

РОЛЬ ГЕПСИДИНА 25 В РАЗВИТИИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

М.Н. Хагажеева, А.В. Снеговой, В.Н. Блиндарь, Д.А. Рябчиков, М.М. Добровольская, И.Б. Кононенко, А.М. Келеметов, А.М. Казаков, О.В. Пальчинская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Мадина Назировна Хагажеева Khagazheeva.madina@mail.ru

Анемический синдром (АС) — частое осложнение онкологических заболеваний, которое ухудшает результаты лечения и снижает качество жизни пациентов. Обзор литературы посвящен роли пептидного гормона гепсидина 25 (ГП25), регулирующего системный и локальный гомеостаз железа, в развитии анемии. Основная биологическая функция ГП25 — снижение уровня железа в кровеносном русле — реализуется через снижение мобилизации железа из депо и уменьшение абсорбции железа в кишечнике. Современные подходы к диагностике и терапии АС при онкологических заболеваниях обязательно включают оценку уровня ГП25. Показано, что ГП25 участвует в патогенезе анемии при злокачественных новообразованиях. Онкологические заболевания часто сопровождаются высоким уровнем провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 6 (IL-6), который вызывает повышение продукции ГП25. Под воздействием IL-6 ГП25 блокирует ферропортины и высвобождение железа макрофагами, что приводит к развитию функционального дефицита железа и железодефицитному эритропоэзу, таким образом, при длительном воздействии провоспалительных цитокинов развивается анемия хронического заболевания. Лечение АС, ассоциированного со злокачественными новообразованиями, является сложной задачей. Терапевтическое воздействие на ГП25 и IL-6 — многообещающая перспектива для коррекции анемии онкологических больных. Новые стратегии в патогенетической терапии пациентов с анемией связаны с применением антигепсидиновых препаратов, снижающих уровень ГП25 в крови. Однако в некоторых исследованиях показано, что увеличение содержания железа в кровеносном русле увеличивает его доступность для опухоли и способствует ее росту, поэтому необходимо дальнейшее более глубокое изучение проблемы коррекции АС у онкологических больных.

Ключевые слова: онкологические больные, анемия, интерлейкин 6, гепсидин 25

Для цитирования: Хагажеева М.Н., Снеговой А.В., Блиндарь В.Н. и др. Роль гепсидина 25 в развитии анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными заболеваниями. Российский биотерапевтический журнал 2020; 19(4):29–34.

DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-29-34



THE ROLE OF HEPcidIN 25 IN THE DEVELOPMENT OF ANEMIC SYNDROME ASSOCIATED WITH MALIGNANT DISEASES

M.N. Khagazheeva, A.V. Snegovoy, V.N. Blindar, D.A. Ryabchikov, M.M. Dobrovol'skaya, I.B. Kononenko, A.M. Kelemetov, A.M. Kazakov, O.V. Palchinskaya

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Anemic syndrome (AC) is a frequent complication of cancer that gives poor results of treatment and reduces quality of life of patients. The literature review is devoted to the role of the peptide hormone hepcidin 25 (HP25), which regulates systemic and local iron homeostasis, in the development of anemia. The main biological function of HP25 is to reduce the level of iron in the bloodstream, which realizes a decrease of the mobilization of iron from the depot and a decrease of absorption of iron in the intestine. Modern approaches to the diagnosis and treatment of anemic disease in oncological practice necessarily include an assessment of the level of HP25. It was shown that HP25 is involved in the pathogenesis of anemia in malignant neoplasms. Oncological diseases are often accompanied by high levels of pro-inflammatory cytokines, in particular interleukin-6 (IL-6), which causes an increase in the production of HP25. Under the influence of IL-6, HP25 blocks ferroportins and iron release by macrophages, which leads to the development of functional iron deficiency and iron deficiency erythropoiesis, thus, with prolonged exposure to pro-inflammatory cytokines, anemia of chronic disease develops. The treatment of AC associated with malignant neoplasms is a complex procedure. Therapeutic effect on HP25 and IL-6 is a promising prospect for the correction of anemia in cancer patients. New strategies in the pathogenetic therapy of patients with anemia are associated with the use of antihepcidin drugs that reduce the level of HP25 in the blood. However, some studies have shown that an increase

in the iron content in the bloodstream increases its accessibility to the tumor and promotes its growth; therefore, further, more in-depth study of the problem of correcting AC in cancer patients is necessary.

Key words: cancer patients, anemia, interleukin-6, hepcidin 25

For citation: Khagazheeva M.N., Snegovoy A.V., Blindar V.N. et al. The role of hepcidin 25 in the development of anemic syndrome associated with malignant diseases. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(4):29–34. (In Russ.).

Введение

Анемия является наиболее часто встречающимся осложнением злокачественных заболеваний. В среднем анемия различной степени тяжести встречается в 30–90 % случаев злокачественных новообразований [1]. Данное осложнение не только ухудшает результаты лечения и, как следствие, снижает общую выживаемость, но и снижает качество жизни пациентов, уменьшает приверженность лечению [2]. Широкий спектр проблем, связанных с анемическим синдромом (АС) и осложняющих лечение онкологического заболевания, делает задачу диагностики и эффективного лечения АС чрезвычайно востребованной и актуальной.

Одним из наиболее современных подходов к диагностике и терапии АС при онкологических заболеваниях является оценка уровня и терапевтическое воздействие на гепсидин 25 (ГП25) — секретируемый печенью пептидный гормон, который регулирует системный и локальный гомеостаз железа [3]. Оценка уровня ГП25 и воздействие на него играют роль при так называемой цитокининдуцированной анемии онкологических больных, не связанной с кровопотерей, поражением костного мозга или побочными эффектами химиотерапевтического лечения. Терапевтическое воздействие на ГП25 — многообещающая перспектива для коррекции этих патологических состояний. Существует несколько подходов, позволяющих увеличить или уменьшить эффекты ГП25, на основе которых разрабатывается ряд препаратов, способных влиять на уровень ГП25.

Анемический синдром при злокачественных новообразованиях

Анемия — это клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина (менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин) и гематокрита (менее 39 % у мужчин и 36 % у женщин), обычно сопровождающийся снижением количества красных кровяных телец (эритроцитов), а также характерными клиническими симптомами. При онкологических заболеваниях, как и при других заболеваниях, анемия может различаться по этиологии. Выделяют анемию вследствие кровопотери (хронической или острой), анемию вследствие снижения эритропоэза — микроцитарную (железодефицитная и др.), нормоцитарную (апластическая), макроцитарную (дефицит витамина В₁₂ и фолатов), а также

гемолитические анемии (наследственные и приобретенные) [4].

Большинство видов анемии при онкологических заболеваниях, как правило, имеют четкую причину возникновения — кровотечение вследствие распада опухоли, являющееся причиной кровопотери, или опухолевое поражение желудка с нарушением выработки фактора Кастла, приводящее к В₁₂-дефицитной анемии. Железодефицитная анемия (ЖДА) является состоянием более разнообразным, с большим количеством этиологических и патогенетических звеньев, связанных с метаболизмом железа, и может встречаться при абсолютно любых формах злокачественных новообразований [5].

В настоящее время в клинической практике выделяют 3 железодефицитных синдрома: 1) абсолютный дефицит железа (АДЖ); 2) железодефицитный эритропоэз, который развивается в начальной стадии анемии хронического заболевания (АХЗ); 3) функциональный, или перераспределительный, дефицит железа (ФДЖ), связанный с депонированием и блокировкой железа в макрофагах на фоне цитокиновой дисрегуляции. АДЖ чаще ассоциируется с ЖДА. Но АДЖ также может развиваться при лечении рекомбинантными эритропоэтинами (ЭПО), витаминами В₁₂, фолиевой кислотой, при гемолитическом кризе, когда истощается запас железа в организме за счет усиленной стимуляции эритропоэза. Мы не согласны с рядом авторов, которые характеризуют это как ФДЖ. ФДЖ называют ситуацию, когда, несмотря на достаточные его запасы в депо, эритропоэз неадекватно обеспечивается железом.

Роль гепсидина 25 в развитии анемии

Кодированный геном *HAMP* в хромосоме 19 ГП25 синтезируется как пропептид, состоящий из 84 аминокислот [6]. В кровоток ГП25 секретируется в виде биоактивного пептидного гормона, состоящего из 25 аминокислот [6–8]. Данный гормон был впервые обнаружен и описан в 2001 г. как антибактериальный пептид (Hepcidin Antimicrobial Peptide), способный повреждать мембрану бактерий. Впоследствии установлено, что ГП25 является отрицательным регулятором абсорбции железа в кишечнике и его мобилизации из депо, тем самым выполняя свою основную биологическую функцию — снижение уровня железа в кровеносном русле [7, 8].

Гепсидин 25 индуцирует деградацию ферропортина, основного клеточного транспортера железа. Избыток ГП25 блокирует экспорт железа из клеток, таких как макрофаги и энтероциты. ГП25 также негативно регулируется эритропоэтическими сигнальными путями. В настоящее время считают, что предшественники эритроцитов продуцируют эритроферрон (ERFE) в ответ на ЭПО. ERFE затем выступает посредником снижения уровня ГП25 в гепатоцитах через неизвестные пути. К другим факторам, которые могут контролировать экспрессию ГП25 в печени, относятся гормоны, факторы роста, гепарины и ЭПО. Наряду с тем, что уровень ГП25 контролируется ЭПО, низкие концентрации кислорода также приводят к уменьшению синтеза ГП25. Известно, что в условиях низкого уровня кислорода стимулируется продукция эритроцитов, что приводит к повышенному спросу на железо [9].

Следует отметить, что у онкологических больных источником ГП25 могут быть сами опухолевые клетки. Повышенная экспрессия ГП25 в периферической крови при злокачественных новообразованиях сопровождается увеличением локальной мРНК опухолевых клеток. В свою очередь, ГП25 предотвращает экспорт железа посредством деградации ферропортина и увеличивает пул железа в опухолевых клетках, помогая им выживать и размножаться [10].

Дефицит ГП25 связан с такими заболеваниями, как β -талассемия и врожденная дизэритропоэтическая анемия, при которой и перегрузка железом, и анемия могут присутствовать одновременно [11, 12]. Эти комплексные заболевания характеризуются неэффективным эритропоэзом из-за преждевременного апоптоза эритроидных предшественников [13]. Отсутствие зрелых эритроцитов в кровотоке приводит к анемии и повышенному синтезу ЭПО с целью увеличить эритропоэз. В этих условиях синтез ГП25 подавляется факторами, секретируемыми эритроидными предшественниками, вероятно ERFE и/или GDF15 (growth differentiation factor 15) [14, 15].

По аналогии с наследственным гемохроматозом низкий уровень ГП25, в свою очередь, приводит к чрезмерному поглощению организмом железа и перегрузке данным микроэлементом [16]. Лечение пациентов с солидными опухолями включает гемотрансфузии и/или применение хелаторов железа. У пациентов, получавших переливание крови, анемия умеренно корректируется, уровень ГП25 может частично нормализоваться также из-за снижения интенсивности эритропоэза. Применение хелаторов железа может скорректировать перегрузку железом, однако данный вид лечения обладает рядом неблагоприятных побочных эффектов.

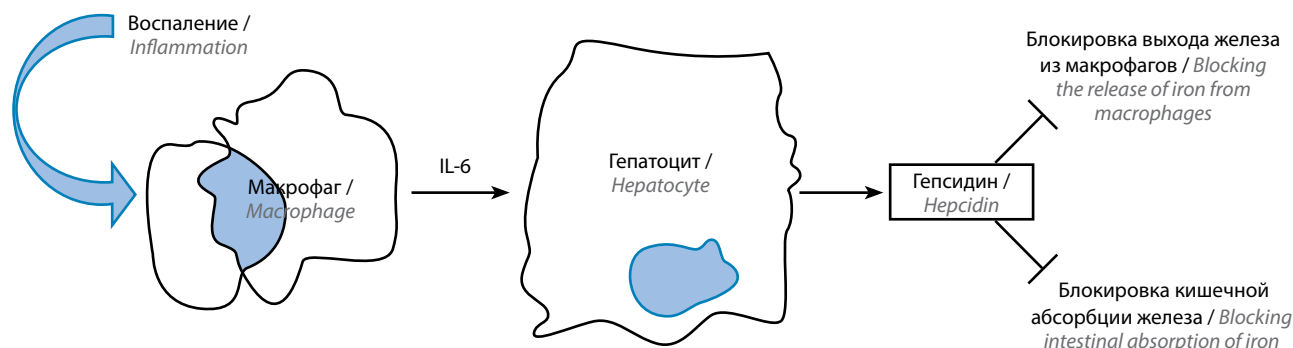
Существуют обратные ситуации, когда анемии возникают в результате избыточной продукции ГП25

и сопровождаются низким уровнем железа. Наиболее распространенная причина повышенного ГП25 — воспаление, связанное с хроническим заболеванием, которое может привести к развитию АХЗ. АХЗ наблюдается при широком спектре хронических заболеваний, включая болезни почек, травмы, инфекционные, злокачественные, ревматологические, а также воспалительные заболевания различного генеза [17]. Этиотропная терапия — предпочтительный вариант лечения АХЗ, но этот вариант не всегда доступен. Кроме того, существуют 2 редкие причины повышенного уровня синтеза ГП25 — ГП25-продуцирующие гепатомы и железорефрактерные железодефицитные анемии (последние характеризуются резистентностью к пероральной терапии железом и вызываются наследственными мутациями ингибитора ГП25 TMPRSS6 [18, 19]). Распространенность анемий, связанных с избытком ГП25, стимулировала изучение антагонистов ГП25.

Таким образом, уровень ГП25 является критически важным звеном в патогенезе анемии.

Влияние опухолевого процесса на уровень гепсидина 25

Одним из механизмов влияния злокачественного новообразования на уровень ГП25 и, как следствие, на развитие АС, является повышенный уровень интерлейкина 6 (IL-6). По данным литературы [20], на экспериментальных моделях и у добровольцев внутривенное введение IL-6 сопровождается повышением продукции ГП25 с последующим развитием гипoferремии и железодефицитного эритропоэза, а при длительном воздействии провоспалительных цитокинов развивается АХЗ. IL-6 играет важную роль в иммунном ответе, воспалении и гемопоэзе. IL-6 оказывает различное биологическое воздействие на клетки посредством связывания с трансмембранным рецептором IL-6, а также с растворимым рецептором IL-6. Нарушение регуляции продукции IL-6 отдельной популяцией клеток играет патологическую роль в различных воспалительных аутоиммунных заболеваниях. Кроме того, IL-6 участвует в развитии и прогрессии злокачественных новообразований. Высокие уровни циркулирующего IL-6 наблюдаются почти при всех типах рака и являются негативными предикторами [21]. Уровни IL-6 отрицательно коррелируют с уровнями гемоглобина у больных с распространенным эпителиальным раком яичников, раком молочной железы, раком тела матки и др. [22]. Имеются прямые доказательства того, что лечение рекомбинантным человеческим IL-6 (rhIL-6) в качестве противоопухолевой иммунотерапии вызывает анемию у онкологических больных и что эта анемия обратима после прекращения лечения rhIL-6 [23]. Под воздействием IL-6 ГП25 блокирует ферропортины



Регуляция продукции гепсидина при воспалении [24]

Regulation of hepcidin production in inflammation [24]

и высвобождение железа макрофагами (см. рисунок). Развивается ФДЖ. В периферической крови появляются эритроциты с низким объемом и гипохромией.

Такая же морфологическая картина отмечается при ЖДА, поэтому необходим дифференциально-диагностический критерий выявления АС с ФДЖ. Одним из таких критериев может быть определение ГП25 в комплексе с IL-6 [25]. Однако уровень IL-6 не всегда повышается при онкологическом заболевании и связан с гистологией опухоли, а также интенсивностью воспалительных реакций в организме, которая различается при ранних и распространенных стадиях опухолевого процесса. Выраженность воспаления значительно увеличивается при распространенном раке по сравнению с ранними стадиями заболевания [26].

Лечение АС, ассоциированного со злокачественными новообразованиями, представляет сложную задачу. Достижения в понимании патофизиологии АС позволили определить основные подходы к терапии: лечение основного заболевания, использование агентов, усиливающих эритропоэз (рекомбинантные ЭПО) и улучшающих доступность железа. Недавно в клинической практике появился новый препарат для внутривенного введения — железа карбоксималтозат (феринжент), показавший высокую эффективность как в комбинации с ЭПО, так и в монорежиме. Считают, что феринжент обладает хорошей переносимостью и минимальным риском развития аллергических реакций. Однако стратегию лечения в перспективе связывают с применением антагонистов ГП25 — с целью преодоления задержки железа в ретикулоэндотелиальной системе, а также гормонов или цитокинов — для эффективной стимуляции эритропоэза при хроническом воспалении. При АС, часто устойчивом к терапии ЭПО, подавление ГП25 может привести к выходу депонированного в макрофагах железа и, соответственно, нормализации уровня гемоглобина. В настоящее время проводится изучение новых лекарственных средств, мишенью которых являются основные патогенетические звенья АС,

в частности цитокины, это корректоры ветви IL-6—ГП25—ферропортин. В эксперименте [27] показано воздействие рекомбинантного ГП25 на кроветворение. В другом эксперименте [28] антитела к рецептору IL-6 способствовали снижению выработки ГП25 и нормализации кроветворения. Большая часть разработок находится в стадии экспериментальных исследований, однако некоторые — на разных стадиях клинических испытаний [27, 28]. Новые стратегии в патогенетической терапии больных с анемией при хронических болезнях и опухолях связаны с применением антигепсидиновых препаратов, представленных антителами к гормону, ингибиторами и блокаторами его экспрессии, включая ERFЕ, гормон эритробластов [25, 27, 28].

Перспективы и актуальные вопросы применения модуляторов гепсидина 25

Содержание железа имеет критически важное значение для нормального функционирования клеток. ГП25 благодаря контролю ферропортина, поставляющего железо внутрь клетки, регулирует потребление железа, поступающего с пищей и поступающего из макрофагов. Дисрегуляция ГП25 вызывает патологические нарушения из-за измененного уровня железа в крови. Примеры расстройств, связанных с неадекватным синтезом ГП25, включают наследственный гемохроматоз и анемию. Лечение этих расстройств в настоящий момент остается недостаточно эффективным, что требует изучения препаратов, воздействующих на ГП25. Один из подходов — использование агонистов ГП25, таких как минигепсидины, которые действуют как миметики ГП25. Ранние результаты их изучения показывают, что минигепсидины могут обеспечить эффективную стратегию лечения нарушений, связанных с перегрузкой железом. Это небольшие пептиды, которые легче синтезировать, чем полноразмерный ГП25, они поддерживают функциональную деградацию ферропортина в моделях на животных. Также значительный интерес представляет изучение антагонистов ГП25, некоторые

из которых уже одобрены для клинического применения по другим показаниям. Например, силтуксимаб и тоцилизумаб являются одобренными FDA (Food and Drug Administration) ингибиторами передачи IL-6, которые снижают уровень ГП25 и увеличивают уровень гемоглобина у пациентов с мультицентрической болезнью Кастлемана или с артритом [29]. Изменение показаний для применения этих лекарств может ускорить путь к эффективному лечению АХЗ у пациентов, которым ингибиторы IL-6 назначаются также для лечения основного заболевания. Однако ингибиторы IL-6 обладают плеiotропным действием и, возможно, рядом нежелательных эффектов. Следовательно, более точечное вмешательство в функцию ГП25 может дать терапевтические преимущества. Наиболее клинически изученный функциональный антагонист ГП25 NOX-H94 повышал уровень гемоглобина у 43 % пациентов на пилотной фазе клинических исследований 2а. Развитие этого класса препаратов может быть особенно важным для длительного лечения АХЗ. Модуляция ГП25 обещает обнадеживающие клинические перспективы [30]. Различие между системным и опухолевым уровнем железа может также представлять собой проблему для лечения больных раком с АХЗ. Онкологические больные часто страдают от АХЗ в результате воспаления и/или химиотерапии, что выражается в высоком уровне циркулирующего ГП25, и, таким образом, являются потенциальными кандидатами

для терапии антагонистами ГП25. Однако несколько исследований показали, что увеличение уровня железа в опухолях способствует росту опухоли, поэтому необходимо дальнейшее более глубокое изучение данной проблемы [31].

Заключение

С момента открытия ГП25 в 2001 г. активно развивались стратегии, направленные на коррекцию его избытка или дефицита, причем несколько препаратов уже проходят клинические испытания и многие другие находятся на этапе доклинических исследований. Хотя роль ГП25 в стимуляции роста раковых клеток еще изучается, известно, что уровень ГП25 оказывается повышенным при ряде онкологических заболеваний. Использование антагонистов гепсидина для снижения деградации ферропортина в опухолевых клетках увеличивает отток железа и потенциально уменьшает рост опухоли, что, возможно, является новым направлением применения модуляторов ГП25. Однако, как обсуждалось выше, антагонисты ГП25 могут повышать уровень системного железа, возможно, увеличивая доступность железа для роста опухоли и, наоборот, противодействуя эффекту повышенного оттока железа в опухоли, и этот подход нуждается в дополнительных исследованиях. Таким образом, важным аспектом решения проблемы АС при злокачественных новообразованиях является понимание причин дисрегуляции ГП25 в опухолевых клетках.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Knight K., Wade S., Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116(Suppl 7A):11S–26S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.008.
2. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv96–iv110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758.
3. Nicolae C.D., Coman O.A., Ene C. et al. Heparin in neoplastic disease. *J Med Life* 2013;6(3):355–60. PMID: 24146699.
4. Chaparro C.M., Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1450(1):15–31. DOI: 10.1111/nyas.14092.
5. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В. и др. Разработка стратегических подходов к современной диагностике анемического синдрома у больных раком молочной железы. Клиническая лабораторная диагностика 2019;64(4):210–5. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-210-215. [Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Davydova T.V. et al. The development of the strategic approaches to modern diagnosis of anemic syndrome in patients with breast cancer. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2019;64(4):210–5. (In Russ.)].
6. Krause A., Neitz S., Magert H.J. et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000;480(2–3):147–50. DOI: 10.1016/S0014-5793(00)01920-7.
7. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276(11):7806–10. DOI: 10.1074/jbc.M008922200.
8. Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B. et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001;276(11):7811–9. DOI: 10.1074/jbc.M008923200.
9. Haase V.H. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299(1):1–13. DOI: 10.1152/ajprenal.00174.2010.
10. Tesfay L., Clausen K.A., Kim J.W. et al. Heparin regulation in prostate and its disruption in prostate cancer. *Cancer Res* 2015;75:2254–63. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2465.
11. Pippard M.J., Callender S.T., Warner G.T. et al. Iron absorption and loading in beta-thalassaemia intermedia. *Lancet* 1979;2(8147):819–21.
12. Iolascon A., Esposito M.R., Russo R. Clinical aspects and pathogenesis of congenital dyserythropoietic anemias: from morphology to molecular approach. *Haematologica* 2012;97(12):1786–94. DOI: 10.3324/haematol.2012.072207.
13. Pootrakul P., Sirankapracha P., Hemsorach S. et al. A correlation

- of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis, and erythroid precursor apoptosis in Thai patients with thalassemia. *Blood* 2000;96(7):2606–12.
14. Tanno T., Bhanu N.V., Oneal P.A. et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007;13(9): 1096–101. DOI: 10.1038/nm1629.
 15. Kautz L., Jung G., Valore E.V. et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014;46(7):678–84. DOI: 10.1038/ng.2996.
 16. Origa R., Galanello R., Ganz T. et al. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in beta-thalassemia. *Haematologica* 2007;92(5):583–8. DOI: 10.3324/haematol.10842.
 17. Roy C.N. Anemia of inflammation. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:276–80. DOI: 10.1182/asheducation-2010.1.276.
 18. Chung A., Leo K., Wong G. et al. Giant hepatocellular adenoma presenting with chronic iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9):2160–2. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00607.x.
 19. Finberg K.E., Heeney M.M., Campagna D.R. et al. Mutations in Tmprss6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008;40(5): 569–71. DOI: 10.1038/ng.130.
 20. Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L. et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010;115(17):3616–24. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245977.
 21. Hong D.S., Angelo L.S., Kurzrock R. Interleukin-6 and its receptor in cancer: implications for translational therapeutics. *Cancer* 2007;110(9):1911–28. DOI: 10.1002/cncr.22999.
 22. Maccio A., Madeddu C., Massa D. et al. Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia. *Blood* 2005;106(1):362–7. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0160.
 23. Nieken J., Mulder N.H., Buter J. et al. Recombinant human interleukin-6 induces a rapid and reversible anemia in cancer patients. *Blood* 1995;86(3):900–5.
 24. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypo-ferramia inducing synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Inv* 2004;113(9):1271–6. DOI: 10.1172/JCI20945.
 25. Noguchi-Sasaki M., Sasaki Y., Shimonaka Y. et al. Treatment with anti-IL-6 receptor antibody prevented increase in serum hepcidin levels and improved anemia in mice inoculated with IL-6-producing lung carcinoma cells. *BMC Cancer* 2016;16:270. DOI: 10.1186/s12885-016-2305-2.
 26. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860–7. DOI: 10.1038/nature01322.
 27. Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L. et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010;115(17):3616–24. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245977.
 28. Vadhan-Raj S., Abonour R., Goldman J.W. et al. A first-in-human phase I study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia. *Journal of Hematology Oncology* 2017;10(73):1–12. DOI: 10.1186/s13045-017-0427-x.
 29. Kurzrock R., Voorhees P.M., Casper C. 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. *Clin Cancer Res* 2013;19(13):3659–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3349.
 30. Pinnix Z.K., Miller L.D., Wang W. et al. Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis. *Sci Transl Med* 2010;2(43):43ra56. DOI: 10.1126/scisignal.3001127.
 31. Zhang S., Chen Y., Guo W. et al. Disordered hepcidin-ferroportin signaling promotes breast cancer growth. *Cell Signal* 2014;26(11):2539–50. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.07.029.

Вклад авторов

М.Н. Хагажеева: написание рукописи, обзор публикаций, обобщение материала обзора;

А.В. Снеговой, В.Н. Блиндарь: обобщение материала обзора, анализ рукописи;

Д.А. Рябчиков, М.М. Добровольская, И.Б. Кононенко, А.М. Келеметов, А.М. Казаков, О.В. Пальчинская: обзор публикаций.

Author's contribution

M.N. Khagazheeva: writing the manuscript, review of publications, generalization of the review material;

A.V. Snegovoy, V.N. Blindar: generalization of the review material, analysis of the manuscript;

D.A. Ryabchikov, M.M. Dobrovolskaya, I.B. Kononenko, A.M. Kelemetov, A.M. Kazakov, O.V. Palchinskaya: review of publications.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Н. Хагажеева/M.N. Khagazheeva: <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>

А.В. Снеговой/A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

В.Н. Блиндарь/V.N. Blindar: <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>

М.М. Добровольская/M.M. Dobrovolskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8889-5384>

Д.А. Рябчиков/D.A. Ryabchikov: <https://orcid.org/0000-0003-2670-2361>

И.Б. Кононенко/I.B. Kononenko: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>

А.М. Келеметов/A.M. Kelemetov: <https://orcid.org/0000-0002-3444-6802>

А.М. Казаков/A.M. Kazakov: <https://orcid.org/0000-0002-9534-2729>

О.В. Пальчинская/O.V. Palchinskaya: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsor support.

Статья поступила: 05.10.2020. Принята к публикации: 22.10.2020.

Article submitted: 05.10.2020. Accepted for publication: 22.10.2020.