

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616-092

Будневский А.В.¹, Овсянников Е.С.¹, Воронина Е.В.², Лабжания Н.Б.¹, Жусина Ю.Г.¹

Новые подходы к лечению анемии хронических заболеваний

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394000, Воронеж, Россия

² ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ. Кафедра акушерства и гинекологии ИДПО, 394000, Воронеж, Россия

Цель обзора — представление новых, патогенетически обоснованных подходов к лечению анемии хронических заболеваний. Анемия хронических заболеваний часто сопутствует многим хроническим инфекциям (инфекционный эндокардит, остеомиелит, туберкулез), злокачественным новообразованиям, ревматическим болезням (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, васкулиты), хронической почечной недостаточности. Генез такой анемии довольно сложен, многообразен и недостаточно изучен. Гепсидин является важнейшим пептидом, регулирующим всасывание железа в кишечнике. Множество восходящих и нисходящих сигнальных путей контролируют экспрессию гепсидина. Генетический дефект в одном из них может привести к дефициту, избытку или перераспределению железа в организме. Своевременное выявление и коррекция анемического синдрома могут улучшить качество жизни и выживаемость таких пациентов. Современные способы коррекции анемии хронических заболеваний, как правило, ограничиваются бесконтрольным применением препаратов железа. У больных с хронической почечной недостаточностью чаще всего используют рекомбинантный эритропоэтин, объясняя тактику лечения угнетением провоспалительными цитокинами синтеза эритропоэтина. В настоящее время разрабатывается ряд препаратов, непосредственно подавляющих синтез гепсидина или опосредованно регулирующих экспрессию стимуляторов и ингибиторов гепсидина. Некоторые лекарственные средства уже утверждены для клинического применения и могут успешно применяться для лечения железоперераспределительных анемий.

Ключевые слова: анемия хронических заболеваний; гепсидин; эритроферрон; GS-гепарин.

Для цитирования: Будневский А.В., Овсянников Е.С., Воронина Е.В., Лабжания Н.Б., Жусина Ю.Г. Новые подходы к лечению анемии хронических заболеваний. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2018; 62(3): 106—112.

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.03.106-112

Для корреспонденции: Овсянников Евгений Сергеевич, канд. мед. наук, доцент каф. факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: ovses@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.04.2017

Budnevskiy A.V.¹, Ovsyannikov E.S.¹, Voronina E.V.², Labzhaniya N.B.¹, Zhusina Yu.G.¹

New approaches to treatment of anemia of chronic disease

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh 394000, Russia

² Department of the Obstetrics and Gynecology, Institute of Advanced Postgraduate Education at the N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 394000, Voronezh, Russia

Anemia of chronic disease is often associated with multiple chronic infectious diseases (infectious endocarditis, osteomyelitis, tuberculosis), cancer, rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, vasculitis), and chronic renal failure. The pathogenesis of this anemia is rather complex, diverse, and poorly understood. Hepcidin is an important peptide that regulates iron absorption in the intestine. Many upstream and downstream signaling pathways regulate expression of hepcidin. A genetic defect in one of them may lead to deficiency, excess or redistribution of iron in the body. Timely detection and correction of anemia can improve the quality of life and survival of patients. Modern methods for correction of anemia of chronic disease are usually limited to the uncontrolled use of iron supplements. The recombinant erythropoietin treatment is most commonly used in patients with chronic renal failure. These therapeutic tactics are usually explained by depression of erythropoietin synthesis by proinflammatory cytokines. Currently, a number of drugs is being developed, which inhibit hepcidin synthesis directly or indirectly by regulating expression of hepcidin inhibitors and stimulators. Some drugs have already been approved for clinical use and can be successfully used for treatment of anemia. In this review, we presented a new, pathogenetically well-grounded approach to the treatment of anemia of chronic disease.

Keywords: anemia of chronic disease; hepcidin; erythroferrone; Gs-heparins.

For citation: Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Voronina E.V., Labzhaniya N.B., Zhusina Yu.G. New approaches to the treatment of anemia of chronic diseases. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2018; 62(1): 106—112. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2018.03.106-112

For correspondence: Ovsyannikov Evgeniy, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Therapy, «Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko» of the Ministry of Public Health of the Russian Federation. Voronezh, Russia; e-mail: ovses@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Budnevskiy A.V., <http://orcid.org/0000-0002-1171-2746>
Ovsyannikov E.S., <http://orcid.org/0000-0002-8545-6255>
Voronina E.V., orcid.org/0000-0002-5403-3356
Labzhaniya N.B., <http://orcid.org/0000-0001-9416-0010>
Zhusina Y.G., <http://orcid.org/0000-0002-6809-9743>

Received 20.04.2017

Введение

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) встречается у больных инфекциями, раком, хроническими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями [1]. По распространенности АХЗ занимает второе место среди всех анемий и чаще всего встречается при хронических заболеваниях почек (до 80% случаев) [2, 3], хронической сердечной недостаточности, диффузных заболеваниях печени (примерно в 50% случаев) [4], системных заболеваниях соединительной ткани, таких, как ревматоидный артрит (у 23% больных) и системная красная волчанка (до 50% случаев) [5, 6]. Кроме того, развитие АХЗ можно проследить в структуре эндокринных заболеваний: при гипотиреозе в 30—60% случаев, гиперпаратиреозе — в 53%, гипопитуитаризме — в 32—46% [7], сахарном диабете — до 37,5% больных [8]. У больных со злокачественными новообразованиями анемия встречается в 19—37,5% случаев [1].

Клиника и попытки лечения анемии хронических заболеваний

В клинике АХЗ чаще преобладают симптомы основного заболевания, и проявления анемического синдрома могут нивелироваться. Считается, что АХЗ носит нормохромный, нормоцитарный характер [9]. Однако в тяжелых случаях анемия может приобретать характер гипохромной и микроцитарной. Концентрация ферритина у этих больных соответствует норме или несколько повышена, а общая железосвязывающая способность сыворотки умеренно снижена или находится в пределах нормы [10]. Также наблюдается увеличение свободного протопорфирина в эритроцитах, снижение уровня растворимых рецепторов трансферрина и сывороточного трансферрина. В препаратах костного мозга можно проследить сни-

жение числа сидеробластов до 5—20% от общего числа нормобластов, а количество макрофагов, содержащих гемосидерин, повышено [11]. В настоящее время наиболее распространенным и обоснованным методом лечения считается применение рекомбинантного эритропоэтина [12]. Рост уровня гемоглобина и снижение потребности в гемотрансфузиях наиболее четко прослеживалось у больных ревматоидным артритом и хронической почечной недостаточностью. Согласно некоторым рекомендациям, дефицит железа можно дополнительно корректировать препаратами железа, однако абсорбция железа в кишечнике может быть ограничена действием гепсидина или воспалительным заболеванием [13]. Кроме того, лечение препаратами железа не рекомендуется больным при нормальном его уровне, особенно при высоком содержании ферритина в сыворотке, из-за высокого риска развития побочных эффектов [14]. В целом можно сказать, что АХЗ практически не поддается лечению ни препаратами железа, ни витамином В₁₂, ни фолиевой кислотой, несмотря на частое снижение уровня фолатов в сыворотке крови у онкологических больных.

Патогенез анемии хронических заболеваний

Обмен железа нуждается в жесткой регуляции в физиологическом диапазоне для предотвращения неблагоприятных последствий как дефицита железа, так и его перегрузки [15]. Трансферрин является одним из основных железосвязывающих гликопротеинов и способен обратимо связывать один или два иона железа [16]. Образующийся при этом комплекс регулируется рецептором трансферрина 1 (TfR1), способствуя формированию ранней эндосомы, где железо освобождается от трансферрина путем уменьшения рН [17]. Свободное трехвалентное железо

в эндосомах превращается в двухвалентное, затем с помощью переносчика двухвалентных металлов 1 (DMT-1 divalent metal transporter) переносится обратно в цитоплазму [18]. Железо депонируется гепатоцитами, макрофагами и моноцитами в виде ферритина [19]. Важнейшим внеклеточным транспортером железа является ферропортин, усиливающий экспорт железа в плазму в условиях его дефицита [20].

Главным регулятором всасывания железа в кишечнике является пептидный гормон гепсидин. Восходящие и нисходящие сигнальные пути гепсидина состоят из множества координирующих друг друга белков, таких, как гипоксия-индуцирующий фактор HIF (hypoxia inducible factor), костный морфогенетический белок BMP (bone morphogenetic proteins), трансферрин, ферритин, ферропортин и белок гемохроматоза HFE (highFe) [20]. Гепсидин преимущественно действует на ферропортин, транспортный белок, непосредственно контролирующий выход железа из макрофагов. После контакта с молекулой гепсидина, ферропортин подвергается расщеплению в лизосоме, гепсидин возвращается в плазму. Хроническое воспаление стимулирует синтез гепсидина. Большое количество цитокинов и медиаторов воспаления, высвобождающихся при острых и хронических инфекциях, стимулирует перераспределение железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы, снижая уровень сывороточного железа и нарушая эритропоэз. ФНО α , гамма-интерферон, ИЛ-1, ИЛ-6 индуцируют экспрессию ферритина и ингибируют транскрипцию TfR1 [19, 21]. В экспериментах на мышах было показано, что ИЛ-6 стимулирует транскрипцию гепсидина через JAK/STAT (janus kinases /signal transducers and activators of transcription) [22] и BMP/SMAD сигнальные пути [23]. Ослабление этих путей мягко корректирует АХЗ, подтверждая связь между гепсидином и метаболизмом железа при воспалительных процессах [24]. Ряд патологических процессов, нарушающих эритропоэз, включая воспаление, кровотечение и ишемию тканей, регулируют экспрессию гепсидина, при этом ответственным за регулирование первичного ответа на воспаление считается BMP [23]. Последующие исследования гена USF2 (Upstream stimulatory factor 2) у мышей доказали роль гепсидина в подавлении высвобождения железа из гепатоцитов и макрофагов [25]. В недавних исследованиях было подтверждено значение BMP6/Smad1/5/8 пути в качестве входного пути, транскрипционно регулирующего экспрессию гепсидина [26]. После связывания BMP6 с BMP рецептором и его корецептором HJV [27], SMAD1/5/8 активируется для фосфорилирования SMAD4. Далее фосфорилированный SMAD4 и комплекс SMAD1/5/8 локализуется в ядре, чтобы транс-

крипционно активировать ген гепсидина (HAMР — Hepcidin Antimicrobial Peptide) [27].

Что касается попыток лечения АХЗ эритропоэтином, то первоначально было высказано предположение, что эритропоэтин — главный гормон, регулирующий эритропоэз и ингибирующий синтез гепсидина. И действительно, терапия рекомбинантным эритропоэтином приводила к значительному подавлению транскрипции гепсидина и снижению его уровня в крови [28]. Однако дальнейшие исследования показали, что эритропоэтин не является «эритроидным регулятором железа», подавляющим экспрессию гепсидина. А чуть позже в качестве эритроидных факторов, влияющих на обмен железа, были предложены измененный гомолог белка гастрюляции 1 (twisted gastrulation protein homolog 1- TWSG1) и фактор дифференцировки роста 15 (growth differentiation factor 15 — GDF-15) [29, 30]. Однако их роль как регуляторов гепсидина оставалась недоказанной. И только открытый в 2014 г. гормон эритроферрон мог претендовать на роль эритроидного регулятора железа, подавляющего экспрессию гепсидина независимо от SMAD/BMP6 сигнального пути [31]. Эритропоэтин активирует мРНК эритроферрона в эритроцитах костного мозга и селезенки через JAK/STAT сигнальный путь, при этом снижение синтеза гепсидина позволяет использовать железо для нужд эритропоэза.

Лечение анемии хронических заболеваний

Как уже упоминалось ранее, BMP является мощным индуктором синтеза гепсидина. Ингибиторы BMP могут непосредственно изолировать внеклеточный BMP, предотвращая активацию рецептора BMP, или ингибировать внутриклеточную передачу сигнала SMAD. Это может быть использовано как одна из точек приложения в терапии АХЗ.

Гепарин является гликозаминогликаном, способным непосредственно связываться с BMP. Гепарин, помимо общеизвестных антикоагулянтных свойств, является перспективным средством для уменьшения уровня сывороточного гепсидина. Как было показано в ряде исследований, гепарин способен ингибировать экспрессию гепсидина, а также рост клеток гепатоцеллюлярной карциномы в пробирке [32]. Несмотря на обнадеживающие результаты, антикоагулянтные эффекты гепарина затрудняют его использование для уменьшения избытка гепсидина. Специально с целью использования гепарина как антагониста гепсидина был разработан так называемый «гликоль-сплит» (GS-гепарины) — гепарин со сниженной антикоагулянтной активностью. GS-гепарины сохраняют способность снижать синтез гепсидина *in vitro* и в естественных условиях, а также смягчают анемию хрониче-

ских заболеваний в опытах с мышами [33]. Способы применения и безопасность CS-гепарина SST0001 в настоящее время изучается в 1-й фазе клинических испытаний у больных с множественной миеломой [34, 35].

Растворимый гемоувелин-Fc-гибридный белок, (sHJV.Fc), является ингибитором BMP сигнального пути, непосредственно связываясь с BMP. Он образуется путем слияния внеклеточных доменов корецепторов HJV BMP с Fc фрагментом IgG. Использование sHJV.Fc является перспективным подходом для снижения уровня гепсидина в естественных условиях [36]. В настоящее время проведено ряд клинических исследований с применением sHJV.Fc у больных с почечной недостаточностью и сопутствующей анемией хронических заболеваний. Однако исследования были прекращены из-за сложности подбора пациентов, отвечающих критериям включения.

В BMP-опосредованной индукции гепсидина участвует ряд рецепторов и корецепторов. Дорсоморфин представляет собой низкомолекулярный ингибитор активатора SMAD с помощью BMP1 рецепторов ALK2, Alk3 и ALK6 (Anaplastic Lymphoma Kinase). LDN-193189 — оптимизированная молекула дорсоморфина — является более мощным ингибитором BMP рецепторов 1-го типа. И дорсоморфин, и LDN-193189 способствуют уменьшению BMP и ИЛ-6-опосредованной транскрипции гепсидина как в пробирке, так и в гепатоцитах крыс, а также в клетках первичного рака печени человека [37]. LDN-193189 корректировал анемию воспаления у грызунов, вызванную стрептококками группы А, ИЛ-6 или скипидаром [37]. LDN-193189 не получил поддержки в клинических испытаниях, хотя некоторые исследователи пробовали использовать препарат (LJPC-6417) для лечения прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии. Неспецифичность LDN-193189 осложняет дальнейшее его исследование как клинического модулятора гепсидина. TP-0184 также модулирует действие гепсидина, как и LDN-193189, ингибируя ALK2 рецепторы BMP 1 типа [38]. Модулирование гепсидина путем подавления BMP уже доказано в опытах на клеточных культурах [38], TP-0184 пока еще находится на стадии доклинических испытаний.

Корецепторы BMP, такие, как HJV, используются в качестве альтернативного подхода для коррекции синтеза гепсидина. Мембраноассоциированные корецепторы HJV усиливают активацию SMAD через рецепторы BMP и последующую транскрипцию гепсидина. Моноклональные антитела против HJV, АВТ-207 и h5F9-AM8 снижали уровень гепсидина и увеличивали содержание сывороточного железа у крыс [40]. Лечение препаратами в дозах 200 мг/кг

для АВТ-207 и 20 мг/кг для h5F9-AM8 позволило увеличить уровень сывороточного железа и снизить железосвязывающую способность сыворотки в течение 3 и 6 нед. соответственно [39]. Кроме очевидной эффективности, применение моноклональных антител продемонстрировало отсутствие побочных эффектов [39].

Недавно началась разработка нового препарата XEN701, олигонуклеотида, направленного на сигнальный путь антагониста гепсидина HJV, однако клинические испытания были прекращены. В связи с этим компания использует малые интерферирующие РНК (миРНК) для ингибирования HJV. В отличие от XEN701, миРНК против HJV продемонстрировали высокую эффективность в снижении экспрессии гепсидина и увеличении насыщения трансферрина в сыворотке мышей с АХЗ [40]. Также важно разработать условия доставки миРНК непосредственно в печень, основное место синтеза гепсидина. Для этой цели сейчас используется патентованная усовершенствованная система стабилизации и доставки миРНК — GalNAc [41].

Подавление ИЛ-6 доказало свою эффективность в снижении уровня гепсидина и коррекции анемии. Силтуксимаб представляет собой моноклональное антитело «мышь-человека», против ИЛ-6, и одобренное FDA для терапии болезни Кастельмана (БК) мультицентрического типа. На первой стадии клинических исследований Силтуксимаб успешно снижал уровень гепсидина у 97% больных множественной миеломой и БК [42]. В двойном рандомизированном слепом исследовании, Силтуксимаб снижал уровень гепсидина у больных БК в среднем на 47% от исходного уровня [43]. Лечение Силтуксимабом пациентов с солидными опухолями способствовало снижению уровня сывороточного гепсидина на 34—58% [44], а у больных с опухолями почек — на 61,1% от исходного уровня [45].

Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 человека используется для лечения ревматоидного артрита и ювенильного идиопатического артрита. Изначально эффект Тоцилизумаба изучался на больных БК, в 83% случаев четко прослеживалось снижение сывороточного гепсидина в течение 24 ч [46]. В этом же исследовании изучалась роль ингибитора ФНО- α Инфликсимаба, также снижающего сывороточный гепсидин через подавление ИЛ-6 [47]. Ретроспективный анализ третьей фазы клинических испытаний подтвердил способность Тоцилизумаба снижать уровень гепсидина и увеличивать гемоглобин [48].

Изучение ингибиторов сигнального пути JAK2-STAT3, AG490 и P γ Y LKT продемонстрировало их способность снижать уровень гепсидина *in*

in vitro [49]. Ингибитор STAT3 куркумин является естественным противовоспалительным соединением, эффективно снижающим экспрессию гепсидина в гепатоцитах мышей и клетках гепатоцеллюлярной карциномы [50].

Однако, несмотря на успехи, применение этих ингибиторов закончилось на стадии клинических испытаний. PpYLKTK представляет собой фосфорилированный пептидный фрагмент, ориентированный на SH2 домен STAT3. Однако PpYLKTK и его производные обладают несовершенной фармакокинетикой, обусловленной нестабильностью в естественных условиях и плохой клеточной проницаемостью. Попытки улучшить фармакокинетику SH2 для дальнейшего использования в лечении еще продолжаются [51]. Клиническое применение AG490 также ограничено его фармакодинамикой. Лечение куркумином снижает уровень гепсидина печени в естественных условиях, однако одновременно индуцирует анемию, посредством прямого хелирования железа. Основываясь на этих выводах можно считать, что куркумин не самый идеальный кандидат для лечения анемии, связанной с избытком гепсидина, и больше предназначен для лечения состояний, обусловленных перегрузкой железа.

В настоящее время разрабатываются и другие ингибиторы JAK-STAT, однако их применение главным образом будет направлено на лечение опухолей. Один из ингибиторов JAK2, ди-индол-метан представляет особый интерес, поскольку он снижает экспрессию гепсидина. И наоборот, ингибитор JAK-STAT Сорафениб увеличивает синтез гепсидина в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека, вероятно через ингибирование BRAF. Кроме того, Паклитаксел и Винорелбин, также являющиеся ингибиторами JAK-STAT, могут быть перспективными в целях снижения уровня гепсидина [52].

Эритроферрон, недавно открытый гормон, синтезирующийся в эритроблестах, подавляет экспрессию гепсидина. При супрессии гена эритроферрона у мыши наблюдалась медленная и неполная коррекция анемии, индуцированной воспалением [31]. Исходя из этого, существует предположение, что применение эритроферрона может быть полезным в лечении анемий, связанных с повышенной продукцией гепсидина.

В настоящее время разрабатываются методы, непосредственного подавления гепсидина. Антикалины представляют собой небольшие лиганд-связывающие белки, полученные путем определенных мутаций в гене липокалинов. Антикалины имеют ряд преимуществ по сравнению с моноклональными антителами. Антикалин PRS-080 эффективно нейтрализует гепсидин *in vitro* и в естественных условиях. В настоящее время

проводится 1-я фаза клинических испытаний. В случае благоприятных результатов, планируется инициировать 2-ю фазу исследований у пациентов с хронической болезнью почек и сопутствующей анемией воспаления.

Новый ингибитор гепсидина NOXH94 тормозит гепсидин-индуцированную деградацию ферропортина в опытах на мышах [53]. Кроме того, NOX-H94 предотвращает анемию у приматов с повышенной секрецией ИЛ-6 [53]. NOX-H94 продемонстрировал благоприятную фармакокинетику, относительную безопасность и положительное влияние на обмен железа. В исследовании действия NOX-H94 на больных злокачественными гематологическими новообразованиями обнаружилось положительное действие препарата на сопутствующую анемию, прирост гемоглобина более чем на 10 г/л наблюдался у 43% больных [53].

Еще одним подходом к терапии нарушений обмена железа стал новый антагонист гепсидина — гуманизированное моноклональное антитело 12B9m, применение которого в сочетании со стимуляторами эритропоэза корректировало АХЗ у мышей [54]. При этом отмечался ретикулоцитоз, увеличение среднего объема эритроцитов и повышение уровня сывороточного железа [54].

Заключение

Долгое время лечение АХЗ оставалось патогенетически необоснованным, и ограничивалось гемотрансфузиями, назначением препаратов железа и ретикомбинантного эритропоэтина. Применение антагонистов гепсидина, часть из которых уже утверждена для клинического использования, могут решить многие проблемы, связанные с коррекцией анемического синдрома у больных хроническими воспалительными заболеваниями. Так, применение Силтуксимаба и Тоцилизумаба как ингибиторов ИЛ-6 способствует уменьшению уровня гепсидина и росту гемоглобина у больных ревматоидным артритом и БК. Эффективность лечения этими препаратами можно ожидать у пациентов, у которых применение ингибиторов ИЛ-6 будет способствовать и коррекции основного заболевания. Тем не менее, ингибиторы ИЛ-6 имеют ряд побочных эффектов. Альтернативой могут стать более совершенные антагонисты гепсидина, например, NOX-H94, способствовавший росту гемоглобина у 43% больных во второй фазе исследований. Развитие этого класса лекарственных средств может быть особенно важным для длительного лечения АХЗ.

References

1. Nissenson A.R., Goodnough L.T., Dubois R.W., Nissenson A.R. Anemia: not just an innocent bystander? *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163(12): 1400-4.
2. Melnikova I. Anaemia therapies. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2006; 5(8): 627-8.
3. McClellan W., Aronoff S.L., Bolton W.K. The prevalence of anaemia in patients with chronic kidney disease. *Current Medical Research and Opinion*. 2004; 20: 1501-10.
4. Meyer T.E. Anemia in heart failure. *Current Cardiology Reports*. 2003; 5(3): 213-14.
5. Saravana S., Rai A. Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis-use of zinc protoporphyrin (ZPP) levels. *The Journal of Rheumatology*. 2007; 34(2): 446.
6. Giannouli S., Voulgarelis M., Ziakas P.D., Tzioufas A.G. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(2): 144-8.
7. Ellegala D.B., Alden T.D. Couture Anemia, testosterone, and pituitary adenoma in men. *Journal of Neurosurgery*. 2003; 98(5): 974-7.
8. Thomas M.C., Tsalamandris C., Macisaac R. Functional erythropoietin deficiency in patients with Type 2 diabetes and anaemia. *Diabetic Medicine*. 2006; 23(5): 502-9.
9. Roy C.N. Anemia of inflammation. Hematology. American Society of Hematology. *Education Program*. 2010; 2010: 276-80.
10. Margetic S., Topic E., Ruzic D.F. Soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index in iron deficiency anemia and anemia in rheumatoid arthritis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2005; 43(3): 326-31.
11. Fitzsimons E.J., Brock J.H. The anaemia of chronic disease: Remains hard to distinguish from iron deficiency anaemia in some cases. *The BMJ*. 2001; 322(7290): 811-12.
12. Arndt U., Kaltwasser J.P., Gottschalk R. Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin. *Annals of Hematology*. 2005; 84(3): 159-66.
13. Ruiz-Arguelles G.J., Diaz-Hernandez A., Manzano C. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology*. 2007; 12(3): 255-6.
14. Reynoso-Gomez E., Salinas-Rojas V., Lazo-Langner A. Safety and efficacy of total dose intravenous iron infusion in the treatment of iron-deficiency anemia in adult non-pregnant patients. *Revista De Investigacion Clinica*. 2002; 54(1): 12-20.
15. Andrews P.A. Disorders of iron metabolism. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342 (17): 1293.
16. Wally J., Halbrooks P.J., Vornrhein C, Rould M.A., Everse S.J., Mason A.B., Buchanan S.K. The crystal structure of iron-free human serum transferrin provides insight into inter-lobe communication and receptor binding. *The Journal of Biological Chemistry*. 2006; 281(34): 24934-44.
17. Cheng Y., Zak O., Aisen P., Harrison S.C., Walz T. Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex. *Cell*. 2004; 116(4): 565-76.
18. Fleming M.D., Romano M.A., Su M.A., Garrick L.M., Garrick M.D., Andrews N.C. Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat: evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron F transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. USA. 1998; 95(3): 1148-53.
19. Torti F.M., Torti S.V. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002; 99(10): 3505-16.
20. Hentze M.W., Muckenthaler M.U., Andrews N.C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004; 117(3): 285-97.
21. Ludwiczek S., Aigner E., Theurl I., Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*. 2003; 101(10): 4148-54.
22. Sakamori R., Takehara T., Tatsumi T., Shigekawa M., Hikita H., Hiramatsu N., Kanto T., Hayashi N. STAT3 signaling within hepatocytes is required for anemia of inflammation in vivo. *Journal of Gastroenterology*. 2010; 45(2): 244-8.
23. Mayeur C., Lohmeyer L.K., Leyton P., Kao S.M., Pappas A.E., Kolodziej S.A. et al. The type I BMP receptor Alk3 is required for the induction of hepatic hepcidin gene expression by interleukin-6. *Blood*. 2014; 123(14): 2261-8.
24. Theurl I., Schroll A., Sonnweber T., Nairz M., Theurl M., Willenbacher W. et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats. *Blood*. 2011; 118(18): 4977-84.
25. Nicolas G., Bennoun M., Devaux I., Grandchamp B., Kahn A. et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. USA. 2001; 98(15): 8780-5.
26. Andriopoulos B., Corradini E., Xia Y., Faasse S.A., Chen S., Grgurevic L. et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nature Genetics*. 2009; 41(4): 482-7.
27. Babitt J.L., Huang F.W., Wrighting D.M., Xia Y., Sidis Y., Samad T.A. et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nature Genetics*. 2006; 38(5): 531-9.
28. Pak M., Lopez M.A., Gabayan V., Ganz T., Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood*. 2006; 108(12): 3730-5.
29. Tanno T., Bhanu N.V., Oneal P.A. et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nature Medicine*. 2007; 13(9): 1096-101.
30. Tanno T., Porayette P., Sripichai O. et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. *Blood*. 2009; 114(1): 181-6.
31. Kautz L., Jung G., Valore E.V., Rivella S., Nemeth E., Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nature Genetics*. 2014; 46(7): 678-84.
32. Poli M., Girelli D., Camprostrini N., Maccarinelli F., Finazzi D., Lusciati S. et al. Heparin: a potent inhibitor of hepcidin expression in vitro and in vivo. *Blood*. 2011; 117(3): 997-1004.
33. Poli M., Asperti M., Naggi A., Camprostrini N., Girelli D., Corbella M. et al. Glycol-split nonanticoagulant heparins are inhibitors of hepcidin expression in vitro and in vivo. *Blood*. 2014; 123(10): 1564-73.
34. Ritchie J.P., Ramani V.C., Ren Y., Naggi A., Torri G., Casu B. et al. SST0001, a chemically modified heparin, inhibits myeloma growth and angiogenesis via disruption of the heparanase/syndecan-1 axis. *Clinical Cancer Research*. 2011; 17(6): 1382-93.
35. Naggi A., Casu B., Perez M., Torri G., Cassinelli G., Penco S. et al. Modulation of the heparanase-inhibiting activity of heparin through selective desulfation, graded N-acetylation, and glycol splitting. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005; 280(13): 12103-13.

36. Silvestri L., Pagani A. Camaschella C. Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis. *Blood*. 2008; 111(2): 924-31.

37. Steinbicker A.U., Sachidanandan C., Vonner A.J., Yusuf R.Z., Deng D.Y., Lai C.S. et al. Inhibition of bone morphogenetic protein signaling attenuates anemia associated with inflammation. *Blood*. 2011; 117(18): 4915-23.

38. Peterson P.W. Targeting cancer-induced anemia with hepcidin lowering ALK2 inhibitors. *Clinical Cancer Research*. 2015; 75(15): 3647.

39. Boser P., Seemann D., Liguori M.J., Fan L., Huang L., Hafner M. et al. Anti-repulsive guidance molecule C (RGMc) antibodies increases serum iron in rats and cynomolgus monkeys by hepcidin downregulation. *The AAPS Journal*. 2015; 17(4): 930-8.

40. Akinc A., Chan-Daniels A., Sehgal A. Targeting the hepcidin pathway with RNAi therapeutics for the treatment of anemia. *Blood*. 2011; 118(21): 315.

41. Nair J.K., Willoughby J.L., Chan A., Charisse K., Alam M.R., Wang Q. et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *Journal of the American Chemical Society*. 2014; 136(49): 16958-61.

42. Kurzrock R., Voorhees P.M., Casper C., Furman R.R., Fayad L., Lonial S. et al. A phase I, open-label study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease. *Clinical Cancer Research*. 2013; 19(13): 3659-70.

43. Casper C., Chaturvedi S., Munshi N., Wong R., Qi M., Schaffer M. et al. Analysis of inflammatory and anemia-related biomarkers in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL6 monoclonal antibody) in patients with multicentric castelman disease. *Clinical Cancer Research*. 2015; 21(19): 4294-304.

44. Angevin E., Taberner J., Elez E., Cohen S.J., Bahle R., van Laethem J.L. et al. A phase I/II, multiple-dose, dose-escalation study of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 2014; 20(8): 2192-204.

45. Schipperus M., Rijnbeek B., Reddy M., Qin X., Cornfield M.J. CNT0328 (anti-IL-6 mAb) treatment is associated with an increase in hemoglobin (Hb) and decrease in hepcidin levels in renal cell carcinoma (RCC). *Blood*. 2009; 114(22): 4045.

46. Song S.N., Tomosugi N., Kawabata H., Ishikawa T., Nishikawa T., Yoshizaki K. et al. Down-regulation of hepcidin

resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood*. 2010; 116(18): 3627-34.

47. Song S.N., Iwahashi M., Tomosugi N., Uno K., Yamana J., Yamana S. et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF-alpha inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research and Therapy*. 2013; 15(5): 141.

48. Isaacs J.D., Harari O., Kobold U., Lee J.S., Bernasconi C. et al. Effect of tocilizumab on haematological markers implicates interleukin-6 signalling in the anaemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 2013; 15(6): 204.

49. De Vos J., Jourdan M., Tarte K., Jasmin C., Klein B. JAK2 tyrosine kinase inhibitor tyrphostin AG490 downregulates the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis in myeloma cells. *British Journal of Haematology*. 2000; 109(4): 823-8.

50. Fatih N., Camberlein E., Island M.L., Corlu A., Abgueuen E., Detivaud L. et al. Natural and synthetic STAT3 inhibitors reduce hepcidin expression in differentiated mouse hepatocytes expressing the active phosphorylated STAT3 form. *Journal of Molecular Medicine*. 2010; 88(5): 477-86.

51. McMurray J.S., Mandal P.K., Liao W.S., Klostergaard J., Robertson F.M. The consequences of selective inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) tyrosine705 phosphorylation by phosphopeptide mimetic prodrugs targeting the Src homology 2 (SH2) domain. *Jakstat*. 2012; 1(4): 263-347.

52. Groopman J.E., Itri L.M. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999; 91(19): 1616-34.

53. Georgiev P., Lazaroiu M., Ocroteala L., Grudeva-Popova J., Gheorghita E., Vasilica M. et al. The anti-hepcidin Spiegelmer® LexaptidPegol (NOX-H94) as treatment of anemia of chronic disease in patients with multiple myeloma, low grade lymphoma, and CLL: a phase II pilot study. *Cancer Research*. 2014; 74 (19): 3847.

54. Cooke K.S., Hinkle B., Salimi-Moosavi H., Foltz I., King C. A fully human anti-hepcidin antibody modulates iron metabolism in both mice and nonhuman primates. *Blood*. 2013; 122(17): 3054-61.

Сведения об авторах:

Будневский Андрей Валериевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: budnev@list.ru

Овсянников Евгений Сергеевич, канд. мед. наук, доцент каф. факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: ovses@yandex.ru

Воронина Елена Валерьевна, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: acusher.idpo@vsmaburdenko.ru

Жусина Юлия Геннадьевна, аспирант каф. факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: antiu@mail.ru

Лабжания Натия Бежановна, аспирант каф. факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко