

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК ФАКТОР РИСКА АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Брус Т.В.¹,
Васильев А.Г.¹,
Пюрвеев С.С.¹,
Кравцова А.А.¹,
Вебер Г.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194000, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Россия)

² ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России (197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Брус Татьяна Викторовна,
e-mail: bant.90@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. В последние годы неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается печёночным проявлением метаболического синдрома. Основным последствием НАЖБП является хроническое воспаление печени, которое приводит к дислипидемии, воспалению, усилению окислительного стресса и дисфункции эндотелия. Иммунная активация в ответ на взаимодействие с агентами метаболической природы индуцирует в печени высвобождение провоспалительных цитокинов, которые впоследствии приводят к нарушению гомеостаза железа. Это приводит к частой ассоциации НАЖБП с анемиями различной этиологии. В связи с этим мы посчитали важным оценить выраженность системного воспалительного ответа при НАЖБП в эксперименте с целью диагностики анемии хронического воспаления.

Материалы и методы. Исследование проведено на 26 крысах-самцах линии Wistar, которые были разделены на контрольную и экспериментальную группы. У животных экспериментальной группы моделировалась НАЖБП по общепринятой методике. С целью оценки метаболических нарушений определяли основные биохимические показатели, общий анализ крови с подсчётом эритроцитарных индексов, концентрацию основных провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6.

Результаты. У лабораторных крыс с НАЖБП регистрировалось статистически значимое повышение в сыворотке крови внутрипечёночных ферментов. Состояние эритроцитарного ростка гемопозеза у животных экспериментальной группы прогрессивно ухудшалось, приводя к развитию анемического синдрома. Синхронно регистрировалось статистически значимое повышение в сыворотке уровней ИЛ-1, ИЛ-6, что подтверждает корреляцию НАЖБП с анемией хронического воспаления.

Выводы. Высокая концентрация цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 при НАЖБП ингибирует всасывание железа в двенадцатиперстной кишке, приводит к активации макрофагов, блокируя высвобождение железа, переработанного из стареющих эритроцитов в плазму.

Дальнейшее изучение механизмов развития анемии при НАЖБП предоставляет важные терапевтические мишени в лечении как НАЖБП, так и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, анемия хронического воспаления, крысы

Статья поступила: 17.09.2022

Статья принята: 16.05.2023

Статья опубликована: 11.07.2023

Для цитирования: Брус Т.В., Васильев А.Г., Пюрвеев С.С., Кравцова А.А., Вебер Г.С. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска анемии хронического воспаления (экспериментальное исследование). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 209-215. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.23

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AS A RISK FACTOR FOR ANEMIA OF CHRONIC INFLAMMATION (EXPERIMENTAL RESEARCH)

Brus T.V.¹,
Vasiliev A.G.¹,
Pyurveev S.S.¹,
Kravtsova A.A.¹,
Veber G.S.²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University (Litovskaya str. 2, Saint Petersburg 194000, Russian Federation)

² Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (Leningradskaya str. 70, Pesochny settlement, Saint Petersburg 197758, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana V. Brus,
e-mail: bant.90@mail.ru

ABSTRACT

The aim of the study. In recent years, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been considered a hepatic manifestation of the metabolic syndrome. The main consequence of NAFLD is chronic hepatic inflammation, which leads to dyslipidemia, inflammation, increased oxidative stress, and endothelial dysfunction. Immune activation in response to interaction with agents of a metabolic nature induces the release of pro-inflammatory cytokines in the liver, which subsequently cause iron homeostasis disorder. This leads to a frequent association of NAFLD with anemia of various etiology. In this regard, we considered it important to assess the severity of the systemic inflammatory response in NAFLD in the experiment in order to diagnose anemia of chronic inflammation.

Materials and methods. The study was carried out on 26 male Wistar rats, which were divided into control and experimental groups. In animals of the experimental group, NAFLD was modeled according to the generally accepted method. In order to assess metabolic disorders, we determined the main biochemical parameters, a complete blood count with the calculation of erythrocyte indices, the concentration of the main pro-inflammatory cytokines – interleukin (IL) 1, IL-6.

Results. In laboratory rats with NAFLD, a statistically significant increase of intra-hepatic enzymes in blood serum was found. The state of the erythrocyte lineage of hematopoiesis in the experimental group progressively worsened and caused the development of anemic syndrome. Synchronously, a statistically significant increase in serum levels of IL-1, IL-6 was recorded, which confirms the correlation of NAFLD with anemia of chronic inflammation.

Conclusions. A high concentration of IL-1, IL-6 cytokines in NAFLD inhibits iron absorption in the duodenum, leads to the activation of macrophages, blocking the release of iron processed from aging erythrocytes into plasma. Further study of the mechanisms of anemia in NAFLD provides important therapeutic targets in the treatment of both NAFLD and its comorbidities.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, anemia of chronic inflammation, rats

Received: 17.09.2022
Accepted: 16.05.2023
Published: 11.07.2023

For citation: Brus T.V., Vasiliev A.G., Pyurveev S.S., Kravtsova A.A., Veber G.S. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for anemia of chronic inflammation (experimental research). *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(3): 209-215. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.23

Чрезмерное потребление продуктов, содержащих быстро усваиваемые углеводы, таких как фруктоза и сахара, приводит к развитию метаболических нарушений в печени. Ярким примером такого заболевания является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [1, 2].

По результатам метаанализа, проведённого в 2016 г., с размером выборки 8 515 431 человек из 22 стран выявлено, что 25 % взрослого населения в мире страдает от НАЖБП. Таким образом, в настоящее время НАЖБП является наиболее распространённым заболеванием печени и одной из основных причин развития метаболического синдрома [1].

Рост заболеваемости НАЖБП приводит к повышенному риску смертности от ассоциированных с ней сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета 2-го типа и гепатоцеллюлярной карциномы [1–3].

Растущая распространённость, особенно в последние десятилетия, сделала НАЖБП второй наиболее частой причиной трансплантации печени в США. Отличительной чертой НАЖБП является первичный стеатоз печени, впоследствии усугубляющийся неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), который характеризуется воспалением печени, повреждением гепатоцитов и фиброзом, что подчёркивает потенциально прогрессирующий характер заболевания [4–6]. Выраженность цирроза печени является самым надёжным предиктором долгосрочных клинических исходов, при этом выраженный фиброз указывает на высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и смерти [2, 6]. Метаболические дисфункции, такие как инсулинорезистентность, дислипидемия и сердечно-сосудистые заболевания, напрямую коррелируют со стеатозом печени и, по-видимому, больше связаны с накоплением жира в печени и НАЖБП, чем с ожирением как таковым [4–6].

Первая стадия НАЖБП – стеатоз печени – это самая ранняя и наиболее распространённая реакция на чрезмерное потребление этанола и/или высококалорийной и высокоуглеводной диеты [4–6]. Она характеризуется накоплением жира (более 5 %), в основном триглицеридов (ТГ), в печени. Чрезмерное накопление липидов приводит к множественным параллельным ударам на печень: провоспалительному действию лептина, выбросу медиаторов воспаления, стрессу эндоплазматического ретикула, активации клеток Купфера и т. д. Прогрессирующая жировая дистрофия приводит в том числе к митохондриальной дисфункции вследствие нарушения целостности митохондриальной мембраны. Выход свободных радикалов кислорода усугубляет перекисное окисление липидов, активирует воспаление клеток печени и их апоптоз, который в конечном счёте прогрессирует от стеатоза до НАСГ [4–7].

Таким образом, помимо липогенного эффекта, избыточное потребление быстро усваиваемой фруктозы запускает процессы воспаления в гепатоцитах из-за митохондриальной дисфункции и окислительного стресса [7].

По данным многих авторов, хронические заболевания печени часто связаны с гематологическими аномалиями. Анемии разнообразной этиологии встречаются примерно у 75 % пациентов с хроническим заболеванием печени [8, 9]. Частая ассоциация анемии с хроническими заболеваниями печени даёт основание для изучения роли

печени в образовании и разрушении эритроцитов [2, 10], выяснения, действительно ли сама печень может быть вовлечена во множество различных механизмов, которые способствуют развитию анемии у пациентов с НАЖБП [10].

В связи с этим мы посчитали важным оценить выраженность системного воспалительного ответа при НАЖБП в эксперименте с целью диагностики анемии хронического воспаления. Результаты исследования дадут больше информации о патогенезе и терапевтических стратегиях при НАЖБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 26 крысах-самцах линии Wistar с массой тела на момент включения в исследование 250–300 г на базе научно-исследовательской лаборатории кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Животные были получены из Питомника лабораторных животных Филиала ИБХ РАН г. Пушкино (Московская обл.). Перед началом исследования животных изолировали в специальный бокс для прохождения 14-дневного карантина.

План исследования, стандартизированные операционные процедуры и сопроводительная документация прошли этическую экспертизу Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 09/04 от 11.02.2022).

Всего было сформировано 2 группы лабораторных животных:

1. «Контроль» ($n = 13$) – здоровые интактные крысы, у которых исследовали параметры метаболизма для расчёта фоновых референсных значений («нормальные показатели»).

2. «НАЖБП» ($n = 13$) – крысы, которые на протяжении всего эксперимента в течение 30 дней в качестве корма получали брикеты, содержащие пищевые компоненты в следующих соотношениях (по массе): 26 % – белок, 10 % – животный жир, 50 % – фруктоза, 8 % – целлюлоза, 5 % – минеральные вещества, 1 % – витамины. Данная диета является стандартной для экспериментального моделирования НАЖБП [11] и позволяет в достаточно короткие сроки получить морфологические и метаболические изменения в гепатоцитах лабораторных животных, характерные для этой патологии.

Ограничения в питьевом режиме, условия гиподинамии не вводились. Длительность эксперимента составила 30 суток.

Взятие крови у животных производилось на 30-е сутки эксперимента посредством чрескожной пункции сердца крыс в вакуумные системы Monovette (Германия) объёмом 6 мл. В контрольной группе взятие крови у всех крыс осуществляли в первый день эксперимента.

С целью оценки метаболических нарушений у экспериментальных животных оценивали: биохимические показатели – активность ферментов щелочной фосфа-

тазы (ЩФ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Для выявления признаков нарушения красного роста кроветворения у крыс исследуемых групп определяли: гематокрит (НСТ), количество эритроцитов (RBC), ретикулоцитов (RTC), уровень гемоглобина (HGB) при помощи автоматического гематологического анализатора АBBOTTi-STAT (Abbott Laboratories, США) и одноразовых картриджами CG8+.

В сыворотке крови подопытных животных определяли содержание основных провоспалительных цитокинов: интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6 методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи диагностических наборов ELISA (Cloud-Clone Corp., США).

Для оценки морфологических изменений и постановки окончательного диагноза была осуществлена декапитация животных с целью забора аутопсийного материала для гистологической верификации повреждения печени у исследуемых групп животных. Гистологическое исследование производилось с помощью окраски гематоксилин-эозином методом световой микроскопии при увеличении $\times 20$ и $\times 40$.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программного обеспечения Prism 8 (GraphPad, США) и MS Excel 2016 (Microsoft Office Corp., США). Результаты указаны в виде средней арифметической \pm ошибка средней арифметической ($M \pm SE$). С помощью расчёта критерия Колмогорова – Смирнова определялся характер распределения данных. С помощью U-критерия Манна – Уитни сравнивались средние данные независимых выборочных совокупностей (при распределении вариант, отличным от нормального). За статистически значимый уровень отличий принимали $p < 0,05$ (вероятность не менее 95 %), что является стандартным для медико-биологических экспериментов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе животных с НАЖБП по результатам исследования биохимических маркеров повреждения

печени выявлено статистически значимое повышение АЛТ ($46,23 \pm 1,19$ Ед/л) и АСТ ($123,3 \pm 7,691$ Ед/л) по сравнению с контролем ($30,96 \pm 1,16$ Ед/л, $p = 0,005$ и $101,5 \pm 2,404$ Ед/л, $p = 0,005$ соответственно). Повышение АСТ и АЛТ считается двумя наиболее важными показателями повреждения гепатоцитов печени, характеризующими развитие цитолитического синдрома (рис. 1).

Также в экспериментальной ($22,99 \pm 1,092$ Ед/л) и контрольной ($14,51 \pm 0,81$ Ед/л) группах статистически значимо отличался уровень ЩФ ($p = 0,005$) (рис. 1).

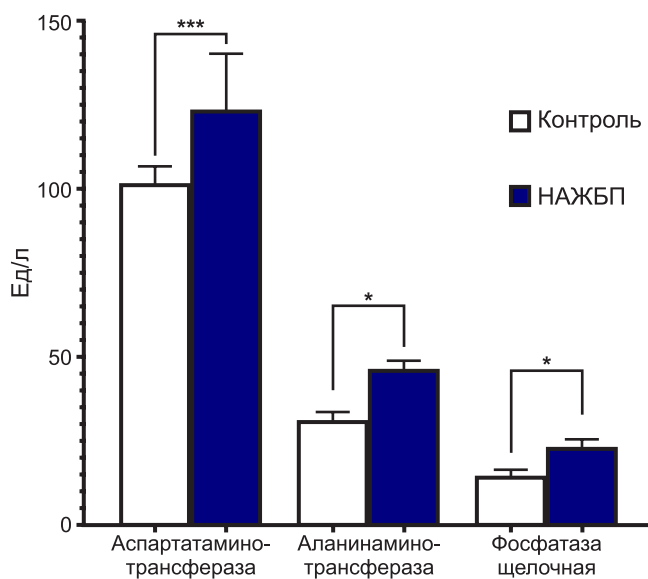
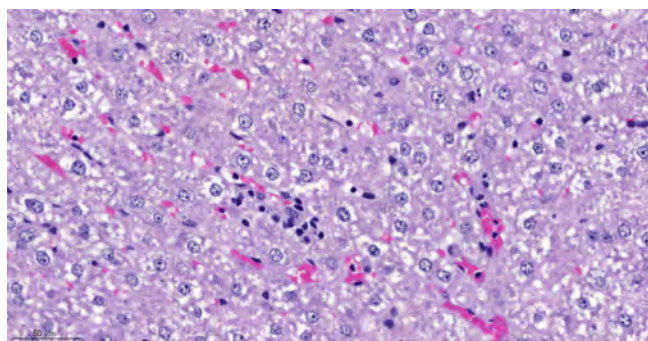


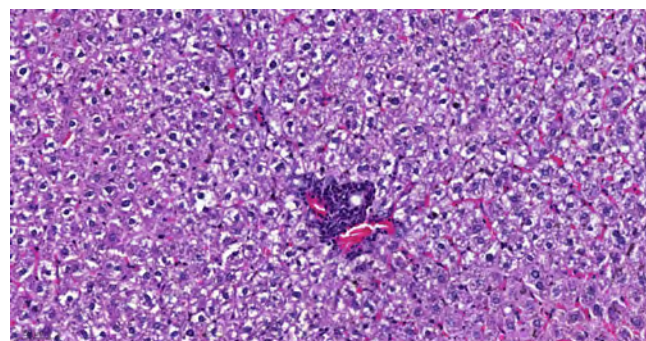
РИС. 1. Изменение концентрации биохимических маркеров печени в сыворотке крови крыс с НАЖБП и контрольной группой: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,0003$ в сравнении с интактным контролем

FIG. 1. Change in the concentration of hepatic biochemical markers in the blood serum of rats with experimental NAFLD and in control group: * – $p < 0.05$; *** – $p < 0.0003$ in comparison with the intact control group



а

РИС. 2. Неалкогольная жировая болезнь печени (аутопсия печени, окраска гематоксилин-эозином): лобулярная лимфоцитарная инфильтрация, мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Ув. $\times 40$ (а), $\times 20$ (б)



б

FIG. 2. Non-alcoholic fatty liver disease (liver autopsy, hematoxylin and eosin staining): lobular lymphocytic infiltration, small droplet fatty degeneration of hepatocytes. Magnification $\times 40$ (a), $\times 20$ (b)

В ходе гистологического исследования аутопатов печени у животных контрольной и экспериментальной групп были выявлены морфологические изменения различной степени выраженности. У крыс экспериментальной группы регистрировалась выраженная гиперемия синусоидов, нарушение балочной структуры, инфильтрация мононуклеарами (рис. 2а, б).

В аутоптатах печени крыс с воспроизведённой НАЖБП наблюдалась крупнокапельная жировая дегенерация гепатоцитов: крупные липидные капли в цитоплазме, ядро смещено к периферии клетки. Выражен фиброз различной локализации и степени: в некоторых локусах – перипортальный, перипортальный и даже местами мостовидный, соединяющий портальные вены с центральными венами. Все эти структурные изменения свидетельствуют о мощнейшем воспалительном процессе, что может приводить к активации различных внепечёночных функций гепатоцитов, например, синтезу белков острой фазы воспаления, таких как ферритин, С-реактивный белок, гепсидин.

Результаты оценки состояния эритроцитарного роста кроветворения у животных с НАЖБП подтверждают развитие анемического синдрома лёгкой степени тяжести к моменту окончания эксперимента. Регистрировалось статистически значимое по сравнению с контрольной группой снижение гематокрита ($p = 0,016$), уменьшение количества эритроцитов ($p = 0,021$) и ретикулоцитов ($p = 0,038$) и концентрации гемоглобина ($p = 0,041$) в единице объёма крови (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1
СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНОГО РОСТКА ГЕМОПОЭЗА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НАЖБП И КРЫС КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

TABLE 1
THE STATE OF THE ERYTHROCYTE LINEAGE OF HEMATOPOIESIS IN RATS WITH EXPERIMENTAL NAFLD AND IN THE CONTROL GROUP

| Исследуемые показатели | Контрольная группа | Экспериментальная группа |
|----------------------------|--------------------|--------------------------|
| HCT, % | 47,3 ± 0,94 | 39,1 ± 1,08* |
| RBC, × 10 ¹² /л | 7,8 ± 0,18 | 6,7 ± 0,20* |
| RTC, %/RBC | 15,5 ± 0,85 | 11,1 ± 1,02* |
| HGB, г/л | 127,3 ± 1,31 | 95,6 ± 4,77* |

Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с интактным контролем.

В ходе ИФА концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 в сыворотке крови у животных контрольной и экспериментальных групп отмечены статистически значимые отличия между группами, что подтверждает важную роль цитокинов в ответной реакции печени на патологические воздействия.

Так, содержание ИЛ-1 на 30-е сутки эксперимента у группы животных с НАЖБП ($5,27 \pm 0,20$ пг/мл) существенно превышало исходный контроль ($0,84 \pm 0,06$ пг/мл)

($p = 0,011$); ещё более значимые отличия на 30-е сутки исследования наблюдались в динамике ИЛ-6 ($12,04 \pm 0,4$ пг/мл) по сравнению с животными контрольной группы ($1,54 \pm 0,07$ пг/мл; $p = 0,012$) (рис. 3).

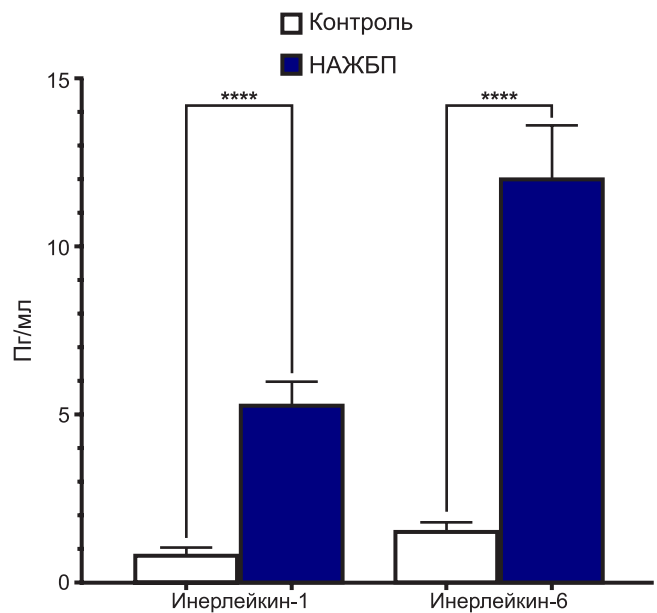


РИС. 3.
Изменение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови крыс с НАЖБП и контрольной группой: **** – $p < 0,0001$ в сравнении с интактным контролем

FIG. 3. Change in the concentration of pro-inflammatory cytokines in the blood serum of rats with experimental NAFLD and in control group: **** – $p < 0.0001$ compared with intact control

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронические заболевания печени часто связаны с гематологическими нарушениями. Анемии различной этиологии встречаются примерно у 75 % таких пациентов [12].

Основными причинами анемии, связанной с хроническими заболеваниями печени, являются: желудочно-кишечные кровотечения в результате портальной гипертензии; дефицит факторов свёртывания крови [13]; иммуноопосредованная аплазия красного костного мозга [14]; фармакологические эффекты препаратов, применяемых для лечения вирусных гепатитов [15, 16].

Как известно, одной из ведущих функций печени является белок-синтетическая. В печени образуются все белковые фракции крови, белки острой фазы, факторы свёртывания, транспортные белки, в частности белки, транспортирующие и запасующие железо (ферритин, трансферрин) [8, 17].

Согласно результатам настоящего исследования, анемия, развившаяся в результате моделирования НАЖБП, является гипорегенераторной (RTC – $11,1 \pm 1,02$ % по сравнению с контролем – $15,5 \pm 0,85$ % ($p = 0,038$)), гипохромной (HGB – $95,6 \pm 4,77$ г/л по сравнению с контролем – $127,3 \pm 1,31$ г/л ($p = 0,041$)), что подтверждает факт развития железодефицита.

Иммунная активация в ответ на взаимодействие с агентами микробной, иммунной, опухолевой, метаболической природы индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов, которые впоследствии приводят к нарушению гомеостаза железа. Хотя невозможно полностью распутать железо-регуляторные влияния множественных цитокиновых сетей, ИЛ-6, по-видимому, является наиболее важным – по крайней мере, на животных моделях [18]. Одним из эффектов ИЛ-6, связанным с метаболизмом железа в организме у лабораторных животных и у людей, является его стимулирующее действие в отношении повышенной продукции гепсидина гепатоцитами [19, 20]. Гепсидин, являющийся основным системным регуляторным фактором метаболизма железа, связывается с белком ферропортином 1 и индуцирует его лизосомальную деградацию. Это снижает концентрацию циркулирующего железа за счёт уменьшения высвобождения переработанного железа из макрофагов и депонированного железа в гепатоцитах [8, 17, 19, 21].

Как известно, большая часть железа депонируется в гепатоцитах и макрофагах ретикуло-эндотелиальной системы в составе ферритина, в то время как гепатоциты получают железо в основном путём поглощения трансферрина. Гемосидерин, другой белок депонирования железа, образуется, когда ферритин исчерпывается, и в основном обнаруживается в клетках с перегрузкой железом и мобилизует его нерегулярно и медленно [10, 18].

Немаловажную роль также играет секвестрация железа в макрофагах, поскольку рециркуляция железа из стареющих эритроцитов макрофагами составляет > 90 % суточной потребности в железе для синтеза гемоглобина и эритропоэза [8, 22].

Заболевания печени часто связаны с гематологическими нарушениями. У многих пациентов с НАЖБП возникает анемия различной степени тяжести, её патогенез многогранен. Своевременная диагностика и терапия анемического синдрома при НАЖБП позволяют предотвратить осложнения основного заболевания.

ВЫВОДЫ

Таким образом, есть основания полагать, что повышенная концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 при НАЖБП ингибирует всасывание железа в двенадцатиперстной кишке, где ферропортин необходим для всасывания поглощённого с пищей железа в кровотоки, и они также действуют на макрофаги, блокируя высвобождение железа, переработанного из стареющих эритроцитов в плазму.

Дальнейшее изучение механизмов развития анемии как одного из звеньев патогенеза НАЖБП может представлять важные терапевтические мишени в лечении как НАЖБП, так и сопутствующих заболеваний

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта ректора ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государствен-

ный педиатрический медицинский университет» Минздрава России 2022 года.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cobbin E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* 2017; 49(2): 197-211. doi: 10.1080/03602532.2017.1293683
2. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019; 133(1): 40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500
3. Theurl I, Theurl M, Seifert M, Mair S, Nairz M, Rumpold H, et al. Autocrine formation of hepcidin induces iron retention in human monocytes. *Blood.* 2008; 111(4): 2392-2399. doi: 10.1182/blood-2007-05-090019
4. González-Domínguez Á, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, González-Domínguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Iron metabolism in obesity and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(15): 5529. doi: 10.3390/ijms21155529
5. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DE, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(35): 7908-7925. doi: 10.3748/wjg.v22.i35.7908
6. Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood.* 2009; 113(21): 5277-5286. doi: 10.1182/blood-2008-12-195651
7. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Васильева А.В., Забешинский М.М., Кравцова А.А., Пахомова М.А., и др. Морфологические изменения печени при жировой дистрофии различной этиологии. *Российские биомедицинские исследования.* 2021; 6(3): 21-26. [Brus TV, Pyurveev SS, Vasil'eva AV, Zabezhinskiy MM, Kravtsova AA, Pakhomova MA, et al. Morphological liver changes in case of various ethiology fatty dystrophy. *Russian Biomedical Research.* 2021; 6(3): 21-26. (In Russ.)].
8. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Сравнительная характеристика моделей жировой дистрофии печени различного генеза. *Детская медицина Северо-Запада.* 2021; 9(1): 66-67. [Brus TV, Pyurveev SS, Kravtsova AA, Balashov LD. Comparative characteristics of models of fatty degeneration of the liver of various origins. *Children's Medicine of North-West.* 2021; 9(1): 66-67. (In Russ.)].
9. Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. Основные биохимические маркеры при неалкогольной жировой болезни печени различной степени тяжести (экспериментальное исследование). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(1): 44-51. [Brus TV, Vasiliev AG, Trashkov AP. The main biochemical markers of non-alcoholic fatty liver disease of various severity (experimental study). *Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal.* 2022; 66(1): 44-51. (In Russ.)]. doi: 10.25557/0031-2991.2022.01.44-51
10. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Умярова Р.М. Стеатогепатиты: этиологические варианты, принципы диагностики и лечения. *Медицинский совет.* 2022; 16(6): 74-82. [Dicheva DT, Andreev DN, Partsvania-Vinogradova EV, Umyarova RM. Steatohepatitis: Etiological variants, principles

of diagnosis and management. *Medical Council*. 2022; 16(6): 74-82. (In Russ.)). doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-74-82

11. Ackerman Z, Oron-Herman M, Grozovski M, Rosenthal T, Pappo O, Link G, et al. Fructose-induced fatty liver disease hepatic effects of blood pressure and plasma triglyceride reduction. *Hypertension*. 2005; 45: 1012-1018. doi: 10.1161/01.HYP.0000164570.20420.67

12. McHutchison JG, Manns MP, Longo DL. Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus. *Liver Int*. 2006; 26: 389-398. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01228.x

13. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis*. 2002; 22(1): 83-96. doi: 10.1055/s-2002-23205

14. Gonzalez-Casas R, Garcia-Buey L, Jones EA, Gisbert JP, Moreno-Otero R. Systematic review: Hepatitis-associated aplastic anaemia – A syndrome associated with abnormal immunological function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(5): 436-443. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04060.x

15. Ong JP, Younossi ZM. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. *Cleve Clin J Med*. 2004; 71(Suppl 3): S17-S21. doi: 10.3949/ccjm.71.suppl_3.s17

16. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*. 2006; 44: 1039-1046. doi: 10.1002/hep.21303

17. Кузьмина Ю.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени и ассоциированная с ней патология сердечно-сосудистой

системы: клиническая и ультразвуковая картина. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2022; 1: 177-181. [Kuzmina YuB. Non-alcoholic fatty liver disease and associated pathology of the cardiovascular system: Clinical and ultrasound picture. *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series "Natural & Technical Sciences"*. 2022; 1: 177-181. (In Russ.)). doi: 10.37882/2223-2966.2022.01.19

18. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306(5704): 2090-2093. doi: 10.1126/science.1104742

19. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018; 75(18): 3313-3327. doi: 10.1007/s00018-018-2860-6

20. Lee YG, Chang Y, Kang J, Koo DH, Lee SS, Ryu S, et al. Risk factors for incident anemia of chronic diseases: A cohort study. *PLoS One*. 2019; 14(5): e0216062. doi: 10.1371/journal.pone.0216062

21. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC, et al. The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: Results of a large, prospective, observational study. *Haematologica*. 2015; 100(1): 124-132. doi: 10.3324/haematol.2014.112813

22. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(37): 4653-4658. doi: 10.3748/wjg.15.4653

Сведения об авторах

Брус Татьяна Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bant.90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7468-8563>

Васильев Андрей Глебович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: avas7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>

Пюреев Сарнг Саналович – ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: dr.purveev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>

Кравцова Алефтина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: aleftinakravcova@mail.ru

Вебер Герман Станиславович – врач-патологоанатом, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, e-mail: med.st.veber@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2882-4733>

Information about the authors

Tatiana V. Brus – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: bant.90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7468-8563>

Andrei G. Vasiliev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: avas7@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8539-7128>

Sarng S. Pyurveev – Teaching Assistant at the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: dr.purveev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269>

Aleftina A. Kravtsova – Cand. Sc. (Biol.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: aleftinakravcova@mail.ru

German S. Veber – Pathologist, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, e-mail: med.st.veber@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2882-4733>

Вклад авторов

Брус Т.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Васильев А.Г. – сбор и обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Пюреев С.С. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Кравцова А.А. – сбор и обработка материала, утверждение окончательного варианта статьи.

Вебер Г.С. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, утверждение окончательного варианта статьи.