© А.Д. Сіткар, М.А. Дербак, Л.М. Ростока, 2020

УДК [616.36-002.2+616.36-004]:577.118

# Мікроелементний статус та його роль у перебігу хронічного гепатиту С (огляд літератури)

А.Д. Сіткар[1], М.А. Дербак[1], Л.М. Ростока[2]

*ДВНЗ "Ужгородський національний університет", медичний факультет, [1]кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, [2]кафедра біохімії та фармакології, Ужгород*

**Реферат**

**Вступ.** Хронічний гепатит С (ХГС) є серйозною проблемою сучасної медицини. За печінкової патології розподіл та метаболізм більшості мікроелементів порушується, а сам диселементоз ускладнює перебіг гепатиту.

**Мета дослідження:** узагальнити інформацію щодо ролі мікроелементів у перебігу хронічного гепатиту С.

**Матеріали та методи.** Контент-аналіз літератури з питань досліджень концентрації та біологічної ролі мікроелементів у хворих на ХГС.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Узагальнено інформацію щодо ролі мікроелементів у перебігу ХГС. Визначено актуальність вивчення біологічної ролі цинку в нормальному функціонуванні печінки, його антиоксидантні та протизапальні властивості, зміну концентрації та метаболізм при печінковій патології. Наведено, що зниження рівня Zn зворотно корелює зі ступенем ураження печінки та зміною біохімічних показників, оскільки дефіцит Zn може сприяти виробленню колагену і активації зірчастих клітин печінки. Відзначено здатність Zn взаємодіяти з Cu та Fe, зменшуючи їх вміст у тканинах та уповільнюючи процеси окислення. Згадано, що дефіцит Zn зумовлює дисрегуляцію у цитокіновій ланці імунної системи, зокрема дисбаланс між функцією Th1 і Th2 на периферії. При цьому вироблення IFN-γ та IL-2, продуктів Th1 зменшується, тоді як вироблення IL-4, IL-6 та IL-10 Th2 не змінюється. Проаналізовано можливості використання цинку у складі противірусної терапії у пацієнтів з хронічним гепатитом С та дефіцитом цинку для покращення вірусологічної відповіді та системного імунітету. Визначено роль дефіциту цинку у виникненні гепатоцелюлярної карциноми. Узагальнено інформацію щодо ролі дефіциту чи надлишку селену, купруму та феруму у життєвому циклі вірусу гепатиту С, пошкодженні тканин, фіброзі печінки та їх значенні у відповіді на лікування. Проаналізовано роль мікроелементів у перебігу ХГС та відзначено важливість моніторингу їх концентрації у процесі діагностики та лікування. З'ясовано перспективи вивчення мікроелементного статусу у пацієнтів з ХГС для більш точного розуміння патогенезу захворювання та покращення тактики лікування.

**Висновки.** Проаналізовані результати досліджень доповнюють дані щодо ролі мікроелементів Zn, Fe, Se, Cu у перебігу хронічного гепатиту С, та можливості використання цинку у складі противірусної терапії при його дефіциті.

**Ключові слова:** вірусний гепатит С, противірусна терапія, мікроелементи, цинк.

## Trace element status and its role in the course of chronic hepatitis C (literature review)

A.D. Sitkar[1], M.A. Derbak[1], L.M. Rostoka[2]

*Uzhhorod National University, Medical faculty, [1]Department of propaedeutics of internal medicine, [2]Department of biochemistry and pharmacology, Uzhhorod*

**Abstract**

**Introduction.** Chronic hepatitis C (CHC) is a serious problem of current medicine. In hepatic pathology, the distribution and metabolism of most trace elements (micrielements) is disrupted, and dyselementosis itself complicates the course of hepatitis.

**Aim.** Summarize information of the microelements role in the course of chronic hepatitis C.

**Materials and methods.** Content-analysis of the literature on studies of the concentration and biological role of trace elements in patients with CHC.

**Results.** The information on the role of microelements in the course of CHC is generalized. The relevance of studying the biological role of zinc in the normal functioning of the liver, its antioxidant and anti-inflammatory properties, changes in concentration and metabolism in liver pathology. It is shown that the decrease in Zn levels is inversely correlated with the degree of liver damage and changes in biochemical parameters, as Zn deficiency can promote collagen production and activation of liver stellate cells. The ability of Zn to interact with Cu and Fe is noted, reducing their content in tissues and slowing down oxidation processes. It is mentioned that Zn deficiency causes dysregulation in the cytokine chain of the immune system, in particular the imbalance between the function of Th1 and Th2 in the periphery. The production of IFN-γ and IL-2, Th1 products, decreases, while the production of IL-4, IL-6 and IL-10 Th2 does not change. Possibilities of zinc use in antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and zinc deficiency to improve virological response and systemic immunity were analyzed. The role of zinc deficiency in the occurrence of hepatocellular carcinoma has been determined. Information on the role of selenium, copper and iron deficiency or excess in the life cycle of hepatitis C virus, tissue damage, liver fibrosis and their importance in response to treatment is summarized. The role of microelements in the course of CHC is analyzed and the importance of monitoring their concentration in the process of diagnosis and treatment is noted. Prospects

for studying the trace element status in patients with CHC have been clarified to better understand the pathogenesis of the disease and improve treatment tactics.

**Conclusion.** The analyzed research results complement the data on the role of trace elements Zn, Fe, Se, Cu in the course of chronic hepatitis C, and the possibility of using zinc as part of antiviral therapy in its deficiency.

**Key words:** viral hepatitis C, antiviral therapy, trace elements, zinc.

**Вступ.** Хронічний вірусний гепатит С (ВГС) є серйозною проблемою сучасної медицини. Приблизно 3% населення світу інфіковано вірусом гепатиту С. Хоча у більшості країн поширеність даної інфекції становить менше 3%, але близько 70% гострої інфекції ВГС переходить у хронічне захворювання. За останніми глобальними оцінками, опублікованими в Global Hepatitis Report (2017), у 2015 році понад 71 млн. людей мали хронічну HCV-інфекцію (що можна екстраполювати як 1% населення), а в Європейському регіоні ВООЗ – 14 млн. осіб. Щороку у світі від зумовлених HCV-інфекцією хвороб печінки (переважно цироз печінки і гепатоцелюлярна карцинома) помирають приблизно 399 тис. людей (у 2015 році – понад 400 тис.). Згідно з повідомленням ВООЗ, з нагоди Всесвітнього Дня Гепатитів 2017 року Україна входить до 17 країн світу, у яких зафіксовано високий рівень поширеності хронічних гепатитів, переважно С, і на які припадає 70% світового економічного тягаря цієї хвороби. За ступенем негативного впливу на здоров'я населення та рівнем захворюваності вірусні гепатити в Україні займають домінуюче місце в структурі інфекційної патології [1, 2, 3, 4].

Мікроелементи відіграють важливу роль у нормальному розвитку, здоров'ї та захисті людського організму. Їх дисбаланс, дефіцит чи надлишок можуть стати причиною різноманітних захворювань. Мікроелементози (диселементози) – тимчасове або тривале порушення елементного складу організму. Актуальність їх вивчення полягає в тому, що вони можуть довготривалий час клінічно не проявлятись, бути фоновими преморбідними станами, які погіршують перебіг інших захворювань або сприяють їх маніфестації. Крім цього, при різних соматичних захворюваннях також простежується зміна концентрації або порушення співвідношення елементів в організмі. Мікроелементи беруть участь у багатьох метаболічних шляхах (ферментативні функції, синтез білка, антиоксидантний захист, імунологічна відповідь та ін.) у центральному органі обміну речовин – печінці. За печінкової патології, зокрема хронічного ВГС, розподіл та метаболізм більшості мікроелементів порушується, а сам диселементоз ускладнює перебіг гепатиту. Одним із ключових і в той же час найбільш дослідженим мікроелементом щодо його ролі в перебігу ВГС є цинк (Zn) [3, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

**Мета дослідження.** Узагальнити інформацію щодо ролі мікроелементів у перебігу хронічного вірусного гепатиту С.

**Матеріали та методи.** Контент-аналіз літератури з питань досліджень концентрації та біологічної ролі мікроелементів у хворих на хронічний ВГС.

**Результати досліджень та їх обговорення.** *Zn та патологія печінки.* Zn є важливим мікроелементом, біологічні функції якого можна розподілити на три категорії: участь у каталітичній активності ферментів, забезпечення структурної цілісності білків та регуляція експресії генів. Він входить до складу приблизно 250 ферментів, що виконують різноманітні функції в організмі. Всмоктування Zn відбувається переважно в тонкому кишечнику. Приблизно 60% всього Zn в організмі міститься в кістках та м'язах. Zn у крові зв'язується з альбуміном, $\alpha_2$-макроглобуліном та кислотами [6]. Дефіцит Zn може виникати за різноманітних захворювань печінки: зменшена кількість Zn, зв'язаного з альбуміном, концентрація якого зменшується з прогресуванням хвороби, а також збільшена кількість Zn, зв'язаного з амінокислотами, призводять до збільшення його екскреції з сечею, зокрема через шунтування системи портального кровообігу, порушення всмоктування Zn через зміни слизової оболонки кишечника тонкої кишки та нижчий вміст Zn в печінці через зниження функції гепатоцитів. Zn має протизапальну, антифіброгенну та антиканцерогенну дію при різних захворюваннях печінки. Деякі дослідження повідомляють про здатність Zn взаємодіяти з такими важливими мікроелементами, як Cu та Fe, зменшуючи їх вміст у тканинах та уповільнюючи процеси окислення [8, 10]. Печінка є важливою для регуляції гомеостазу Zn та інших мікроелементів, тоді як Zn необхідний для правильної роботи печінки. Зниження рівня Zn пов'язане як з гострими, так і з хронічними захворюваннями печінки, а дефіцит Zn у сироватці крові пов'язаний із патогенезом захворювань печінки. Зниження рівня Zn зворотно корелює зі ступенем ураження печінки та, відповідно, зміною біохімічних показників. Дефіцит Zn може сприяти виробленню колагену і активації зірчастих клітин печінки та негативно впливати на перекисне окислення ліпідів у гепатоцитах [11]. Zn та Cu є антагоністами, зокрема Zn може інгібувати фіброз печінки, зменшуючи активність лізил-оксидази, а Cu навпаки сприяє гепатоцелюлярному фіброзу. Zn інгібує перекисне окислення ліпідів та апоптоз клітин, зв'язуючись із феритином, який хелатує Fe (рівень Fe знижується за рахунок збільшення феритину). Окислювальний стрес, викликаний Fe у печінці, зменшується із зниженням його ж концентрації і, паралельно, може зменшуватись пошкодження печінки. Дефіцит Zn викликає дисбаланс між функцією Th1 і Th2 на периферії. Вироблення IFN-γ та IL-2, продуктів Th1, зменшується, тоді як вироблення IL-4, IL-6 та IL-10 Th2 не змінюється.

У пацієнтів з дефіцитом Zn знижена його концентрація у печінці є однією з причин порушення регенерації гепатоцитів. Добавки Zn забезпечують захист на експериментальних моделях тварин від гострої та хронічної травми печінки, але ці гепатопротекторні властивості до кінця не з'ясовані. Пероральне вживання Zn у пацієнтів з цирозом призводить до поліпшення функцій печінки та забезпечує значне покращення біохімічних показників [12, 13, 14].

*Використання Zn в лікуванні ВГС.* Існує багато причин, чому Zn може бути корисним при лікуванні гепатиту С: антиоксидантна функція, регуляція дисбалансу між Th1 і Th2 клітинами, посилення Zn противірусних ефектів інтерферону, інгібуюча дія Zn в системі репліконів ВГС та гепатопротекторні ефекти металотіонеїну. Деякі дослідження in vitro продемонстрували, що солі Zn можуть зменшити реплікацію ВГС, ймовірно, інгібуючи РНК-залежну РНК-полімеразу вірусу, як це було показано на E.coli. Однак даний потенційний механізм не був досліджений в еукаріотичних клітинах, в яких гомеостаз Zn суттєво відрізняється. За відсутності лікування, ВГС стає причиною значного зниження рівня плазмового Zn. Тому добавки Zn в дослідженнях ВГС мали за мету поліпшити результати лікування пацієнтів, зокрема зменшити запальний процес у печінці та посилити відповідь на противірусне лікування. Показано, що споживання біодоступного хелату Цинк L-карнозину у дозі 150 мг/добу зменшує рівень маркерів запалення печінки, зокрема АЛТ та АСТ, в тому числі в поєднанні з противірусним лікуванням IFN-α [12, 15]. Більше того, Цинк L-карнозин значно покращував швидкість елімінації вірусу, особливо у пацієнтів з меншим вірусним навантаженням. Механізми, що лежать в основі цих спостережень, залишаються невизначеними, однак можливе поєднання прямих противірусних ефектів із посиленням вірусологічної відповіді. Також добавки Zn мають протизапальну дію у хворих на хронічний вірусний гепатит С, зменшуючи перевантаження печінки Fe. Крім того, збільшення рівня Zn в сироватці крові безпосередньо пов'язане з лікуванням противірусними препаратами прямої дії (DAA) і не є результатом збільшення вмісту альбуміну. Інгібування неструктурних білків NS3 та NS5A за допомогою DAA може бути пов'язано з оптимізацією рівня Zn в сироватці крові у хворих на ВГС. В одному з досліджень, пацієнти з хронічним ВГС, що отримували терапію DAA, показали загальне зменшення дефіциту Zn протягом двох років після стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) [16, 17]. Серед пацієнтів без поліпшення рівня Zn вихідна гіпоцинкемія та гіперурикемія були прогностичними факторами стійкого дефіциту Zn, незважаючи на СВВ. Гіпоцинкемія була суттєво пов'язана з гіпоальбумінемією та фіброзом печінки, що вказує на необхідність використання добавок Zn навіть після досягнення СВВ, особливо у пацієнтів із вираженим фіброзом печінки [18]. Жорстке регулювання гомеостазу Zn як системно, так і внутрішньоклітинно вказує на те, що Zn відіграє важливу роль у здоров'ї людини. Хоча він є складовою приблизно 10% людського протеому, Zn (як вільний, та і зв'язаний з білками) може впливати на різноманітні сигнальні шляхи, включаючи вірусологічну відповідь. Дослідження in vitro свідчать про те, що вільний Zn може мати потужний противірусний ефект, що підтверджується випробуваннями кремів, пастилок та добавок з високим вмістом вільного Zn. Встановлено, що Zn може відігравати важливу роль як негативний регулятор реплікації ВГС. Більше того, білки, що зв'язують Zn, такі як металотіонеїн, можуть виконувати противірусну функцію [19]. Проте лікування Zn, яке застосовується у терапевтичній дозі та у правильній формі, може суттєво посилити елімінацію вірусу як при хронічних, так і при гострих інфекціях. Таким чином, роль Zn як противірусного препарату полягає в тому, що його можна використати для покращення вірусологічної відповіді та системного імунітету у пацієнтів з дефіцитом Zn або з метою специфічного пригнічення реплікації вірусу [20, 21].

*Zn і гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК).* Гіпоцинкемія пов'язана з гепатокарциногенезом у хворих на цироз печінки, зумовленим ВГС. Рівень Zn в сироватці крові знижувався у зв'язку з хронічним прогресуванням захворювання печінки. На додаток до контролю інфекції вірусу гепатиту, дефіцит Zn може бути важливим прогностичним фактором виживання у пацієнтів із ранньою ГЦК. Частота ГЦК була значно нижчою в осіб, які отримували Zn, що може стати одним із методів профілактики. Однак це було також пов'язане із вихідним рівнем альбуміну. Іншими словами, ГЦК траплялася із меншою частотою в групі осіб з вищими вихідними концентраціями сироваткового альбуміну, особливо у тих пацієнтів, у яких концентрація Zn в сироватці зросла після терапії Zn. І навпаки, у групі з низькими вихідними концентраціями сироваткового альбуміну, навіть після суттєвого підвищення концентрації Zn в сироватці крові після терапії, не спостерігалось тенденції до зниження кумулятивної частоти ГЦК. Також співвідношення Cu/Zn є предиктором виживання хворих на ГЦК [9, 16, 22, 23, 24].

*Інші мікроелементи.* Селен (Se) є важливим мікроелементом, що має дуже вузький діапазон концентрацій щодо оптимуму, дефіциту та токсичності. Se необхідний для синтезу різноманітних захисних білків, селенопротеїнів та їх метаболітів, які мають вирішальне значення для підтримки антиоксидантного/ протизапального гомеостазу. Se також є важливим компонентом ферменту глутатіонпероксидази, який запобігає пошкодженню клітин вільними радикалами. Різні дослідження показали нижчу концентрацію Se у сироватці крові та еритроцитах хворих на гепатит В та С. В одному з досліджень

оцінювали концентрацію Se та Zn у біологічних зразках (сироватка та кров) хворих на ВГС до та після 30 днів прийому рослинних та мультимінеральних фармацевтичних добавок. Контролем були здорові люди відповідної вікової категорії. Було виявлено нижчі рівні Zn і Se в біологічних зразках пацієнтів із ВГС. Такі основні мікроелементи, як Zn, Se та Cu, не тільки діють як антиоксиданти, але також відіграють важливу роль у багатьох метаболічних процесах у печінці. Порушення їх гомеостазу може посилити реплікацію ВГС, фіброз печінки та інсулінорезистентність, зменшуючи ефективність противірусної терапії у хворих на хронічний ВГС. Концентрація Se у крові зменшується пропорційно тяжкості ураження печінки, спричиненого ВГС. В одному з досліджень, одночасна наявність ВГС-інфекції та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) призводить до більш серйозних порушень в гомеостазі основних мінеральних речовин (Zn, Se та Cu), посилюючи окислювальний стрес та запалення. Такі стани можуть спричинити низький рівень СВВ до терапії проти ВГС. Хоча механізм, який лежить в основі зв'язку між мінеральними речовинами плазми та НАЖХП у пацієнтів із хронічним гепатитом С, невідомий, розвиток НАЖХП може потенційно сприяти порушенню гомеостазу цих мінералів [8, 10, 25, 26, 27].

Таблиця 1

Узагальнена роль деяких мікроелементів у ВГС-інфекції та імунній відповіді [8]

| | **Механізм дефіциту/ надлишку** | **Роль у життєвому циклі ВГС** | **Роль у пошкодженні тканин/ фіброзі** | **Роль у відповіді на лікування** |
|---|---|---|---|---|
| **Zn** | Гострий ВГС стимулює індукцію IL-6, стимулюючи поглинання Zn гепатоцитами через транспортер цинку Zip14. | Zn є негативним регулятором реплікації ВГС | Zn пригнічує проліферацію та синтез колагену в зірчастих клітинах печінки за рахунок збільшення металопротеїнази 13. Сприяє апоптозу зірчастих клітин та зменшує ріень колаген IV типу. Інгібує IFN-λ3. | Добавки Zn зменшують реплікацію ВГС in vitro, покращують відповідь на IFN-α та збільшують елімінацію ВГС. |
| **Fe** | Через окислювальний стрес, опосередкований білками ВГС, гепсидин знижується, збільшуючи феропортин-опосередковане всмоктування Fe. | Fe сприяє ВГС через фактор ініціації 3, білки La, та зв'язування клітинних факторів із внутрішнім місцем входження рибосоми ВГС. Пригнічує активність полімерази NS5B. | Відкладення Fe в печінці хворих на ВГС сприяє утворенню активних форм кисню, індукуючи перекисне окислення ліпідів та дисфункцію мітохондрій. Fe асоціюється з більшою поширеністю гепатоцелюлярної карциноми у хворих на ВГС. | Флеботомія незначно посилює стійку вірусологічну відповіль. При терапії IFN, зменшує АСТ та некротичне запалення. |
| **Se** | Можливе порушення всмоктування або вірусна секвестрація. | ВГС пригнічує експресію селензалежної глутатіон-пероксидази, стимулюючи внутрішньоклітинне поширення ВГС та збільшуючи вірусні навантаження. | Рівень Se знижується пропорційно у печінковому фіброзу і призводить до накопичення пероксидів ліпідів. Це призводить до експресії судинного ендотеліального фактора росту та IL-8, прискорюючи ріст гепатоцелюлярної карциноми. | Se з α-ліпоєвою кислотою та силімарином покращує рівень АЛТ / При прийомі з вітаміном Е та аскорбіновою кислотою – не впливає на АЛТ вірусне навантаження. |
| **Cu** | Печінкове накопичення Cu-металотіонеїну сприяє перевантаження печінки Cu. Зменшення жовчної секреції Cu. | Наночастинки оксиду купруму (CuO) інгібують інфекційність (заразність) ВГС in vitro. | Печінковий Cu збільшується при фіброзі печінки і позитивно корелює з колагеном IV типу. Cu, який зв'язаний з металотіоїном, стимулює утворення гідроксильних радикалів у щурів, викликаючи пошкодження печінки та фіброз. | Дані відсутні. |

У дослідженнях, що стосувалися вивчення мікроелементів-металів, виявлено помітні розбіжності у розподілі виділених мікроелементів у крові хворих на гепатит С у порівнянні зі здоровими. Середні рівні більшості есенціальних металів були помітно вищими в крові здорових осіб; тим не менш, хром (Cr) реєстрували у підвищених концентраціях у крові хворих на ВГС. Так само середні рівні K, Mg, Zn, Li та Co не суттєво відрізнялися в крові обох груп (рис.1). Рівні досліджуваних металів також виявляли гендерні диспропорції в крові пацієнтів та здорових донорів. Кореляційне дослідження виявило помітно різні взаємні варіації мікроелементів у крові двох груп. Аналіз основних компонентів та кластерний аналіз також підтвердили різноманітність вмісту мікроелементів у крові хворих на гепатит та здорових, що свідчить про те, що наявність ВГС суттєво впливає на баланс мікроелементів [28]. В іншому дослідженні концентрації Zn у плазмі крові були значно нижчими у пацієнтів із позитивним anti-HCV, ніж у контрольній групі. Однак концентрації Cu та Fe у плазмі крові у осіб, які мали anti-HCV (+), були значно вищими, ніж у здорових осіб. Те саме стосується концентрації Pb, Cd та Al. Ці порушення, імовірно, пов'язані з їх окислювальним стресом. Дисбаланс прооксидантної та антиоксидантної систем може бути причиною запальних реакцій і, таким чином, прогресування ураження печінки [29]. У іншому дослідженні оцінювали також зв'язок макро- і мікроелементів з показниками імунітету, зокрема у хворих на хронічний ВГС (рис. 2). Було встановлено, що у хворих на хронічний ВГС серед цитокінів найбільше число зв'язків встановлено для ФНП-α (п'ять кореляцій) і ІЛ-6 (чотири зв'язки). ФНП-α виявив достовірні зворотні кореляції з Zn, K, Na, церулоплазміну і пряму з Cu. ІЛ-6 утворює прямі зв'язки з гаптоглобіном, Zn, Fe і зворотний з K [30]. Отже, наявність хронічного запального процесу у хворих на ХГС сприяє виникненню макро- і мікроелементозів, які мають патогенетичну дію на обмін цитокінів, що є регуляторами функціонування імунної системи. Отримані результати зумовлюють необхідність подальших досліджень [21, 28, 29, 30].

| | Hepatitis patients ($n$=71) | | | | | Healthy donors ($n$=71) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Range | Mean | Median | SD | Skew | Range | Mean | Median | SD | Skew |
| Ca | | 20.00 | 19.25 | 6.190 | 0.474 | 7.246–62.35 | 28.35 | 27.98 | 13.40 | 0.366 |
| Cd | 0.005–0.280 | 0.068 | 0.035 | 0.072 | 1.557 | 0.008–0.269 | 0.100 | 0.091 | 0.068 | 0.702 |
| Co | 0.026–1.396 | 0.492 | 0.416 | 0.343 | 0.683 | 0.011–2.369 | 0.579 | 0.397 | 0.538 | 1.660 |
| Cr | 0.011–6.537 | 0.730 | 0.141 | 1.466 | 2.778 | 0.027–0.812 | 0.369 | 0.337 | 0.236 | 0.338 |
| Cu | 0.297–1.396 | 0.672 | 0.645 | 0.180 | 1.633 | 0.270–1.893 | 0.897 | 0.843 | 0.368 | 0.509 |
| Fe | 46.90–267.3 | 102.5 | 88.92 | 49.24 | 1.456 | 44.69–436.9 | 232.5 | 249.9 | 125.9 | −0.082 |
| K | 148.7–754.6 | 361.0 | 356.7 | 121.7 | 1.102 | 180.9–722.3 | 406.8 | 342.7 | 173.3 | 0.644 |
| Li | 0.005–0.640 | 0.111 | 0.071 | 0.115 | 2.506 | 0.003–0.564 | 0.095 | 0.039 | 0.118 | 2.109 |
| Mg | 4.458–92.98 | 24.66 | 23.50 | 11.96 | 2.513 | 9.363–40.28 | 24.59 | 24.15 | 5.504 | 0.632 |
| Mn | 0.007–0.490 | 0.117 | 0.080 | 0.110 | 1.824 | 0.004–0.528 | 0.165 | 0.111 | 0.151 | 1.001 |
| Na | 544.1–2,547 | 918.7 | 752.9 | 386.7 | 1.515 | 266.0–2,831 | 1,509 | 1,834 | 777.0 | −0.264 |
| Pb | 0.031–20.89 | 1.397 | 0.504 | 3.239 | 4.985 | 0.078–5.355 | 1.960 | 1.628 | 1.545 | 0.762 |
| Zn | 3.515–30.79 | 9.429 | 8.263 | 4.423 | 2.752 | 1.118–14.52 | 8.799 | 8.982 | 2.751 | −0.470 |

Примітка: Hepatitis patient – пацієнти з ВГС; healthy donors – здорові особи; ppm (parts per million) – мільйонна частка; range – діапазон; mean – середнє арифметичне; median – медіана; SD – стандартне відхилення; Skew – коефіцієнт асиметрії.

Рис. 1. Статистичні параметри розподілу для концентрації металів (ppm) у крові хворих на ВГС та здорових осіб [30].

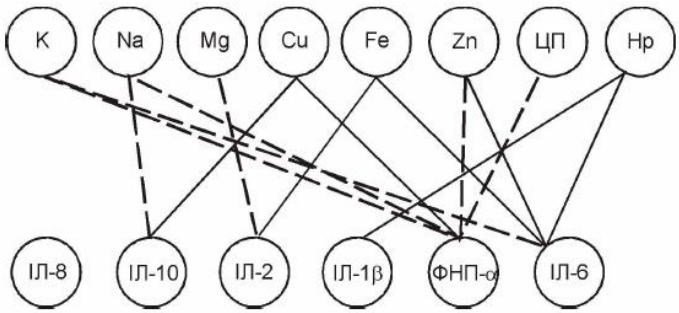


Рис. 2. Кореляційна структура взаємодії макро- і мікроелементів із показниками імунітету у хворих на хронічний ВГС [28].

**Висновки.** Проаналізовані результати досліджень доповнюють дані щодо ролі мікроелементів Zn, Fe, Se, Cu у перебігу хронічного гепатиту С, та можливості використання цинку у складі противірусної терапії у пацієнтів із хронічним гепатитом С та його дефіцитом для покращення вірусологічної відповіді та системного імунітету.

**Перспективою подальших досліджень** є вивчення мікроелементного статусу у пацієнтів з ВГС для більш точного розуміння патогенезу захворювання та оптимізації тактики лікування.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Фінансування не передбачене, оскільки стаття оглядова.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Сіткар А.Д. – пошук джерел, переклад з англійської мови на українську, обробка даних, написання статті, комп'ютерне забезпечення.

Дербак М.А. – ідея, аналіз отриманих даних, корекція статті, консультативна допомога.

Ростока Л.М. – консультативна допомога, аналіз отриманих даних.

**Список використаної літератури**

1. Sierhieieva T A. Hepatitis C in Ukraine: epidemiological characteristics and assessment of tragedies (based on data from various sources). Kyiv: Center for Public Health; 2018. 111 p. [In Ukrainian].
2. Ustinov O. Viral hepatitis C: the scale of the problem, treatment prospects and the role of the primary care physician. Ukrainskyi medychnyi chasopys. 2014;№4.:18-20. [In Ukrainian].
3. Gottschall CB, Pereira TG, Rabito EI, Álvares-Da-Silva MR. nutritional status and dietary intake in non-cirrhotic adult chronic hepatitis C patients. Arq Gastroenterol. 2015 Jul-Sep;52(3):204-9. DOI 10.1590/S0004-28032015000300010. PMID: 26486288.
4. Jafri SM, Gordon SC. Epidemiology of Hepatitis C. Clin Liver Dis (Hoboken). 2018 Dec 14;12(5):140-142. DOI 10.1002/cld.783. PMID: 30988931; PMCID: PMC6385933.
5. Tronko M D, Polumbryk M O, Kovbasa V M, Kravchenko V I, Balon Ya H. The biological role of zinc and the need to ensure an adequate level of human consumption. Visnyk Natsionalnoi akademii nauk Ukrainy. 2013;№6:21-31. [In Ukrainian].
6. Bertini I, Gray H B, Lippard S J, Valentine J S. Bioinorganic Chemistry. Mill Valley, CA: University Science Books; 1994. 611 p.
7. Skal'nyj A V. Chemical elements in human physiology and ecology: Textbook. M.: Oniks 21 vek, : Mir; 2004. 216 p. [In Russian]
8. Gupta S, Read SA, Shackel NA, Hebbard L, George J, Ahlenstiel G. The Role of Micronutrients in the Infection and Subsequent Response to Hepatitis C Virus. Cells. 2019 Jun 17;8(6):603. DOI 10.3390/cells8060603. PMID: 31212984; PMCID: PMC6627053.
9. Hiraoka A, Nagamatsu K, Izumoto H, Adachi T, Yoshino T, Tsuruta M, Aibiki T, Okudaira T, Yamago H, Iwasaki R, Suga Y, Mori K, Miyata H, Tsubouchi E, Ninomiya T, Kawasaki H, Hirooka M, Matsuura B, Abe M, Hiasa Y, Michitaka K. Zinc deficiency as an independent prognostic factor for patients with early hepatocellular carcinoma due to hepatitis virus. Hepatol Res. 2020 Jan;50(1):92-100. DOI 10.1111/hepr.13430. Epub 2019 Nov 24. PMID: 31729124.
10. Kolachi NF, Kazi TG, Afridi HI, Kazi NG, Mughal MA, Khan S. Effects of selenium and zinc status in biological samples of hepatitis C patient after herbal and pharmaceutical supplements. Biol Trace Elem Res. 2013 May;152(2):187-94. DOI 10.1007/s12011-013-9617-8. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23412808.
11. Shejbak V M, Goreckaya M V, Pavlyukovec A Yu. The biological role of zinc in alcoholic and viral liver damage (literature review). Problemy zdorov'ya i ekologii. 2013;№2(36.):14-20. [In Russian]
12. Justice JA, Manjooran DT, Yeh CY, Hartnett-Scott KA, Schulien AJ, Kosobucki GJ, Mammen S, Palladino MJ, Aizenman E. Molecular Neuroprotection Induced by Zinc-Dependent Expression of Hepatitis C-Derived Protein NS5A Targeting Kv2.1 Potassium Channels. J Pharmacol Exp Ther. 2018 Nov;367(2):348-355. DOI 10.1124/jpet.118.252338. Epub 2018 Sep 6. PMID: 30190339; PMCID: PMC6193254.
13. Mohammad MK, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. Nutr Clin Pract. 2012 Feb;27(1):8-20. DOI 10.1177/0884533611433534. Erratum in: Nutr Clin Pract. 2012 Apr;27(2):305. Mohommad, Mohammad K [corrected to Mohammad, Mohammad K]. PMID: 22307488; PMCID: PMC6027651.
14. Reda R, Abbas AA, Mohammed M, El Fedawy SF, Ghareeb H, El Kabarity RH, Abo- Shady RA, Zakaria D. The Interplay between Zinc, Vitamin D and, IL-17 in Patients with Chronic Hepatitis C Liver Disease. J Immunol Res. 2015;2015:846348. DOI 10.1155/2015/846348. Epub 2015 Oct 4. PMID: 26504859; PMCID: PMC4609465.
15. Plotnikova E Yu, Karyagina M S, Shamraj M A. et al. Magnesium-zinc status in patients with chronic hepatitis B and C. RMZH. MEDICINSKOE OBOZRENIE. 2017;№ 2:60-64. [In Russian]
16. Matsumura H, Nirei K, Nakamura H, Arakawa Y, Higuchi T, Hayashi J, Yamagami H, Matsuoka S, Ogawa M, Nakajima N, Tanaka N, Moriyama M. Zinc supplementation therapy improves the outcome of patients with

chronic hepatitis C. J Clin Biochem Nutr. 2012 Nov;51(3):178-84. DOI 10.3164/jcbn.12-11. Epub 2012 Aug 10. PMID: 23170044; PMCID: PMC3491241.
17. Pourhassan A, Fouladi DF, Samani SM, Asl SM. Serum Zinc and Haptoglobin in Noncirrhotic Azeri Patients with Chronic Active Hepatitis C: a Case-Control Study. Biol Trace Elem Res. 2015 Oct;167(2):187-93. DOI 10.1007/s12011-015-0309-4. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25795173.
18. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. Adv Nutr. 2019 Jul 1;10(4):696-710. DOI 10.1093/advances/nmz013. PMID: 31305906; PMCID: PMC6628855.
19. Read SA, O'Connor KS, Suppiah V, Ahlenstiel CLE, Obeid S, Cook KM, Cunningham A, Douglas MW, Hogg PJ, Booth D, George J, Ahlenstiel G. Zinc is a potent and specific inhibitor of IFN-λ3 signalling. Nat Commun. 2017 May 17;8:15245. DOI 10.1038/ncomms15245. PMID: 28513591; PMCID: PMC5442324.
20. Suda T, Okawa O, Shirahashi R, Tokutomi N, Tamano M. Changes in serum zinc levels in hepatitis C patients before and after treatment with direct-acting antiviral agents. Hepatol Res. 2019 Nov;49(11):1353-1356. DOI 10.1111/hepr.13409. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31313881.
21. Zhu L, Chen X, Kong X, Cai YD. Investigation of the roles of trace elements during hepatitis C virus infection using protein-protein interactions and a shortest path algorithm. Biochim Biophys Acta. 2016 Nov;1860(11 Pt B):2756-68. DOI 10.1016/j.bbagen.2016.05.018. Epub 2016 May 19. PMID: 27208424.
22. Barocas JA, So-Armah K, Cheng DM, Lioznov D, Baum M, Gallagher K, Fuster D, Gnatienko N, Krupitsky E, Freiberg MS, Samet JH. Zinc deficiency and advanced liver fibrosis among HIV and hepatitis C co-infected anti-retroviral naïve persons with alcohol use in Russia. PLoS One. 2019 Jun 27;14(6):e0218852. DOI 10.1371/journal.pone.0218852. PMID: 31246992; PMCID: PMC6597160.
23. Tamai Y, Iwasa M, Eguchi A, Shigefuku R, Sugimoto K, Hasegawa H, Takei Y. Serum copper, zinc and metallothionein serve as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma. PLoS One. 2020 Aug 28;15(8):e0237370. DOI 10.1371/journal.pone.0237370. PMID: 32857769; PMCID: PMC7455040.
24. Ozeki I, Nakajima T, Suii H, Tatsumi R, Yamaguchi M, Arakawa T, Kuwata Y. Predictors of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication following direct-acting antiviral treatment: relationship with serum zinc. J Clin Biochem Nutr. 2020 May;66(3):245-252. DOI 10.3164/jcbn.19-98. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32523252; PMCID: PMC7263932.
25. Guo CH, Chen PC, Ko WS. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease. Int J Med Sci. 2013 Apr 17;10(6):730-7. DOI 10.7150/ijms.6104. PMID: 23630437; PMCID: PMC3638296.
26. Ishikawa T. Can zinc enhance response interferon therapy for patients with HCV-related liver disease? World J Gastroenterol. 2012 Jul 7;18(25):3196-200. DOI 10.3748/wjg.v18.i25.3196. PMID: 22783042; PMCID: PMC3391755.
27. Khan MS, Dilawar S, Ali I, Rauf N. The possible role of selenium concentration in hepatitis B and C patients. Saudi J Gastroenterol. 2012 Mar- Apr;18(2):106-10. DOI 10.4103/1319-3767.93811. PMID: 22421715; PMCID: PMC3326970.
28. Kozko V M, Yurko K V, Zovskyi V M, Hvozdetska M H. Characteristics of the relationship of macro- and micronutrients with immunity in HIV-infected patients with CHCV and co-infection with HIV / CHCV. Infektsiini khvoroby. 2014;№ 3:21-27. [In Ukrainian].
29. Guo CH, Chen PC, Lin KP, Shih MY, Ko WS. Trace metal imbalance associated with oxidative stress and inflammatory status in anti-hepatitis C virus antibody positive subjects. Environ Toxicol Pharmacol. 2012 Mar;33(2):288-96. DOI 10.1016/j.etap.2011.12.018. Epub 2011 Dec 27. PMID: 22240188.
30. Saghir M, Shaheen N, Shah MH. Comparative evaluation of trace metals in the blood of hepatitis C patients and healthy donors. Biol Trace Elem Res. 2011 Nov;143(2):751-63. DOI 10.1007/s12011-010-8930-8. Epub 2011 Jan 8. PMID: 21221841.

**Стаття надійшла до редакції: 6.11.2020 р.**