного состояния при анемиях // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2016. – № 3. – Стр.144–150.
8. Герасимова Е.Е. Уровень железа в сыворотке крови и интенсивность процесса кроветворения (хронобиологический аспект) // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. – 2011. – №. 2. – С. 245–246.
9. Каледа М.И., Федоров Е.С. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера // *Современная ревматология*. – 2022. – № 2. – Стр.74–80. DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-4-213-221
10. Андреичев Н.А., Андреичева Е.Н. Дифференциальная диагностика анемий, связанных с обменом железа // *Российский медицинский журнал*. – 2016. – № 4. – Стр. 213–221. DOI: 10.18821/0869-2106-2016-22-4-213-221
11. Соболева Н.И., Петров В.Н. Анемия при хронических заболеваниях // *Медицинская сестра*. – 2015. – № 5. – С. 22–25.
12. Суржикова Г.С., Ключкова-Абельянц С.А. Гепсидин-25: новые возможности в диагностике железодефицитных анемий и анемий хронических заболеваний // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2017. – №7. – С.414–417. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-7-414-417
13. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии / Пер. с англ. под ред. Ю. Н. Токарева, А. Е. Бухны. – 2. изд., испр. – Москва, СПб. : Бином, Нев. диалект, 2001. – 558 с. ISBN 5-7989-0217-X
14. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) // *Онкогематология* – 2018. – № 1. – С. 45–53. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
15. Waters J., O'Brien M., Ashley S. Management of anemia in patients receiving chemotherapy //

- J. Clin. Oncol.* - 2002. - Vol.20 - P.599-606. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.2.601. PMID: 11786593
16. Галайко М.В., Зенина М.Н., Казаков С. П. и др. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей // 2-е издание, переработанное и дополненное. - Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2021. - 352 с. - ISBN 978-5-9704-6293-5. - DOI: 10.33029/9704-6293-5-ANM-2021-1-352. - EDN:JHZSGD.
17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Шаповалова Ю.О. и др. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии // *Акушерство, гинекология и репродукция*. - 2020. - №4. - Стр.644-655. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179
18. Dinarello C. Historical insights into cytokines // *Eur. J. Immunol.* - 2007. - Vol.37. - Suppl. 1. - P.34-45. DOI: 10.1002/eji.200737772. PMID: 17972343.
19. Zarychanski R., Houston D. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? // *CMAJ*. - 2008. - Vol.179. - P.333-337. DOI: 10.1503/cmaj.0711311.
20. Sims J., Smith D. The IL-1 family: regulators of immunity // *Nat.Rev.Immunol.* - 2010. - Vol 10. - P.89-102. DOI: 10.1038/nri26911.
21. Насонов Е.Л., Елисеев М. С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека // *Ревматология: наука и практика*. - 2016. - №1. - Стр. 60-77. DOI:10.14412/1995-4484-2016-60-77
22. Singh R., Hasan S., Sharma S. et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* - 2014. - Vol.13. - P.1174-1181. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.0191
23. Spits H., Arti D., Colonna M. et al. Innate lymphoid cells - a proposal for uniform nomenclature // *Nat.Rev.Immunol.* - 2013. - Vol.13. - P.145-149. DOI: 10.1038/nri3365.
24. Батршина Р.И. Цитокины и характеристика гена IL1B // *Молодой ученый*. - 2022. - № 51. - С. 128-130.
25. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // *Иммунология*. - 1998. - № 3. - С. 9-17.
26. Вислобоков А.В., Хмельницкий Р.А. Анемия при раннем врожденном сифилисе // *Вестник дерматологии и венерологии*. - 2021. - №5. - С. 88-93. DOI: 10.25208/vdv1250.
27. Куркина Н.В. Горшенина Е.И., Чегодаева Л.В., Полагимова А.В. Анемия хронических заболеваний // *Клиническая онкогематология. фундаментальные исследования и клиническая практика*. - 2021. - №. 3. - С. 347-354. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-347-354
28. Baune B., Konrad C., Grotegerd D. et al. Interleukin-6 gene (IL-6): a possible role in brain morphology in the healthy adult brain // *J Neuroinflammation*. 2012 Jul 6;9:125. DOI: 10.1186/1742-2094-9-125
29. Toumpanakis D., Vassilakopoulos T. Molecular mechanisms of action of Interleukin-6 (IL-6) // *Pneumon.* - 2007. - Vol.20, - P. 154-167.
30. Тийс Р.П., Осипова Л.П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор) // *Медицинская генетика*. - 2022. - № 1. - Стр. 14-27. DOI: 10.25557/2073-7998.2022.01.14-27
31. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6 // *Int. J. Biol. Sci.* - 2012. - Vol.8. - P.1237-1247. DOI: 10.7150/ijbs.4989.
32. Alhendi A., Naser S. The dual role of interleukin-6 in Crohn's disease pathophysiology // *Front Immunol*. 2023 Dec 1;14:1295230. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1295230.
33. Тополянская С.В. Роль интерлейкина 6 при старении и возраст ассоциированных заболеваниях // *Клиницист*. - 2020. - №3-4. - Стр.10-17. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K633
34. Решетняк Д.В., Казаков С.П., Путков С.Б., Рукавицын О.А. Исследование механизмов иммунной реактивности и нарушений костного метаболизма при множественной миеломе // *Лабораторная медицина*. - 2023. - № 3-4. - С. 7-18. DOI:10.58953/15621790\_2023\_14\_3-4\_7. - EDN:JQMWGI.
35. Eskdale J., Kube D., Tesch H., Gallagher G. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence // *Immunogenetics journal*. - 1997. - Vol. 46. - P.120-128. DOI:10.1007/s002510050250.
36. Zdanov A., Schalk-Hihi C., Guschina A. et al. Crystal structure of interleukin-10 reveals the functional dimer with an unexpected topological similarity to interferon gamma // *Structure*. - 1995. - Vol. 3. - P. 591-601. DOI:10.1016/S0969-2126(01)00193-9.
37. Ouyang W., O'Garra A. Il-10 family cytokines il-10 and il-22: from basic science to clinical translation // *Immunity*. - 2019. - Vol. 50. - P.871-891. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.020.
38. Carlini V., Noonan D., Abdalalem E. et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions // *Front Immunol*. 2023 Jun 8;14:1161067. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1161067.

39. Серебренникова С.Н. и др. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса // Байкальский медицинский журнал. - 2012. - № 8. - С. 5-7.
40. Хидченко С.В., Курченкова В.И. Анемия хронических заболеваний в практике терапевта // Актуальные вопросы внутренних болезней: Материалы междунар. науч.-практ. конф. (Минск, 1 нояб. 2013 г.) / Белорус. гос. мед. ун-т, Белорус. о-во терапевтов; под ред. Н. Ф. Соколки, В. Е. Ягура. - Минск: БГМУ, 2013. - С. 175-182.
41. Ерофеева С.Б., Шелухин А.М. Анемии, сопровождающиеся гипохромемией: взгляд клинического фармаколога // Фарматека. - 2013. - № 18. - С. 12-17.
42. Сейтова Г.Н., Букреева Е.Б., Кремис И.С., Пузырёв В.П. Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов (TNF и IL8) с развитием хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень сибирской медицины. - 2010. - №3. - Стр. 91-97.
43. Воронина Е.В. Разработка технологии получения моноклонального антитела к фактору некроза опухолей альфа в целях биофармацевтического производства: автореферат дис. ... кандидата биологических наук : 03.01.03 - Москва, 2018. - 23 с.
44. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов // Иммунология. - 2014. - № 4. - С. 195-201.
45. Тарасова Н.Е., Теплякова Е.Д. Феррокинетика и механизмы её регуляции в организме человека // Журнал фундаментальной медицины и биологии. - 2012. - № 1. - С. 10-16.
46. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология // Архивъ внутренней медицины. - 2020. - № 6. - С. 414-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421.
47. Walter M., Windsor W., Nagabhushan T. et al. Crystal structure of a complex between interferon-gamma and its soluble high-affinity receptor // Nature. - 1995. - Vol. 376. - P. 230-235.
48. Bach E., Aguet M., Schreiber R. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling // Annu Rev Immunol. - 1997. - Vol. 15. - P. 563-591.
49. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю. и др. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии. - 2015. - № 4. - Стр. 10-22. DOI: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22.
50. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г. Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике / Ингарон. Москва, Димитрейд График Групп: 2007. - 348 с.
51. Ng C., Fong L., Abdullah M. Interferon-gamma (IFN-γ): Reviewing its mechanisms and signaling pathways on the regulation of endothelial barrier function // Cytokine. 2023 Jun;166:156208. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156208.
52. Frazier M., Mamo L., Ghio A. et al. Heparin expression in human airway epithelial cells is regulated by interferon-γ // Respir Res. 2011 Aug 2;12(1):100. DOI: 10.1186/1465-9921-12-100.
53. Guo Y., Cao Q., Hong Z. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status // Mil Med Res. 2020 Mar 13;7(1):11. DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0.
54. Esakandari H., Nabi-Afjadi, M., Fakkari-Afjadi J. et al. A comprehensive review of COVID-19 characteristics // Biol Proced Online. 2020 Aug 4;22:19. DOI: 10.1186/s12575-020-00128-2.
55. Kryukov E.V., Ivanov A.V., Karpov V.O. et al. Association of low molecular weight plasma aminothiols with the severity of Coronavirus Disease 2019 // Oxid Med Cell Longev. 2021 Sep 18;2021:9221693. DOI: 10.1155/2021/9221693. - EDN:TKPOCS.
56. Kryukov E.V., Karpov V.O., Kazakov S.P. et al. Plasma S-Adenosylmethionine Is Associated with Lung Injury in COVID-19 // Dis Markers. 2021 Dec 16;2021:7686374. DOI: 10.1155/2021/7686374. - EDN:XTNNEK
57. Казаков С.П., Алимбарова Л.М., Чиркова Е. Ю. и др. Изучение эффективности тест-систем на основе иммунохимического метода для определения специфических антител классов JgM, IgG к коронавирусу SARS COV-2 // Журнал инфектологии. - 2021. - № 1 S1. - С. 53-54. - EDN:KASAEV.
58. Казаков С.П., Давыдова Н.В., Путков С.В. и др. Длительность и интенсивность гуморального иммунного ответа у медицинских работников, перенесших COVID-19 // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. - 2021. - № 4(6). - С. 29-37. DOI 10.53652/2782-1730-2021-2-4(6)-29-37. - EDN:HMEEUQ.
59. Путков С.В., Давыдова Н.В., Гузеева О.Е., Казаков С.П. Пороговые значения исходных лабораторных маркеров в оценке прогноза степени тяжести течения и исхода COVID-19 // Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021). Москва: У Никитских ворот, 2021. - С. 168. - EDN:KJIUIT.
60. Казаков С.П., Сухоруков А.Л., Алимбарова Л.М. и др. Диагностические возможности иммуоферментного анализа для определения специфических антител классов IGM, IGA, IGG к коронавирусу SARS-Cov-2 // Госпитальная медицина: наука и практика. - 2022. - № 2. - С. 61-68. - DOI: 10.34852/GMЗCVKG.2022.63.37.012. - EDN:MRGXLA.
61. Путков С.В., Давыдова Н.В., Казаков С. П. Рутинные и потенциально новые биомаркеры

- в оценке прогноза степени тяжести течения и исхода COVID-19 // *Материалы научно-практических конференций в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2022): Сборник тезисов, Москва, 06-08 сентября 2022 года.* - Москва: У Никитских ворот, 2022. - С. 191-192. - EDN:ZQDLHX.
62. Казаков С.П., Путков С.В., Мудров В.П. и др. Значение системных маркеров воспаления в оценке степени тяжести пациентов COVID-19 // *Лабораторная медицина.* - 2022. - № 13. - С. 7-14. - DOI: 10.58953/15621790\_2022\_13\_7. - EDN:CROMIV.
63. Путков С.В., Давыдова Н.В., Казаков С.П. Исследование маркеров воспаления и их диагностической эффективности у больных COVID-19 // *Медицинский алфавит.* - 2023. - № 23. - С. 11-17. DOI :10.33667/2078-5631-2023-23-11-17. - EDN:EQUAVZ.
64. Давыдова Н.В., Путков С.В., Казаков С.П. Исследование уровня интерлейкина 17А при COVID-19 // *Интерпретация результатов лабораторных исследований: Материалы XXIX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 01-03 апреля 2024 года.* - Москва: Блок-Принт, 2024. - С. 74-75. - EDN:BRPHYT.
65. Putkov S., Davydova N., Kazakov S. Laboratory indicators of inflammation in the development of cytokine storm in patients with COVID-19 // *Clinica Chimica Acta.* - 2024. - DOI: 10.1016/j.cca.2024.119179. - EDN:QEULCG
66. Davydova N., Putkov S., Kazakov S. The study of the level of interleukin-6 and gamma interferon in patients with COVID-19 // *Clinica Chimica Acta.* - 2024. - DOI: 10.1016/j.cca.2024.119180. - EDN:RNGWFU
67. Эсауленко Н.В., Ткаченко О.В., Казаков С.П. Исследование особенностей микробного пейзажа и резистентности микроорганизмов у больных COVID-19 // *Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.* - 2021. - № 2(4). - С. 54-58. - EDN:SYONWX.
68. Эсауленко Н.В., Ткаченко О.В., Казаков С.П. и др. Формирование полирезистентности у микроорганизмов при проведении антибактериальной терапии в отделениях реанимации многопрофильного стационара в период пандемии COVID-19 // *Consilium Medicum.* - 2023. - № 12. - С. 811-816. - DOI: 10.26442/20751753.2023.12.202536. - EDN:EEZBMS
69. Esaulenko N., Tkachenko O., Komur K., Kazakov S. Spectrum of bacterial infection in COVID-19 and possibilities of antimicrobial therapy // *Clinica Chimica Acta.* - 2024. - DOI: 10.1016/j.cca.2024.119148. - EDN:WVFGBA
70. Казаков С.П., Давыдова Н.В., Путков С.В., Решетняк Д.В. Особенности лабораторного мониторинга поствакцинального гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 // *Новости Вектор-Бест.* - 2022. - № 1. - С. 12-15. - EDN:PXXZQY
71. Казаков С.П., Решетняк Д.В., Давыдова Н.В., Путков С.В. Оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации "КовиВаком" // *Медицинский алфавит.* - 2022. - № 6. - С. 18-24. - DOI: 10.33667/2078-5631-2022-6-18-24. - EDN:GDAHVS.
72. Казаков С.П. Вакцины против новой коронавирусной инфекции: механизмы действия, возможности их применения у онкогематологических пациентов // *Ведение пациентов онкогематологического профиля в период пандемии COVID-19. Под редакцией академика РАН И.В. Поддубной.* - Москва: "Издательство "Экон-Информ", 2022. - С. 4-26. - EDN:FLLXCT.
73. Казаков С.П., Решетняк Д.В., Давыдова Н.В. и др. Анализ и сравнительная оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации «Спутник V» с использованием различных наборов реагентов // *Инфекция и иммунитет.* - 2023. - № 3. - С. 469-480. - DOI: 10.15789/2220-7619-VRK-1977. - EDN:XMORIA.
74. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1968;405:5-37.
75. Bao J., Li C., Zhang K. et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19 // *Clin Chim Acta.* - 2020. - Vol.509. - P.180-194. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.009.
76. McElvaney O., McEvoy N., McElvaney O. et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2020. - Vol.202. - P.812-821. DOI: 10.1164/rccm.202005-1583OC.
77. Taneri P., Gómez-Ochoa S., Iñanaj E. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Epidemiology.* - 2020. - Vol.35. - P.763-773. DOI: 10.1007/s 10654-020-00678-5.
78. Радыгина Л.В., Мочалова Л.В. факторы, влияющие на тяжесть течения COVID-19 и развитие осложнений // *MIR J.* - 2023. - № 1. - Стр. 20-38. DOI: 10.18527/2500-2236-2023-10-1-20-38.
79. Tao Z., Xu J., Chen W. et al.. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study // *Journal of Medical Virology.* - 2021. - Vol.93. - P. 1478-1488. DOI: 10.1002/jmv.26444.
80. Wang X., Tang G., Liu Y. et al. The role of IL-6 in coronavirus, especially in COVID-19 // *Front Pharmacol* 2022 Nov 23;13:1033674. DOI: 10.3389/fphar.2022.1033674.