



Ферритин как биомаркер полиорганной патологии: противовоспалительные и антиоксидантные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Чучалин А.Г.², Лазебник Л.Б.³

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 4, Москва 211933, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Делегатская ул., 20/1, г. Москва, 127473, Россия)

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Лазебник Л.Б. Ферритин как биомаркер полиорганной патологии: противовоспалительные и антиоксидантные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(8): 113–122. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-113-122

✉ Для переписки:

Громова

Ольга Алексеевна

unesco.gromova

@gmail.com

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф., в.н.с.

Торшин Иван Юрьевич, канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, в.н.с.

Чучалин Александр Григорьевич, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины лечебного факультета; вице-президент РНМОТ, президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР)

Резюме

Ферритин, несмотря на своё название, не является исключительно биомаркером гомеостаза железа. Например, ферритин — биомаркер воспаления, сопровождающего патологические изменения в различных тканях и органах. Поэтому, для оценки состояния гомеостаза железа уровень ферритина может использоваться только в сочетании с другими показателями анализа крови (гемоглобином, трансферрином, железом, гепцидином и др). Результаты систематизации массива 34266 публикаций по ферриту методиками топологической теории анализа данных показали, что, в зависимости от патологии, уровни ферритина в сыворотке крови могут изменяться на 4 порядка: от 10–20 нг/мл для железодефицитной анемии до 100000 нг/мл в отдельных случаях гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Для каждой из патологий характерны особенные диапазоны диагностических значений уровней ферритина. В частности, в модели полиорганной патологии (поражения печени, почек, головного мозга и миокарда с перегрузкой железом) уровни ферритина возрастали на $+53 \pm 12$ нг/мл (до 254 нг/мл, $P < 0.0001$) с пороговым значением для гиперферритинемии всего лишь 229 нг/мл. В то же время, для лейкозов, переливаний крови, COVID-19 и других вирусных инфекций пороговые значения ферритина составляют 500–1000 нг/мл, а для синдрома активации макрофагов, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и нарушений свертывания крови — 1000–6000 нг/мл. Стандартизированный гидролизат плаценты человека может устранять гиперферритинемия, тормозить развитие гемосидероза различных тканей и противодействовать развитию полиорганной патологии.

Ключевые слова: гемосидероз, гиперферритинемия, диагностические биомаркеры, стеатогепатит, Лаеннек

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-228-8-113-122>

Ferritin as a biomarker of multiple organ pathology: anti-inflammatory and antioxidant peptides of standardized human placenta hydrolysate

O. A. Gromova¹, I. Yu. Torshin¹, A. G. Chuchalin², L. B. Lazebnik³

¹ Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences (4, Vavilov St., Moscow, 211933, Russia)

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (1, Ostrovitianova str. Moscow, 117997, Russia)

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, (20, b.1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia)

For citation: Gromova O. A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., Lazebnik L. B. Ferritin as a biomarker of multiple organ pathology: anti-inflammatory and antioxidant peptides of standardized human placenta hydrolysate. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(8): 113–122. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-113-122

✉ Corresponding author:

Olga A. Gromova
unesco.gromova@gmail.com

Olga A. Gromova, Doctor of Medical Sciences, Prof., Leading Researcher; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Ivan Yu. Torshin, Ph.D., Leading Researcher; ORCID: 0000-0002-2659-7998

Alexander G. Chuchalin, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty; ORCID: 0000-0002-5070-5450

Leonid B. Lazebnik, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Polyclinic Therapy; ORCID: 0000-0001-8736-5851

Summary

Despite its name, ferritin is not exclusively a biomarker of iron homeostasis. For example, ferritin is a biomarker of inflammation accompanying pathological changes in various tissues and organs. Therefore, to assess the state of iron homeostasis, the ferritin level can only be used in combination with other blood test indicators (hemoglobin, transferrin, iron, hepcidin, etc.). The results of systematization of an array of 34,266 publications on ferritin using topological data analysis methods showed that, depending on the pathology, ferritin levels in the blood serum can change by 4 orders of magnitude: from 10–20 ng / ml for iron deficiency anemia to 100,000 ng / ml in some cases of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Each pathology is characterized by specific ranges of diagnostic values of ferritin levels. In particular, in the model of multiple organ pathology (liver, kidney, brain and myocardial damage with iron overload), ferritin levels increased by $+53 \pm 12$ ng/ml (up to 254 ng/ml, $P < 0.0001$) with a threshold value for hyperferritinemia of only 229 ng/ml. At the same time, for leukemia, blood transfusions, COVID-19 and other viral infections, the threshold values of ferritin are 500–1000 ng/ml, and for macrophage activation syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis and blood clotting disorders — 1000–6000 ng/ml. Standardized human placenta hydrolysate can eliminate hyperferritinemia, inhibit the development of hemosiderosis of various tissues and counteract the development of multiple organ pathology.

Keywords: hemosiderosis, hyperferritinemia, diagnostic biomarkers, steatohepatitis, Laennec

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Ферритин – внутриклеточный белок, состоящий из 24 белковых субъединиц, и запасующий до 4000 ионов железа. Ферритин содержится в большинстве типов клеток в виде цитозольного белка, небольшие количества которого секретируются в сыроворотку крови. Референсный интервал ферритина для взрослых составляет 10–120 нг/мл для женщин и 20–250 нг/мл для мужчин. До 30% запасов железа в печени, селезенке, костном мозге, мышечной ткани хранятся именно в ферритине [1].

Однако хранение железа – не единственная функция ферритина в организме. Ферритин является важным биомаркером инфекционно-го воспаления, наряду с С-реактивным белком

(СРБ) и интерлейкинами (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) [2]. Концентрация ферритина в крови возрастает при перегрузке железом, инфекции, дисфункции печени, нервной анорексии, аноксии (или, наоборот, при оксидантном стрессе), аутоиммунных или опухолевых заболеваниях. При COVID-19 и других вирусных пневмониях уровни ферритина возрастают резко, в т.ч. вследствие гемолиза эритроцитов [3]. И наоборот, низкий уровень ферритина может наблюдаться не только при дефиците железа, но и при гипотиреозе, дефиците витамина С, целиакии, синдроме беспокойных ног и др. [4]. Эти факты делают ферритин важным биомаркером для полиорганной патологии.

В нашей предыдущей статье мы рассмотрели ферритин как маркер старения [5] – ведь воспаление, оксидативный стресс и нарушения обмена железа являются характерными процессами патофизиологии старения, стимулирующими эндотелиальную дисфункцию сосудов и нейродегенерацию. Эти же патофизиологические процессы не могут быть рассмотрены в отрыве от полиорганной патологии, приводя к гемосидерозу и воспалению печени, почек, поджелудочной железы, миокарда, головного мозга и других органов.

Весьма наглядной иллюстрацией важности ферритина как биомаркера полиорганной дисфункции является ассоциация между повышенными уровнями ферритина в крови и смертностью от коронавирусной пневмонии. Процентное соотношение «*ферритин: лимфоциты*» может применяться для прогнозирования смертности от COVID-19 (чувствительность – 84%, специфичность – 87%) [6]. Повышенный ферритин (>1380 нг/мл) связан с системным воспалением и 70%-м возрастанием риска смертности при остром

респираторном дистресс-синдроме (О.Ш. 1,71, 95% ДИ 1,01–2,90) [7]. Среди других биомаркеров (прокальцитонин, СРБ и др) гиперферритинемия (>1000 нг/мл) характеризовалась наибольшей информативностью как предиктор смертности пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии (площадь под кривой 0,82, 95% ДИ 0,74–0,91) [8].

Цель настоящей работы – систематизация информации о ферритине как о диагностическом биомаркере и формулировка подходов для лечения полиорганной патологии, сопровождающейся гиперферритинемией. Методами топологического анализа данных был изучен массив из всех имеющихся на настоящему времени публикаций по ферритину (более 34000), включая публикации исследований ассоциации между уровнями ферритина в сыворотке крови и состоянием пациентов при различных патологиях. Показаны перспективы использования препаратов на основе стандартизированных гидролизатов плаценты человека (ГПЧ) как патофизиологического средства для снижения гиперферритинемии.

Материалы и методы

Проведен анализ 34266 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям ферритина (запрос «ferritin» в базе биомедицинских публикаций PUBMED). Данный массив публикаций включил результаты 36 мета-анализов и 2672 исследований, в которых изучались корреляции между концентрациями ферритина в сыворотке крови и клиническими характеристиками пациентов. Для нахождения наиболее информативных ключевых слов было проведено сравнение с контрольной выборкой из 34270 текстов, случайно

выбранных из 183679 публикаций, найденных по запросу «Biomarkers/blood [MESH Terms] NOT ferritin». Эти массивы публикаций анализировались с использованием методов топологического и метрического подходов к анализу данных [9]. Для исключения текстов, носящих выражено манипулятивный характер, массив из 34266 публикаций был проверен системой ANTIFAKE (www.antifake-news.ru) [10]. Метрическая диаграмма и её кластеризация проводились методом анализа метрических сгущений в произвольных пространствах [11, 12].

Результаты систематического компьютерного анализа исследований по ферритину

В ходе систематического анализа 34266 публикаций были выделены 252 информативных биомедицинских термина, отличающих публикации по ферритину от публикаций в контрольной выборке (см. Методы). Кластеризация и экспертный анализ терминов позволил выделить следующие актуальные направления клинических исследований ферритина как биомаркера: (1) воспроизводимость результатов применения методов определения ферритина в крови, (2) связь с метаболизмом железа (перегрузка железом, железодефицитная анемия,

талассемия), (3) синдром активации макрофагов и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, (4) опухлевые патологии, (5) последствия трансплантации, (6) COVID-19 и другие вирусные инфекции, (7) бактериальные инфекции, (8) нарушения свертывания и агрегации крови и (9) гиперферритинемия при различных хронических коморбидных патологиях (заболевания печени и почек, сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания, сахарный диабет и др.) – основная тема настоящей статьи.

Связь уровней ферритина с метаболизмом железа: железодефицитная анемия

Ферритин может использоваться как маркер гомеостаза железа совместно с другими маркерами (концентрация железа в, гемоглобина, рецептора трансферрина, гепцидина, сатурации трансферрина и др.). Мета-анализ 14 исследований порогового значения сывороточного ферритина для выявления дефицита железа [13] Наилучшая диагностическая эффективность имеет уровни ферритина в диапазоне 25–30 нг/мл (мкг/л). Принимая во

внимание взаимосвязь ферритина с воспалением, концентрация ферритина в плазме должна быть скорректирована для устранения эффектов субклинического воспаления при оценке дефицита железа, как показано в метаанализе 32 исследований. Поскольку ферритин – маркер воспаления, этот факт объясняет отсутствие каких-либо корреляций между уровнями ферритина и железа в отдельных исследованиях [14].

Связь с метаболизмом железа: перегрузка железом

При перегрузке железом иногда могут наблюдаться высокие уровни ферритина (до 1000–5000 нг/мл). В исследовании пациентов с наследственным гемохроматозом ($n=22$) было установлено, что наиболее частыми проявлениями были пигментация кожи (77%), цирроз печени (81%), сахарный диабет (50%), артралгии (45%) и слабость (27%). Железо в сыворотке крови составляло 164 ± 53 мкг/дл, ферритин 3391 ± 1960 нг/мл, а насыщение трансферрина $76,8 \pm 14\%$. В ряде случаев был подтвержден гемосидероз печени [15].

Тем не менее, высокие уровни ферритина (1000 нг/мл и более) недостаточны для диагностики наличия перегрузки железом у пациента. На обоснованность данного утверждения указывают результаты использования T2*МРТ, позволяющие косвенно оценить количество железа в различных тканях. Например, применение T2*МРТ у детей с талассемией с регулярными переливаниями крови показало, что уровни ферритина в сыворотке не отражают запасы железа в печени, т.е. перегрузку железом [16]. В то же время, у пациентов с миелодиспластическим синдромом ($n=71$) с помощью T2*МРТ была установлена перегрузка печени и сердца железом (средняя концентрация железа в печени составила 3,9 мг/г, у 68% пациентов установлена перегрузка железом). При этом, у пациентов с перегрузкой железом действительно были найдены более высокие уровни ферритина (1182 нг/мл, контроль, без перегрузки железом – 185 нг/мл, $p<0.0001$) [17].

Заметим, что T2*-магнитно-резонансная томография сердца является дорогостоящей, но эффективной для определения накопления железа в сердце. Сопоставление результатов T2*МРТ и данных по вариабельности сердечного ритма (BCR) показало, что определённые отклонения BCR могут использоваться не только для оценки вегетативной функции сердца, но и для оценки накопления железа в сердце [18].

В эксперименте и в клинике показано, что ГПЧ Лаеннек не только способствует снижению гиперферритинемии, но и устраняет гемосидероз печени и других органов [19, 20]. В составе данного ГПЧ найдены 19 пептидов, вовлечённых в регуляцию гомеостаза железа: (1) хелаторы ионов железа (пептиды PAGAPQV, VCTNLG, ALHAQY, NEGLPV, VTLDGG), (2) гормоноподобные пептиды геморфин, спинорфин (VVYPWTE), (3) пептиды-ингибиторы специфических таргетных белков гамма-секретазы (MVGSVV), протеазы фурина (SLEHEP), FKBP1A

(GAGLPL, LPLLQV), CUL1 и SKP1 (NLTVLSLP), пептиды-активаторы ретиноидного рецептора RXRA (SLLQLTG, LELDSSD), пептиды-ингибиторы растворимого белка гемохроматоза HFE2 (VYPFGE, VAALNS) [21] и пептиды, участвующие в регенерации тканей [22].

Нами была разработана и апробирована модель полиорганной патологии у крыс, вызванная сочетанным приемом избытка жиров (пальмовое масло), простых углеводов (фруктоза) и неорганического железа (сульфат железа). Воспроизведение модели достигалось через 13 дней эксперимента. При отсутствии терапии с 13 по 41 дни, ко дню 41 достоверно возрастали различные показатели полиорганной патологии: уровни ферритина (интактные: 201 ± 45 нг/мл, модель: 254 ± 12 нг/мл, $P<0.0001$), АСТ (интактные: 114.9 ± 27.3 Ед/л, модель: 301.3 ± 30.3 Ед/л, $P<0.000001$), АЛТ (интактные: 22.8 ± 3.2 Ед/л, модель: 58.7 ± 5.5 Ед/л, $P<0.00014$), лейкоцитов (интактные: 4.6 ± 1.3 млрд кл/л, модель: 6.9 ± 0.8 млрд кл/л, $P<0.01$), тромбоцитов (интактные: 509.7 ± 121.6 млрд кл/л, модель: 820.2 ± 50.5 млрд кл/л, $P<0.01$) и падали уровни общего белка (интактные: 46.2 ± 4.6 г/л, модель: 45.5 ± 5.8 г/л, $P=0.002$), креатинина в крови (интактные: 35.7 ± 1.2 мкмоль/л, модель: 23.3 ± 1.4 мкмоль/л, $P<0.00001$) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ, интактные: 169 ± 5 мл/мин/1,73м², модель: 154.1 ± 7.1 мл/мин/1,73м², $P=0.04$).

Таким образом, при перегрузке железом уровни ферритина повышаются весьма незначительно – всего лишь на 10–20% процентов. Однако, это повышение происходит в контексте изменений и других биомаркеров патологии различных органов (АСТ, АЛТ, лейкоцитов, тромбоцитов, общего белка, креатинина, скорости клубочковой фильтрации и др.).

Применение ГПЧ Лаеннек с 13 по 41-й дни способствовало нормализации перечисленных показателей полиорганной патологии. На день 41 было зарегистрировано достоверное снижение ферритина (141 ± 24 нг/мл, $P<0.001$), АСТ (166.7 ± 51.3 Ед/л, $P=0.00027$), АЛТ (36.4 ± 7.2 Ед/л, $P=0.00001$), лейкоцитов (4.5 ± 2.7 млрд кл/л, $P=0.039$), тромбоцитов (639.0 ± 92.3 млрд кл/л, $P=0.00157$) и достоверное повышение общего белка (55.9 ± 3.8 г/л, $P=0.0014$), креатинина (27.7 ± 1.5 мкмоль/л, $P=0.0002$) и СКФ (169.8 ± 6.2 мл/мин/1,73м², $P=0.0011$). Гистологически, на фоне применения ГПЧ отмечено сниженное накопление железа в ткани печени, в почках и в мозге.

Гиперферритинемия и синдром активации макрофагов

Синдром активации макрофагов (САМ) сопровождается тяжелым течением ревматоидного артрита (РА), лихорадку неясной этиологии, гепатоспленомегалию и цитопению. САМ ассоциирован с быстрым прогрессированием сепсиса до летального исхода [23].

Ферритин и СРБ являются прогностическими биомаркерами смертности и САМ при болезни Стилла у взрослых ($n=147$). Ферритин более 1225 нг/мл был предиктором САМ (О.Ш. 1,97, 95% ДИ

1,28–3,03, $P=0.002$, чувствительность 88%; специфичность 57%), а уровни СРБ $>68,7$ мг/л – предиктором смертности пациентов с САМ (О.Ш. 2,1; $P=0.007$; 95% ДИ 1,2–3,7) [24].

Анализ данных пациентов с РА ($n=61$) показал, что ферритин сыворотки >6000 нг/мл (О.Ш. 9,4, 95% ДИ 2,5–47,1, $P=0.005$) был наиболее информативным предиктором развития САМ и летального исхода [25].

Гиперферритинемия и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – один из синдромов цитокинового шторма, вызванный САМ на фоне полиорганной патологии. Клинически ГЛГ проявляется лихорадкой, увеличением печени и селезенки, увеличением лимфатических узлов, желтым изменением цвета кожи и глаз, а также сыпью, повышенным уровнем триглицеридов, низким уровнем фибриногена и повышенным уровнем ферритина [26]. Проведенный нами в настоящей работе анализ клинических исследований позволяет утверждать, что признак «ферритин > 500 нг/мл» является низкоспецифичным предиктором ГЛГ: у пациентов с ГЛГ могут наблюдаться уровни ферритина 2402–11734 нг/мл [27], 1977–100727 нг/мл [28] и даже выше. Среди пациентов с ферритином более 90000 нг/мл 50% пациентов имели ГЛГ на фоне *выраженной полиорганной патологии*: бактериального сепсиса (33%), гематологических видов рака (29%), почечной недостаточности (24%), повреждение печени (18%). Оптимальное значение порога ферритина для диагностики ГЛГ у взрослых составило 16000 нг/мл (чувствительность 79%, специфичность 79%) [29].

Пептиды в составе стандартизированных ГПЧ, характеризующиеся антибактериальными, нефропротекторными, гепатопротекторными свойствами, будут оказывать патофизиологическое

воздействие на перечисленные вид полиорганной патологии, тем самым снижая риск ГЛГ. В частности, в составе ГПЧ Лаеннек найдено 5 пептидов с *антибактериальными свойствами*, в т.ч. биологически активный фрагмент FALPLGDF антибактериального пептида кателицидина (LL-37), важного витамин-D-зависимого фактора врожденного иммунитета. Другие пептиды Лаеннека способствуют снижению избыточного воспаления посредством ингибирования активности белка NF- κ B, опосредующего эффекты ФНО- α [30].

Исследование пептидного состава данного ГПЧ также позволило выявить 48 пептидов, проявляющих *нефропротекторные свойства* (GAGGFG, GLPLLV, FLAAEE и др.), включая биологически активные фрагменты нефропротекторных адреномедуллинов, пептиды – ингибиторы ряда киназ (FYN, SHN, WNK1/4, SGK1, IRAK4, ROCK1/2, PCSK5) и фиброгенных рецепторов (PDGFR, TGF β 11). Например, анализ протеома мочи позволило определить конвертазу PCSK5 как таргетный белок, избыточная активность которого ассоциирована с наличием у пациентов хронической почечной недостаточности. Пептиды HASGTF и HAAGSF в составе ГПЧ, могут проявлять ингибиторные свойства пептида HASGTF по отношению к конвертазе PCSK5 [31].

Гиперферритинемия и COVID-19

Уровни ферритина в сыворотке крови важными показателями состояния пациентов с COVID-19. Уровни ферритина позволяют прогнозировать тяжесть заболевания у пациентов с COVID-19 (n=93, 28–63 года). Уровень ферритина >265 нг/мл позволяет прогнозировать тяжелую форму COVID-19 с чувствительностью 74% и специфичностью 94% [32]. Метаанализ 189 исследований пациентов с COVID-19 (n=57563), показал, что средний уровень ферритина у пациентов с COVID-19 всех возрастов составил 777 нг/мл (95% ДИ 701–852). По сравнению с умеренными случаями, тяжелые случаи COVID-19 имели высокий уровень ферритина (+473,25 нг/мл, 95% ДИ 382,52–563,98). Значительная разница в средних уровнях ферритина 606,3 нг/мл (95% ДИ 461,8–750,8) была обнаружена между выжившими и не выжившими [33]. Гипервоспаление при COVID-19, связанное с возрастанием уровней ферритина, также стимулирует гемолиз эритроцитов, что приводит неконтролируемому выбросу гемоглобина и перегрузке железом различных тканей, усугубляя полиорганные поражения на фоне коронавирусной инфекции [3].

Экспертный анализ полипептидного препарата ГПЧ «Лаеннек», представленный в работах [34–36], позволяет утверждать, что этот ГПЧ может повысить эффективность терапии COVID-19 у пациентов с полиорганными поражениями (прежде всего, с патологиями печени). В составе препарата найдены пептиды-ингибиторы белка IKK β , способствующие снижению системного воспаления за счёт ингибирования каскада NF- κ B. Клинический опыт

применения данного ГПЧ указывает на нормализацию уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α и значительное снижение уровней ферментов АСТ, АЛТ [19]. В составе ГПЧ найдены 14 пептидов, характеризующихся противовирусными эффектами на всех стадиях жизненного цикла ДНК и РНК вирусов [35].

Поэтому, рассматриваемый ГПЧ был апробирован у пациентов с COVID-19 на фоне выраженной гиперферритинемии. ГПЧ применялся у 14 пациентов с COVID-19 (возраст 39–86 лет, 6 мужчин, 8 женщин) в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора в составе комплексной терапии до достижения устойчивой ремиссии. Пациенты в контрольной группе (n=14) получали только комплексную терапию, рекомендованную МЗ РФ. Применение препарата приводило к положительной клинической динамике: *устранению гиперферритинемии* вследствие снижения повышенных уровней ферритина (у мужчин на –282 нг/мл, у женщин на –80 нг/мл, P=0.039), увеличению оксигенации крови до диапазона физиологической нормы (P=0.0029), снижению объема повреждения лёгких по данным КТ (в среднем, –10%, P=0.0027), повышению относительного содержания лимфоцитов (+8%, P=0.04), нормализации маркёров дисфункции печени (АСТ, АЛТ), креатинина, а также систолического АД (P<0.05). Все пациенты, получавшие препарат, выздоровели в течение 3–15 дней после начала применения препарата и были выписаны с отрицательным ПЦР-тестом на вирус SARS-CoV-2 [34].

Гиперферритинемия и заболевания печени

Повышенный ферритин сыворотки (>300 нг/мл у женщин и >450 нг/мл у мужчин) является независимым предиктором гистологической тяжести и выраженного фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП, $n=628$). Более высокий уровень ферритина соответствовал повышенному риску фиброза печени (О.Ш. 1,66; 95% ДИ 1,05–2,62; $P=0.028$) и повышению показателя «активность заболевания» (О.Ш. 1,99; 95% ДИ, 1,06–3,75; $P=0.033$) [37].

Гиперферритинемия, определяемая как (мужчины >300 нг/мл, женщины >200 нг/мл), является фактором риска стеатогепатоза, формирующегося на фоне различных хронических заболеваний печени ($n=124$): гепатита С (43%), НАЖБП (46%) и др. Средний уровень ферритина составил 881 ± 77 нг/мл у мужчин и 549 ± 82 нг/мл у женщин. Сидероз печени при биопсии печени установлен у 17 из 54 (32%) пациентов. Повышенные уровни ферритина были

достоверно ассоциированы с тромбоцитопенией, стеатозом и гепатитом С [38].

В составе препарата ГПЧ найдены 27 пептидов с *гепатопротекторными свойствами* (SATSPЕ, NMLL, VEYR, LGQF, DVPPFD, PNQGGF и др.), которые не только поддерживают инозитолфосфат-зависимые сигнальные пути гепатоцитов, но и активируют таргетные белки RARA, AMPK, ингибируют таргетные белки Notch1, GSK-3, PAK1 и TLR4, тем самым проявляя противовоспалительные, антифибротические, антиатеросклеротические и инсулин-регулирующие свойства. Например, пептид DVPPFD, ингибируя протеинкиназу CLK2 (регуляция глюконеогенеза в печени) усиливает окисление жирных кислот в печени. Пептид PNQGGF, ингибируя протеинкиназу PAK1, регулирующую секрецию инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы, может снижать фиброз печени [39].

Гиперферритинемия и резистентность к инсулину

Для диабета 2-го типа ($n=210$) характерны повышенные уровни ферритина ($233,11 \pm 43,84$ нг/мл), инсулина ($29,94 \pm 2,19$) и высокочувствительного СРБ ($5,29 \pm 0,80$ мг/л) на фоне низкого уровня железа в сыворотке крови ($1,07 \pm 0,115$ мкг/дл). Отмечена положительная корреляция инсулинорезистентности и ферритина сыворотки ($r=0,31$; $p<0.008$). Метаанализ 21 исследования

подтвердил, что гиперферритинемия отмечается при *метаболическом синдроме*. Суммарный риск метаболического синдрома на фоне гиперферритинемии повышался на 78% (О.Ш. 1,78, 95% ДИ 1,60–1,97). Повышенный уровень ферритина был также ассоциирован с гипертриглицеридемией (О.Ш. 1,96, 95% ДИ 1,65–2,32) и с высокими уровнями глюкозы в крови натощак (О.Ш. 1,60 95% ДИ 1,40–1,82) [40].

Гиперферритинемия и сердечнососудистая патология

Анализ взаимодействий между уровнями ферритина и риском сердечной недостаточности в крупномасштабном клинико-эпидемиологическом ($n=1063$, $52,7 \pm 5,5$ лет, 62% женщин) показал, что, по сравнению с участниками с нормальным уровнем ферритина (30–200 нг/мл у женщин и 30–300 нг/мл у мужчин; $n=663$), участники с низким уровнем ферритина (<30 нг/мл; $n=153$) имели более высокий риск сердечной недостаточности (О.Ш. 2,24, 95% ДИ 1,15–4,35; $P=0.02$), как и участники с высоким (>200 нг/мл) уровнем ферритина (О.Ш. 1,81, 95% ДИ 1,01. –3,25; $P=0.04$) [41].

Одним из возможных объяснений ассоциации между гиперферритинемией и сердечнососудистой патологией может быть одновременное участие нитрозативного и окислительного стресса и в патофизиологии эндотелиопатии, и в механизме высвобождения ферритина. При этом, пероксинитрит-анион (OONO), получающийся в результате пероксидации молекулы NO под воздействием активных форм кислорода,

предшествует цитокиновому шторму. Показана NO-опосредованная индукция синтеза ферритина в макрофагах воспалительными цитокинами при участии железорегулирующего белка IRP-2 [42]. Анализ взаимосвязей окислительного и нитрозативного стресса, уровней ферритина, цитокиновый шторм, активации макрофагов и респираторный дистресс-синдром – перспективное направление исследований (Рис. 1).

В составе ГПЧ были найдены пептиды, которые могут тормозить развитие эндотелиопатии (VYPGET, ALLQAN, ELHQVN, GHSLGLAGH и др.): ингибиторы специфических таргетных белков PRKCZ, PKB, PKD1, MAPK14, IKKB, PDPK1 (активация провоспалительного транскрипционного фактора NF-kB) и киназ CDK5 и SHC1 (что способствует снижению апоптоза эндотелиоцитов). Пептиды препарата также блокируют ферменты, участвующие в синтезе и вызревании фактора некроза опухолей ФНО α (MAPKAPK2/3, ADAM17) [43].

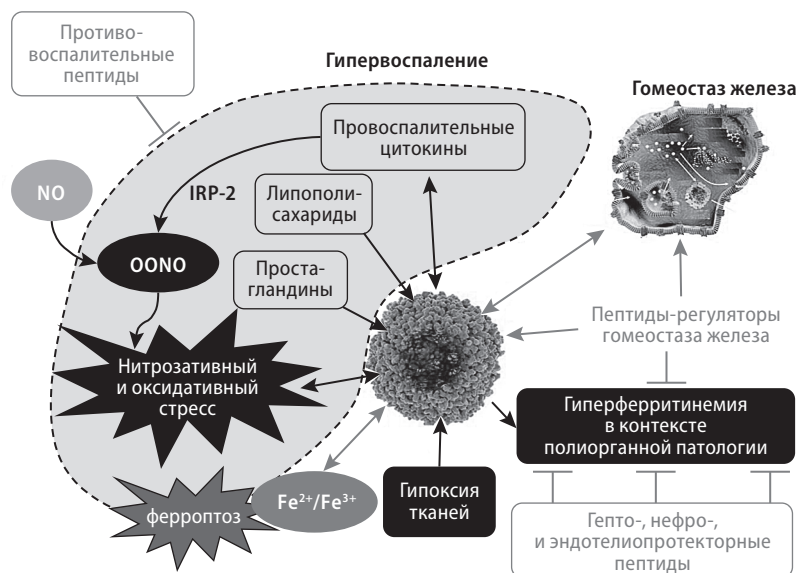
Гиперферритинемия и патология мозга

Мета-анализ 7 исследований ($n=411$) ассоциации между ферритином в сыворотке и краткосрочным исходом внутримозгового кровоизлияния

подтвердил, что исходный уровень ферритина в сыворотке крови при поступлении может предсказать краткосрочный прогноз [44]. Повышенные

Рис. 1. Оксид азота (NO) и активная форма азота (пероксинитрит OONO) в контексте гиперферритинемии и полиорганной патологии.

Fig. 1. Nitric oxide (NO) and reactive nitrogen species (peroxynitrite OONO) in the context of hyperferretinemia and multiple organ pathology.



уровни системного хронического воспаления способствуют ускорению нейродегенеративных процессов. Мета-анализ 6 исследований взаимосвязи между боковым амиотрофическим склерозом и повышением уровня ферритина в сыворотке ($n=1813$) [45] показал среднюю разницу уровней ферритина в сыворотке по сравнению со здоровым контролем $+69,1$ нг/мл (95% ДИ 52,6–85,5; $p<0.00001$).

Как было показано ранее [5, 46], гиперферритинемия является маркером старения мозга и часто ассоциируется с гемосидерозом нервной ткани (особенно в гиппокампе). Возраст-зависимое накопление железа в мозге на фоне гиперферритинемии соответствует усилению гибели нейронов вследствие *ферроптоза*. При этом, возрастное увеличение уровней ферритина и железа ассоциировано с формированием глиоза головного мозга. Железо

в составе ферритиновых молекул головного мозга усиливает риск нейродегенерации и, тем самым, старение мозга.

Стандартизированные ГПЧ, способствуя снижению гиперферритинемии, хронического воспаления и перегрузки железом, тем самым тормозят развитие полиорганных поражений, сопровождающих перегрузку железом. В составе ГПЧ «Лаеннек» выделены пептиды, способствующие геропротекции через энкефалин-подобную активность, ингибирование каскада NF- κ B (вовлечён в системное воспаление), циклиновой киназы CDK1 (регулирует деление клеток), mTOR (таргетный белок геропротекции), белка CUL1 (регулирует распад железо-регуляторных белков и синтез ферритина) и активацию рецептора ретиноидов RXRA (снижает окислительный стресс, регулирует синтез ферритина) [5].

Заключение

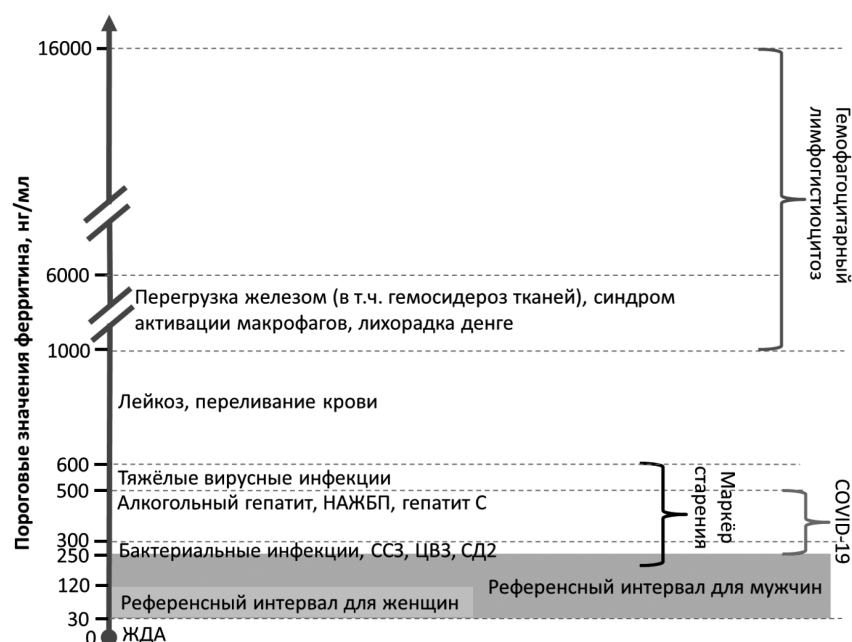
Полиорганная патология в различных её формах является одной из основных причин повышения риска смертности. Гиперферритинемия при полиорганных поражениях, сопровождающая повышенный уровень воспаления, перегрузку железом, цитолиз и другие патофизиологические процессы, указывает на более тяжёлое течение той или иной патологии, что весьма затрудняет лечение. Нарушения диеты, типичные для сегодняшнего дня (избыток простых сахаров, насыщенных жиров и перегрузка железом – например, вследствие употребления красного/пережаренного мяса), способствуют повышению риска полиорганных поражений. В частности, в формирование перегрузки железом особый вклад вносят железо-содержащие пищевые добавки (E172 оксид железа (жёлтый), E537 гексацианоманганат железа, E579 Глюконат железа и др.), повсеместно используемые в пищевой промышленности стабилизаторы и красители (например, чёрный цвет оливок достигается в результате воздействия E579). Результаты проведенного исследования позволяют утверждать,

что для оценки состояния гомеостаза железа ферритин может использоваться только в сочетании с другими биомаркерами (гемоглобином, уровнями эритроцитов, трансферрином, гепцидином и др).

В зависимости от типа патологии, уровни ферритина в сыворотке крови могут изменяться на 4 порядка: от 10–20 нг/мл для железодефицитной анемии до 100000 нг/мл в отдельных случаях гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Поэтому, для каждой из патологий характерны особенные диапазоны диагностически значимых значений ферритина (Рис. 2): болезни перегрузки железом – 1000–5000 нг/мл, синдром активации макрофагов – 1000–6000 нг/мл, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – 2000–5000 нг/мл, при лейкозах и переливаниях крови – 500–1000 нг/мл, COVID-19 и другие вирусные инфекции – 500–1000 нг/мл, нарушения свертывания крови – 1000–5000 нг/мл. Для полиорганной патологии (заболевания печени и почек, сахарный диабет, сосудистые и нейродегенеративные заболевания мозга) диагностически интересны пороговые значения ферритина в диапазоне 300–500 нг/мл.

Рис. 2.
Диагностически значимые пороговые значения концентраций ферритина в сыворотке крови для различных патологий.

Fig. 2.
Diagnostically significant threshold values of ferritin concentrations in blood serum for various pathologies.



Литература | References

- Wang W., Knovich M. A., Coffman L. G., Torti F. M., Torti S. V. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Aug;1800(8):760–9. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.03.011.
- Slaats J., Ten Oever J., van de Veerdonk F. L., Netea M. G. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. *PLoS Pathog*. 2016 Dec 15;12(12): e1005973. doi: 10.1371/journal.ppat.1005973.
- Torshin I. Yu., Gromova O. A. (ed. Chuchalin A. G.) Micronutrients against coronaviruses. Yesterday, today, tomorrow. GEOTAR-Media, 2023, 448 p. ISBN 978-5-9704-7786-1.
Торшин И. Ю., Громова О. А. (ред. Чучалин А. Г.) Микронутриенты против коронавирусов. Вчера, сегодня, завтра. ГЕОТАР-Медиа, 2023, 448 с. ISBN 978-5-9704-7786-1.
- Kryger M. H., Otake K., Foerster J. Low body stores of iron and restless legs syndrome: a correctable cause of insomnia in adolescents and teenagers. *Sleep Med*. 2002 Mar;3(2):127–32. doi: 10.1016/s1389-9457(01)00160-5.
- Gromova O. A., Torshin I. Iu., Chuchalin A. G. Ferritin as a biomarker of aging: geroprotective peptides of standardized human placental hydrolysate: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)* 2024;96(8):76–85. doi: 10.26442/00403660.2024.08.202811.
Громова О. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г. Ферритин как биомаркер старения: геропротекторные пептиды стандартизированного гидролизата плаценты человека. Терапевтический архив. 2024;96(8):76–85. doi: 10.26442/00403660.2024.08.202811.
- Simsek Yurt N., Ocak M. Ferritin/lymphocyte percentage ratio to predict the severity and mortality of COVID-19. *Malawi Med J*. 2023 Sep;35(3):183–189. doi: 10.4314/mmj.v35i3.8.
- Mehta P., Samanta R. J., Wick K. et al. Elevated ferritin, mediated by IL-18 is associated with systemic inflammation and mortality in acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2024 Feb 15;79(3):227–235. doi: 10.1136/thorax-2023-220292.
- Deng F., Zhang L., Lyu L. et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021 Apr 9;156(7):324–331. doi: 10.1016/j.medcle.2020.11.015.
- Torshin I. Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognit. Image Anal*. 2023;23:319–327. doi: 10.1134/S1054661813020156.
- Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015; 25 (4): 577–587. doi: 10.1134/S1054661815040252.
- Torshin I. Yu., Gromova O. A., Stakhovskaya L. V. et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of “fake news”. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):146–163. (In Russ.) doi: 110.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021.
Торшин И. Ю., Громова О. А., Стаховская Л. В. и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake news”. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(2):146–163. doi: 110.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021.
- Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On the Procedures of Generation of Numerical Features Over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2019; 29 (4): 654–667. doi: 10.1134/S1054661819040175.
- Yu D., Huo J., Xie L., Wang L. [Meta-analysis of studies on cut-off value of serum ferritin for identifying iron deficiency]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2013 Mar;42(2):228–35. PMID:23654098.

14. Thurnham D. I., McCabe L. D., Haldar S., Wieringa F. T., Northrop-Clewes C. A., McCabe G. P. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010 Sep;92(3):546–55. doi: 10.3945/ajcn.2010.29284.
15. Parkash O., Akram M. Hereditary Hemochromatosis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015 Sep;25(9):644–7. PMID: 26374358.
16. Tony S., Daar S., Elshinawy M., Al-Zadjaly S., Al-Khabori M., Wali Y. T2* MRI in regularly transfused children with thalassemia intermedia: serum ferritin does not reflect liver iron stores. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Sep;29(6):579–84. doi: 10.3109/08880018.2012.708891.
17. Mantovani L. F., Santos F. P. S., Perini G. F. et al. Hepatic and cardiac and iron overload detected by T2* magnetic resonance (MRI) in patients with myelodysplastic syndrome: A cross-sectional study. *Leuk Res.* 2019 Jan;76:53–57. doi: 10.1016/j.leukres.2018.12.001.
18. Silvilairat S., Charoenkwan P., Saekho S., Tantiworawit A., Phrommintikul A., Srichairatanakool S., Chattipakorn N. Heart Rate Variability for Early Detection of Cardiac Iron Deposition in Patients with Transfusion-Dependent Thalassemia. *PLoS One.* 2016 Oct 13;11(10): e0164300. doi: 10.1371/journal.pone.0164300.
19. Nazarenko O. A., Gromova O. A., Grishina T. R. et al. Correction by Laennec of chronic iron overload liver, kidneys and brain. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2017;(2):39–44. (In Russ.)
Назаренко О. А., Громова О. А., Гришина Т. Р., Торшин И. Ю., Демидов В. И., Томилова И. К., Алексахина Е. Л., Гоголева И. В. Коррекция Лаеннеком хронической перегрузки железом печени, почек и головного мозга. *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* 2017;(2):39–44.
20. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Bogacheva T. E. Systematic analysis of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and tissue iron overload: promising areas for the use of polypeptide therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;(10):139–152. (In Russ.) doi: 110.31146/1682–8658-ecg-218–10–139–152.
Торшин И. Ю., Громова О. А., Богачева Т. Е. Систематический анализ взаимосвязей между неалкогольной жировой болезнью печени и перегрузкой тканей железом: перспективные направления применения полипептидной терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;(10):139–152. doi: 110.31146/1682–8658-ecg-218–10–139–152.
21. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Maksimov V. A., Chuchalin A. G., Zgoda V. G., Gromov A. N., Tikhonova O. V. Peptides contained in the composition of Laennec that contribute to the treatment of hyperferritinemia and iron overload disorders. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2020;13(4):413–425. (In Russ.) doi: 110.17749/2070–4909/farmakoeconomika.2020.070.
Громова О. А., Торшин И. Ю., Максимов В. А., Чучалин А. Г., Згода В. Г., Громов А. Н., Тихонова О. В. Пептиды в составе препарата Лаеннек, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020;13(4):413–425. doi: 110.17749/2070–4909/farmakoeconomika.2020.070.
22. Torshin I. Yu., Zgoda V. G., Gromova O. A., Baranov I. I., Demidov V. I., Nazarenko O. A., Sotnikova N. Yu., Karimova I. M. Analysis of the light peptide fraction of Laennec by proteomic methods. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2016;(4):31–42. (In Russ.)
Торшин И. Ю., Згода В. Г., Громова О. А., Баранов И. И., Демидов В. И., Назаренко О. А., Сотникова Н. Ю., Каримова И. М. Анализ лёгкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики. *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* 2016;(4):31–42.
23. Kyriazopoulou E., Leventogiannis K., Norrby-Teglund A. et al. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Med.* 2017 Sep 18;15(1):172. doi: 10.1186/s12916–017–0930–5.
24. Di Benedetto P., Cipriani P., Iacono D. et al. Ferritin and C-reactive protein are predictive biomarkers of mortality and macrophage activation syndrome in adult onset Still's disease. Analysis of the multicentre Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRCs) cohort. *PLoS One.* 2020 Jul 9;15(7): e0235326. doi: 10.1371/journal.pone.0235326.
25. Ke Y., Lv C., Xuan W., Wu J., Da Z., Wei H., Zhang M., Tan W. Clinical analysis of macrophage activation syndrome in adult rheumatic disease: A multicenter retrospective study. *Int J Rheum Dis.* 2020 Nov;23(11):1488–1496. doi: 10.1111/1756–185X.13955.
26. Esteban Y. M., de Jong J. L. O., Teshler M. S. An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Ann.* 2017 Aug 1;46(8): e309–e313. doi: 10.3928/19382359–20170717–01.
27. Basu S., Maji B., Barman S., Ghosh A. Hyperferritinemia in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single Institution Experience in Pediatric Patients. *Indian J Clin Biochem.* 2018 Jan;33(1):108–112. doi: 10.1007/s12291–017–0655–4.
28. Saeed H., Woods R. R., Lester J., Herzig R., Gul Z., Monohan G. Evaluating the optimal serum ferritin level to identify hemophagocytic lymphohistiocytosis in the critical care setting. *Int J Hematol.* 2015 Aug;102(2):195–9. doi: 10.1007/s12185–015–1813–1.
29. Naymagon L., Tremblay D., Mascarenhas J. Reevaluating the role of ferritin in the diagnosis of adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Haematol.* 2020 Apr;104(4):344–351. doi: 10.1111/ejh.13391.
30. Torshin I. Yu., Bogacheva T. E., Gromova O. A. Placenta peptides: antibacterial effects. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2023;(4):15–22. (In Russ.) doi: 110.37489/2587–7836–2023–4–15–22.
Торшин И. Ю., Богачева Т. Е., Громова О. А. Пептиды плаценты: антибактериальные эффекты. *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* 2023;(4):15–22. doi: 110.37489/2587–7836–2023–4–15–22.
31. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Gromov A. N., Tikhonova O. V. Nephroprotective peptides of Laennec® in the context of pharmacotherapy for nephro-hepato-metabolic disorders. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2023;16(4):570–586. (In Russ.) doi: 110.17749/2070–4909/farmakoeconomika.2023.215.602.
Громова О. А., Торшин И. Ю., Громов А. Н., Тихонова О. В. Нефропротекторные пептиды препарата Лаеннек® в контексте фармакотерапии нефрогепатометаболических нарушений. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023;16(4):570–586. doi: 110.17749/2070–4909/farmakoeconomika.2023.215.602.

32. Bozkurt F. T., Tercan M., Patmano G., Bingol Tanriverdi T., Demir H. A., Yurekli U. F. Can Ferritin Levels Predict the Severity of Illness in Patients With COVID-19? *Cureus*. 2021 Jan 21;13(1): e12832. doi: 10.7759/cureus.12832.
33. Taneri P. E., Gómez-Ochoa S. A., Llanaj E. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020 Aug;35(8):763–773. doi: 10.1007/s10654–020–00678–5.
34. Maksimov V. A., Torshin I. Yu., Chuchalin A. G., Tkacheva O. N., Strazhesko I. D., Gromova O. A. The effectiveness and safety of a polypeptide drug (Laennec) for the treatment of COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(6):55–63. (In Russ.) doi: 110.31146/1682–8658-ecg-178–6–55–63.
Максимов В. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г., Ткачева О. Н., Стражеско И. Д., Громова О. А. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(6): 55–63. doi: 110.31146/1682–8658-ecg-178–6–55–63.
35. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Dibrova E. A., Gromov A. N., Nazarenko O. A. Peptides in the composition of the drug Laennec, potentiating its antiviral effects in the treatment of atopic dermatitis of herpes infection. *Russian Allergology Journal*. 2018.Vol. 15. No. 1–1, pp. 82–90. (In Russ.)
Торшин И. Ю., Громова О. А., Диброва Е. А., Громов А. Н., Назаренко О. А. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его антивирусные эффекты в лечении атопического дерматита герпетической инфекции. *Российский аллергологический журнал*. 2018. Т. 15. № 1–1. С. 82–90.
36. Torshin I. Yu., Gromova O. A. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10): 79–89. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–79–89.
Торшин И. Ю., Громова О. А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10): 79–89. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–79–89.
37. Kowdley K. V., Belt P., Wilson L. A., Yeh M. M., Neuschwander-Tetri B. A., Chalasani N., Sanyal A. J., Nelson J. E. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):77–85. doi: 10.1002/hep.24706.
38. Licata A., Nebbia M. E., Cabibbo G. et al. Hyperferritinemia is a risk factor for steatosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009 May 7;15(17):2132–8. doi: 10.3748/wjg.15.2132.
39. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Zgoda V. G., Tikhonova O. V. Hepatoprotective peptides of the drug Laennec. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 21–30. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-203–7–21–30.
Громова О. А., Торшин И. Ю., Тихонова О. В., Згода В. Г. Гепатопротекторные пептиды препарата Лаеннек. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;203(7): 21–30. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-203–7–21–30.
40. Suárez-Ortegón M. F., Enseldo-Carrasco E., Shi T., McLachlan S., Fernández-Real J. M., Wild S. H. Ferritin, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2018 Aug;275:97–106. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.043.
41. Silvestre O. M., Gonçalves A., Nadruz W. Jr., Claggett B. et al. Ferritin levels and risk of heart failure-the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur J Heart Fail*. 2017 Mar;19(3):340–347. doi: 10.1002/ehf.701.
42. Recalcati S., Taramelli D., Conte D., Cairo G. Nitric oxide-mediated induction of ferritin synthesis in J774 macrophages by inflammatory cytokines: role of selective iron regulatory protein-2 downregulation. *Blood*. 1998 Feb 1;91(3):1059–66. PMID: 9446669.
43. Torshin I. Yu., Gromova O. A., Zgoda V. G., Chuchalin A. G., Maksimov V. A., Tikhonova O. V. Peptides of Laennec® preparation that contribute to the elimination of endotheliopathy. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(4):468–479. (In Russ.) doi: 110.17749/2070–4909/farmakoeconomika.2021.114.
Торшин И. Ю., Громова О. А., Згода В. Г., Чучалин А. Г., Максимов В. А., Тихонова О. В. Пептиды в составе препарата Лаеннек®, способствующие устранению эндотелиопатии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(4):468–479. doi: 110.17749/2070–4909/farmakoeconomika.2021.114.
44. Zhang M., Li W., Wang T., Zhang Q. Association Between Baseline Serum Ferritin and Short-term Outcome of Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Jul;28(7):1799–1805. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.037.
45. Hu X., Yang Y., Su J., Yao C. Meta-analysis of the relationship between amyotrophic lateral sclerosis and susceptibility to serum ferritin level elevation. *Neurosciences (Riyadh)*. 2016 Apr;21(2):120–5. doi: 10.17712/nsj.2016.2.20150482.
46. Kaleda MI, Fedorov ES. Significance of hyperferritinemia as a diagnostic and prognostic biomarker. *Sovremennaya Revmatologiya= Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):74–80. doi: 10.14412/1996–7012–2022–2–74–80.
Каледа МИ, Федоров ЕС. Значение гиперферритинемии как диагностического и прогностического биомаркера. *Современная ревматология*. 2022;16(2):74–80. doi: 10.14412/1996–7012–2022–2–74–80.