



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

**N. Stepanova¹, L. Korol¹, L. Snisar¹, A. Rysyev², T. Ostapenko³,
V. Marchenko³, O. Belousova³, O. Popova¹, N. Malashevskaya¹,
M. Kolesnyk¹**

doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.05

Long-COVID sequelae are associated with oxidative stress in hemodialysis patients

¹State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Dialysis Medical Center LLC “Link-Medital”, Odesa, Ukraine

³Dialysis Medical Center LLC “Nephrocenter”, Zaporizhzhia, Ukraine

Citation:

Stepanova N, Korol L, Snisar L, Rysyev A, Ostapenko T, Marchenko V, et al. Long-COVID sequelae are associated with oxidative stress in hemodialysis patients. Ukr J Nephrol Dial. 2023;1(77):31-39. doi: 10.31450/ukrjnd.1(77).2023.05.

Abstract. *The pathophysiology of long-COVID sequelae in the general population of SARS-CoV-2-infected patients has been shown to be strongly influenced by oxidative stress. However, the potential role of oxidative stress in the development of long-COVID sequelae in hemodialysis patients (HD) has never been investigated.*

The present study aimed to evaluate the oxidative status of HD patients 3.5 months after SARS-CoV-2 infection in relation to the presence of long-COVID sequelae and the severity of the acute phase COVID-19. Methods. This cross-sectional cohort study included 63 HD patients with a median age of 55 (43–62.5) years and a dialysis vintage of 42 (25–73) months who had been infected with COVID-19 at least 3 months before recruitment. Patients were divided into two groups according to the occurrence of long-COVID sequelae: Group 1 included 31 (49.2%) HD patients with sequelae, while Group 2 included 32 (50.8%) fully recovered individuals. At 3.5 (3.2–4.6) months after the acute phase of COVID-19, malondialdehyde (MDA) and erythrocyte levels (MDAe), sulfhydryl groups (SH -groups), serum catalase activity, transferrin, and ceruloplasmin were measured. A comparison of the obtained data was performed using the Student's test or the Mann-Whitney test according to the data distribution. A correlation was evaluated with the Spearman test.

Results. HD patients with persistent long-COVID sequelae had significantly higher concentrations of MDAs ($p = 0.002$), MDAe ($p = 0.0006$), and CTs ($p = 0.02$), and lower serum levels of SH-groups ($p = 0.03$) and ceruloplasmin ($p = 0.03$) compared with Group 2. The concentration of most studied indicators of pro- and antioxidant status did not depend on the severity of the acute phase COVID-19, and only catalase activity was statistically significantly related to the need for hospitalization ($r = 0.59$; $p = 0.001$), oxygen support ($r = 0.44$; $p = 0.02$), and the percentage of lung injury according to computed tomography ($p = 0.03$). Although the serum concentration of transferrin did not differ between the studied groups, the individual analysis showed that its value was statistically higher in HD patients with severe COVID-19 even 3.5 months after infection ($p < 0.0001$).

Conclusions. Long-term COVID-19 sequelae in HD patients are associated with oxidative stress. High levels of catalase activity and serum transferrin 3.5 months after COVID-19 may be a consequence of the severe course of the acute phase of the disease. The obtained data suggest that the use of antioxidants may be one of the possible strategies to treat the long-term consequences of COVID in HD patients.

Key words: COVID-19, long-COVID sequelae, hemodialysis, oxidative stress.

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

© N. Stepanova, L. Korol, L. Snisar, A. Rysyev, T. Ostapenko, V. Marchenko, O. Belousova, O. Popova, N. Malashevskaya, M. Kolesnyk, 2023.

Correspondence should be addressed to Natalia Stepanova: nmstep@ukr.net

Article history:

Received December 22, 2022

Received in revised form
January 18, 2023

Accepted January 22, 2023



© Степанова Н., Король Л., Снісар Л., Рисев А., Остапенко Т., Марченко В., Белоусова О., Попова О., Малашевська Н., Колесник М., 2023

УДК: 616.61-085.38-073.27: [616.98-036:578.834]+577.152.1]

Н. Степанова¹, Л. Король¹, Л. Снісар¹, А. Рисев², Т. Остапенко³,
В. Марченко³, О. Белоусова³, О. Попова¹, Н. Малашевська¹, М. Колесник¹

Постковідний синдром асоційований з оксидативним стресом у пацієнтів, які лікуються методом гемодіалізу

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН», Київ, Україна

²Діалізний медичний центр ТОВ «Лінк-Медітал», Одеса, Україна

³Діалізний медичний центр ТОВ «Нефроцентр», Запоріжжя, Україна

Резюме. Оксидативний стрес важливою складовою патогенезу постковідного синдрому у загальній популяції пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. Проте його потенційна роль у розвитку довготривалих наслідків COVID-19 у хворих, які лікуються методом гемодіалізу (ГД), ніколи не досліджувалась.

Метою цього дослідження було оцінити оксидативний статус ГД пацієнтів через 3,5 місяці після інфікування SARS-CoV-2 залежно від наявності постковідного синдрому та тяжкості гострого періоду COVID-19.

Методи. Це одномоментне когортне дослідження включало 63 ГД пацієнти із середнім віком 55 (43-62,5) років і діалітичним стажем 42 (25-73) місяці, які були інфіковані COVID-19 принаймні за 3 місяці до включення у дослідження. Пацієнти були розподілені на 2 групи залежно від наявності постковідного синдрому: групу 1 склали 31 (49,2%) ГД хворий з постковідним синдромом, до групи 2 увійшло 32 (50,8%) ГД пацієнти, які повністю одужали. Через 3,5 (3,2-4,6) місяці після гострого періоду COVID-19 визначали концентрацію малонового діальдегіду у сироватці крові (МДАс) та еритроцитах (МДАе), сульфгідрильних груп (SH-групи), активність каталази в сироватці крові, рівні трансферину та церулоплазміну. Порівняння отриманих даних проводили за критерієм Стьюдента або критерієм Манна-Уїтні залежно від розподілу даних. Кореляцію оцінювали за допомогою тесту Спірмена.

Результати. ГД пацієнти з постковідним синдромом мали статистично значущо вищі концентрації МДАс ($p = 0,002$), МДАе ($p = 0,0006$) й активності каталази ($p = 0,02$), а також нижчі рівні SH-груп ($p = 0,03$) і церулоплазміну в сироватці крові ($p = 0,03$) порівняно з групою 2. Концентрація більшості досліджених показників про- та антиоксидантного статусу не залежала від тяжкості гострого періоду COVID-19, і лише активність каталази статистично вірогідно асоціювалась з необхідністю госпіталізації ($r = 0,59$; $p = 0,001$), кисневої підтримки ($r = 0,44$; $p = 0,02$) та відсотком ураження легенів за даними комп'ютерної томографії ($p = 0,03$). Хоча концентрація трансферину в сироватці крові не відрізнялася між досліджуваними групами, індивідуальний аналіз продемонстрував, його статистично вищий рівень у ГД пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 навіть через 3,5 місяці після інфікування ($p < 0,0001$).

Висновки. Довготривалі наслідки COVID-19 у ГД пацієнтів асоційовані з оксидативним стресом. Висока активність каталази сироватки та концентрація трансферину крові через 3,5 місяці після COVID-19 може бути наслідком тяжкого перебігу гострої фази захворювання. Отримані дані свідчать на користь застосування антиоксидантів, як однієї з можливих стратегій лікування постковідного синдрому у ГД пацієнтів.

Ключові слова: COVID-19, постковідний синдром, гемодіаліз, оксидативний стрес.

Вступ. Пацієнти, які лікуються методом гемодіалізу (ГД) належать до групи високого ризику інфікування та небезпечних для життя ускладнень коронавірусної хвороби (COVID-19) [1, 2]. Літній вік, імуносупресивний стан та коморбідна патологія збільшують смертність ГД пацієнтів від COVID-19 у 20 разів порівняно із загальною популяцією [1, 3]. Проте, проблема COVID-19 у ГД

пацієнтів не обмежується гострим періодом хвороби і значний рівень смертності (26% - 35,7%) був продемонстрований впродовж 1 року після інфікування [4, 5]. Більшість (81%–98%) ГД пацієнтів мають широкий спектр нових, повторних або постійних симптомів, які виникають після інфікування SARS-CoV-2 та не можуть бути пояснені альтернативним діагнозом [6–8]. Такий стан всесвітня організація охорони здоров'я визначає як постковідний синдром (постковідний стан або довготривалий COVID-19) [9].

Патогенез постковідного синдрому досі залишається маловивченим, де головною загадкою є різна імунна відповідь пацієнта на інфекцію і, відповідно, розвиток і тривалість постковідного синдрому. Одним із основних факторів, що впливає

Наталя Степанова
nmstep@ukr.net

на визначення результату може бути оксидативний стрес [10, 11]. Продемонстровано, що окисне пошкодження вірусом SARS-CoV-2 та система антиоксидантного захисту пацієнта відіграють важливу роль в імунній відповіді на COVID-19 [10, 11]. Підвищення прооксидантних та зниження антиоксидантних маркерів спостерігались у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 [12]. Більше того, поствірусні соматичні та психічні симптоми можуть бути частково опосередковані зниженням глутатіонпероксидази і цинку, збільшенням виробництва мієлопероксидази та оксиду азоту, утворенням альдегідів, пов'язаних з перекисним окисленням ліпідів [13]. Проте, зазначені дослідження є поодинокими та проведені із залученням загальної популяції хворих на COVID-19, тоді як можливу участь оксидативного стресу в патогенезі постковідного синдрому у ГД пацієнтів ніколи не вивчалась. Слід зазначити, що оксидативний стрес та хронічне запалення є загальною складовою патогенезу хронічної хвороби нирок, яка визначається навіть на ранніх стадіях хвороби, поступово посилюючись із порушенням функції нирок та сягаючи максимальних значень у ГД пацієнтів [14–17]. Оксидативний стрес у ГД пацієнтів асоціюється з анемією, недостатністю харчування, серцево-судинними й іншими коморбідними захворюваннями та є незалежним предиктором смертності в цій когорті пацієнтів [14, 18], що може суттєво змінити тривалу імунну відповідь на COVID-19 і, отже, відрізнитись від загальної популяції хворих.

Метою нашої роботи було оцінити оксидативний статус ГД пацієнтів через 3 місяці після інфікування SARS-CoV-2 залежно від наявності постковідного синдрому та тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19.

Пацієнти та методи. Це описове одномоментне когортне дослідження було частиною поточної науково-дослідної роботи ДУ «Інститут нефрології НАМН України»: «Вивчити механізми формування та визначити терапевтичні мішені постковідного синдрому у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії» (державний реєстраційний № 0122U000144), яке проводилось у науковій співпраці з діалізовими медичними центрами ТОВ «Лінк-Медітал» (Одеса, Україна) та ТОВ «Нефроцентр» (Запоріжжя, Україна) у період з січня по березень 2022 року. Протокол дослідження був схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України (Протокол № 2 від 6.04.21). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були тривалість лікування ГД не менше 6 місяців, перенесена COVID-19 принаймні за 3 місяці до включення у дослідження, відсутність життєнебезпечних коморбідних станів та наявність

письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні. Імунізовані проти COVID-19 пацієнти були виключені з дослідження.

63 ГД пацієнти віком 55 (43–62,5) років та діалізним стажем 42 (25–73) місяців, які відповідали критеріям включення, були стратифіковані за наявністю постковідного синдрому: I групу склали 31 (49,2%) ГД пацієнт з постковідним синдромом, до II групи включено 32 (50,8%) ГД пацієнти, які повністю одужали. Постковідний синдром діагностували за наявності принаймні 1 клінічного симптому, який виник у пацієнта після перенесеної COVID-19 і не був пов'язаний з іншими відомими нозологіями [9].

В усіх пацієнтів збирали анамнестичні дані щодо тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19, визначали рутинні клініко-лабораторні показники (Kt/V, індекс маси тіла (ІМТ), гемоглобін, електроліти сироватки, С-реактивний білок (СРБ), паратиреоїдний гормон) та прооксидантні/антиоксидантні маркери. Концентрацію малонового діальдегіду в сироватці крові (МДАс) та еритроцитах (МДАе) досліджували у якості прооксидантних маркерів спектрофотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Концентрації церулоплазміну (ЦП), трансферину (ТР), тіолових груп (SH-групи) та активність каталази визначали у крові хворих у якості антиоксидантних маркерів. Усі маркери досліджували спектрофотометрично, ЦП – за реакцією з парафеніледіаміном дігідрохлоридом, ТР – за реакцією з залізо амоній цитратом, активність каталази за реакцією з молібдатом амонію в модифікації [15].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» (Бельгія) з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. Дані представлені як середнє і квадратичне відхилення ($M \pm SD$) або медіана і інтерквартильні діапазони [Me (Q25-Q75)]. Порівняння отриманих даних за умов нормального розподілу проводили за допомогою критерію Ст'юдента, за умов розподілу показників, відмінного від нормального використовували тест Манна-Уїтні. Для перевірки наявності статистично значимої різниці між медіанами трьох чи більше незалежних груп використовували тест Крускал-Уолліса. Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою χ^2 тесту. Кореляційний зв'язок оцінювали за Спірменом.

Результати. Серед ГД пацієнтів з постковідним синдромом було більше жінок, вони мали нижчі рівні гемоглобіну та паратиреоїдного гормону, вищі рівні артеріального тиску та СРБ (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика включених у дослідження ГД пацієнтів, стратифікованих за наявністю постковідного синдрому

Показник	ГД пацієнти з постковідним синдромом (n = 31)	ГД пацієнти без постковідного синдрому (n = 32)	p- значення
Чоловіча стать, n (%)	11 (35,5%)	24 (75%)	0,002
Вік, роки	48,6 ± 10,9	53,8 ± 13,5	0,14
Діабет, n (%)	8 (25,8%)	7 (21,9%)	0,72
Тривалість лікування ГД, місяці	86 (43,7-134)	76 (28,5-135)	0,51
Тривалість постковідного періоду, місяці	3,7 (3,3-4,6)	3,4 (3,1-4,3)	0,48
Kt/V	1,42 ± 0,27	1,52 ± 0,28	0,25
ІМТ, кг/м ²	22,5 (20,5-28,5)	25,0 (21,9-28,6)	0,25
Гемоглобін, г/л	96,4 ± 12,3	101,2 ± 11,8	0,03
Систолічний АТ, мм рт ст	146 (125-152)	135 (128-145)	<0,0001
Діастолічний АТ, мм рт ст	85 (80-95)	78 (73-90)	<0,0001
ПТГ, пг/мл	201,4 (157,8-358,8)	302,6 (166,9-413,9)	0,04
Фосфор сироватки, ммоль/л	1,78 (1,58-2,01)	1,65 (1,34-1,97)	0,07
Кальцій сироватки, ммоль/л	2,21 ± 0,18	2,25 ± 0,17	0,68
СРБ, мг/л	7,9 (6,5-13,6)	5,6 (4,8-11,2)	0,005

Примітки: Kt/V – кліренс сечовини, АТ – артеріальний тиск, ГД – гемодіаліз, ІМТ – індекс маси тіла, ПТГ – паратгормон, СРБ – С-реактивний білок крові.

Аналіз про- та антиоксидантних маркерів крові продемонстрував статистично значущо вищі концентрації МДАс, МДАе та активності каталази

у ГД пацієнтів з постковідним синдромом, тоді як рівні SH-груп та церулоплазміну були достовірно знижені порівняно з хворими II групи (табл. 2).

Таблиця 2

Маркери оксидативного статусу ГД пацієнтів, стратифіковані за наявністю постковідного синдрому

Маркери	Група I (n = 31)	Група II (n = 32)	p-значення
МДАс, мкмоль/л	282 (237,5-345,5)	217,5 (179-269)	0,002
МДАе, мкмоль/л	859 (737-968)	724 (625-872)	0,0006
SH-групи, ммоль/л	1,17 (1,47-1,69)	1,73 (1,42-1,98)	0,02
Каталаза, мккат/л	129,5 (64,6-272)	65,3 (10,6-192)	0,03
Трансферин, г/л	2,3 (1,65-5,25)	4,05 (2,1-6,2)	0,32
Церулоплазмін, г/л	0,13 (0,11-0,19)	0,17 (0,12-0,29)	0,03

Аналіз взаємозв'язку оксидативного статусу ГД пацієнтів з рутинними лабораторними показниками засвідчив прямий кореляційний зв'язок

між концентраціями МДАс та СРБ крові (рис. 1) та зворотний кореляційний зв'язок між гемоглобіном та ТР сироватки (рис. 2).

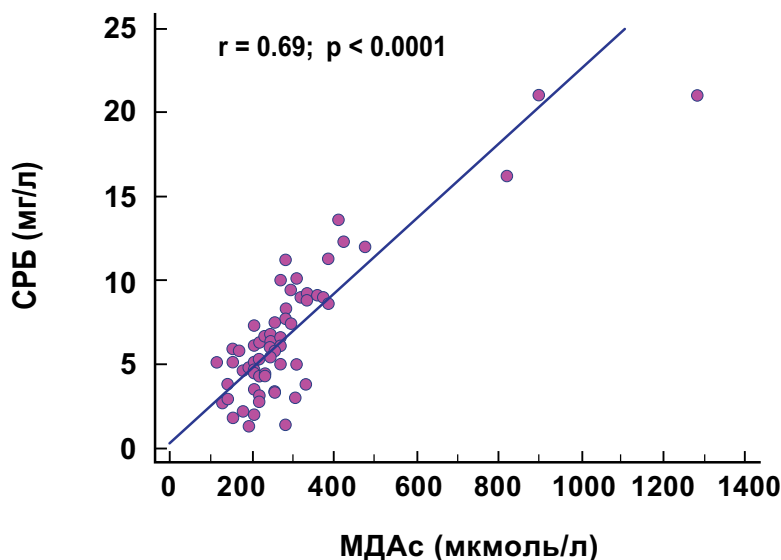


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між концентраціями СРБ та МДАс у ГД пацієнтів, які були інфіковані COVID-19.

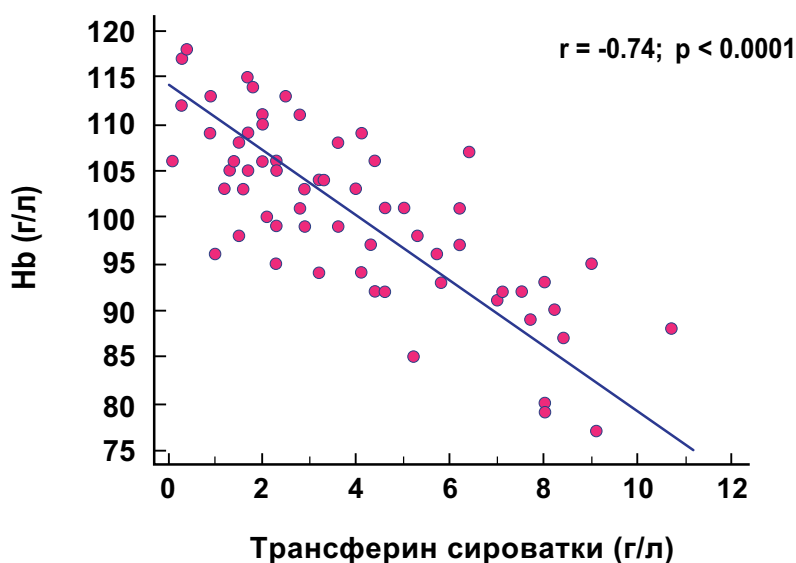


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між концентраціями гемоглобіну та ТР сироватки у ГД пацієнтів, які були інфіковані COVID-19.

Наступним етапом нашої роботи був аналіз взаємозв'язку між тяжкістю перебігу COVID-19, формуванням постковідного синдрому та оксидативним статусом ГД пацієнтів через 3,5 (3,2-4,6) місяців після інфікування. Встановлено, що 23/63 (36,5%) включених у дослідження пацієнтів були госпіталізовані під час гострого періоду COVID-19 і 7 (30,4%) з них потребували кисневої підтримки. Серед госпіталізованих було 10/31 (32,3%) пацієнтів, у яких розвинувся постковідний синдром та 13/32 (40,6%) хворих без довготривалих наслідків

COVID-19 ($p = 0,58$). Концентрація більшості досліджуваних показників про- та антиоксидантного статусу через 3,5 місяці після інфікування SARS-CoV-2 не залежала від тяжкості перебігу гострого періоду COVID-19 і тільки показники активності каталази статистично значущо асоціювались з необхідністю госпіталізації ($r = 0,59$; $p = 0,001$), кисневої підтримки ($r = 0,44$; $p = 0,02$) та відсотком ураження легень за даними комп'ютерної томографії ($p = 0,03$; рис. 3).

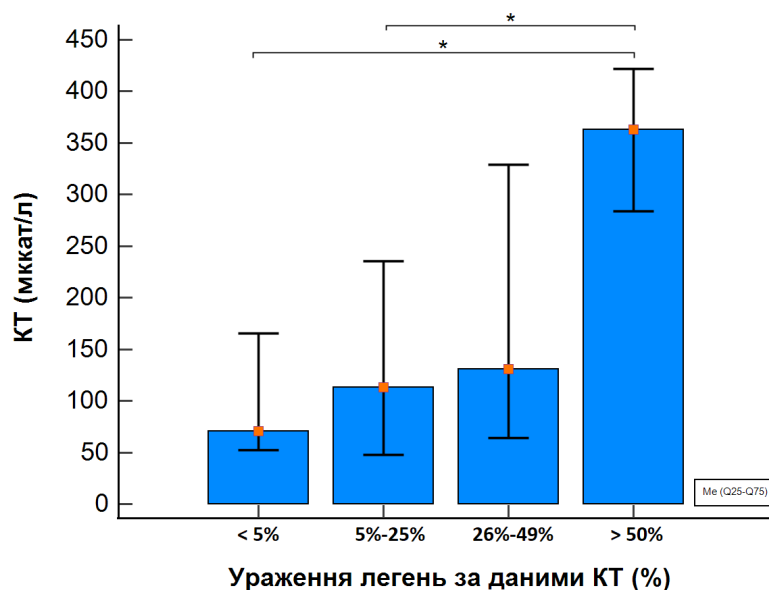


Рис. 3. Концентрація каталази сироватки через 3,5 місяці після інфікування COVID-19 залежно від площі ураження легень під час гострого періоду хвороби. Примітка: * - статистично значуща різниця.

Крім того, хоча концентрація ТР в сироватці крові не відрізнялась між досліджуваними групами, індивідуальний аналіз продемонстрував статистич-

но вищий рівень цього протеїну у ГД пацієнтів з тяжким перебігом гострого періоду COVID-19 навіть через 3,5 місяці після інфікування (рис. 4).

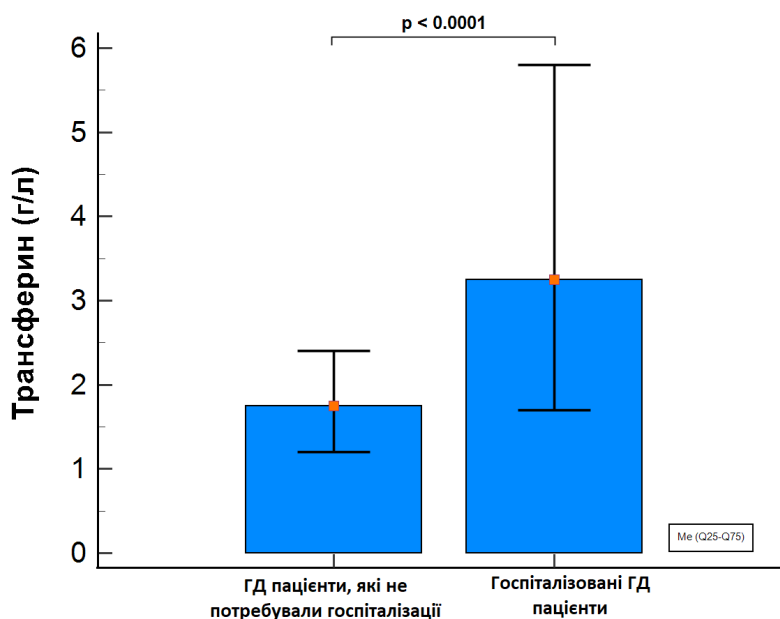


Рис. 4. Концентрація ТР сироватки ГД пацієнтів через 3,5 місяці після інфікування COVID-19 залежно від тяжкості гострого періоду хвороби.

Обговорення. Складна взаємодія між SARS-CoV-2 та імунною відповіддю господаря є предметом широкої наукової дискусії [11, 13, 19]. Тим не менш, патогенетичні механізми та роль оксидативного стресу у формуванні постковідного синдрому залишаються маловивченими. Наскільки нам відомо, це дослідження є першим за участю когорти

ГД пацієнтів, де аналізувався оксидативний статус хворих через 3,5 місяці після інфікування SARS-CoV-2 залежно від наявності постковідного синдрому та тяжкості перебігу гострого періоду хвороби. Встановлено, що ГД пацієнти з постковідним синдромом мають значне підвищення прооксидантних маркерів (МДАс, МДАе) та дефіцит анти-

оксидантних маркерів (SH-групи, ЦП) порівняно з хворими, які не мають довготривалих наслідків COVID-19. Крім того, за наявності постковідного синдрому визначено статистично значуще підвищення активності каталази в сироватці крові. Ми припустили, що визначений оксидативний статус може бути віддаленим наслідком тяжкого перебігу COVID-19. Проте, як наявність постковідного синдрому, так і концентрація більшості досліджуваних про- та антиоксидантних маркерів не асоціювались з тяжкістю перебігу гострого періоду COVID-19 і лише показники активності каталази та вмісту TP в сироватці крові продемонстрували статистично значущий зв'язок з необхідністю кисневої підтримки та ураженням легень під час гострого періоду хвороби.

Відповідно до отриманих нами результатів, Al-Nakeim et al продемонстрували, що 31,7% пацієнтів загальної популяції хворих з постковідним синдромом мають оксидативний стрес, що характеризується зниженням SpO₂ й антиоксидантів та підвищенням СРБ, мієлопероксидази і МДАс [13]. Іншими словами, постковідний синдром може бути асоційований з імунно-запальними процесами, зниженням антиоксидативного захисту та підвищенням продукції NO, окисним пошкодженням білків та ліпідів з підвищенням утворенням альдегідів (МДА) [13]. У свою чергу, Martín-Fernández et al визначили підвищення активності каталази та високі рівні перекисного окислення ліпідів, які незалежно асоціювались з ризиком інтубації або смерті протягом перших 28 днів у пацієнтів з COVID-19 [20]. На нашу думку, підвищення концентрації каталази у ГД пацієнтів із COVID-19-асоційованим ураженням легень може бути обумовлено реакцією організму на надмірне виробництво активних форм кисню (АФК). У відповідь на запалення та пошкодження респіраторного епітелію продукується надмірна кількість антиоксидантів, включаючи КТ, щоб нейтралізувати АФК і захистити клітини від подальшого пошкодження [21, 22].

В іншому дослідженні, Zhang R et al зазначили, що когнітивні розлади у хворих на COVID-19 можуть бути асоційовані з перевантаженням організму залізом і розвитком фероптозу [23]. Як відомо, TP доставляє залізо в клітини, зв'язуючись з їх специфічними трансфериновими рецепторами. Багатьом інфекційним агентам, включаючи вірус SARS-CoV-2, для реплікації та поширення потрібне залізо, що передбачає конкуренцію між господарем та вірусом. Результат цього змагання варіює час від часу, і залежить від багатьох факторів, таких як вік, стать, супутні захворювання та інші [24, 25]. У разі інфікування COVID-19, організм обмежує доступ заліза від вірусу, накопичуючи його в клітинах за допомогою трансферинових рецепторів або гепсидину [24–26]. Тобто, COVID-19 спричиняє перевантаження залізом, що підвищує концентрацію TP. Іншою причиною підвищення TP може бути його надмірна продукція у відповідь на зниження продукції гемогло-

біну та еритроцитів (організм збільшує продукцію TP щоб транспортувати більше заліза до кісткового мозку та компенсувати анемію), що узгоджується з отриманими нами результатами. Важливо відзначити, що патогенетичний механізм розвитку оксидативного стресу у ГД пацієнтів з COVID-19 може відрізнитися від загальної популяції і комбінація багатьох факторів, таких як анемія, хронічне запалення, недостатність харчування, коморбідна патологія та інші, може сприяти його розвитку та тривалості. Подальші дослідження необхідні, щоб повністю зрозуміти патогенетичні шляхи оксидативного стресу у ГД пацієнтів з постковідним синдромом та розробити ефективні стратегії лікування.

Представлене дослідження має певні обмеження. Описовий дизайн дослідження та невеликий об'єм вибірки обмежують інтерпретацію отриманих даних. Крім того, наявність даних щодо концентрації досліджуваних маркерів під час гострого періоду COVID-19 могла б надати інформацію щодо динаміки про- та антиоксидантних показників та суттєво підвищити якість їх інтерпретації у віддаленому постковідному періоді.

Висновки. Постковідний синдром у ГД пацієнтів асоційований з оксидативним стресом, який супроводжується підвищенням МДАс, МДАе й активності каталази сироватки та дефіцитом антиоксидантів (SH-груп, ЦП) порівняно з пацієнтами без довготривалих наслідків COVID-19. Високі рівні каталазної активності та TP крові у віддаленому постковідному періоді можуть бути наслідком тяжкого перебігу COVID-19. Отримані дані свідчать на користь застосування лікарських засобів з антиоксидантною дією як однієї з можливих стратегій лікування постковідного синдрому у ГД пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана в рамках НДР «Вивчити механізми формування та визначити терапевтичні мішені постковідного синдрому у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії» (державна реєстрація № 0122U000144).

Інформація про внесок кожного автора:

Н. Степанова: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, написання статті;

Л. Король: дослідження про- і антиоксидантних маркерів, редагування рукопису;

Л. Снісар: збір та аналіз даних, підбір та аналіз літературних джерел;

А. Русев: курація пацієнтів, формування бази даних, статистичний аналіз, підготовка рукопису до друку;

Т. Остапенко, В. Марченко, О. Белоусова: курація пацієнтів, забір біоматеріалу, формування бази даних;

О. Попова, Н. Малашевська: дослідження про- і антиоксидантних маркерів.

М. Колесник: керівництво роботою.

Література (References):

1. Wang F, Ao G, Wang Y, Liu F, Bao M, Gao M, et al. Risk factors for mortality in hemodialysis patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2021;43(1):1394-1407. doi: 10.1080/0886022X.2021.1986408.
2. Hsu CM, Weiner DE, Aweh G, Miskulin DC, Manley HJ, Stewart C, et al. COVID-19 Among US Dialysis Patients: Risk Factors and Outcomes From a National Dialysis Provider. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(5):748-756.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.003.
3. Sinha S, Swami R, Shakir A, Salman Ali S, Bansode J, et al. Clinical Profile and Outcome of Hemodialysis Patients with SARS COV2 Infection in a Tertiary Care Centre in Mumbai, India. *Indian J Nephrol.* 2021;31(5):442-448. doi: 10.4103/ijn.IJN_377_20.
4. Chawki S, Buchard A, Sakhi H, Dardim K, El Sakhawi K, Chawki M, et al. Long-term impact of COVID-19 among maintenance haemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2021;15(2):262-268. doi: 10.1093/ckj/sfab166.
5. Carriazo S, Mas-Fontao S, Seghers C, Cano J, Goma E, Avello A, et al. Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study. *Clin Kidney J.* 2021;15(3):432-441. doi: 10.1093/ckj/sfab248.
6. Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, Gorgulu N, Tonbul HZ, Eren N, et al. The Longitudinal Evolution of Post-COVID-19 Outcomes Among Hemodialysis Patients in Turkey. *Kidney Int Rep.* 2022;7(6):1393-1405. doi: 10.1016/j.ekir.2022.03.017.
7. Stepanova N, Rysyev A. Long COVID-19 laboratory findings in hemodialysis patients: Should they be considered post-COVID syndrome? *J Nephropathol.* 2022;11(3):e17346. DOI: 10.34172/jnp.2022.17346.
8. Och A, Tylicki P, Polewska K, Puchalska-Reglińska E, Parczewska A, Szabat K, et al. Persistent Post-COVID-19 Syndrome in Hemodialyzed Patients-A Longitudinal Cohort Study from the North of Poland. *J Clin Med.* 2021;10(19):4451. doi: 10.3390/jcm10194451.
9. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet]. [cited 2022 Dec 26]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
10. Wieczfinska J, Kleniewska P, Pawliczak R. Oxidative Stress-Related Mechanisms in SARS-CoV-2 Infections. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:5589089. doi: 10.1155/2022/5589089.
11. Vollbracht C, Kraft K. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front Pharmacol.* 2022;13:899198. doi: 10.3389/fphar.2022.899198.
12. Kumar P, Osahon O, Vides DB, Hanania N, Minard CG, Sekhar RV. Severe Glutathione Deficiency, Oxidative Stress and Oxidant Damage in Adults Hospitalized with COVID-19: Implications for GlyNAC (Glycine and N-Acetylcysteine) Supplementation. *Antioxidants (Basel).* 2021;11(1):50. doi: 10.3390/antiox11010050.
13. Al-Hakeim HK, Al-Rubaye HT, Al-Hadrawi DS, Almulla AF, Maes M. Long-COVID post-viral chronic fatigue and affective symptoms are associated with oxidative damage, lowered antioxidant defenses and inflammation: a proof of concept and mechanism study. *Mol Psychiatry.* 2022;24:1-15. doi: 10.1038/s41380-022-01836-9.
14. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Dounousi E, Mertens PR. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3081856. doi: 10.1155/2017/3081856.
15. Stepanova N, Korol L, Burdeyna O. Oxidative Stress in Peritoneal Dialysis Patients: Association with the Dialysis Adequacy and Technique Survival. *Indian J Nephrol.* 2019 Sep-Oct;29(5):309-316. doi: 10.4103/ijn.IJN_242_18.
16. Vida C, Oliva C, Yuste C, Ceprián N, Caro PJ, Valera G, et al. Oxidative Stress in Patients with Advanced CKD and Renal Replacement Therapy: The Key Role of Peripheral Blood Leukocytes. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(7):1155. doi: 10.3390/antiox10071155.
17. Kolesnyk M, Stepanova N, Korol L, Romanenko O, Mygal L. Prediction of recurrent pyelonephritis by an index of oxidative stress. *Lik Sprava.* 2014t;(9-10):81-8. [In Ukrainian].
18. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzózka A. Oxidative Stress in ESRD Patients on Dialysis and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(11):1079. doi: 10.3390/antiox9111079.
19. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;55:101762. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101762.

20. *Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, Gonzalo-Benito H, et al.* Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol.* 2021;48:102181. doi: 10.1016/j.redox.2021.102181.
21. *Kang MY, Kim HB, Piao C, Lee KH, Hyun JW, Chang IY, et al.* The critical role of catalase in prooxidant and antioxidant function of p53. *Cell Death Differ.* 2013;20(1):117-29. doi: 10.1038/cdd.2012.102.
22. *Ansar M, Ivanciuc T, Garofalo RP, Casola A.* Increased Lung Catalase Activity Confers Protection Against Experimental RSV Infection. *Sci Rep.* 2020;10(1):3653. doi: 10.1038/s41598-020-60443-2.
23. *Zhang R, Sun C, Chen X, Han Y, Zang W, Jiang C, et al.* COVID-19-Related Brain Injury: The Potential Role of Ferroptosis. *J Inflamm Res.* 2022;15:2181-2198. doi: 10.2147/JIR.S353467.
24. *Claise C, Saleh J, Rezek M, Vaulont S, Peyssonnaud C, Edeas M.* Low transferrin levels predict heightened inflammation in patients with COVID-19: New insights. *Int J Infect Dis.* 2022;116:74-79. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.340.
25. *Gaiatto ACM, Bibo TA, de Godoy Moreira N, Raimundo JRS, da Costa Aguiar Alves B, Gasc n T, et al.* COVID-19 compromises iron homeostasis: Transferrin as a target of investigation. *J Trace Elem Med Biol.* 2023;76:127109. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.127109.
26. *McLaughlin KM, Bechtel M, Bojkova D, Mnch C, Ciesek S, Wass MN, et al.* COVID-19-Related Coagulopathy-Is Transferrin a Missing Link? *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):539. doi: 10.3390/diagnostics10080539.