

# Некоторые аспекты транспортной системы метаболизма железа в зависимости от степени синдрома перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В

Ф. И. ИНОЯТОВА, Х. М. КАДЫРХОДЖАЕВА, Г. З. ИНОГАМОВА, А. Х. АХМЕДОВА,  
Н. К. ВАЛИЕВА, Ф. Г. АБДУЛЛАЕВА, Н. А. ИКРАМОВА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии,  
г. Ташкент, Узбекистан

Цель: изучить состояние маркеров транспортной системы метаболизма железа и маркерного профиля HBV-инфекции в зависимости от степени синдрома перегрузки железом (СПЖ) у детей, больных ХГВ.

Объектом исследования служили 185 детей, больных ХГВ с СПЖ, в возрасте 4–18 лет. Методом ИФА определяли: sTfR (растворимые рецепторы трансферрина), ФР (ферритин), FPN (ферропортин), HEPH (гепестин), TfR-2 (рецепторы трансферрина-2) и активную форму Гепсидина-25 (HPS) в сыворотке крови. Вирусологическую верификацию осуществляли методом ИФА и ПЦР: HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, суммарные HBcorAb, HCVAb, HDVAb, HBV-DNA.

Выявлена прямо пропорциональная зависимость уровня FPN и обратно пропорциональная зависимость уровня HEPH/TfR-2 от степени СПЖ — чем выше презентативность гемосидероза, тем выше экспрессия FPN и подавление HEPH/TfR-2 с последствием снижения транскрипции гепсидин-25 в гепатоцитах. Подтверждение данному факту служила выраженность HBV-активности, которая коррелировала со степенью СПЖ, чем ниже коэффициент насыщения трансферрина, тем выше вирусная агрессия, что трактовалось нами как неблагоприятный фактор в плане прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, HBV-инфекция, синдром перегрузки железом, гепсидин, ферропортин, трансферрин, гепестин, дети

## Some aspects of the transport system of iron metabolism depending on the degree of iron overload syndrome in children with chronic hepatitis B

F. I. Inoyatova, Kh. M. Kadyrkhodjaeva, G. Z. Inogamova, A. Kh. Akhmedova, N. K. Valieva, F. G. Abdullaeva, N. A. Ikramova

The Republic Specialized Scientific Practical medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan

Objective: to study the status of markers of the transport system of iron metabolism and the marker profile of HBV infection, depending on the degree of iron overload syndrome in children with chronic hepatitis B.

The object of the study were 185 children with HBV with iron overload syndrome, aged 4–18 years. Specific research methods included determination by ELISA: sTfR (soluble transferrin receptors), FR (ferritin), FPN (ferroportin), HEPH (hefestin), TfR-2 (transferrin-2 receptors) and serum active Hepsidin-25 (HPS) blood. Virological verification was performed by ELISA and PCR: HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, total HBcorAb, HCVAb, HDVAb, HBV-DNA.

A directly proportional dependence of the FPN level and an inversely proportional dependence of the level of HEPH/TfR-2 on the degree of iron overload syndrome were revealed — the higher the presentability of hemosiderosis, the higher the expression of FPN and the suppression of HEPH/TfR-2 with the consequence of decreased transcription of hepcidin-25 in hepatocytes. Confirmation of this fact served as the severity of HBV activity, which correlated with the degree of iron overload syndrome, the lower the transferrin saturation ratio, the higher the viral aggression, which we interpreted as an unfavorable factor in terms of the prognosis of the disease.

**Keywords:** chronic viral hepatitis, HBV-infection, iron overload syndrome, hepcidin, ferroportin, transferrin, gefestin, children

**Для цитирования:** Ф.И. Иноятова, Х.М. Кадырходжаева, Г.З. Иногамова, А.Х. Ахмедова, Н.К. Валиева, Ф.Г. Абдуллаева, Н.А. Икрамова. Некоторые аспекты транспортной системы метаболизма железа в зависимости от степени синдрома перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В. Детские инфекции. 2019; 18(1):17-21 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-17-21>

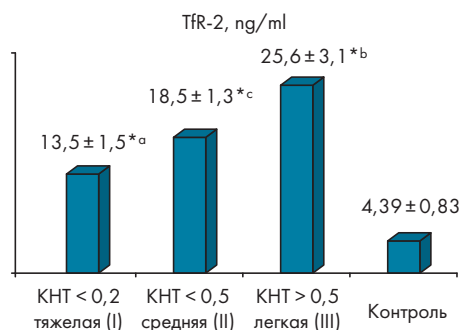
**For citation:** F.I. Inoyatova, Kh.M. Kadyrkhodjaeva, G.Z. Inogamova, A.Kh. Akhmedova, N.K. Valieva, F.G. Abdullaeva, N.A. Ikramova. Some aspects of the transport system of iron metabolism depending on the degree of iron overload syndrome in children with chronic hepatitis B. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2019; 18(1):17-21 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-17-21>

**Контактная информация:** Иноятова Флора Ильясовна, Академик АН РУз, д.м.н, профессор, зав. отделом гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз; Узбекистан, Ташкент, [hepar.child@yandex.ru](mailto:hepar.child@yandex.ru)

**Flora I. Inoyatova**, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, MD, Professor, Head of Hepatology Department of the Republic Specialized Scientific Practical medical Center of Pediatrics, Uzbekistan, Tashkent, [hepar.child@yandex.ru](mailto:hepar.child@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2712-2780>

В структуре инфекционной патологии хронические вирусные гепатиты (ХВГ) занимают одно из первых мест. Угроза здоровью населения, особенно в детской популяции, обусловлена высокой вероятностью развития прогрессирующих форм хронического гепатита В (ХГВ) вплоть до стадии цирроза (30–70%) и рака печени (5–30%), ведущих к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и, летальным исходам (2,7–5,4% всех случаев детской смертности) [1–6]. Факт ассоциации ХГВ и анемии воспаления (до 78% среди других анемий) не вызывает сомнения, особенно в случаях, когда процесс сопровождается синдромом перегрузки железом (СПЖ), рассматриваемым как промоутер некро-воспалительной активности, фибрирования и

прогрессирования патологического процесса в печени [7–11]. В наших исследованиях у детей, больных ХГВ установлена высокая частота анемии воспаления, где процентная представленность соответствовала 94,6, из числа которой в 60,7% случаев течение анемии обозначилось как рефрактерное (толерантность к ферротерапии), детерминирующим фактором которой является СПЖ, нередко приводящее к прогрессированию основного заболевания. В тоже время развитие СПЖ у детей, формируется медленно и зависит от активности ХГВ, чем длительнее патологический процесс, тем выше частота СПЖ. В связи с этим, у больных с хронической патологией печени нельзя быть абсолютно уверенным в отсутствии процесса избыточного накопления железа в



**Рисунок 1.** Динамика TfR-2 в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ (\* — достоверность различий к группе контроля; <sup>а</sup> — между I и II; <sup>б</sup> — I и III; <sup>с</sup> — II—III группами ( $p < 0,05-0,001$ ))

**Figure 1.** Dynamics of TfR-2 depending on the degree of iron overload syndrome in children with chronic hepatitis B (\* — significance of differences to the control group; <sup>a</sup> — between I and II; <sup>b</sup> — I and III; <sup>c</sup> — II—III groups ( $p < 0.05-0.001$ ))

организме даже при насыщении трансферрина железом НТЖ < 45% [12–15].

На современном этапе, с позиций регуляции обменных процессов, учеными особое внимание уделяется железорегуляторным белкам: ферропортину — трансмембранный экспортер  $Fe^{2+}$ , TfR2 — рецептор трансферрина — регулятор экспрессии гепсидина и пептиду гепсидин — основному регулятору метаболизма железа, опосредующий свои физиологические функции через его интернализацию и деградацию ферропортина [16, 17]. Анализ изучения механизмов действия систем транспорта железа показал наличие ряда недостаточно изученных аспектов проблемы транспорта, касающиеся её патофизиологического и токсикологического компонентов [18–24]. Согласно доступной литературе, проблема сочетанного течения ХГВ и СПЖ у детей ранее не изучалась. Эти факты подчеркивают актуальность решаемой проблемы с позиций раскрытия новых патогенетических механизмов развития и поддержания гемосидерического состояния при СПЖ у детей, больных ХГВ.

В связи с этим, целью исследования явилось изучить состояние маркеров транспортной системы метаболизма железа и маркерного профиля HBV-инфекции в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 185 детей, больных ХГВ с СПЖ, в возрасте от 4 до 18 лет. Из них — мальчиков 76,8%, девочек — 23,2%. Диагноз ХГВ устанавливали на основании анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с критериями диагностики степени активности патологического процесса в печени у детей. В диагностике СПЖ использовался «Алгоритм дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей, больных ХГВ» [24]. Вычислялся коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) по формуле  $sTfR/\log$  ферритина. При распределении де-

тей на группы учитывались разработанные нами критерии оценки степени СПЖ у детей ХГВ: 84 (45,4%) с КНТ > 0,5 — легкая степень СПЖ (III группа), 67 (36,2%) детей с КНТ < 0,5 — средняя степень СПЖ (II группа) и 34 (18,4%) больных имели самые низкие значения КНТ < 0,2 — тяжелая степень СПЖ (I группа). Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей.

Методом ИФА определяли: sTfR (растворимые рецепторы трансферрина), ФР (ферритин) с использованием набором фирмы «AccuBing», USA; FPN (ферропортин), HEPH (гепестин), TfR-2 (рецепторы трансферрина-2) в сыворотке крови с использованием реактивов SEC489Hu, SEC918Hu и SEA262Hu фирмы «CloudClone Corporation», USA; активная форма Гепсидина-25 (HPS) с использованием наборов фирм «Bachem», USA и «Biochemmack», Austria.

Вирусологическую верификацию (HBV, HCV, HDV) проводили методом ИФА с использованием «Ампли-Сенс<sup>®</sup> HBV-FL, HCV-FL, HDV-FL» (Россия) и методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» на амплификаторе «BIORADIQ5» (США) в клинико-экспериментальной лаборатории РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз.

Для подтверждения диагноза ХГВ проводилось ультразвуковое исследование печени, селезенки и желчных путей с доплерографией сосудов портальной системы на аппарате «Philips» «Clear Vue 650» (USA), а также эластометрия ткани печени с суммарным вычислением плотности в кПа. Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с применением Excel — программы и вычислением t-критерия Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

Анализ активности вне- и внутрипеченочных маркеров транспортной системы метаболизма железа у детей, больных ХГВ с СПЖ выявил неоднозначность в зависимости от степени СПЖ, при этом сохраняя тенденцию к повышению FPN и HEPH на уровне базолатеральной части кишечника и снижения экспрессии рецепторов TfR-2 на уровне мембраны гепатоцитов. Так, изменялся уровень TfR-2 (рис. 1), где при общем колебании параметра в пределах 74,60 ng/ml — 4,80 ng/ml средние значения находились на уровне  $21,08 \pm 1,94$  ng/ml, что было в 4,8 раза выше контрольных значений ( $4,39 \pm 0,83$  ng/ml,  $p < 0,001$ ). Внутригрупповые сравнения TfR-2 выявили тенденцию к снижению по мере увеличения степени СПЖ, где средние значения первого показателя достоверно понижались на 7,1 ng/ml при КНТ < 0,5 ( $18,5 \pm 1,3$  ng/ml) и на 12,1 ng/ml при КНТ < 0,2 ( $13,5 \pm 1,5$  ng/ml) относительно показателя детей с КНТ > 0,5 ( $25,6 \pm 3,6$  ng/ml,  $p < 0,01-0,001$ ).

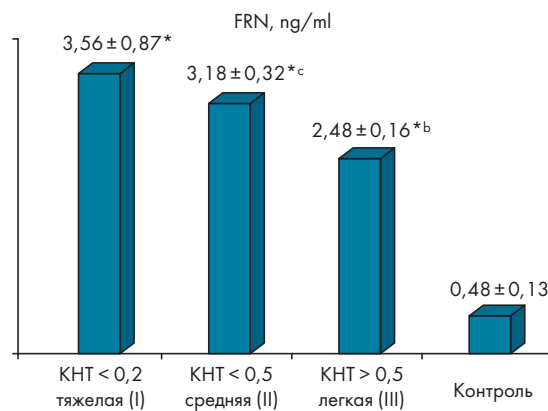
Из числа обследованных больных уровень FPN повышался (рис. 2) до  $3,04 \pm 0,30$  ng/ml, при общем колебании параметра в пределах 1,09 ng/ml — 11,80 ng/ml ( $p < 0,001$  к контролю  $0,48 \pm 0,13$  ng/ml). Частота по-

вышенных значений FPN увеличивалась по мере увеличения степени СПЖ: от 58,8% (легкая степень — КНТ > 0,5) до 64,7% (средняя степень — КНТ < 0,5) и 100% (тяжелая степень — КНТ < 0,2), при этом средние показатели соответствовали  $2,48 \pm 0,16$  ng/ml,  $3,18 \pm 0,32$  ng/ml и  $3,56 \pm 0,87$  ng/ml ( $p < 0,01$  относительно контроля).

Что касается в отношении HEPH, то его общие средние значения не получили статистического подтверждения к контролю ( $9,70 \pm 0,82$  ng/ml против  $8,60 \pm 0,47$  ng/ml,  $p > 0,05$ ). Если внутригрупповые сравнения HEPH (рис. 3) выявили у детей с легкой степенью СПЖ (КНТ > 0,5) достоверно высокие цифры до  $11,7 \pm 1,3$  ng/ml, то в группе детей со средней степенью СПЖ (КНТ < 0,5) значения находились на уровне контрольных  $8,42 \pm 0,9$  ng/ml ( $p > 0,05$ ) и ниже контрольных значений у детей с тяжелой степенью СПЖ (КНТ < 0,2) —  $6,1 \pm 0,4$  ng/ml ( $p < 0,01$ ). При этом внутригрупповые сопоставления (рис. 3) получили статистическое подтверждение во всех случаях ( $p < 0,01-0,001$ ).

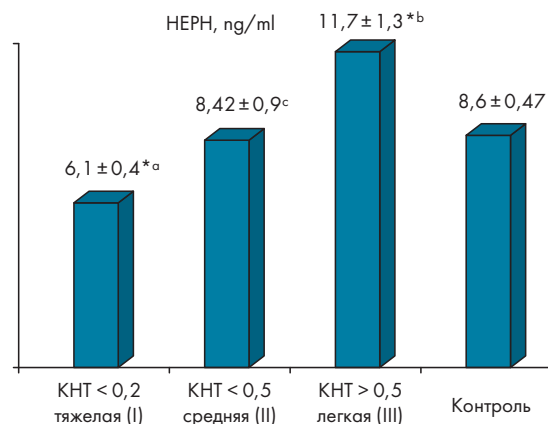
Исследование активной формы Гепсидина-25 выявило тенденцию снижения уровня данного пептида в зависимости от степени СПЖ: чем ниже предельные значения КНТ, тем выше уровень подавления его экспрессии в гепатоцитах. Так, при сравнительном анализе средних значений активной формы Гепсидина-25 (рис. 4), в целом, обращало внимание снижение его уровня в более чем 1,4 раза ( $8,53 \pm 0,12$  ng/ml против  $12,5 \pm 1,3$  ng/ml контроля,  $p < 0,001$ ). Внутригрупповые сравнения (рис. 4) выявили тенденцию снижения уровня пептида в зависимости от степени СПЖ. При этом средние значения показателя соответствовали  $9,7 \pm 0,40$  ng/ml — легкая степень СПЖ,  $8,6 \pm 0,11$  ng/ml — средняя степень СПЖ и  $7,3 \pm 0,14$  ng/ml — тяжелая степень СПЖ ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Дальнейшим этапом явилось исследование маркерного профиля ХГВ у детей (рис. 5), который характеризовался обнаружением HBeAg у всех больных вне зависимости от степени СПЖ. При этом HBeAb выделялись практически с одинаковой частотой у 41,2% детей с тяжелой степенью СПЖ, у 46,3% детей с среднетяжелой степенью, и с легкой степенью СПЖ — у 43,5% больных ( $p > 0,05$ ). Выявление маркера HBeAg превалировало у больных с тяжелой степенью СПЖ: 88,2% против 58,2% детей со среднетяжелой степенью и 14,2% больных с легкой степенью СПЖ,  $p < 0,01$ . При этом, антитела к HBeAg — HBeAb определялись у 20,6%, 29,9% и у 10,7% больных соответственно трем исследуемым группам больных ( $p > 0,05$ ). Детекция суммарных антител к ядерному антигену (HBeoAg) также не отличались статистической разницей, HBeoAg определялись у большинства больных всех трех групп (85,3% с тяжелой степенью СПЖ, 86,6% со среднетяжелой степенью СПЖ и 87,1% с легкой степенью СПЖ ( $p > 0,05$ ). Наряду с этим маркер активной репликации HBV-DNA достоверно чаще (более чем в 1,2 раза) обнаруживался среди детей с тяжелой степенью СПЖ — у 91,2%, со среднетяжелой



**Рисунок 2.** Динамика FPN в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ (\* — достоверность различий к группе контроля; <sup>a</sup> — между I и II; <sup>b</sup> — I и III; <sup>c</sup> — II—III группами ( $p < 0,05-0,001$ ))

**Figure 2.** Dynamics of FPN depending on the degree of iron overload syndrome in children with chronic hepatitis B (\* — significance of differences to the control group; <sup>a</sup> — between I and II; <sup>b</sup> — I and III; <sup>c</sup> — II—III groups ( $p < 0.05-0.001$ ))



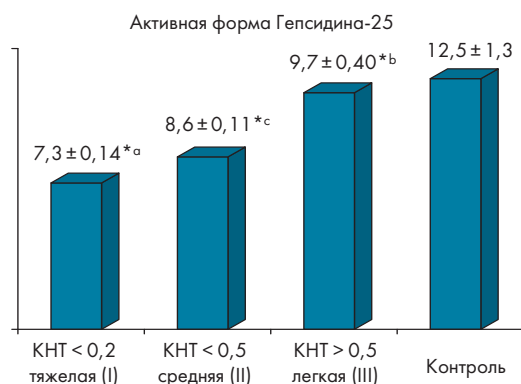
**Рисунок 3.** Динамика HEPH в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ (\* — достоверность различий к группе контроля; <sup>a</sup> — между I и II; <sup>b</sup> — I и III; <sup>c</sup> — II—III группами ( $p < 0,05-0,001$ ))

**Figure 3.** Dynamics of HEPH depending on the degree of iron overload syndrome in children with HBV (\* — significance of differences to the control group; <sup>a</sup> — between I and II; <sup>b</sup> — I and III; <sup>c</sup> — II—III groups ( $p < 0.05-0.001$ ))

степенью — у 76,1% детей, и с легкой степенью СПЖ — у 55,5% больных ( $p < 0,05$ ).

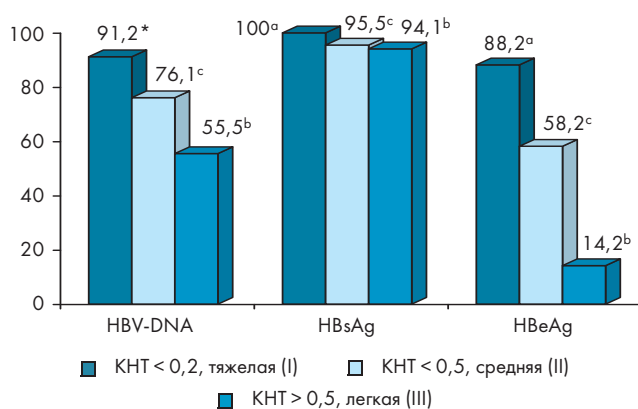
### Закключение

Таким образом, выявлена неоднозначность маркеров внепеченочной транспортной системы метаболизма железа у детей с ХГВ в зависимости от степени СПЖ. В целом, это характеризовалось тенденцией к повышению FPN на уровне базолатеральной части кишечника и снижению экспрессии рецепторов TfR-2 на уровне мембраны гепатоцитов. По мере нарастания степени СПЖ выявлена прямо пропорциональная зависимость уровня FPN и обратно пропорциональная зависимость



**Рисунок 4.** Уровень пептида Гепсидин-25 в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ, ng/ml (\* — достоверность различий к группе контроля; а — между I и II; б — I и III; с — II — III группами ( $p < 0,05 - 0,001$ ))  
**Figure 4.** The level of peptide Hepsidin-25, depending on the degree of iron overload syndrome in children with HBV (\* — significance of differences to the control group; а — between I and II; б — I and III; с — II—III groups ( $p < 0.05 - 0.001$ ))

уровня HEPH/TfR-2 от степени СПЖ — чем выше презентативность гемосидероза, тем выше экспрессия FPN и подавление HEPH/TfR-2, что свидетельствует о поломке молекулярных механизмов транспортной системы метаболизма железа в условиях HBV-инфицирования. Аналогичным образом, от степени СПЖ зависела активность пептида гепсидин-25, чем ниже предельные значения КНТ, тем выше уровень подавления его экспрессии в гепатоцитах. По-видимому, ослабляются его основные физиологические функции в виде регуляции ферропортина (интернализация и деградация) на мембранах макрофагов, эритроцитов и энтероцитов с понижением экспорта железа. По принципу обратной связи, это приводит к активации ферропортиновых молекул на уровне кишечника и неконтрольному трансмембранному транспорту  $Fe^{2+}$  в плазму. В поддержании активности ферропортина участвует белок — гефестин, обладающий феррооксидазной активностью, который окисляет внутриклеточное  $Fe^{2+}$  до состояния внеклеточного  $Fe^{3+}$  для связывания с ненасыщенным трансферрином (ApoTf) и образования связанного трансферрина (HoloTf). Последний транспортирует железо до мембран гепатоцитов, эритроцитов, макрофагов и вступает в трансферриновый цикл, основными участниками которого являются трансферриновые рецепторы 1 и 2 типа (TfR<sub>1</sub> и TfR<sub>2</sub>) — мембранные рецепторы, импортирующие путем эндоцитоза  $Fe^{3+}$  внутрь клетки. Учитывая высокие концентрации (в 4,3 раза относительно нормы) TfR<sub>2</sub> у детей с ХГВ, что свидетельствовало о повышенном переносе эндогенного железа внутрь клетки (гепатоцитов), можно предположить, что именно печеночная экспрессия TfR<sub>2</sub> приводит к перенасыщению железом клетки, токсическому действию активного железа, окислительному стрессу, накоплению ферритина, с вытекающими отсюда последствиями в виде дегенерации и пролифера-



**Рисунок 5.** Маркерный профиль HBV в зависимости степени СПЖ у детей (а, б, с — достоверность различий между исследуемыми группами а — I/II; б — I/III; с — II/III ( $p < 0,05 - 0,01$ ))  
**Figure 5.** HBV marker profile depending on the degree of iron overload syndrome in children (а, б, с — significance of differences between the studied groups а — I / II; б — I / III; с — II / III ( $p < 0.05 - 0.01$ ))

ции клетки, исходом чего является СПЖ у детей и генерализация процесса в целом. Подтверждением данному факту служит выраженность HBV-активности, которая прямо пропорционально коррелировала со степенью СПЖ, чем ниже КНТ, тем выше вирусная агрессия, что трактовалось нами как неблагоприятный фактор в плане прогноза заболевания.

Таким образом, течение ХГВ у детей значительно усугубляется дополнительным повреждающим фактором — гемосидерозом, что в итоге создает длительный хронический стресс. Критерием прогрессирования ХГВ у детей является высокий уровень ферропортина ( $\geq 3,18$  ng/ml) и тенденция к снижению высоких цифр трансферриновых рецепторов-2. Диагностическая значимость тестов исследования гефестина становится существенной только в случаях тяжелой степени перегрузки железом организма ( $\leq 6,1$  ng/ml). Достоверность полученных результатов со всей очевидностью подчеркивает важность продолжения научных исследований в этом направлении с перспективной разработки эффективных схем лечения с учетом патогенетических механизмов СПЖ при ХГВ у детей.

### Литература/References:

1. Раков А.Л., Лобзин Ю.В., Горбаков В.В. и др. Актуальные проблемы гепатологии: эпидемиология вирусных гепатитов. Прил. к Т. 232 «Воен. мед. журнал», М.: Воен. Изд., 2002: 996. Rakov A.L., Lobzin Yu.V., Gorbakov V.V. et al. Actual problems of hepatology: the epidemiology of viral hepatitis. Adj. to T. 232. Military. Med. Journal, М.: Military. Ed., 2002: 996. (In Russ.)
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд., испр. и доп. М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005:536. Diseases of the liver and biliary tract: a guide for physicians. Ed. V.T. Ivashkin. 2nd ed., Corr. and add. М.: Izd. House «M-Vesti», 2005: 536. (In Russ.)
3. Иноятова Ф.И. Хронический вирусный гепатит С у детей. Ташкент: Изд. «Шарк», 2009: 415.

- Inoyatova F.I. Chronic viral hepatitis C in children. Tashkent: Ed. Shark, 2009: 415. (In Russ.)
4. Ильченко Л.Ю., Решетняк В.И. Клинико-лабораторные критерии диагностики первичного билиарного цирроза и современной терапии. Р.Ж.Г.Г.К. 2011. 5: 41–50. Ilchenko L.Yu., Reshetnyak V.I. Clinical and laboratory criteria for the diagnosis of primary biliary cirrhosis and modern therapy. R.ZH.G.G.K. 2011. 5: 41–50. (In Russ.)
  5. Desmet V., Gerber M., Hootnaglel. et al. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения. Р.Ж.Г.Г.К. 1995. 2:38–45. Desmet V., Gerber M., Hootnaglel. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, determination of severity and stage of the course. R.ZH.G.G.K. 1995. 2: 38–45. (In Russ.)
  6. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. Р.Ж.Г.Г.К. 2014. 3:98–103. Ivashkin V.T., Yushchuk N. D., Mayevskaya M.V. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Hepatitis V. R.ZH.G.G.K. 2014. 3:98–103. (In Russ.)
  7. Каримов Х.Я., Сулейманова Д.Н. Профилактика дефицита железа в республике Узбекистан. Ташкент: Изд., 2010:102. Karimov Kh.Ya., Suleimanova D.N. Prevention of iron deficiency in the Republic of Uzbekistan. Tashkent: Ed., 2010: 102. (In Russ.)
  8. Мехтиев С.Н., О.А. Мехтиева. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени. Лечащий врач. 2017, 12:60–66. Mehtiyev S.N., O.A. Mehtiyev. Iron overload syndrome in chronic liver diseases. *Attending Doctor*. 2017, 12: 60–66. (In Russ.)
  9. Полякова С.И., Анушенко А.О., Баканов М.И., Смирнов И.Е. Анализ интерпретации показателей обмена железа при разных формах патологии у детей. Российский педиатрический журнал 2014, 3:17–23. Polyakova S.I., Anushenko A.O., Bakanov M.I., Smirnov I.E. Analysis of the interpretation of iron metabolism in various forms of pathology in children. *Russian Journal of Pediatrics*. 2014, 3: 17–23. (In Russ.)
  10. Munoz M., Garcia-Erce J.A., Remacha A.F. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. *J ClinPathol*. 2011; 64:281–286.
  11. Tandara L., Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochemia Medica*. 2012. 22(3):311–328.
  12. Туманский В.А., Фен С.В. Особенности депонирования разновалентного железа (Fell и FellII) в печени при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите. Патология. 2015. 3(35):41–48. Tumansky V.A., Fen S.V. Peculiarities of the depositing of nonvalent iron (Fell and FellII) in the liver during alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Pathology*. 2015. 3 (35): 41–48. (In Russ.)
  13. Богущ Л.С. Алгоритм диагностики нарушений обмена железом у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Проблемы здоровья и экологии. 2015. 1:142–148. Bogush L.S. Algorithm for diagnosing iron metabolism disorders in patients with chronic diffuse liver diseases. *Health and Ecology Problems*. 2015. 1: 142–148. (In Russ.)
  14. Клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичной перегрузки железом. Под ред. акад. Савченко В.Г. М., 2014:17. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of secondary iron overload. Ed. Acad. Savchenko V.G. M., 2014: 17. (In Russ.)
  15. Salama K.M., Ibrahim O.M., Kaddah A.M. et al. Liver Enzymes in Children with beta-Thalassemia Major: Correlation with Iron Overload and Viral Hepatitis. *OA Maced J Med Sci*. 2015 Jun 15; 3(2):287–292.
  16. Лукина У.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. *Клин. онкогематол.* 2015. 8(4):355–361. Lukina U.A., Dezhenkova A.V. Iron metabolism is normal and in pathology. *Clin. Oncohematol*. 2015. 8 (4): 355–361. (In Russ.)
  17. Шамов И.А., Гасанова П.О. Железо, Абсорбция, Транспорт. Вестник гематологии, 2016. XII(1):31–38. Shamov I.A., Hasanova P.O. Iron, Absorption, Transport. *Hematology Bulletin*, 2016. XII (1): 31–38. (In Russ.)
  18. Santosh H.N., T. Nagaraj, A. Sasidaran. Anemia of chronic disease: A comprehensive review. *JMRPS*. 2015. 1:13–16.
  19. Бурневич Э.З., Северов М.В., Северова М.М. Хронический гепатит С и синдром перегрузки железом. Гастроэнтерология. 2014. 2(52):69–74. Burnevich E.Z., Severov M.V., Severova M.M. Chronic hepatitis C and iron overload syndrome. *Gastroenterology*. 2014. 2 (52): 69–74. (In Russ.)
  20. Sikorska K., Romanowski T., Stalke P., Swieszewska E.I., Bielawski K.P. Association of Hcpidin mRNA Expression With Hepatocyte Iron Accumulation and Effects of Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis C Infection. *Hepat. Mon*. 2014; 14(11):e21184. DOI: 10.5812/hepatmon.21184.
  21. Raha A.A., Vaishnav R.A., Friedland R.P., Bomford A., Raha-Chowdhury R. The systemic iron-regulatory proteins hepcidin and ferroportin are reduced in the brain in Alzheimer’s disease. *BMC Neuroscience*. 2015; 16(1):24. DOI: 10.1186/s12868-015-0161-7
  22. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2013:1–8.
  23. Pelizzoni I., Zacchetti D., Smith C.P., et.al. Expression of divalent metal transporter 1 in primary hippocampal neurons: reconsidering its role in non transferrin bound iron influx. *J Neurochem*. 2012. 120(2):269–278.
  24. Иноятова Ф.И., Абдумаджидова Ш.У., Иногамова Г.З. и др. Некоторые аспекты патогенеза и диагностики анемии воспаления у детей, больных хроническим гепатитом В. Информ. письмо. Т., 2013:10. Inoyatova F.I., Abdumajidova S.U., Inogamova G.Z. et al. Some aspects of the pathogenesis and diagnosis of anemia of inflammation in children with chronic hepatitis B. *Inform. letter. T.*, 2013:10. (In Russ.)

**Информация о соавторах:**

**Иногамова Гульноза Захиджановна (G.Z. Inogamova)**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз, Узбекистан, Ташкент, igz.science@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2191-8921>

**Ахмедова Акида Хотамовна (A.Kh. Akhmedova)**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз, Узбекистан, Ташкент, akida\_63@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0052-0247>

**Валиева Наргиза Кабилджановна (N.K. Valieva)**, к.м.н., младший научный сотрудник отдела гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз, Узбекистан, Ташкент, nargizvalieva.yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7214-8133>

**Абдуллаева Феруза Гафуровна (F.G. Abdullaeva)**, к.м.н., младший научный сотрудник отдела гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗРУз, Узбекистан, Ташкент, fabdullaeva@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0003-0194-1083>

**Икратова Нодира Анваровна (N.A. Ikratova)**, младший научный сотрудник отдела гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз, Узбекистан, Ташкент, nodira-ikratova@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0003-3636-0529>

**Кадырходжаева Хилола Маруфовна (Kh.M. Kadyrkhodzhaeva)**, младший научный сотрудник отдела гепатологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз, Узбекистан, Ташкент, khilolakhadixodjaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6732-0250>

Статья поступила 09.11.2018

**Финансирование:** Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской программы РСНПМЦ Педиатрии, номер контракта № АДСС 15.1.1.

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:** The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.