

*На правах рукописи*

Райцев Сергей Николаевич

**Роль NF- $\kappa$ -опосредованных путей в развитии гипоксии и метаболических нарушений у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 пневмонии**

1.5.4. Биохимия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Рязань – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент **Звягина Валентина Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Котова Юлия Александровна**, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики

**Захарова Наталия Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_»\_\_\_\_\_2026 г. в \_\_\_на заседании диссертационного совета 21.2.060.02, созданного на базе ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34, корп. 2) и на сайте [www.rzgmu.ru](http://www.rzgmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

Короткова Н. В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Тяжёлое течение вирусной пневмонии COVID-19 характеризуется чрезмерной цитокиновой реакцией, вызывающей обширное повреждение лёгких (Menéndez R. et al., 2019; Sefik E. et al., 2022). В результате чего нарушается целостность альвеолярно-капиллярной мембраны, что ведёт к развитию дыхательной недостаточности, гипоксемии, системной гипоксии и нетипичному острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) (Военнов О.В. и др., 2020; Batah S.S. et al., 2021; Marini J.J. et al., 2020).

При гипоксии активируются адаптационные механизмы для поддержания клеточного функционирования (Приходько Н.О. и др., 2021; Iyer N.V. et al., 1998; Semenza G.L., 2003). Однако при тяжёлом COVID-19 прогрессирующая системная гипоксия усугубляет вирусное проникновение, воспаление, эндотелиальную дисфункцию и коагуляцию (Zhang H. et al., 2020; Jahani M. et al., 2020; Varga Z. et al., 2020; Ackermann M. et al., 2020). Ключевым регулятором адаптивного ответа при гипоксии выступает фактор, индуцированный гипоксией (HIF) (Wang G.L., 1995). В острой фазе доминирует изоформа HIF-1 $\alpha$ , а при хронической гипоксии активна изоформа HIF-2 $\alpha$  (Prabhakar, N.R. et al., 2012).

Несмотря на активное изучение влияния изоформ HIF- $\alpha$  на процессы адаптации к гипоксии, их роль при COVID-19 остаётся недостаточно изученной. Кроме того, оценка уровней HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  обычно проводится в тканях, что затрудняет раннюю диагностику тяжёлых форм заболевания в клинической практике. Хотя известно, что измерение уровней изоформ HIF- $\alpha$  возможно в плазме крови (Ефремова Е.В. и др., 2019, Li B. et al., 2023), такие исследования ранее не проводились у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 пневмонии.

Таким образом, поиск доступных биомаркеров в плазме крови, отражающих активность гипоксического ответа, представляется высокоактуальным для раннего прогнозирования тяжести и исходов COVID-19 пневмонии.

## **Степень разработанности проблемы**

Влияние гипоксии как самостоятельного фактора на исходы тяжёлой COVID-19 пневмонии до конца неясно. Роль HIF-1 $\alpha$  противоречива: он способствует выживанию клеток и может влиять на восприимчивость к SARS-CoV-2 (Serebrovska Z.O. et al., 2020), однако, при тяжёлой гипоксии HIF-1 $\alpha$  может опосредованно способствовать гиперцитокинемии (Jahani M. et al., 2020), формированию нейтрофильных ловушек с усилением протромбического дисбаланса (Middleton E.A. et al., 2020), а также миграции циркулирующих воспалительных клеток в ткани и повышению проницаемости сосудов (Tomita K. et al., 2020). Эти механизмы связывают с повреждением альвеолярно-капиллярного барьера при ОРДС (Batah S.S. et al., 2021, Marini J.J. et al., 2020).

Помимо влияния на воспаление и ангиогенез, гипоксия и HIF-1 $\alpha$  влияют на перестройку клеточного метаболизма (Приходько Н.О. и др., 2021, Wilkins S.E. et al., 2016, Downes N.I. et al., 2018). Важную роль в этом процессе играет L-карнитин, транспортирующий жирные кислоты в митохондрии. Данные свидетельствуют, что HIF-1 $\alpha$  может опосредованно влиять на метаболизм карнитина (Ma X. et al., Wang J. et al., 2021), однако его роль в патогенезе COVID-19 пневмонии, особенно в условиях энергодефицита и митохондриальной дисфункции, остаётся неизученной.

В последние годы активно изучаются особенности изменения содержания изоформ HIF- $\alpha$  в крови (Ефремова Е.В. и др., 2019, Li B. et al., 2023). Ввиду практической и безопасности, определение уровня изоформ HIF- $\alpha$  в плазме крови может служить альтернативой тканевым методам диагностики, позволяя мониторить гипоксические состояния и адаптировать терапию.

### **Цель исследования**

Целью данного исследования является изучение роли факторов, индуцированных гипоксией  $\alpha$  (HIF- $\alpha$ ), и ассоциированных с ними метаболических нарушений, включая изменения обмена карнитина, в патогенезе COVID-19 пневмонии для выявления новых прогностических биомаркеров тяжести течения и исхода заболевания.

## **Задачи исследования**

1. Проанализировать основные биохимические показатели системного воспаления и органной дисфункции в условиях гипоксии у пациентов с COVID-19 пневмонией.

2. Проанализировать взаимосвязь биохимических показателей системного воспаления, коагулопатии и органной дисфункции с клинико-инструментальными показателями дыхательной недостаточности для разработки комплексной модели прогнозирования исходов у пациентов с COVID-19 пневмонией.

3. Исследовать концентрацию изоформ HIF- $\alpha$  и регулируемых ими факторов в плазме крови у пациентов с COVID-19 пневмонией в динамике на 1 и 7 день госпитализации.

4. Оценить уровни HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  в плазме крови и их вклад в эндотелиальную дисфункцию у пациентов с COVID-19 пневмонией, получавших интенсивную терапию в отделении реанимации.

5. Оценить взаимосвязь уровней HIF-1 $\alpha$  в плазме крови с показателями нарушения метаболизма карнитина у пациентов с COVID-19 пневмонией.

## **Научная новизна**

Во время выполнения работы показано, что у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 пневмонии наблюдалось более выраженная активность системного воспаления как на момент поступления (повышение уровня С-реактивного белка), так и на 7-е сутки лечения (высокие показатели С-реактивного белка и критический рост нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (NLR) относительно пациентов со средней степенью тяжести. Показатели С-реактивного белка и индекс NLR могут быть использованы в качестве ключевых маркеров системного воспалительного ответа. Кроме того, у пациентов в критическом состоянии отмечалось нарушение белкового обмена (снижение общего белка) и развитии почечной дисфункции (повышение мочевины), что указывает на начальные этапы развития полиорганной недостаточности.

Проведённая оценка клинических проявлений дыхательных нарушений и эффективности респираторной терапии показала, что индекс частоты дыхания-оксигенации (ROX) является доступным и высокоинформативным маркером при выборе метода и объёма респираторной поддержки. Была продемонстрирована тесная взаимосвязь между нарушениями в биохимических показателях (гиперферритинемия, высокий индекс NLR, гипопротеинемия, изменение уровня тромбоцитов) и степенью выраженности дыхательных нарушений, оцениваемых по индексу ROX. Это подтверждает ключевую роль системного воспаления, коагулопатии и метаболических нарушений в патогенезе гипоксии при COVID-19 пневмонии и обосновывает целесообразность интеграции биохимических и клиничко-инструментальных данных в прогностические модели.

В результате исследования был разработан прикладной метод прогнозирования летального исхода у пациентов с COVID-19 пневмонией, включающий комплексную оценку возраста, степени поражения лёгких, индекса ROX и уровня тромбоцитов.

Выявлено, что у пациентов с COVID-19 пневмонией наблюдался более высокий уровень HIF-1 $\alpha$ , iNOS и метаболитов NO в плазме крови в сравнении со здоровыми добровольцами. Впервые было установлено, что у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 пневмонии наблюдались более низкие уровни HIF-1 $\alpha$  и iNOS в плазме крови при поступлении. Комплексная оценка клиничко-инструментальных и молекулярно-биологических показателей позволила разработать методику прогнозирования неблагоприятных исходов COVID-19 пневмонии, основанную на определении частоты сердечных сокращений, степени поражения лёгких, уровня HIF-1 $\alpha$  в плазме крови и уровня креатинина в сыворотке крови.

Впервые была проведена оценка нарушений карнитинового обмена при COVID-19. Показано, что у пациентов с COVID-19 пневмонией уровни общего карнитина и ацилкарнитинов были ниже, а уровень свободного карнитина выше, чем у здоровых добровольцев.

Впервые было проведено исследование уровня карнитин-ацетилтрансферазы (CRAT) в плазме крови. Уровень CRAT был выше у пациентов с COVID-19 пневмонией в сравнении с контрольной группой. У пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 уровень CRAT был выше относительно групп среднетяжёлого и тяжёлого течения. Выявленные корреляции уровня CRAT со степенью тяжести течения COVID-19, длительностью пребывания в отделении реанимации и уровнем HIF-1 $\alpha$  в плазме крови позволили разработать прогностическую модель прогнозирования исходов COVID-19 пневмонии. Разработанная модель основана на показателях индекса массы тела, уровнях ферритина и креатинина в сыворотке крови и уровня CRAT в плазме крови.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическая значимость проведённого исследования заключается в расширении знаний о развитии системной гипоксии при тяжёлом течении COVID-19 пневмонии. Установлено, что у пациентов с крайне тяжёлым течением нарушаются процессы адаптации к гипоксии на фоне активного системного воспаления. Кроме того, выявлена взаимосвязь между степенью тяжести заболевания и выраженностью нарушений карнитинового обмена. Эти данные обосновывают необходимость персонализированного подхода к лабораторной диагностике адаптационных процессов к гипоксии в условиях системного воспаления. Практическая значимость работы состоит в определении критериев эффективности респираторной терапии при COVID-19 пневмонии, разработке методов прогнозирования прогрессирования системной гипоксии и риска неблагоприятных исходов у тяжёлых пациентов, а также в выделении маркеров тяжести метаболического стресса и гипоксического повреждения клеток.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Тяжесть COVID-19 пневмонии коррелирует не только с активностью системного воспаления, но и со степенью нарушения индуцированных гипоксией адаптационных механизмов.

2. Комбинация индекса ROX, отражающего тяжесть дыхательных нарушений, с биохимическими маркерами системного воспаления (СРБ, ферритин, NLR), коагулопатии (уровень тромбоцитов) и гипопротеинемии обладает более высокой прогностической ценностью в отношении летального исхода у пациентов с COVID-19 пневмонией, чем каждый из этих параметров в отдельности.

3. Нарушение адаптации к гипоксии при крайне тяжёлом течении COVID-19 пневмонии характеризуется дисбалансом в системе HIF- $\alpha$ , что проявляется аномальной динамикой и соотношением уровней HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  в плазме крови.

4. Нарушения метаболизма при COVID-19 пневмонии, обусловленные системным дисбалансом карнитинового обмена, позволяют рассматривать уровень CRAT в плазме крови как потенциальный прогностический маркер тяжести метаболического стресса и гипоксического повреждения клеток.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Высокий уровень достоверности результатов исследования обусловлен достаточным объёмом выборок, строгим соблюдением современных биохимических методик, корректным использованием статистического анализа, а также логической обоснованностью полученных данных и сделанных выводов.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, были представлены, обсуждены и опубликованы в материалах конференций: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева» (Рязань, 2022); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации» (Орехово-Зуево, 2022); Всероссийской научно-практической конференции «Зубаировские чтения: новое в коагулологии», Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская биохимия: достижения и перспективы», посвящённой 160-летию кафедры биохимии Казанского государственного медицинского университета (Казань, 2023); Ежегодной научной

конференции, посвящённой десятилетию науки и технологии и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 2023); V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина и фармация. Прошлое, настоящее, будущее» (Орехово-Зуево 2024); Всероссийской конференции с международным участием «Биохимия человека» (Москва, 2024); X Всероссийской научной конференции с международным участием молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», посвящённой 175-летию со дня рождения И.П. Павлова и 120-летию со дня получения им Нобелевской премии (Рязань, 2024); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвящённой 175-летию со дня рождения И.П. Павлова и 120-летию со дня получения им Нобелевской премии (Рязань, 2024); «Алмазовский молодежный медицинский форум – 2025» (Санкт-Петербург, 2025); XI Всероссийской научной конференции с международным участием молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста», посвящённой 75-летию университета на Рязанской земле (Рязань, 2025).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Представленные в диссертационной работе основные результаты были успешно внедрены и используются в учебном процессе студентов и клинических ординаторов на кафедрах биологической химии; инфекционных болезней и фтизиатрии; онкологии с курсом анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Литературный поиск, работа с полученным биоматериалом, обработка полученных данных, в том числе статистический анализ, написание глав диссертационной работы проводились автором самостоятельно. Постановка цели и задач, разработка дизайна исследования, интерпретация результатов и подготовка научных публикаций осуществлялись совместно с научным

руководителем.

### **Сведения о публикациях по теме диссертации**

По результатам диссертационной работы опубликовано 16 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 3 статьи в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России. Получено 3 патента РФ на изобретение и 1 свидетельство о регистрации программы ЭВМ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа представлена на 142 страницах машинописного текста и включает: введение, главу 1 – обзор литературы, главу 2 – материалы и методы, главу 3 – результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Диссертация иллюстрирована 24 рисунками и 19 таблицами. Список литературы состоит из 259 источников, из них – 43 отечественные, 216 – иностранные.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол ЛЭК № 2 от 11.10.2021 и протокол ЛЭК № 2 от 16.09.2022). В соответствии с целью и задачами исследования был разработан дизайн одноцентрового ретроспективного исследования при участии 112 человек (Рисунок 1).

Объектом исследования явились пациенты с положительным результатом ПЦР-теста и клиническими проявлениями COVID-19 пневмонии. Группой сравнения служили пациенты с ОРВИ без подтвержденной коронавирусной инфекции. Контрольную группу составили здоровые добровольцы (Рисунок 1).

Пациенты 2 группы были разделены по результатам КТ органов грудной клетки для определения связи между объемом поражения лёгких и тяжестью респираторных нарушений: КТ-1 (n=16), КТ-2 (n=40), КТ-3/4 (n=34) (Рисунок 1).

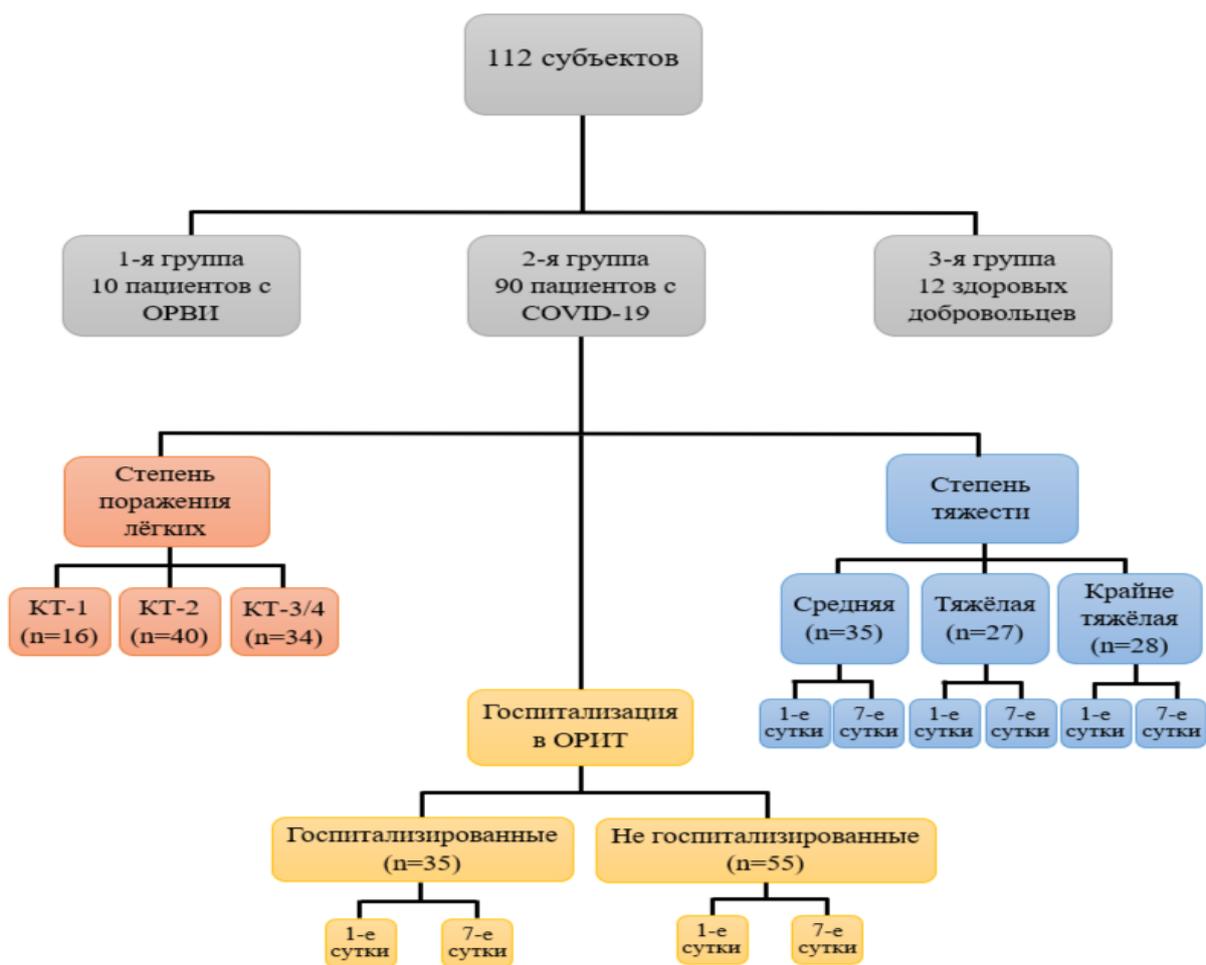


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В связи с тем, что оценка тяжести состояния пациентов с COVID-19 пневмонией не может быть основана исключительно на степени поражения лёгких, использовалась стратификация в соответствии с клиническими рекомендациями по COVID-19, определяющими степень тяжести заболевания: средняя (n=35), тяжёлая (n=27), крайне тяжёлая (n=28) (Рисунок 1).

Ввиду того, что 39% пациентов с COVID-19 пневмонией было госпитализировано в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), было выделено две подгруппы: госпитализированные в ОРИТ (n=35) и не госпитализированные в ОРИТ (n=55).

Пациентам с COVID-19 пневмонией выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки (КТ); определялся уровень сатурации крови (SpO<sub>2</sub>); рассчитывался индекс частоты дыхания-оксигенации (ROX), индекс массы тела, индекс коморбидности Чарлсона; оценивалась степень тяжести состояния по шкале NEWS-2.

Все обследования проводились на добровольной основе с согласия участников исследования. После подписания информированного согласия проводилась оценка соответствия участников исследования критериям включения, невключения и исключения (Таблица 1).

Таблица 1 – Критерии включения / невключения / исключения в исследование

	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Критерии включения	Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; Возраст старше 30 лет		
	Отрицательный результат ПЦР-теста; Отсутствие изменений в лёгких, характерных для вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии	Верифицированный диагноз «коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV2 (COVID-19)»	Отсутствие в анамнезе бронхолёгочных заболеваний, сахарного диабета 1-го и 2-го типа, ишемической болезни сердца, хронических заболеваний почек
Критерии невключения	Возраст моложе 30 лет и старше 90 лет; Беременность		
	Хроническая обструктивная болезнь лёгких и бронхиальная астма в анамнезе	Перенесённые ОРВИ в течение 1 месяца	
Критерии исключения	Онкологические заболевания в анамнезе; Вирус иммунодефицита человека и синдром приобретённого иммунного дефицита в анамнезе; Отказ от участия в исследовании; Приём глюкокортикостероидов в течение 14 дней до начала исследования; Назначение генно-инженерных биологических препаратов в период проведения исследования		

Все пациенты с COVID-19 пневмонией получали антикоагулянтную, глюкокортикостероидную и противовирусную терапию в зависимости от тяжести течения заболевания и в соответствии с методическими рекомендациями. Объём антикоагулянтной и глюкокортикостероидной терапии был сопоставим у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 пневмонии.

Материалом исследования служила сыворотка и плазма крови. Определение общего анализа крови проводилось методом проточной цитометрии на системе клеточного анализа UniCel DxH 800 Coulter («Beckman Coulter, Inc.», США). Содержание С-реактивного белка (СРБ), сывороточного ферритина, фибриногена, трансаминаз (АСТ и АЛТ), уровень общего белка, глюкозы, креатинина, мочевины, билирубина определяли

иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Indiko Plus («Thermo Scientific», Финляндия). Уровни HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ , iNOS, eNOS, VEGF-A, CRAT в плазме крови определяли методом ИФА с помощью соответствующих наборов ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., КНР). Концентрацию метаболитов NO измеряли по методу В.А. Метельской. Концентрацию карнитина определяли по методу L. Wan и R.W. Hubbard. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью StatSoftStatistica 10.0, Jamovi 2.3. Соответствие нормальности распределения выборок проверяли с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Распределение полученных результатов было отличным от нормального, поэтому показатели характеризовали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1 и Q3). Оценку значимости различий для 2-х групп проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни, для множественных сравнений использовали критерий Краскела-Уоллиса, с последующим пост-хок анализом с помощью критерия Двасс-Стил-Кричлоу-Флигнера. Для определения различий в зависимых группах использовали критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициентов Спирмена и Кейндалла. Прогностическая модель, определяющая зависимость количественной переменной от факторов, осуществлялась с помощью метода линейной регрессии, анализа ROC-кривых, метода логистической регрессии и коэффициента R<sup>2</sup> Макфаддена. Статистически значимыми считали отличия исследуемых показателей при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализ биохимических показателей крови, характеризующих активность воспаления (СРБ, ферритин, фибриноген), не выявил статистически значимых различий между группами пациентов, стратифицированных по степени поражения лёгких, определяемой по данным КТ.

Оценка тяжести и исхода COVID-19 пневмонии должна включать не только степень выраженности поражения лёгких, но и интегральные клинико-

лабораторные критерии. В результате чего мы отказались от градации по КТ-группам в пользу классификации по степени тяжести состояния (средняя/тяжёлая/крайне тяжёлая) в соответствии с критериями временных методических рекомендаций.

При поступлении в стационар наблюдались статистически значимо более высокие уровни СРБ у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 пневмонии относительно пациентов со среднетяжёлой формой заболевания. К 7-м суткам у пациентов 3 группы сохранялись лабораторные признаки персистирующего системного воспаления – уровень СРБ оставался статистически значимо выше, чем в 1-й группе ( $p < 0,05$ ), что указывает на процессы неконтролируемого воспаления и истощение компенсаторных возможностей организма. Подобный характер сдвигов сохранялся и для показателей фибриногена (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели активности воспаления в сыворотке крови больных, классифицированных по степени тяжести COVID-19 пневмонии на первые и седьмые сутки госпитализации (Me [Q1;Q3])

Показатели	Референсные значения	Группы, №					
		Среднетяжёлое течение (1)		Тяжёлое течение (2)		Крайне тяжёлое течение (3)	
		I сутки	VII сутки	I сутки	VII сутки	I сутки	VII сутки
СРБ, мг/л	До 5	48,3 [21,1;84,5]	4 [0;10]	55 [32,6;117]	4,3 [2;7,78] **	101 [65,6;167] *	73,9 [37;92] *
Сывороточный ферритин, мкг/л	Ж – 10-120	225 [193;331]	166 [153;192]	190 [140;333]	151 [112;191]	262 [215;447]	478 [316;704]
	М – 20-250	237 [235;272]	177 [158;219]	280 [245;364]	230 [157;270]	240 [230;386]	477 [411;532]
Фибриноген, г/л	2-4	6 [5,11;6,59]	3,71 [3,13;4,34]	6,27 [5,83;7,06]	4,42 [3,15;5]	6,41 [6,06;8]	5,15 [3,66;5,81] *
Примечание – * – $p_{1-3} < 0,05$ ; ** – $p_{2-3} < 0,05$							

Во всех группах наблюдалось снижение уровня общего белка к 7-м суткам госпитализации, достигающее максимальной выраженности в группе 3 (58,6 [54,9;62,9] г/л) ( $p < 0,001$  в группах 1 и 3;  $p = 0,033$  в группе 2) что, вероятно, обусловлено сочетанием катаболического действия «цитокинового шторма», нутритивного дефицита и нарушения синтетической функции печени.

При поступлении у пациентов наблюдались статистически значимые

различия в концентрации мочевины при сравнении группы 1 (6,9 [5,23;8,3] ммоль/л) с группами 2 (8,5 [6,83;10,6] ммоль/л) и 3 (9,01 [7,42;14,5] ммоль/л;  $p=0,023$  и  $p=0,005$  соответственно). К 7-м суткам эти различия сохранялись только между группами 1 и 3 (8,25 [6,25;9,07] ммоль/л и 10,6 [9,3;25,7] ммоль/л, соответственно;  $p=0,002$ ).

В группе 3 выявлена глубокая персистирующая лимфопения (0,615 [0,497;0,82]  $\rightarrow$  0,455 [0,265;0,63] тыс/мкл), тогда как в группах 1 и 2 динамика лимфоцитов имела разнонаправленный характер (0,815 [0,552;1,02]  $\rightarrow$  1,1 [0,78;1,41] тыс/мкл и 0,795 [0,538;1,32]  $\rightarrow$  0,76 [0,42;0,89] тыс/мкл, соответственно). Индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) продемонстрировал критический рост к 7-му дню в группе 3 (8,04 [5,29;13,9]  $\rightarrow$  23,2 [12;59,7],  $p=0,001$ ), значимо превышая значения группы 1 (7,52 [5,35;9,39]) и группы 2 (10,5 [6,99;18,4]) на 7-е сутки ( $p_{1-3}<0,001$ ;  $p_{2-3}<0,025$ ).

Уровень тромбоцитов на 1-е сутки демонстрировал обратную зависимость с тяжестью состояния: минимальные значения зафиксированы в группе 3 (172 [145;208] тыс/мкл), что на 23% ниже группы 1 (222 [162;295] тыс/мкл,  $p=0,033$ ). К 7-м суткам в группах 1 (289 [203;355] тыс/мкл) и 2 (277 [200;325] тыс/мкл) отмечался реактивный тромбоцитоз (+30% и +45% соответственно), тогда как в группе 3 (147 [127;219] тыс/мкл) сохранялась тромбоцитопения, формируя значимые различия с группами 1 и 2 ( $p<0,001$  в обоих сравнениях), что соответствует модели коагулопатии потребления при терминальных состояниях.

Степень поражения лёгких при поступлении у пациентов 3 группы была статистически значимо выше, чем у 1 группы ( $p<0,001$ ) и сохраняла значимую разницу к 7-м суткам ( $p<0,001$ ), что подчёркивает роль исходного объёма повреждения в прогнозе респираторной недостаточности. Индекс ROX при поступлении продемонстрировал чёткую стратификацию групп: у пациентов 3 группы его значения были на 33% ниже, чем в группе 1 ( $p<0,001$ ). На 7-е сутки различия стали ещё более выраженными ( $p<0,001$ ), что подтверждает его роль как ключевого предиктора неблагоприятных исходов (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели клинико-инструментального обследования и объёма респираторной терапии у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 пневмонии (Ме [Q1;Q3])

Показатели	Группы, №					
	Среднетяжёлое течение (1)		Тяжёлое течение (2)		Крайне тяжёлое течение (3)	
	I сутки	VII сутки	I сутки	VII сутки	I сутки	VII сутки
Степень поражения лёгких, %	30 [20;35] ***	15 [0;30] ***	40 [30;57,5]	35 [25;55]	50 [32,5;60] *	45 [35;60] *
SpO <sub>2</sub> , %	96 [94;97] ***	97 [96;98] ***	94 [93;95]	94 [92;97]	92 [88;95] *	90 [87;93] *
FiO <sub>2</sub> , %	40 [38;40]	21 [21;39] ***	40 [40;54]	46 [40;60] **	52 [40;60] *	70 [60;85] *
Скорость потока O <sub>2</sub> , л/мин	5 [4;5]	0 [0;3,75] ***	5 [5;10]	6 [5;12,5] **	8 [5;12,5] *	20 [15;20] *
ЧДД, д/мин	20 [18;20] ***	18 [18;19] ***	20 [20;22]	20 [18;22]	22 [20;23] *	22 [19;22] *
ROX	12,4 [11;13,6]	23,6 [13,7;25,6] ***	11,5 [8,21;13,2] **	11,1 [7,29;13] **	8,33 [6,48;10,9] *	6,08 [5,58;6,82] *

Примечание – \* – p<sub>1-3</sub> <0,05; \*\* – p<sub>2-3</sub> <0,05; \*\*\* – p<sub>1-2</sub> <0,05.

Уровень ферритина прямо коррелировал с уровнем СРБ ( $r=0,239$ ;  $p<0,05$ ) и объёмом поражения лёгких по КТ ( $r=0,209$ ;  $p<0,05$ ), что согласуется с ролью провоспалительных цитокинов в стимуляции его синтеза. Выявленная отрицательная взаимосвязь ферритина с количеством тромбоцитов ( $r=-0,271$ ;  $p<0,05$ ) сигнализирует о подавлении эритропоэза на фоне гипервоспаления.

Индекс NLR продемонстрировал сильную обратную корреляцию с уровнем лимфоцитов ( $r=-0,613$ ;  $p<0,001$ ) и положительную связь с объёмом поражения лёгких ( $r=0,23$ ;  $p<0,05$ ). Уровень мочевины отрицательно коррелировал с индексом ROX ( $r=-0,294$ ;  $p<0,05$ ) и уровнем SpO<sub>2</sub> ( $r=-0,24$ ;  $p<0,05$ ), указывая на раннее гипоксическое повреждение. Показатели общего белка продемонстрировали слабую положительную связь с уровнем SpO<sub>2</sub> ( $r=0,262$ ;  $p<0,05$ ), что может отражать зависимость гипопроteinемии от выраженности дыхательных нарушений.

К 7-м суткам госпитализации индекс ROX имел высокую отрицательную корреляцию с уровнями СРБ ( $r=-0,607$ ;  $p<0,001$ ), ферритина ( $r=-0,514$ ;  $p<0,001$ ) и индексом NLR ( $r=-0,552$ ;  $p<0,001$ ), что подтверждает формирование порочного круга, где гипоксические условия стимулирует выброс провоспалительных

цитокинов, усиливая тканевое повреждение.

Одновременно наблюдалось прогрессирующее истощение адаптивного иммунитета, о чём свидетельствовало усиление обратной корреляции между индексом NLR и лимфоцитами ( $r=-0,78$ ;  $p<0,001$ ), а также прямая связь лимфопении с тяжестью дыхательных нарушений по индексу ROX ( $r=0,594$ ;  $p<0,001$ ) и уровню SpO<sub>2</sub> ( $r=0,382$ ;  $p<0,01$ ). Резкое усиление обратной связи между уровнем тромбоцитов и СРБ (с  $r=-0,168$  до  $r=-0,426$ ) к 7 дню указывает на их потребление в микрососудистых тромбах, что объясняет тромбоцитопению как предиктор неблагоприятного исхода.

Анализ уровня HIF-1 $\alpha$  в плазме крови выявил значимое снижение у пациентов 3 группы (1,57 [1,48;1,77] нг/мл) по сравнению с 1 группой (2,33 [1,97;2,7] нг/мл;  $p=0,002$ ). В группе 2 уровень HIF-1 $\alpha$  в плазме крови статистически значимо повысился от момента поступления (1,93 [1,71;2,15] нг/мл) к 7-му дню лечения (2,44 [2,13;2,67] нг/мл;  $p=0,031$ ), что, вероятно, отражает попытку компенсаторной активации в ответ на прогрессирующую гипоксию. В отличие от HIF-1 $\alpha$ , уровень HIF-2 $\alpha$  в плазме крови не продемонстрировал значимых межгрупповых различий ни при поступлении, ни к 7-м суткам лечения ( $p>0,05$ ), что подчёркивает его вторичную роль в остром гипоксическом ответе (Рисунок 2).

На момент поступления уровень iNOS в группе 3 (2,51 [2,46;2,605] нг/мл) был значимо ниже, чем в группе 1 (2,68 [2,57;3,03] нг/мл;  $p=0,016$ ), что может отражать нарушение адаптационных способностей организма к гипоксии в условиях активного воспаления и оксидативного стресса (Рисунок 2).

При поступлении уровни VEGF-A в группах 2 (684 [662;690] пг/мл) и 3 (685 [666;696] пг/мл) были значимо выше, чем в группе 1 (660 [646;668] пг/мл;  $p=0,038$  и  $p=0,027$ , соответственно). В группах 2 и 3 выявлена сильная положительная корреляция между уровнями HIF-1 $\alpha$  и VEGF-A на момент госпитализации ( $r=0,812$ ;  $p<0,05$  для группы 2;  $r=0,886$ ;  $p<0,05$  для группы 3). Это подтверждает ключевую роль HIF-1 $\alpha$  как основного регулятора VEGF-A-опосредованного ангиогенеза при остром гипоксическом стрессе.

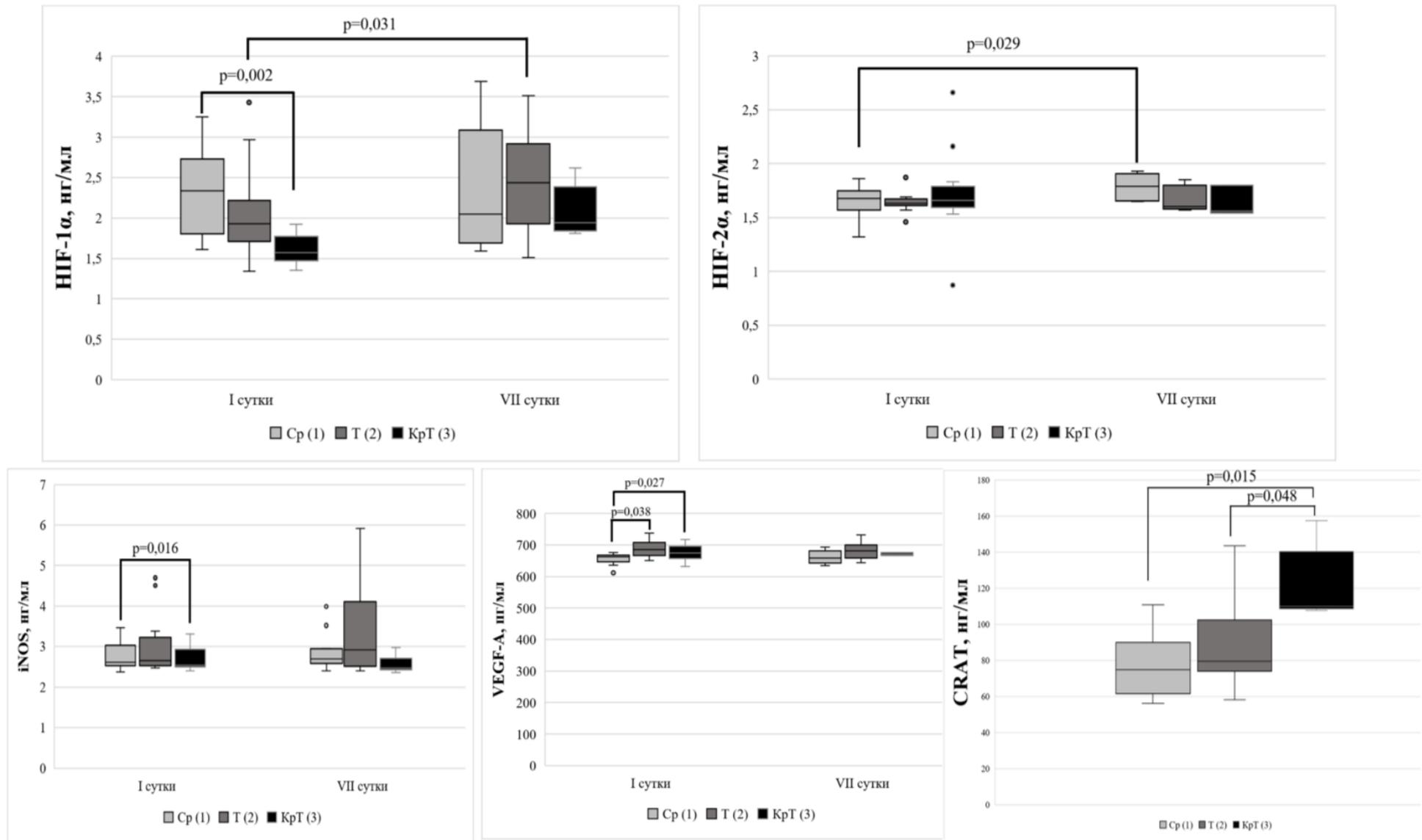


Рисунок 2 – Количество HIF-1α, HIF-2α, iNOS, VEGF-A, CRAT в плазме крови у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 пневмонии (Me [Q1;Q3])

Далее нами был проведён корреляционный анализ, который выявил ключевые паттерны взаимодействия между ангиогенезом, функцией эндотелия и оксидом азота. На 1-е сутки выявлена отрицательная связь между VEGF-A и eNOS ( $r=-0,602$ ;  $p<0,01$ ), что указывает на конкурентный характер их регуляции в условиях острой гипоксии. К 7-м суткам сохраняется сильная отрицательная корреляция VEGF-A с eNOS ( $r=-0,659$ ;  $p<0,05$ ).

Анализ уровней CRAT в плазме крови выявил у пациентов 3 группы статистически значимое повышение относительно 1 и 2 группы (на 32%;  $p=0,015$  и 28%;  $p=0,048$ , соответственно) (Рисунок 2). Уровень CRAT в плазме крови имел прямую зависимость средней силы с тяжестью состояния пациентов по шкале NEWS-2 ( $r=0,533$ ;  $p<0,05$ ) и длительностью пребывания больных в ОРИТ ( $r=0,588$ ;  $p<0,01$ ), при этом наблюдались обратные корреляционные взаимосвязи с уровнем HIF-1 $\alpha$  ( $r=-0,651$ ;  $p<0,05$ ) и индексом ROX ( $r=-0,6$ ;  $p<0,01$ ).

У пациентов с COVID-19 пневмонией выявлено значимое снижение общего карнитина (на 11,7%;  $p=0,043$ ) и ацилкарнитинов (на 40%;  $p=0,016$ ) в плазме крови в сравнении с контрольной группой, что даёт основание предполагать дефицит синтеза ацилированных форм, необходимых для проникновения жирных кислот в митохондрии при COVID-19 пневмонии (Рисунок 3).

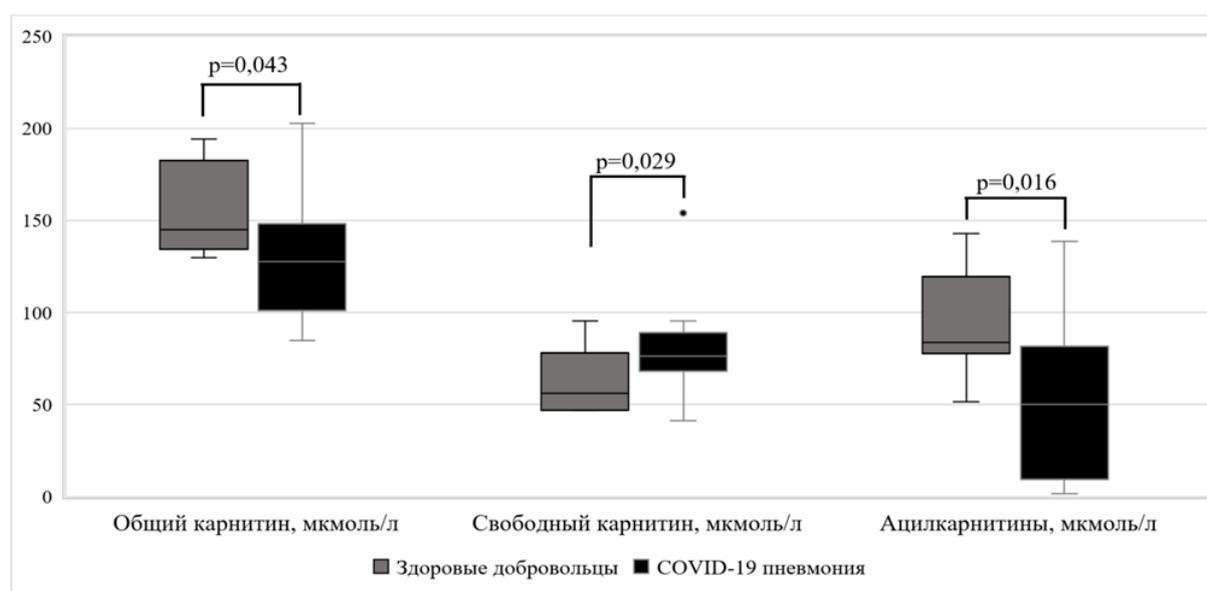


Рисунок 3 – Результаты исследования карнитинового обмена в плазме крови у пациентов с COVID-19 пневмонии и здоровых добровольцев (Me [Q1;Q3])

Кроме того, установлено повышение концентрации свободного карнитина (на 35%;  $p=0,029$ ), что может быть обусловлено нарушением его использования в результате HIF-1 $\alpha$ -опосредованной блокады карнитин-пальмитоилтрансферазы 1A (CPT1A) (Рисунок 3).

Таким образом, в результате проведённого исследования были изучены и проанализированы HIF- $\alpha$ -опосредованные пути реагирования на гипоксические условия у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 пневмонии (Рисунок 4), открывающие перспективы для их использования в качестве прогностических биомаркеров. Комбинированная оценка этих показателей с рутинным клинико-биохимическими показателями как в дебюте заболевания, так и в динамике лечения может улучшить точность прогнозирования тяжести течения и риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 пневмонией.

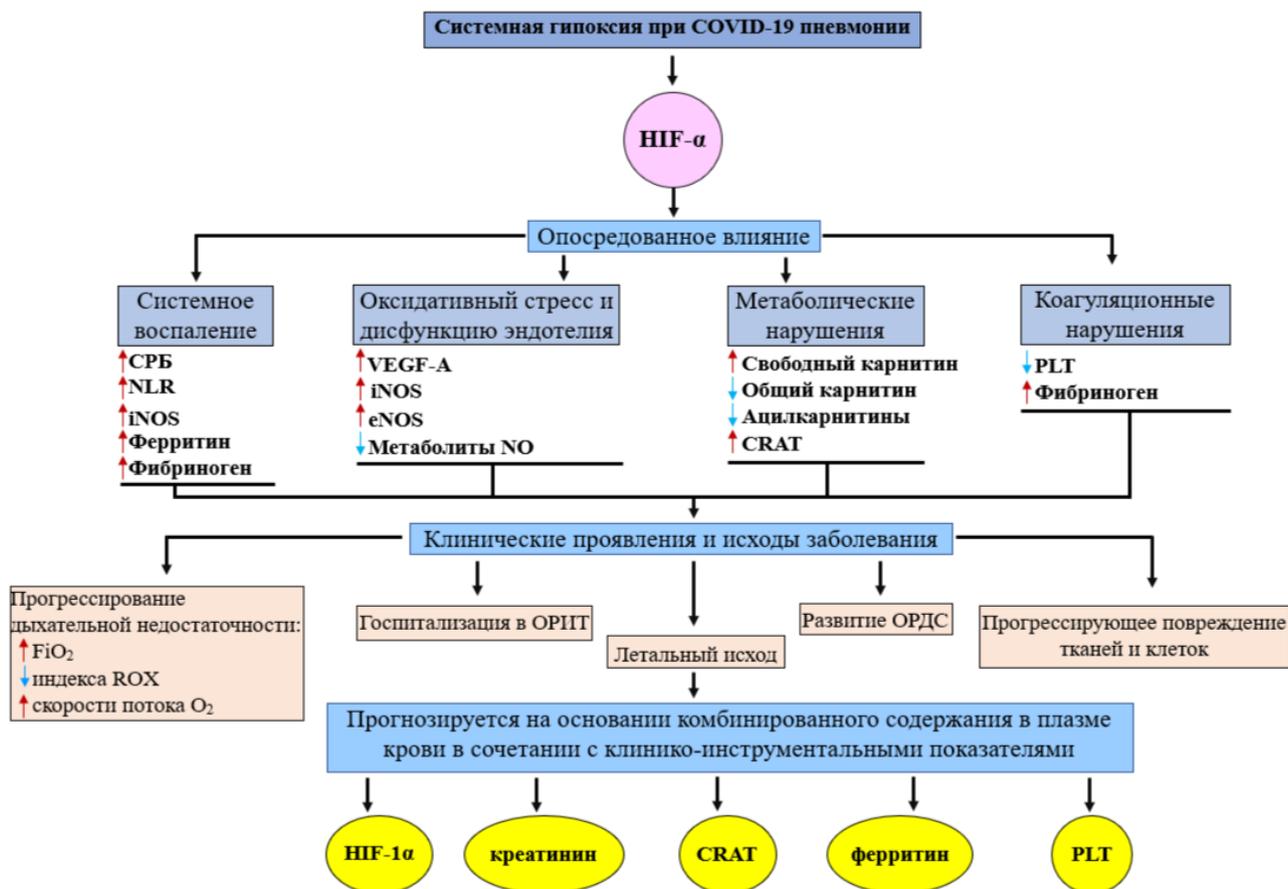


Рисунок 4 – Выявленные маркеры HIF- $\alpha$ -опосредованного реагирования на гипоксические условия у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 пневмонии

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 пневмонии отмечается значительное повышение ключевых маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), а также признаки органной дисфункции: нарушение азотовыделительной функции почек (прогрессирующий рост мочевины), синтетической функции печени и нутритивного статуса (гипопротеинемия). Критический рост нейтрофильно-лимфоцитарного индекса и глубокая лимфопения отражают тяжёлый иммунный дисбаланс, а сохраняющаяся тромбоцитопения может предполагать развитие ДВС-синдрома.

2. У пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 пневмонии наблюдается снижение уровней индекса ROX как при поступлении, так и на седьмые сутки лечения. Выявленные корреляции индекса ROX со степенью поражения лёгких, нейтрофильно-лимфоцитарным индексом и показателями С-реактивного белка, ферритина и мочевины указывают на возможность комплексной оценки клинических, инструментальных и биохимических показателей для прогнозирования исходов у пациентов с COVID-19 пневмонией.

3. У пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19 пневмонии при поступлении наблюдаются более низкие уровни HIF-1 $\alpha$  и iNOS в плазме крови, что указывает на нарушение процессов адаптации к гипоксическим условиям. Значимое повышение уровня HIF-1 $\alpha$  в плазме крови у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 пневмонии на седьмые сутки лечения отражает активацию компенсаторных механизмов на прогрессирующую гипоксию. Отсутствие межгрупповых различий в уровнях HIF-2 $\alpha$  в плазме крови как при поступлении, так и на седьмые сутки госпитализации подчёркивает его второстепенную роль в ответе на острую гипоксию.

4. Установленная взаимосвязь уровней HIF-1 $\alpha$  и VEGF-A в плазме крови указывает на раннее восстановление микроциркуляции, однако при прогрессировании гипоксии и истощении адаптационных механизмов наблюдается повышение сосудистой проницаемости и возможное формирование

микротромбозов.

5. У пациентов с COVID-19 пневмонией наблюдались нарушения карнитинового обмена, характеризующиеся снижением общего карнитина и ацилкарнитинов и повышением свободного карнитина, что предположительно указывает на HIF-1 $\alpha$ -опосредованное нарушение  $\beta$ -окисления жирных кислот.

6. Уровень CRAT в плазме крови обладает потенциалом в качестве прогностического маркера, отражающего тяжесть метаболического стресса и гипоксического повреждения клеток при COVID-19 пневмонии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Определение уровня С-реактивного белка, фибриногена и индекса отношения нейтрофилов к лимфоцитам в сыворотке крови рекомендуется для оценки выраженности системного воспаления у пациентов с COVID-19 пневмонией. Данные показатели могут быть ключевым для стратификации рисков и определения тактики лечения.

2. При выборе метода и объёма респираторной терапии, а также для прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода, рекомендуется использовать индекс ROX. Этот показатель помогает оптимизировать респираторную поддержку и прогнозировать течение заболевания.

3. Изучение показателей HIF-1 $\alpha$  в плазме крови может быть полезным для прогнозирования исхода заболевания. Определение уровня HIF-1 $\alpha$  может отражать степень выраженности гипоксии и формирование адаптационных механизмов, что может помочь в оценке тяжести состояния пациента.

4. Определение уровня CRAT в плазме крови может использоваться для оценки тяжести метаболических нарушений и повреждения клеток, вызванных гипоксией. Это может помочь в ранней диагностике и коррекции метаболических дисбалансов, влияющих на течение COVID-19 пневмонии.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России**

1. Исследование динамики HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  и VEGF-A в плазме крови, как потенциальных маркеров эндотелиальной дисфункции и острого респираторного дистресс-

синдрома у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 пневмонии / **С.Н. Райцев**, В.И. Звягина, Д.А. Максаев [и др.] // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2025. – Т. 28, №12. – С. 77-83.

2. Исследование компонентов HIF-1 $\alpha$ -сигнального пути в плазме крови у пациентов с COVID-19 инфекцией различной степени тяжести / **С.Н. Райцев**, В.И. Звягина, Э.С. Бельских [и др.] // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 57–62.

3. **Райцев, С. Н.** Роль HIF-1 $\alpha$  в развитии дисбаланса карнитинового обмена при тяжёлом течении COVID-19 пневмонии / **С.Н. Райцев**, В.И. Звягина, Ю.А. Марсянова // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2026. – Т. 29, № 1. – С. 59-66.

### Статьи в других журналах

1. Исследование взаимосвязей уровня HIF-2 $\alpha$  в сыворотке крови и показателей тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 / Д.О. Мельников, **С.Н. Райцев**, В.И. Звягина [и др.] // Земский врач. – 2024. – № 3. – С. 11-15.

2. Исследование сывороточных уровней молекул HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  у пациентов с COVID-19 / Д.О. Мельников, **С.Н. Райцев**, В.И. Звягина [и др.] // Биохимия человека: материалы Всероссийской конференции с международным участием. – Москва, 2024. – С. 136.

3. Мельников, Д.О. Исследование сывороточных уровней молекул HIF-1A и HIF-2A у пациентов с COVID-19 / Д.О. Мельников, **С.Н. Райцев**, Э.С. Бельских // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: сборник докладов X Всероссийской научной конференции с международным участием молодых специалистов, аспирантов, ординаторов, посвященной 175-летию со дня рождения академика И.П. Павлова и 120-летию со дня получения им Нобелевской премии. – Рязань, 2024. – С. 11-12.

4. Оценка взаимосвязи HIF-2A плазмы крови и показателей тяжести течения COVID-19 / Д.О. Мельников, **С.Н. Райцев**, В.И. Звягина [и др.] // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. – 2024. – Т. 19, №3. – С. 11–18.

5. Оценка уровня HIF-2 $\alpha$  в плазме крови у пациентов с COVID-19 / **С.Н. Райцев**, В.И. Звягина, Ю.А. Марсянова [и др.] // Биохимия человека: материалы Всероссийской конференции с международным участием. – Москва, 2024. – С. 143.

6. **Райцев, С.Н.** Роль HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  в процессах адаптации к гипоксическим условиям у пациентов с COVID-19 инфекцией / **С.Н. Райцев** // Университетская клиника. – 2024. – №S1. – С. 43.

7. **Райцев, С.Н.** Лабораторные предикторы неблагоприятного исхода заболевания у пациентов с COVID-19 / **С.Н. Райцев** // Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации: сборник материалов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Электрогорск, Орехово-Зуево, 2022. – С. 213-217.

8. **Райцев, С.Н.** Течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями / **С.Н. Райцев** // Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева: тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Рязань, 2022. – С. 149-151.

9. **Райцев, С.Н.** Возможные биохимические маркеры при выборе респираторной терапии у пациентов с различными проявлениями COVID-19 инфекции / **С.Н. Райцев**, В.И. Звягина // Зубаировские чтения: новое в коагулологии. Медицинская биохимия: достижения и перспективы: сборник научных статей. – Казань, 2023. – С. 91-96.

10. **Райцев, С.Н.** Возможные биохимические маркеры при выборе респираторной терапии у пациентов с различными проявлениями COVID-19 инфекции / **С.Н. Райцев**, В.И. Звягина // Ежегодная научная конференция, посвященная Десятилетию науки и технологий и 80-летию Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова: сборник статей по материалам докладов. – Рязань, 2023. – С. 122-124.

11. **Райцев, С.Н.** Исследование уровня HIF-1 $\alpha$  в плазме крови у пациентов с COVID-19 пневмонией, наблюдавшихся в отделении реанимации / **С.Н. Райцев**, В.И. Звягина //

Трансляционная медицина. – 2025. – Т.12, № S4. – С. 55.

12. **Райцев, С.Н.** Нарушение карнитинового обмена в условиях гипоксии у пациентов COVID-19 пневмонии / **С.Н. Райцев, В.И. Звягина** // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: материалы XI Всероссийской научной конференции с международным участием молодых специалистов, аспирантов, ординаторов, посвящённой 75-летию университета на Рязанской земле. – Рязань, 2025. – С. 129-130.

13. Роль фактора, индуцируемого гипоксией, 1 $\alpha$  при адаптации к гипоксии в патогенезе новой коронавирусной болезни 2019 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **С.Н. Райцев** [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2024. – Т. 32, №1. – С. 133–144.

### Патенты

1. Патент № 2820018 С1 Российская Федерация, МПК А61В 8/13, А61В 5/145, А61В 5/08. Способ прогнозирования риска летального исхода у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 инфекции / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **С.Н. Райцев** [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

2. Патент № 2845112 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68, G01N 33/70, G01N 33/573. Способ прогнозирования исхода заболевания у пациентов с тяжёлыми формами острой COVID-19 инфекции / **С.Н. Райцев, В.И. Звягина, Э.С. Бельских**; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

3. Патент № 2846792 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/024, А61В 6/50, G01N 33/68. Способ прогнозирования исхода острой COVID-19 инфекции со среднетяжёлой, тяжёлой и крайне тяжёлой степенью течения / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **С.Н. Райцев** [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025685410 Российская Федерация. Программа прогнозирования исхода у пациентов с COVID-19 / **С.Н. Райцев, В.И. Звягина, Э.С. Бельских** [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

СРБ – С-реактивный белок

ЧДД – частота дыхательных движений

COVID-19 – coronavirus disease 2019, коронавирусная болезнь 2019

CPT1A – carnitine palmitoyltransferase 1A, карнитин-пальмитойлтрансферазой 1A

CRAT – carnitine O-acetyltransferase, карнитин-ацетилтрансфераза

eNOS – endothelial nitric oxide synthase (NOS III), эндотелиальная синтаза оксида азота

HIF-1 $\alpha$ , 2 $\alpha$  – hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , фактор, индуцированный гипоксией 1 $\alpha$ , 2 $\alpha$

iNOS – inducible nitric oxide synthase (NOS II), индуцибельная синтаза оксида азота

NEWS-2 – National Early Warning Score 2, шкала оценки тяжести состояния пациентов с COVID-19

NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio, индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам

NO – nitric oxide, оксид азота

PLT – platelets, уровень тромбоцитов

ROX – respiratory rate-oxygenation, индекс частоты-оксигенации

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2

VEGF-A – vascular endothelial growth factor A, фактор роста эндотелия сосудов A