

ГЕПАТОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

УДК: 616.36-079:616.155.194-079.4:616-003.829.1-055.5/7:612.014.1:615.2/3-053.2-07

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ АНЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕХАНИЗМОВ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Иноятова Ф.И., Икрамова Н.А., Иногамова Г.З., Кадырходжаева Х.М.,
Абдуллаева Ф.Г., Валиева Н.К., Абдуллаева М.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ РУз

XULOSA

Maqsad. Refrakter anemiyali bolalarda surunkali gepatit B ning klinik kechishini hepsidin-25 ning sitokin regulatsiyasi mexanizmlariga bog'liq holda baholash.

Materiallar va usullar. 7-18 yoshdagi surunkali gepatit B (SGB) bilan kasallangan 115 nafar bola tekshirildi. Ulardan 60 nafari refrakter (RA) va 55 nafari norefrakter (nRA) variantli bolalardir. HBV ni aniqlash uchun IFA va PZR usulidan foydalanildi. IFA usulida gp.80-antigen, gp.130-antigen va sIL-6R/CD126-antigen kompleksi aniqlandi.

Natijalar. SGB bilan og'rigan bolalarda hepsidin-25 transkripsiyasining membrana sitokin regulatsiyasi tizimida ikkita signal yo'li ko'rib chiqiladi: gp.80 ekspressiyasi ustun bo'lgan klassik va gp.130 ekspressiyasi ustun bo'lgan transsignal. Transsignal mexanizmlarning faollashuvi kasallikning klinik va biokimyoviy sindromlarini yuqori chastotada (100%) va progressive shakllari (82,3%) bilan uzaytirishga olib keladi. Sitoliz sindromi (78,3%) va virus faolligi ustunligi kuzatildi. Eritrotsitlarning yaqqol gipoxromiyasi va geterogenligi bilan mikrotsitar anemiya ko'rinishidagi temir to'planishining tipik bo'lmagan buzilishlari qayd etildi.

Xulosa. Transsignal mexanizmining shakllanishi kasallikning uzoq va faol kechishiga, asoratlarning yuqori chastotasiga va salbiy oqibatlariga moyilligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: surunkali gepatit B; refrakter yallig'lanish anemiyasi; bolalar; gp.80-antigen, gp.130-antigen va sIL-6R/CD126-antigen kompleksi.

SUMMARY

Objective. To evaluate the clinical features of chronic hepatitis B (CHB) in children with refractory anemia depending on the mechanisms of cytokine regulation of hepcidin-25.

Materials and methods. A total of 115 children aged 7–18 years with chronic hepatitis B were examined, including 60 children with the refractory (RA) and 55 with the non-refractory (nRA) form of the disease. HBV was verified using ELISA and PCR methods. ELISA was used to determine gp.80-antigen, gp.130-antigen, and the sIL-6R/CD126-antigen complex.

Results. In children with CHB, two signaling pathways are involved in the membrane cytokine regulation of hepcidin-25 transcription: the classical pathway, characterized by predominant gp.80 expression, and the trans-signaling pathway, dominated by gp.130 expression. Activation of trans-signaling mechanisms leads to a prolonged course of clinical and biochemical syndromes, with a high frequency of severe (100%) and progressive forms (82.3%), dominated by cytolysis syndrome (78.3%) and elevated viral activity. Atypical disturbances of iron accumulation are noted, manifesting as microcytic anemia with marked hypochromia and erythrocyte heterogeneity.

Conclusion. The formation of the trans-signaling mechanism indicates a predisposition to a prolonged and active course of the disease, a high rate of complications, and unfavorable outcomes.

Keywords: chronic hepatitis B; refractory anemia of inflammation; children; gp.80-antigen; gp.130-antigen; sIL-6R/CD126-antigen complex.

При хроническом гепатите В (ХГВ) у детей [7,12,28], рефрактерный вариант анемии воспаления, в генезе которого лежит синдром перегрузки

железом заслуживает пристального внимания [1,13]. Это связано не только с низкой эффективностью (25,6-35%) результатов противовирусной терапии

ХГВ, но и развитием осложнений (52,7%) и неблагоприятных исходов [2,10]. Мишенями токсического действия железа являются в первую очередь паренхиматозные клетки, в том числе гепатоциты [5,6]. Учитывая, что в гепатоцитах синтезируется белок гепсидин – гуморальный регулятор метаболизма железа [14,15], который влияет на всасывание железа в тонком кишечнике и рециркуляцию из макрофагов, то можно утверждать о значительной его роли печени в генезе развития перегрузки организма железом [11,18,26,27]. В исследованиях на эксперименте установлены более 10 взаимообусловленных сигнальных путей со специфическими триггерными и ингибиторными сигналами. Большинство авторов поддерживают три сигнальных пути: JAK/STAT, GREB-1/N и BMP/SMAD [9,25]. На наш взгляд, при ХГВ значимым является JAK/STAT-цитозольный путь, который путем воздействия на дифференцировку и про-/противовоспалительную активность иммунных клеток связывается с регуляторным элементом промотора гена НАМР транскрипции гепсидина [4,8,19,21]. Вышеизложенные факты подчеркивают, важность исследования тонких механизмов развития нарушений метаболизма железа на уровне внутриклеточной сигнальной системы при вирусной патологии печени у детей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей клинического течения ХГВ у детей при рефрактерной анемии в зависимости от механизмов цитокиновой регуляции гепсидина-25.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводилось у 115 детей больных ХГВ в возрасте 7-18 лет. Согласно алгоритму [3,17] 60 детей у которых, значения индекса были $sTfR/\log_{10}Ft < 1,0$ составили основную группу с рефрактерной анемией (РА). Группу сравнения составили 55 детей с индексом $sTfR/\log_{10}Ft > 2,0$ – с не рефрактерной анемией (нРА). В группе больных с РА было 49,28% детей с выраженной и 50,8% с умеренной активностью ХГВ и длительностью заболевания свыше 5 лет. В группу с нРА вошли 87,5% детей с минимальной и 12,5% с умеренной активностью заболевания, у которых длительность ХГВ составила до 5 лет. В группе контроля 30 практически здоровых детей. Всем детям было проведено комплексное обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, клинический осмотр. Лабораторные методы обследования включали клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму. Биохимический анализ крови включал определение уровня АлАТ, АсАТ, содержание белковых фракций, общего билирубина, ЦФ, ГГТП. Все перечисленные показатели определяли на биохимическом анализаторе cobas®6000 core с использованием наборов «HUMAN» (Германия). Белковые фракции определялись методом электрофореза на ацетат-целлюлозной пленке с использованием наборов «HUMAN» (Германия). Определение

содержания фибриногена, протромбинового времени (ПТВ), проводили на аппарате Human Huma Clot Duo Plusc использованием наборов HNF, HNT-SI, HNA-EL (Германия). На гематологическом автоматическом анализаторе «Mindray» модели BC-5800 проводили общий анализ крови. Вирусологическую верификацию проводили на основании исследования спектра HBV методом ИФА на основании обнаружения HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, методом ИФА с использованием наборов фирмы «Human» (Германия). Методом ПЦР проводился анализ крови на предмет обнаружения HBV-DNA с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» на амплификаторе «BIO-RAD iQ5» (США) с использованием наборов «Ампли СенсR HBV-FL, HCV-FL, HDV-FL» (Россия). Содержание в плазме гликопротеина-80 (gp.80-antigen) – с использованием наборов фирмы «DiaccloneSAS», France; гликопротеина-130 (gp.130-antigen) и комплекса sIL-6R/CD126-antigen определяли методом ИФА с использованием наборов фирмы «Cloud-Clone Corporation», USA. Ультразвуковое исследование печени и селезенки с доплерографией сосудов проводили на аппарате «Philips» «ClearVue 650» (USA). Статистическую обработку результатов исследования при сравнении групп по количественным признакам использовался параметрический метод (t-критерий Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основе развития рефрактерной анемии у детей, больных ХГВ лежит нарушение обмена железа, где основным гуморальным регулятором является гепсидин-25 (биологически активная форма), синтезируемый в гепатоцитах печени [20]. В наших исследованиях изучение динамики гепсидина-25, показало неоднозначные результаты, где у 91,7% больных с рефрактерной анемией был с низкий уровень данного пептида, в отличие у 81,9% детей с не рефрактерной анемией высокий. С целью выявления причин полученных разнородных результатов, представляло интерес изучить внутриклеточные сигнальные пути транскрипции данного пептида. Известно, что экспрессию mRNA гепсидина-25 в печени инициирует провоспалительный цитокины IL-6, посредством связи со своими специфическими рецепторами gp80 (α-цепь цитокинового модуля) и gp130 (β-цепь цитокинового модуля, запускающие каскад передачи сигналов на цитозольный путь [16,22,23,24]. При исследовании активности gp.80 и gp.130 антигенов (табл. 1) отмечалось повышение значений показателей, с большей выраженностью у детей с РА до $7,2 \pm 0,3$ ng/ml и $0,7 \pm 0,1$ ng/ml ($p < 0,001$ к контролю и группе сравнения). Известно что, IL-6 связывается с молекулой sIL-6R, образовавшейся в результате комплекс IL-6/sIL-6R взаимодействует с gp130 на поверхности клетки-мишени и индуцирует в ней воспалительные сигналы. Анализ антигена комплекса sIL-6R/IL-6 выявил достоверное отличие с контролем также в группе детей с РА, где данный параметр сни-

жался до $93,5 \pm 5,2$ ng/ml (при контроле $117,0 \pm 1,6$ ng/ml, $p < 0,001$).

Учитывая, что группу детей с не рефрактерной анемией в большинстве составили дети с минимальной активностью заболевания (72,4%), можно предположить о сохранности компенсаторно адаптивных

свойств и целостность рецепторных структур на мембранах гепатоцитов, а именно рецептора интерлейкина-6 (IL-6R). Тогда как, у больных с РА, о несостоятельности рецепторных структур на мембранах гепатоцитов.

Таблица 1

Маркеры цитокинового модуля мембранной регуляции у детей, больных ХГВ

	ХГВ с РА	ХГВ с нРА	Контроль
gp.80-antigen, ng/ml	$7,19 \pm 0,31^{***}$	$6,02 \pm 0,28^*$	$4,04 \pm 0,48$
gp.130-antigen, ng/ml	$0,74 \pm 0,11^{***}$	$0,45 \pm 0,65^*$	$0,12 \pm 0,007$
sIL-6R/IL-6 комплекс, ng/ml	$93,5 \pm 5,22^{***}$	$108,7 \pm 5,76$	$117,0 \pm 1,56$

Примечание - Достоверность различий: * - к контролю; ** - между исследуемыми группами ($p < 0,05-0,001$).

В связи с вышеизложенным, дальнейшие исследования проводились в группе детей с РА, где больные с умеренной активностью ХГВ составили 50,8%, а с выраженной 49,2%. Так, у детей с умеренной активностью ХГВ уровень gp.80 в более чем 2,5 раза превышал показатель детей с выраженной активностью ($6,80 \pm 0,45$ ng/ml) и в более чем 1,6 раза относительно контроля ($4,04 \pm 0,48$ ng/ml, $p < 0,001$). Такая же тенденция отмечалась в параметрах gp.130. В отличие уровень значений растворимого комплекса sIL-6R/IL-6 был снижен относительно контроля в 1,3 раза (до $89,4 \pm 7,0$ ng/ml $p < 0,001$) и на $44,6 \pm 0,03$ ng/ml относительно показателя детей с выраженной активностью ХГВ. Полученный результат подтвердил о превалировании классической цитокиновой мембранной регуляции (ЦМР) у детей с умеренной активностью заболевания. У детей с выраженной активностью ХГВ параметры gp.130 и sIL-6R/IL-6 превышали контрольные соответственно до $0,85 \pm 0,15$ ng/ml и $133,7 \pm 7,73$ ng/ml против $0,12 \pm 0,007$ ng/ml и $117,0 \pm 1,56$ ng/ml ($p < 0,001$), в отличие значения gp.80 оказались снижены в более чем 1,4 раза ($2,65 \pm 0,27$ ng/ml при контроле $0,04 \pm 0,48$ ng/ml, $p < 0,05$), что свидетельствовало о преобладании механизмов трансигнального пути передачи сигнала. Анализируя сопоставимость значений, было установлено, что в зависимости от активности патологического процесса в печени передача внутриклеточного сигнала IL-6 происходит двумя путями. Первый путь осуществляется за счет связывания с α -цепью рецепторного аппарата IL-6 (представляющий собой – gp.80) цитокинового модуля – классический путь (классик-ЦМР), присутствие которого ограничено клетками гепатоцитов/ лейкоцитов и, свойственного для умеренной активности ХГВ. Второй, трансигнальный путь (транс-ЦМР), который осуществляется через связь сигнала с β -цепью рецепторного аппарата IL-6 (представляющий собой - gp.130) и растворимых комплексов sIL-6R/IL-6 цитокинового модуля. Этот комплекс присутствует на мембранах всех клеток организма и, характерен для выраженной активности ХГВ.

Анализ особенностей клинического течения ХГВ позволил заключить о более тяжелом течении

заболевания на фоне превалирования механизмов транс-сигнализации, которая характеризовалась длительными периодами обострений. У пациентов часто выявлялись тяжелые (100%) и прогрессирующие (82,3%) формы болезни, сопровождающиеся стойким астеновегетативным синдромом (100%), склонностью к кровотечениям (83,9%) и выраженным увеличением печени и селезенки (53,6%).

В зависимости от вида регуляции ЦМР изменялось течение рефрактерной анемии (табл.2). Если в условиях классического ЦМР был характерен нормоцитарный нормохромный перераспределительный дефицит железа, то при трансигнальном пути передачи цитокиновой регуляции IL-6 отмечались типовые нарушения усвоения железа на уровне внутриклеточных метаболических процессов в виде гипохромной микроцитарной анемии с гетерогенностью эритроцитов.

Сравнительный анализ результатов биохимического исследования также подтвердил более тяжелый статус при транс-ЦМР. Для биохимических маркеров повреждения печени (табл. 3) было характерно превалирование у них синдрома цитолиза (78,3%), проявляющегося стойкой гиперферментемией (60%), и мезенхимально-воспалительного синдрома (60%). Кроме этого, длительная гиперферментемия, не поддающаяся базисному лечению, на 41,5% чаще отмечалась среди детей с транс-ЦМР. Динамика уровня АлАТ через 6 месяцев наблюдения у детей с классик-ЦМР доходила до нормальных значений ($31,5 \pm 6,0$ U/L), в отличие в группе больных с Транс-ЦМР его уровень превышал контрольные значения ($48,9 \pm 6,8$ U/L, $p < 0,05$), что свидетельствовало о более прогрессирующем течении ХГВ у детей.

С нарастанием активности механизмов транс-сигнализации, увеличивалась степень блокирования цитокинового модуля на уровне мембраны гепатоцитов и степень активности вирусной агрессии. В соответствии с (рис.1) маркерный профиль HBV характеризовался превалированием маркера, свидетельствующего о высокой инфицированности – HBeAg у больных с транс-ЦМР ($p < 0,05$). Наряду с этим, маркер активной репликации – HBV-DNA обнаруживался у 94,1% детей с транс-ЦМР с вариациями числа копий

в пределах 106-108 копий/мл. У детей с классик-ЦМР лах 104-105 копий/мл ($p < 0,01$).
в 65,2% случаях с вариациями числа копий в преде-

Таблица 2

**Показатели эритроцитарных индексов гемограммы детей, больных ХГВ с РА
в зависимости от типов механизма цитокиновой регуляции**

	Механизмы цитокиновой передачи сигнала ИЛ-6		Контроль
	Транс-ЦМР	Классик-ЦМР	
МСНС, g/L	312,0±0,94*, **	328,0±1,45*	340,0±2,51
MCV, fL	76,4±2,19*, **	88,7±0,99	86,2±2,5
Микроцитарная	71,5±1,57*, ** (60,8±9,2%)	0,0±0,0* (0,0% ***)	
Нормоцитарная	80,7±0,44*, ** (32,1±8,8%)	84,4±0,77 (75,0±7,6% ***)	
Макроцитарная	102,0±0,63* (7,1±4,8%)	101,0±0,40 (25,0±7,6%***)	
МСН, pg	30,8±0,77	32,9±0,21	32,5±1,77
Гипохромная	26,1±0,66*, ** (53,5±9,4%)	0,0±0,0* (0,0% ***)	
Нормохромная	0,0±0,0*, ** (0,0%)	32,9±0,21 (100%***)	
Гиперхромная	36,3±0,11** (46,4±9,4%)	0,0±0,0* (0,0% ***)	
RDW, %	16,3±0,38*, **	14,2±0,37	13,0±0,89 100%
Гомогенный	14,3±0,11** (32,1±8,8%)	13,1±0,14 (65,6±8,3% ***)	
Гетерогенный	17,2±0,42* (67,9±8,8%)	16,3±0,47* (34,4±8,3% ***)	

Примечание – * - достоверность различий к группе контроля;
достоверность различий между Транс -ЦМР и Классик-ЦМР: **– количественный показатель; ***- процентный показатель.

Таблица 3

Биохимические показатели у детей, больных ХГВ с РА в зависимости от механизмов цитокиновой регуляции

	Механизмы цитокиновой передачи сигнала ИЛ-6		Контроль
	транс-ЦМР	классик-ЦМР	
АлАТ, U/L	167,6±11,4*	104,9±9,8*,a	37,0±1,7
АсАТ, U/L	132,4±9,7*	83,2±9,1*,a	25,0±1,1
Билирубин общий, мкмоль/л	46,7±3,5*	28,3±2,6*,a	14,8±0,7
ГГТП, ед/л	54,8±2,9*	40,9±1,8*,a	33,3±1,5
Щелочная фосфатаза, U/l	503,2±21,0*	356,3±18,8*,a	177,0±7,9
γ-глобулин, %	28,8±0,70*	24,3±0,60*,a	15,7±0,7
Альбумин, %	41,0±0,89*	48,2±0,94*,a	54,5±2,4
ПТВ, сек	18,8±0,9*	13,9±0,35	16,5±0,7
Фибриноген, г/л	1,8±0,03	2,3±0,04	3,51±0,2

Примечание - * -достоверность различий к показателям здоровых детей;
а - между исследуемыми группами.

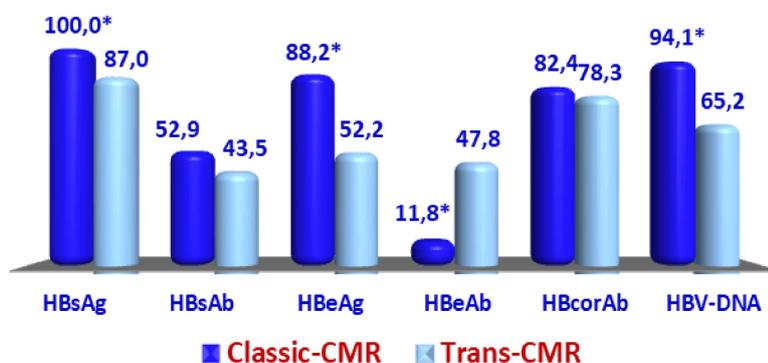


Рис. 1. Маркерный профиль HBV у детей, больных ХГВ с РА в зависимости от типов механизма цитокиновой мембранной регуляции %.

Подводя итог, можно заключить, что течение ХГВ на фоне РА у детей усугубляется нарушением метаболизма железа, что приводит к хроническому стрессу в организме. Вирус индуцирует патологические изменения, затрагивающие внутриклеточные сигнальные пути, активность которых коррелирует с тяжестью заболевания. По мере прогрессирования ХГВ происходит нарушение передачи сигналов через мембраны клеток печени и активирует трансигнализацию, способствуя генерализации патологического процесса в организме детей. В связи с этим, развитие транс-ЦМР у детей с ХГВ является неблагоприятным прогностическим фактором. Оно указывает на предрасположенность к длительному и активному течению заболевания, высокой частоте осложнений и неблагоприятным исходам.

ВЫВОДЫ

1. У детей, больных ХГВ на фоне рефрактерной анемии воспаления наблюдается формирование двух сигнальных путей, регулирующих транскрипцию пептида гепсидин-25 на уровне клеточных мембран. Эти пути, классический (53,3%) и трансигнальный (46,6%), активируются в зависимости от степени поражения печени.

2. Активация трансигнальных механизмов у детей, больных ХГВ с РА обуславливают пролонгирование клинко-биохимических синдромов заболевания. Отмечается высокая частота выраженных (100%) и прогрессирующих форм (82,3%) заболевания. Характерно стойкое преобладание астеновегетативного (100%) и геморрагического (83,9%) синдромов, а также выраженная гепатоспленомегалия (53,6%). В биохимическом анализе доминируют синдром цитолиза (78,3%), сопровождающийся длительной гиперферментемией.

3. В зависимости от вида цитокиновой регуляции IL-6 изменяется течение РА. В условиях преобладания классической регуляции формируется нормоцитарный нормохромный пере-распределительный дефицит железа; при развитии трансигнальных механизмов – не типовые нарушения накопления железа в виде микроцитарной анемии с выраженной гипохромией и гетерогенностью эритроцитов.

4. Репликативная фаза вирусной активности напрямую зависит от регуляции механизмов цитокинового модуля, чем выше степень его блокирования на уровне гепатоцитов и преобладания механизмов трансигнализации, тем выше вирусная агрессия и генерализация патологического процесса в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурневич Э.З. Хронический гепатит С и синдром перегрузки железом / Э.З. Бурневич, М.В. Северов, М.М. Северова // Гастроэнтерология. – 2014. - №2. – С. 69-74. <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-gepatit-s-i-sindrom-peregruzki-zhelezom>.

2. Жданов, К.В. Метаболизм железа у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне противовирусного лечения / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, В.С. Чирский // Журнал инфектологии. – 2009. – № 1. – С. 41-48. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2009-1-1-41-48>.

3. Иноятова, Ф.И., Информативность маркеров метаболизма железа в дифференциальной диагностике анемии воспаления у детей с хронической HBV-инфекцией / Ф.И. Иноятова, Икрамова Н.А., Иногамова Г.З. и др. // Журнал Инфектологии. – 2020. – Т.12. – №5. – С.40-46. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-40-47>.

4. Минеев В.Н. Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации / В.Н. Минеев, Л.Н. Сорокина, В.И. Трофимов // – СПб.: ВВМ. – 2010. – С.119.

5. Полякова С.И. Анализ и интерпретация показателей обмена железа при разных формах патологии у детей / С.И. Полякова, А.О. Анушенко и др.// Российский педиатрический журнал. – 2014. - № 3. – С. 17-23. <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-i-interpretatsiya-pokazateley-obmena-zheleza-pri-raznyh-formah-patologii-u-detey>

6. Смирнов, О.А. Анемия при хронических заболеваниях и опухолях: современные представления о патогенезе и перспективы в лечении больных / О.А. Смирнов, О.Н. Смирнова//Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016 – Т.8. – № 3. – С. 100-106. <https://cyberleninka.ru/article/n/anemiya-pri-hronicheskikh-zabolevaniyah-i-opuholyah-sovremennye-predstavleniya-o-patogeneze-i-perspektivy-v-lechenii-bolnyh/viewer>

7. Учайкин В.Ф. Инфекционная гепатология: Монография / В.Ф. Учайкин, Т.В. Чередниченко, А.В. Смирнов // Москва: изд. Медиа.: ГЕОТАР. – 2012. – С.640. https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_1936797/

8. Шапошников А.В. Строеие сигнального пути JAK/STAT и его взаимосвязь с аппаратом транскрипции / А.В. Шапошников, И.Ф. Комарьков, Л.А. Лебедева // Молекулярная биология. – Том 47. – №3. – 2013.– С. 388-397.

9. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020 Jan 31;105(2):260-272. // doi: 10.3324/haematol.2019.232124

10. Chan S.L. Infection and cancer: the case of hepatitis B / S.L. Chan, V.W. Wong, S. Qin // *J Clin Oncol*. – 2016. –Vol 34. – P. 83-90. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5724 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578611/>

11. Deugnier, Y. Pathology of hepatic iron overload / Y. Deugnier, B. Turlin // *World. J. Gastroenterol*. – 2007;13(35):4755-60. doi: 10.3748/wjg.v13.i35.4755.

12. EASL Clinical Practice Guidelines On Non-Invasive

- Tests For Evaluation Of Liver Disease Severity And Prognosis- 2020 Update. *J Hepatol.* 2021:S0168-8278(21)00398-6.[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)00398-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)00398-6/fulltext).
13. Furutani T. Hepatic iron overload induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. / T. Furutani, K. Hino, M. Okuda et al.//*Gastroenterology.* 2006; 130:2087-2098. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.060.
 14. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. T. Ganz. *Blood.* – 2011; 117 (17):4425-4433. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-258467>
 15. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood.* 2016;127(23):2809-2813. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-639112>
 16. Helmer R. Interleukin-6 trans-signaling increases the expression of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules 5 and 6 in colorectal cancer cells. / R. Helmer, G.H. Watzig, S. Tiwari, et al // *BMC Cancer* (2015) 15:975 DOI 10/1186/s12885-015-1950-1.
 17. Inoyatova F.I. Pathogenesis and clinical features of anemia of inflammation in children, during chronic HBV infection / Inoyatova F.I., Ikramova N.A., Inogamova G.Z.// *European Science Review.* – Austria. – №10-11. – 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.20534/ESR16-9.10-89-93>.
 18. Khadr N, Okasha H, Nouh H, Semary W. Monitoring Hepcidin Level in Chronic Hepatitis C Virus Patients during Therapy. *Afro-Egypt J Infect Endem Dis* 2014; 4(4): 184-194. // www.mis.zu.edu.eg/ajied/home.aspx
 19. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. / Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. // *PNAS* 2005; 102 (6):1906-1910. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409808102>
 20. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron-loading anemias. *Haematologica.* 2006;91(6):727-732. <https://doi.org/10.3324/haem>.
 21. Rawlings, J.S. The JAK/STAT signaling pathway / J.S. Rawlings, K.M. Rosler, D.A. Harrison // *Journal of Cell Science.* – 2004. 117 (Pt8):1281-83. doi: 10.1242/jcs.00963.
 22. Reeh H. Response to IL-6 trans- and IL-6 classic signalling is determined by the ratio of the IL-6 receptor α to gp130 expression: fusing experimental insights and dynamic modelling. Reeh H., Rudolph N., Billing U., Christen H., et al. // *Cell Communication and Signaling* (2019) 17:46. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0356-0>.
 23. Rose-John S. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches / S. Rose-John, G.H. Waetzig, J. Scheller // *Expert Opin Ther Targets.* – 2007; 11(5):613-24. doi: 10.1517/14728222.11.5.613.
 24. Shin D. Pretreatment with CO-releasing molecules suppresses hepcidin expression during inflammation and endoplasmic reticulum stress through inhibition of the STAT3 and CREBH pathways / D. Shin, J. Chung, Y. Joe, et al // *Blood.* – 2012. – Vol 119. - № 11. – P. 2523-2531. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-366690>.
 25. Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochimica et Biophysica Acta* 1852 (2015) 1347–1359. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.03.011>
 26. Toima S, Saleh A, Madkour M. Role of hepcidin in anemia of chronic hepatitis C patients. *Journal of American science.* – 2010. – №6 (12). –P. 145-154. <http://www.americanscience.org>
 27. Tsochatzis E. Serum hepcidin levels are related to the severity of liver histological lesions in chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis.* 2010;17(11):800-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01244.x>
 28. WHO/Global hepatitis report; 2024. <https://www.who.int/publications/b/76480>.
-