



УДК 616.36-002.2:577.118

DOI: [https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.\(63\).30-37](https://doi.org/10.24144/1998-6475.2024.1.(63).30-37)

МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ ГІПОЦИНКЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С (огляд літератури)

Сіткара А. Д.¹, Дербак М. А.², Ростока Л. М.¹, Бурмістрова Я. Ю.¹

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра біохімії та фармакології, ²кафедра факультетської терапії, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* За останніми глобальними оцінками у 2015 році понад 71 млн людей мали хронічну HCV-інфекцію, основною клінічною формою якої є хронічний гепатит С (ХГС), котрий формується в середньому в 70% інфікованих осіб. Існує значна кореляція між метаболізмом мікроелементів та наявністю і прогресуванням захворювань печінки. При хронічних гепатитах, зокрема ХГС, розподіл та метаболізм більшості мікроелементів порушується, а сам диселементоз ускладнює перебіг захворювання. Одним із ключових мікроелементів щодо його ролі в перебігу HCV-інфекції є цинк (Zn), однак вплив порушення його вмісту у крові на перебіг ХГС в умовах сьогодення залишається дискусійним, що і зумовлює актуальність даної теми.

Мета дослідження. Узагальнити інформацію щодо механізмів розвитку та частоти виникнення гіпоцинкемії у хворих на ХГС.

Матеріали та методи. Бібліосемантичний та контент-аналіз літератури з питань досліджень частоти виникнення гіпоцинкемії у хворих на ХГС та механізмів її розвитку.

Результати досліджень. Zn – незамінний мікроелемент, основний метаболізм якого відбувається в печінці, а його дефіцит є однією з причин порушення регенерації гепатоцитів. При гострій HCV-інфекції запальні цитокіни, такі як інтерлейкін 6 (ІЛ-6), стимулюють поглинання Zn печінкою, що призводить до тимчасової гіпоцинкемії. При ХГС виникає стійкий дефіцит Zn. Унаслідок опосередкованої HCV мітохондріальної дисфункції, наявність окислювального стресу порушує гомеостаз Zn. Важливо, що після елімінації вірусу на фоні лікування рівень Zn в сироватці крові значно підвищується. При ХГС зниження рівня Zn також може бути наслідком фіброзу печінки, який включає різні механізми. При гіпоальбумінемії виникає зниження загальної концентрації Zn в сироватці крові. Фіброз печінки також призводить до портальної гіпертензії, і, як наслідок, до ураження слизової оболонки кишечника, через що знижується абсорбція Zn. Концентрація Zn в сироватці крові може знижуватися під впливом запалення через вплив прозапальних цитокінів, які відіграють важливу роль у гомеостазі даного мікроелемента. Механізм зниження рівня Zn в сироватці крові при цирозі печінки, асоційованому з HCV, включає також неструктурні білки NS3 і NS5A HCV. Зменшення кількості життєздатних гепатоцитів у міру прогресування ХГС також супроводжується зниженням внутрішньопечінкового вмісту Zn. Існують суперечливі дані клінічних досліджень щодо зв'язку рівня Zn з HCV-інфекцією. Результати одного з досліджень вказують, що концентрації Zn у плазмі крові були значно нижчими у пацієнтів із позитивним anti-HCV, ніж у контрольній групі. За результатами досліджень Omran et al. 2017 рівень Zn був значно нижчим у пацієнтів зі стадією фіброзу F2, у порівнянні з пацієнтами зі стадією фіброзу ≤F2. Проте у дослідженні Suda et al. 2019 дефіцит Zn спостерігався у 87,1% пацієнтів із ХГС, незважаючи на хороший функціональний стан печінки. За даними дослідження Suo et al. 2013, рівні Zn та Se були нижчими у пацієнтів із ХГС (порівняно з контрольною групою), та ще нижчими в пацієнтів із ХГС у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

Висновки. Таким чином, у частки хворих на ХГС має місце виникнення гіпоцинкемії, що включає різні патогенетичні механізми. З іншої сторони, зниження рівня Zn може ускладнювати перебіг ХГС, сприяти прогресуванню фіброзу і знижувати ефективність лікування, що необхідно враховувати під час ведення таких пацієнтів.

Ключові слова: хронічний гепатит С, цинк, гіпоцинкемія.

Mechanism of development of hypozincemia in patients with chronic hepatitis C (literature review)

Sitkar A.D., Derbak M.A., Rostoka L.M., Burmistrova Ya.Iu.

Abstract. *Introduction.* According to the latest global estimates, in 2015, more than 71 million people had chronic HCV infection, the main clinical form of which is chronic hepatitis C (CHC), which develops in an average



of 70% of infected people. There is a significant correlation between micronutrient metabolism and the presence and progression of liver disease. With chronic hepatitis, in particular CHC, the distribution and metabolism of most microelements is disturbed, and dyselementosis itself complicates the course of the disease. Zinc (Zn) is one of the key microelements with regard to its role in the course of HCV infection, however, the impact of a violation of its content in the blood on the course of CHC in today's conditions remains debatable, which determines the relevance of this topic.

Aim. Summarize information on the mechanisms of development and frequency of occurrence of hypozincemia in patients with CHC.

Materials and methods. Bibliosemantic and content analysis of the literature on the research of the frequency of occurrence of hypozincemia in patients with CHC and the mechanisms of its development.

Results. Zn is an essential trace element, the main metabolism of which occurs in the liver, and its deficiency is one of the causes of impaired regeneration of hepatocytes. In acute HCV infection, inflammatory cytokines such as interleukin 6 (IL-6) stimulate Zn uptake by the liver, leading to transient hypozincemia. Chronic Zn deficiency occurs in CHC. As a result of HCV-mediated mitochondrial dysfunction, the presence of oxidative stress disrupts Zn homeostasis. It is important that after the elimination of the virus against the background of treatment, the level of Zn in blood serum increases significantly. In CHC, decreased Zn levels can also be a consequence of liver fibrosis, which involves different mechanisms. With hypoalbuminemia, there is a decrease in the total concentration of Zn in blood serum. Liver fibrosis also leads to portal hypertension, and, as a result, to damage to the intestinal mucosa, due to which Zn absorption decreases. The concentration of Zn in blood serum can decrease under the influence of inflammation due to the influence of pro-inflammatory cytokines, which play an important role in the homeostasis of this trace element. The mechanism of serum Zn reduction in HCV-associated liver cirrhosis also involves HCV nonstructural proteins NS3 and NS5A. A decrease in the number of viable hepatocytes as CHC progresses is also accompanied by a decrease in the intrahepatic Zn content. There are conflicting data from clinical studies regarding the association of Zn level with HCV infection. The results of one study indicated that plasma Zn concentrations were significantly lower in anti-HCV positive patients than in controls. Based on the results of research by Omran et al. 2017, Zn levels were significantly lower in patients with fibrosis stage F2, compared to patients with fibrosis stage \leq F2. However, in a study by Suda et al. 2019, Zn deficiency was observed in 87.1% of patients with CHC, despite a good functional state of the liver. According to the research of Cuo et al. 2013, Zn and Se levels were lower in patients with CHC (compared to controls), and even lower in patients with CHC combined with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Conclusions. Thus, hypozincemia occurs in some patients with CHC, which includes various pathogenetic mechanisms. On the other hand, a decrease in the level of Zn can complicate the course of CHC, contribute to the progression of fibrosis and reduce the effectiveness of treatment, which must be taken into account during the management of such patients.

Key words: chronic hepatitis C, zinc, hypozincemia.

Вступ

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. Основною клінічною формою HCV-інфекції є хронічний гепатит С (ХГС), котрий формується в середньому в 70% інфікованих осіб, для 15-30% з яких впродовж 20 років існує ризик розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [1, 2]. Хронічний перебіг HCV-інфекції безумовно призводить до змін у всьому метаболізмі, у тому числі обміні мікроелементів [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 мікроелементного складу організму.

Актуальність їх вивчення полягає в тому, що вони можуть довготривалий час клінічно не проявлятися, бути фоновими преморбідними станами, які погіршують перебіг інших захворювань або сприяють їх маніфестації [5, 6]. Мікроелементи беруть участь у багатьох метаболічних шляхах: ферментативні функції, синтез білка, антиоксидантний захист, імунологічна відповідь та інші. Існує значна кореляція між метаболізмом мікроелементів та наявністю і прогресуванням захворювань печінки. При хронічних гепатитах, зокрема ХГС, розподіл та метаболізм більшості мікроелементів порушується, а сам диселементоз ускладнює перебіг захворювання [3, 7, 8].

Одним із ключових і в той же час найбільш дослідженим мікроелементом щодо його ролі в перебігу HCV-інфекції є цинк (Zn), однак вплив порушення його вмісту у крові на перебіг ХГС в умовах сьогодення залишається дискусійним, що і зумовлює актуальність даної теми.



Мета дослідження

Узагальнити інформацію щодо механізмів розвитку та частоти виникнення гіпоцинкемії у хворих на ХГС.

Матеріали та методи

Бібліосемантичний та контент-аналіз літератури з питань досліджень частоти виникнення гіпоцинкемії у хворих на ХГС та механізмів її розвитку.

Результати досліджень

Zn – незамінний мікроелемент, що важливий для нормального росту та розвитку. До 10% протеому людини зв'язує Zn. Біологічні функції Zn можна розподілити на три категорії: участь у каталітичній активності ферментів, забезпечення структурної цілісності білків та регуляція експресії генів. Zn вхо-

дить до складу близько 300 ферментів, що виконують різноманітні функції в організмі. Всмоктування Zn відбувається переважно в тонкому кишечнику. Близько 60% всього Zn в організмі міститься в кістках та м'язах, а у крові він зв'язується з альбуміном, α 2-макроглобуліном та кислотами. Основний метаболізм Zn відбувається в печінці, а його дефіцит є однією з причин порушення регенерації гепатоцитів [3, 9, 10, 11].

Причини дефіциту Zn при HCV-інфекції.

При гострій HCV-інфекції запальні цитокіни, такі як інтерлейкін 6 (ІЛ-6), стимулюють поглинання Zn печінкою через транспортер Zn Zip14, що призводить до тимчасової гіпоцинкемії [3]. Підвищений рівень цитозольного Zn регулює експресію металотіонеїну, що має численні антиоксидантні та противірусні властивості [12] (рис. 1).

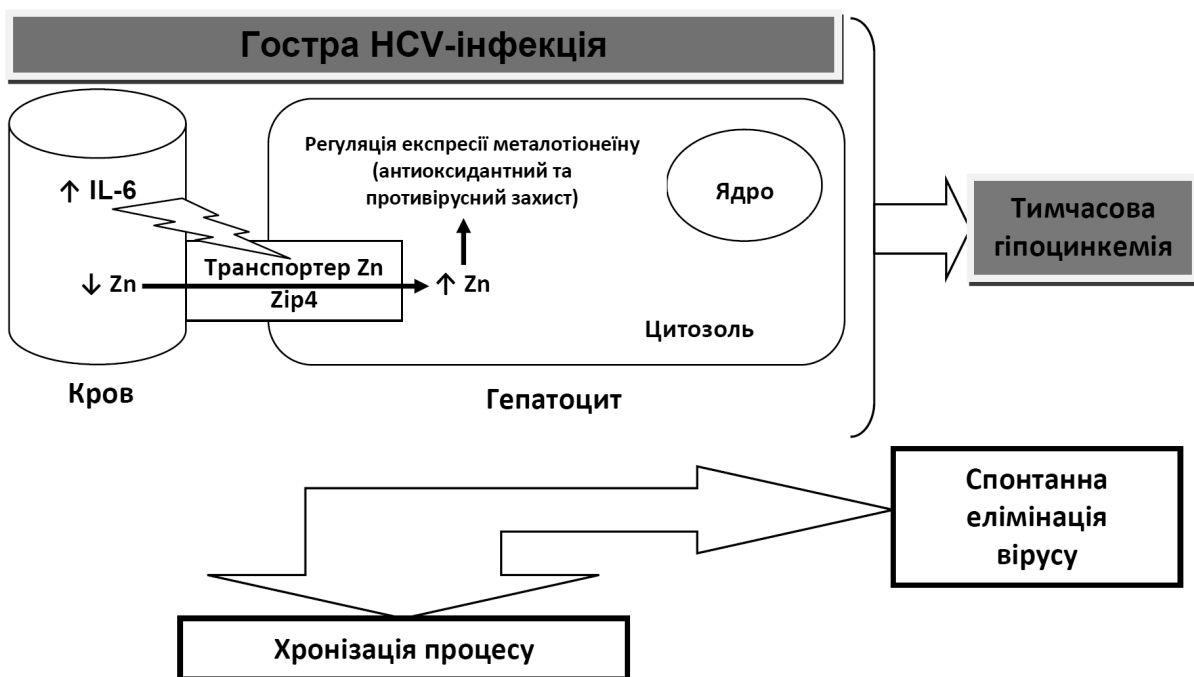


Рис. 1. Тимчасовий дефіцит Zn при гострій HCV-інфекції.

Загалом дослідження показали, що при ХГС виникає стійкий дефіцит Zn [13]. Вважають, що внаслідок опосередкованої HCV мітохондріальної дисфункції, наявність окислювального стресу порушує гомеостаз Zn, оскільки він є сигнальною молекулою та вторинним месенджером у окисно-відновних реакціях [3]. Важливо, що після елімінації ві-

русу на фоні лікування за допомогою інтерферону або препаратів прямої противірусної дії (ПППД), рівень Zn в сироватці крові значно підвищується, ймовірно, внаслідок зменшення запального процесу в печінці та покращення його всмоктування в кишечнику [13] (рис. 2).

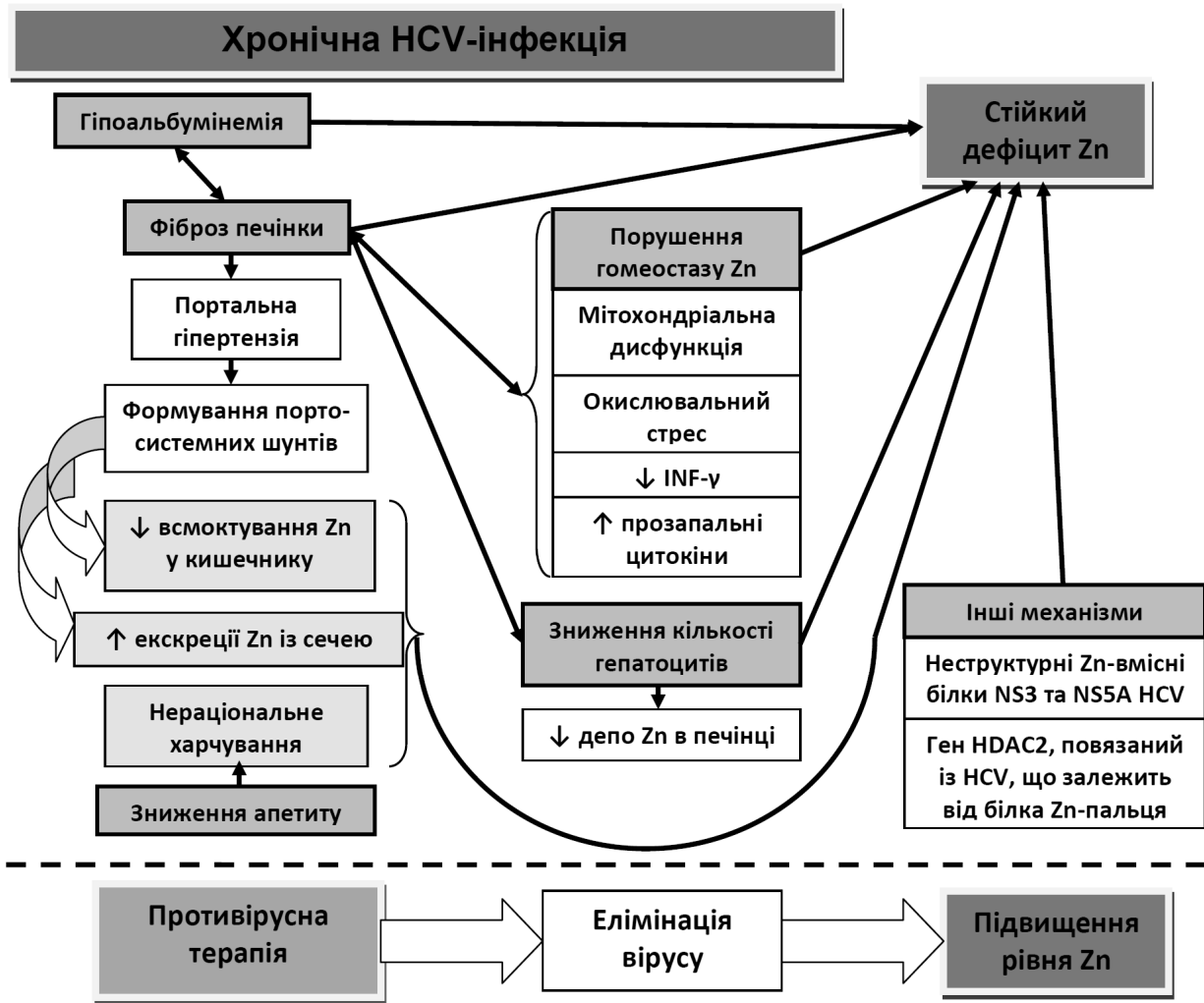


Рис. 2. Стойкий дефіцит Zn при хронічній HCV-інфекції.

При ХГС зниження рівня Zn також може бути наслідком фіброзу печінки, який включає різні механізми. У крові приблизно дві третини (60%) циркулюючого Zn зв'язується з альбуміном. При гіпоальбумінемії виникає зниження загальної концентрації Zn в сироватці крові [13, 14, 15]. Фіброз печінки також призводить до портальної гіпертензії, і, як наслідок, до ураження слизової оболонки кишечника та формування портосистемних шунтів. Рівень Zn в сироватці крові знижується через зниження його абсорбції ушкодженою слизовою кишечника та збільшення екскреції Zn з сечею через портосистемний шунт [14]. Крім того, поганий апетит і, як наслідок, недоїдання (нераціональне харчування) часто супроводжує цироз печінки, що теж може бути причиною гіпоцинкемії [3].

Концентрація Zn в сироватці крові може знижуватися під впливом запалення навіть за відсутності гіпоальбумінемії через вплив прозапальних цитокінів, які, як вва-

жають, відіграють важливу роль у гомеостазі даного мікроелемента [16, 17]. Дефіцит Zn пов'язаний з окислювальним стресом і активацією макрофагів-моноцитів, що призводить до збільшення генерації прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), а також до зниження генерації інтерферону γ (ІФН- γ), імовірно, через порушення регуляції клону Th1 [18].

Повідомлялося, що механізм зниження рівня Zn в сироватці крові при цирозі печінки, асоційованому з HCV, включає також неструктурні білки NS3 (фермент, що містить Zn) і NS5A (металопротеїн Zn) HCV, хоча сама концентрація Zn в сироватці може бути не пов'язана з генотипом HCV та вірусним навантаженням. Вважають, що білок NS5A є невід'ємною частиною вірусної реплікази, а Zn необхідний для його нормального функціонування [19, 20]. Також встановлено, що HDAC2 є специфічним геном, пов'язаним з HCV-інфекцією, а його функція частково зале-



жить від специфічного білка цинкового пальця. Білок, кодований цим геном, бере участь у транскрипції, її регуляції та альтернативному сплайсингу [21, 22].

На останок, зменшення кількості життєздатних гепатоцитів у міру прогресування ХГС супроводжується зниженням внутрішньопечінкового вмісту Zn та, як наслідок, зниженням концентрації Zn у сироватці крові.

Гіпоцинкемія у хворих на ХГС за даними клінічних досліджень.

Існують суперечливі дані клінічних досліджень щодо зв'язку рівня Zn з HCV-інфекцією. Деякі дослідження вказують на зниження його рівня при ХГС [23, 24, 25, 26], в той час як інші не підтверджують цей зв'язок [27, 28]. Це може бути обумовлено харчовими звичками, проведенням противірусної терапії та іншими факторами [23, 29]. Захворювання печінки впливають на травлення, засвоєння, депонування та метаболізм поживних речовин, що може призвести до дефіциту вітамінів і мікроелементів та білково-енергетичної недостатності [30]. Не існує золотого стандарту діагностики харчового дефіциту у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки, у тому числі нема достатньо досліджень харчового статусу пацієнтів з ХГС без цирозу [8, 30, 31]. Результати одного з досліджень вказують, що недостатнє споживання Zn та інших поживних речовин (Ca, Na, K, вітамін C) було виявлено у більш ніж половини пацієнтів з ХГС (але не цирозом), що було здебільшого обумовлено обмеженнями самим пацієнтом у споживанні певних харчових продуктів або за його власними переконаннями, або за рекомендаціями інших осіб [30]. У іншому дослідженні концентрації Zn у плазмі крові були значно нижчими у пацієнтів із позитивним anti-HCV, ніж у контрольній групі [32].

Рівень Zn знижується з прогресуванням фіброзу печінки у хворих на ХГС. За результатами досліджень Omran et al. 2017 [11] рівень Zn був значно нижчим у пацієнтів зі стадією фіброзу F2, у порівнянні з пацієнтами зі стадією фіброзу \leq F2. У дослідженні з використанням біоелектричного імпедансу складу тіла, рівень Zn був знижений у 6% обстежених пацієнтів з HCV-інфекцією, однак саме в них захворювання було на стадії цирозу [28]. Пацієнти з цирозом, як правило, мають нижчий рівень Zn у сироватці крові, а зниження

його рівня може бути також пов'язане з низькою якістю життя цих пацієнтів [33]. За результатами інших досліджень, середній рівень Zn також знижується із прогресуванням фіброзу, цирозу та був асоційований із наявністю варикозно розширених вен стравоходу [34, 35].

Проте у дослідженні Suda et al. 2019 [36] дефіцит Zn спостерігався у 27 (87,1%) пацієнтів із ХГС, незважаючи на хороший функціональний стан печінки. До початку лікування ПППД у даних пацієнтів сироватковий Zn сильно корелював з сироватковим альбуміном. Однак після завершення лікування рівень Zn в сироватці крові швидко зріс, порівняно із рівнем альбуміну, а під час контрольного обстеження через 12 тижнів після лікування – кореляція між Zn та альбуміном стала слабкою. Тобто підвищення рівня Zn в сироватці крові не є результатом збільшення рівня альбуміну, транспортного білка, а безпосередньо пов'язане з лікуванням ПППД. Такі ж результати були продемонстровані авторами в іншому подібному дослідженні [37].

У дослідженні Guo et al. 2012 [24] було встановлено відмінність у концентраціях Zn, Cu та Fe плазми крові пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією у порівнянні з контрольною групою, зокрема рівні Zn були значно нижчими у досліджуваних із ХГС, а от рівні Cu, Fe, а також відношення Cu/Zn значно вищими. За даними дослідження Suo et al. 2013 [38], рівні Zn та Se були нижчими у пацієнтів із ХГС (порівняно з контрольною групою), та ще нижчими в пацієнтів із ХГС у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), а от рівень Cu навпаки був вищим. У інших подібних дослідженнях рівні Zn та Mn також були нижчими, а Cu вищими у пацієнтів із ХГС у порівнянні з контрольною групою [39, 40].

Висновки

Таким чином, у частки хворих на ХГС має місце виникнення гіпоцинкемії, що включає різні патогенетичні механізми. З іншого боку, зниження рівня Zn може ускладнювати перебіг ХГС, сприяти прогресуванню фіброзу і знижувати ефективність лікування, що необхідно враховувати під час ведення таких пацієнтів.



REFERENCES

1. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, Waked I, Alavian SM, Lee MH, Negro F, Abaalkhail F. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017 Mar 1;2(3):161-76. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
2. Salari N, Kazeminia M, Hemati N, Ammari-Allahyari M, Mohammadi M, Shohaimi S. Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*. 2022 Mar 1;46:102255. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102255
3. 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
4. Himoto T, Masaki T. Current trends of essential trace elements in patients with chronic liver diseases. *Nutrients*. 2020 Jul 14;12(7):2084. doi: 10.3390/nu12072084
5. Arakawa Y. Trace elements maintaining the vital functions. *Nihon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2016 Jul 1;74(7):1058-65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27455793/>
6. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, Bischoff SC, Casaer MP, Gundogan K, Lepp HL, de Man AM. ESPEN micronutrient guideline. *Clinical Nutrition*. 2022 Jun 1;41(6):1357-424. doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.015
7. Agarwal A, Avarebeel S, Choudhary NS, Goudar M, Tejaswini CJ. Correlation of trace elements in patients of chronic liver disease with respect to Child-Turcotte-Pugh scoring system. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2017 Sep;11(9):OC25. doi: 10.7860/JCDR/2017/26519.10655
8. Espina S, Casas-Deza D, Bernal-Monterde V, Domper-Arnal MJ, García-Mateo S, Lué A. Evaluation and Management of Nutritional Consequences of Chronic Liver Diseases. *Nutrients*. 2023 Aug 7;15(15):3487. doi: 10.3390/nu15153487
9. Ferreira CR, Gahl WA. Disorders of metal metabolism. *Translational science of rare diseases*. 2017 Jan 1;2(3-4):101-39. doi: 10.3233/TRD-170015
10. Maywald M, Rink L. Zinc in human health and infectious diseases. *Biomolecules*. 2022 Nov 24;12(12):1748. doi: 10.3390/biom12121748
11. Omran DA, Darweesh SK, Fouad H, Mahmoud M, Saif S, Fared A, Hassany M, Mobarak L, El-Tahawy MA, Yosry A. Serum zinc deficiency and its relation to liver fibrosis in chronic HCV: a real-life Egyptian study. *Biological Trace Element Research*. 2017 Sep;179(1):1-7. doi: 10.1007/s12011-017-0938-x
12. Read SA, Parnell G, Booth D, Douglas MW, George J, Ahlenstiel G. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection. *Journal of viral hepatitis*. 2018 May;25(5):491-501. doi: 10.1111/jvh.12845
13. Gupta SHH, Read S, Wijaya R, George J, Ahlenstiel G. The effect of fibrosis and direct-acting antiviral therapy on serum zinc levels in chronic hepatitis C infection. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018, 33, 34-81. <https://cutt.ly/4wBznhZ>
14. Ko YL, Morihara D, Shibata K, Yamauchi R, Fukuda H, Kunimoto H, Takata K, Tanaka T, Inomata S, Yokoyama K, Takeyama Y. Factors attenuating zinc deficiency improvement in direct-acting antiviral agent-treated chronic hepatitis C virus infection. *Nutrients*. 2018 Nov 2;10(11):1620. doi: 10.3390/nu10111620
15. Mohommad M, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1):8-20. doi: 10.1177/0884533611433534
16. Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Annals of hepatology*. 2016 Feb 15;15(1):7-16. doi: 10.5604/16652681.1184191
17. 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. *Journal of immunology research*. 2015 Oct 4;2015. doi: 10.1155/2015/846348
18. Sevastianos VA, Voulgaris TA, Dourakis SP. Hepatitis C, systemic inflammation and oxidative stress: correlations with metabolic diseases. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2020 Jan 2;14(1):27-37. doi: 10.1080/17474124.2020.1708191
19. Ishikawa T. Can zinc enhance response interferon therapy for patients with HCV-related liver disease?. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012 Jul 7;18(25):3196. doi: 10.3748/wjg.v18.i25.3196
20. Nishikawa H, Enomoto H, Yoh K, Iwata Y, Sakai Y, Kishino K, Shimono Y, Ikeda N, Takashima T, Aizawa N, Takata R, Hasegawa K, Ishii N, Yuri Y, Nishimura T, Iijima H, Nishiguchi S. Serum Zinc Level



- Grading System: A Useful Model for Composite Hepatic Events in Hepatitis C Virus-Associated Liver Cirrhosis. *J Clin Med*. 2020 Feb 28;9(3):643. doi: 10.3390/jcm9030643
21. Himoto T, Tani J, Miyoshi H, Yoneyama H, Mori H, Inukai M, Masugata H, Goda F, Senda S, Haba R, Masaki T. The ratio of insulin-like growth factor-I/insulin-like growth factor-binding protein-3 in sera of patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease as a predictive marker of insulin resistance. *Nutrition research*. 2013 Jan 1;33(1):27-33. doi: 10.1016/j.nutres.2012.11.007
 22. 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. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2016 Nov 1;1860(11):2756-68. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.05.018
 23. Pourhassan A, Fouladi DF, Samani SM, Morshedi Asl S. Serum Zinc and Haptoglobin in Noncirrhotic Azeri Patients with Chronic Active Hepatitis C: a Case-Control Study. *Biological trace element research*. 2015 Oct;167(2):187-93. doi: 10.1007/s12011-015-0309-4
 24. 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. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2012 Mar 1;33(2):288-96. doi: 10.1016/j.etap.2011.12.018
 25. Mohamed AA, Abbassi MM, Hamed WA, EzzEl-Arab MA, Aref AM. Can zinc levels predict response to pegylated-interferon and ribavirin therapy in hepatitis C genotype 4 infected Egyptian patients?. *Acta Gastroenterol Belg*. 2014 Apr;77(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25090819/>
 26. Grüngreiff K, Hebell T, Gutensohn K, Reinhold A, Reinhold D. Plasma concentrations of zinc, copper, interleukin-6 and interferon- γ , and plasma dipeptidyl peptidase IV activity in chronic hepatitis C. *Molecular Medicine Reports*. 2009 Jan 1;2(1):63-8. doi: 10.3892/mmr_00000062
 26. Nazari MA, Malayeri SH, Pourhoseingholi MA, Mohebi SR, Zali MR. Evaluation of zinc plasma level in Iranian cirrhotic patients due to hepatitis B and hepatitis C. *Hepatitis Monthly*. 2010;10(1):62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22308129/>
 28. Mateos-Muñoz B, Larrad-Sáinz A, Torrejón MJ, Devesa-Medina MJ, Matía-Martín MP, Cárdenas MC, Suárez A, Ortega-Medina L, Rey-Díaz-Rubio E, Ladero JM. The relation of fibrosis stage with nutritional deficiencies and bioelectrical impedance analysis of body composition in patients with chronic hepatitis C. *Annals of Hepatology*. 2016 Jul 15;15(4):492-500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27236148/>
 29. 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. *Biological trace element research*. 2013 May;152(2):187-94. doi: 10.1007/s12011-013-9617-8
 30. 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
 31. Ismail FW, Khan RA, Kamani L, Wadalawala AA, Shah HA, Hamid S, Jafri W. Nutritional status in patients with hepatitis C. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2012;22(3):139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22414351/>
 32. Akbulut S, Isik B, Uremis MM, Dogan UG, Sahin TT, Sarici KB, Koc C, Demyati K, Dirican A, Turkoz Y, Yilmaz S. Tissue Heavy Metals in Liver Diseases. In *Transplantation Proceedings 2022 Sep 1 (Vol. 54, No. 7, pp. 1859-1864)*. Elsevier. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.05.029
 33. Nishikawa H, Enomoto H, Yoh K, Iwata Y, Sakai Y, Kishino K, Ikeda N, Takashima T, Aizawa N, Takata R, Hasegawa K. Serum zinc concentration and quality of life in chronic liver diseases. *Medicine*. 2020 Jan;99(1). doi: 10.1097/MD.00000000000018632
 34. Anber NH, El-Ghannam MZ, El-Kheshen GA, Bialy MI. Evaluation of serum zinc level in Egyptian patients with hepatitis C-associated cirrhosis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. 2016 Feb 6;6(2). <https://cutt.ly/RwBzgKj2>
 35. Iwata K, Enomoto H, Nishiguchi S, Aizawa N, Sakai Y, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Takashima T, Saito M, Imanishi H. Serum zinc value in patients with hepatitis virus-related chronic liver disease: association with the histological degree of liver fibrosis and with the severity of varices in compensated cirrhosis. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2014;14-33. doi: 10.3164/jcbn.14-33
 36. 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. *Hepatology Research*. 2019 Nov;49(11):1353-6. doi: 10.1111/hepr.13409



37. Shirahashi R, Suda T, Tamano M. Hypozincemia in chronic hepatitis C is improved with viral clearance by direct-acting antiviral agents. *Internal Medicine*. 2021 Mar 1;60(5):675-80. doi: 10.2169/internalmedicine.5738-20
38. Guo CH, Chen PC, Ko WS. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2013;10(6):730. doi: 10.7150/ijms.6104
39. Mohammed MA, El-dien Abd Elmaksoud MD, Abd El Maksoud N, El-Mezayen HA, El-Garaam H. Serum levels of trace elements in Egyptian patients with chronic hepatitis C under interferon therapy. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*. 2012 Jun 1;10(1):81-6. doi: 10.1016/j.jgeb.2012.03.001
40. Papanikolopoulos K, Alexopoulou A, Dona A, Hadziyanni E, Vasilieva L, Dourakis S. Abnormalities in Cu and Zn levels in acute hepatitis of different etiologies. *Hippokratia*. 2014 Apr;18(2):144. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25336878/>

Отримано 14.03.2024 р.