

Анемический синдром, ассоциированный со злокачественными новообразованиями, у больных колоректальным раком

В.Н. Блиндарь, М.М. Добровольская, Г.Н. Зубрихина, Т.В. Давыдова

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

Контакты: Валентина Николаевна Блиндарь bld51@list.ru

Введение. Колоректальный рак (КРР) является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием. Это заболевание сопровождается развитием анемического синдрома (АС). Данное осложнение не только ухудшает результаты лечения и, соответственно, отрицательно влияет на общую выживаемость, но и снижает качество жизни пациентов, уменьшает приверженность к лечению.

Цель работы – исследовать экспрессию гепсидина 25 (ГП25), прогепсидина (ПРОГП), показатели ферритина (ФР), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и метаболитов оксида азота (NO_x) в периферической крови больных КРР, оценить их взаимосвязь с клиническим течением заболевания и АС.

Материалы и методы. Исследование проведено среди 41 больного КРР с АС. Содержание ФР, ПРОГП, ГП25, ИЛ-6 определяли с помощью иммуноферментного метода. Общее содержание NO_x в сыворотке крови определяли при помощи реактива Грисса после восстановления нитрата до нитрита гранулами кадмия в присутствии цинка.

Результаты. Выделены 3 типа АС, характерной особенностью которых были микроцитоз ($\text{MCV} - 74,3 \pm 2,1$ фл) и гипохромия ($\text{MCH} - 22,9 \pm 1,2$ пг) эритроцитов. Первый тип АС – железодефицитная анемия (ЖДА), 2-й тип – анемия хронических заболеваний (АХЗ) в сочетании с железодефицитным эритропоэзом и 3-й – АХЗ с функциональным дефицитом железа (ФДЖ). Истинная ЖДА была выявлена у 15 (36,6 %) человек и характеризовалась классически – низкой концентрацией ФР, ПРОГП, ГП25, ИЛ-6 и NO_x . У менее значительной группы (9 человек, 21,9 %) были выявлены высокие концентрации ФР и низкие ПРОГП, ГП25, ИЛ-6, NO_x , что свидетельствовало о дефиците железа на фоне АХЗ (железодефицитный эритропоэз). Она отличалась от первой группы (с ЖДА) значительной концентрацией ФР, что может свидетельствовать о переходе ЖДА в хроническую фазу АС. Третья группа – с ФДЖ – оказалась самой многочисленной (17 человек, 41,5 %), отличалась высокими концентрациями ФР ($386,7 \pm 41,2$ нг/мл), ГП25 ($43,2 \pm 7,1$ нг/мл), ПРОГП ($283,3 \pm 18,5$ нг/мл), ИЛ-6 ($24,8 \pm 5,5$ пг/мл), NO_x ($39,7 \pm 5,5$ мкмоль/л); показатели были достоверно выше ($p < 0,001$), чем у больных с ЖДА и АХЗ с железодефицитным эритропоэзом.

Заключение. У больных с распространенным опухолевым процессом чаще всего выявляется АС с ФДЖ. ФДЖ сопровождался гиперпродукцией ФР, ИЛ-6, ГП25, ПРОГП и NO_x . Отмечена тесная корреляционная связь между исследуемыми показателями и увеличением Т-стадии КРР, что может свидетельствовать о взаимосвязи этих белков с развитием цитокининдуцированной анемии онкологических больных. Полученные данные могут быть использованы для оценки состояния метаболических нарушений при анемиях, ассоциированных со злокачественными новообразованиями, для дифференциальной диагностики вариантов АС и адекватного лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, анемия, функциональный дефицит железа, ферритин, гепсидин 25, прогепсидин, интерлейкин 6, оксид азота

Для цитирования: Блиндарь В.Н., Добровольская М.М., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В. Анемический синдром, ассоциированный со злокачественными новообразованиями, у больных колоректальным раком. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(1):62–7. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-62-67

Anemia syndrome associated with malignant neoplasms in patients with colorectal cancer

Valentina N. Blindar, Marina M. Dobrovolskaya, Galina N. Zubrikhina, Tatiana V. Davydova

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

Contacts: Valentina Nikolaevna Blindar bld51@list.ru

Background. Colorectal cancer is the most commonly diagnosed cancer among all malignant neoplasms. This disease is accompanied by the development of anemic syndrome (AS). This complication not only worsens the results of treatment and, as a result, reduces overall survival, but also reduces the quality of life of patients, reduces adherence to treatment.

Aim. To study the expression of hepcidin 25 (HP25), prohepcidin (PROHP), ferritin (FR), interleukin 6 (IL-6) and metabolites of nitric oxide (NO_x) in the peripheral blood of patients colorectal cancer, to assess their relationship with the clinical course of the disease and with AS.

Materials and methods. The study was conducted in 41 patients with colorectal cancer and AS. The content of FR, PROHP, HP25, IL-6 was determined using enzyme immunoassay. The total content of NO_x in blood serum was determined using the Griess reagent after the reduction of nitrate to nitrite with cadmium granules in the presence of zinc.

Results. There are three types of AS. A characteristic feature of which was microcytosis ($\text{MCV} - 74.3 \pm 2.1 \text{ fl}$) and hypochromia ($\text{MHC} - 22.9 \pm 1.2 \text{ pg}$) of erythrocytes. Type 1 of AS – iron deficiency anemia (IDA), type 2 – anemia of chronic diseases (ACD) in combination with iron deficiency erythropoiesis and type 3 – ACD with functional iron deficiency (FID). True IDA was detected in 15 (36.6 %) patients, which was classically characterized by: low concentration of FR, PROHP, GP25, IL-6 and NO_x . A less significant group (9 patients, 21.9 %) had a high concentration of FR and low PROHP, GP25, IL-6, NO_x , which indicated iron deficiency against the background of ACD. It differed from the first group with IDA in a significant concentration of FR, which may indicate the transition of IDA to the chronic phase of AS. Third group (17 patients, 41.5 %) – with FID – turned out to be the most numerous and characterized by a high concentration of FR ($386.7 \pm 41.2 \text{ ng/ml}$), GP25 ($43.2 \pm 7.1 \text{ ng/ml}$), PROHP ($283.3 \pm 18.5 \text{ ng/ml}$), IL-6 ($24.8 \pm 5.5 \text{ pg/ml}$), NO_x ($39.7 \pm 5.5 \mu\text{mol/l}$), the values were significantly higher ($p < 0.001$) than in patients with IDA and ACD with iron deficiency erythropoiesis.

Conclusion. In patients with a widespread tumor process, AS with FID is most often detected. FID was accompanied by hyperproduction of FR, IL-6, GP25, PROHP and NO_x . A close correlation was noted between the studied parameters with an increase in the T-stage of colorectal cancer. This may indicate the relationship of these proteins in the development of cytokine-induced anemia in cancer patients. The data obtained can be widely used to assess the state of metabolic disorders in anemia associated with malignant neoplasms for the differential diagnosis of AS variants and adequate treatment.

Keywords: colorectal cancer, anemia, functional iron deficiency, ferritin, hepcidin 25, prohepcidin, interleukin 6, nitric oxide

For citation: Blindar V.N., Dobovolskaya M.M., Zubrikhina G.N., Davydova T.V. Anemia syndrome associated with malignant neoplasms in patients with colorectal cancer. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(1):62–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-62-67

Введение

Колоректальный рак (КРР) является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием. Это заболевание сопровождается развитием анемического синдрома (АС). Данное осложнение не только ухудшает результаты лечения и, как следствие, отрицательно влияет на общую выживаемость, но и снижает качество жизни пациентов, уменьшает приверженность к лечению [1, 2]. АС сопровождается развитием тканевой гипоксии, которая, в свою очередь, активизирует процессы окислительного стресса и приводит к повышенному высвобождению биологически активных соединений, в частности метаболитов оксида азота (NO_x). Один из наиболее современных подходов к диагностике и терапии АС при онкологических заболеваниях – оценка уровня гепсидина 25 (ГП25) и терапевтическое воздействие на него. ГП25 – секретируемый печенью пептидный гормон, который регулирует системный и локальный гомеостаз железа [2]. Есть данные, свидетельствующие о том, что наряду с ГП25 NO_x играет значитель-

ную роль в развитии цитокининдуцированной анемии, обусловленной активацией провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6 [3, 4]. Широкий спектр проблем, связанных с АС и осложняющих лечение онкологического заболевания, делает вопросы диагностики и эффективного лечения АС чрезвычайно востребованными и актуальными.

Цель работы – исследовать экспрессию ГП25, прогепсидина (ПРОГП), показатели ферритина (ФР), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и NO_x в периферической крови больных КРР, оценить их взаимосвязь с клиническим течением заболевания и АС.

Материалы и методы

Исследование проведено у 41 больного КРР с АС до лечения (в том числе 25 мужчин и 16 женщин) в возрасте от 34 до 88 лет (средний возраст $61,5 \pm 1,7$). I стадия заболевания выявлена у 2 больных, II стадия – у 9, III стадия – у 21, IV стадия – у 9 больных. Контрольная группа состояла из 50 человек соответствующего возраста без онкопатологии.

Расширенный клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100 (Sysmex, Япония). В плазме крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание ФР и ПРОГП с помощью наборов фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия), ГП25 — с помощью наборов от Peninsula Laboratories International, Inc. (США), ИЛ-6 — с помощью наборов Bender MedSystems (Австрия).

Общее содержание нитрита/нитрата (NO_x) в сыворотке крови определяли при помощи реактива Грисса после восстановления нитрата до нитрита гранулами кадмия в присутствии цинка и измеряли при длине волны 546 нм [5]. Результаты выражали в микромолях на 1 л сыворотки. Метод определения содержания NO_x при помощи реактива Грисса относительно простой, хорошо воспроизводимый и наиболее приемлемый как в научных, так и в клинических исследованиях. При этом следует иметь в виду, что реактив Грисса не позволяет определять концентрацию нитрат-иона, поэтому предварительно необходимо восстановить нитрат до нитрита. Для этого в качестве восстановителя используют фермент нитрат-редуктазу либо гранулированный кадмий или ванадий [6]. Концентрацию нитрита регистрируют по азо-красителю, образующемуся в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. В данной работе при исследовании суммарного содержания метаболитов NO_x в параллельных опытах были использованы в качестве восстановителя нитрат-редуктаза и гранулированный кадмий. Оба метода хорошо воспроизводимы, полученные результаты практически полностью сопоставимы и не зависят от примененного восстановителя.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программных пакетов MS Excel BioStat, версия 2016 г. Для оценки достоверности результатов использовали t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Исследования выполняли в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией [7].

Результаты и обсуждение

В течение длительного времени искали претендента на роль гуморального регулятора метаболизма железа. В разное время предполагалось, что возможными кандидатами могут быть и ФР, и трансферрин, и растворимые рецепторы трансферрина [8, 9]. В настоящее время считают, что основную роль в метаболизме железа играет ГП25. ГП25 является 25-аминокислотным пептидом, который синтезируется в печени. Он образуется из 84-аминокислотного предшественника — ПРОГП. ГП25 — ключевой ре-

гулятор системного гомеостаза железа [8, 9]. ГП25 играет важную роль в нарушении обмена железа у онкологических больных с анемией хронического заболевания (АХЗ): он уменьшает всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и блокирует высвобождение его макрофагами под воздействием провоспалительного цитокина ИЛ-6. В результате развивается функциональный дефицит железа (ФДЖ). ФДЖ называют ситуацию, когда, несмотря на достаточные запасы железа, эритропоэз неадекватно обеспечивается железом [8–10].

В настоящее время разработана и утверждена методика сывороточного иммуноферментного анализа ГП25. Авторами установлено, что этот метод в сыворотке или в плазме крови дает точные и воспроизводимые результаты [9–11]. Исследование содержания ГП25 проведено нами у 50 человек без онкопатологии с помощью иммуноферментного анализа. Показатели ГП25 варьировали в пределах 0,8–7,5 нг/мл, в среднем по группе составили $4,6 \pm 0,06$ нг/мл как у мужчин, так и у женщин, что соответствовало данным литературы [9, 10]. Содержание ПРОГП у здоровых людей колебалось от 57,3 до 157,1 нг/мл, в среднем по группе составило $99,8 \pm 9,3$ нг/мл, медиана — 115 нг/мл.

Содержание ФР в этой группе составило в среднем $97,9 \pm 16,5$ нг/мл с колебаниями от 31 до 187 нг/мл, медиана — 78,1 нг/мл. У мужчин значения ФР составили $102,4 \pm 11,9$ нг/мл, у женщин — $67,7 \pm 10,5$ нг/мл.

Величина ИЛ-6 не превышала 4,6 пг/мл, в среднем составив $2,0 \pm 0,4$ пг/мл, медиана — 1,5 пг/мл. Содержание NO_x колебалось от 13,6 до 63,6 мкмоль/л и составило в среднем $27,8 \pm 0,8$ мкмоль/л, что полностью сопоставимо с данными других авторов, определявших уровень метаболитов NO_x при помощи реактива Грисса [5, 6].

Анемический синдром определяли на основании классификации Всемирной организации здравоохранения. Критериями для диагностики АС считаются: у мужчин — уровень гемоглобина менее 130 г/л, гематокрит менее 39 %; у женщин — уровень гемоглобина менее 120 г/л, гематокрит менее 36 % [12]. АС онкологических больных протекает по типу АХЗ. АХЗ — собирательное понятие. Данное состояние развивается на фоне длительно протекающих заболеваний, поэтому имеет разные этапы формирования нарушений эритропоэза и метаболизма железа.

При анализе лабораторных данных обследуемых больных КРР были выделены 3 типа АС, характерной особенностью которых были микроцитоз и гипохромия эритроцитов (средний объем эритроцитов — $74 \pm 2,1$ фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците — $22,9 \pm 1,2$ пг), Первый тип АС — железодефицитная анемия (ЖДА), 2-й тип — АХЗ в сочетании с железодефицитным эритропоэзом (ЖДЭ) и 3-й — АХЗ с ФДЖ. Истинная ЖДА, которая

характеризовалась классически: низкой концентрацией ФР ($13,2 \pm 1,5$ нг/мл), ПРОГП, ГП25, ИЛ-6 и NO_x (рис. 1), была выявлена у 15 (36,6 %) человек. Менее значительная группа (9 человек, 21,9 %) отличалась от первой группы (с ЖДА) значительной концентрацией ФР ($194,6 \pm 12,2$ нг/мл), что может свидетельствовать о переходе ЖДА в хроническую фазу АС. Несмотря на условно «большие запасы железа», ФР, являясь острофазным белком, вероятнее всего, необъективно отражал запасы железа.

Самой многочисленной (17 человек, 41,5 %) оказалась группа с ФДЖ, результаты которой отличались высокими концентрациями ФР ($386,7 \pm 41,2$ нг/мл), ГП25 ($43,2 \pm 7,1$ нг/мл), ПРОГП ($283,3 \pm 18,5$ нг/мл), ИЛ-6 ($24,8 \pm 5,5$ пг/мл), NO_x ($39,7 \pm 5,5$ мкмоль/л). Показатели в этой группе были достоверно выше ($p < 0,001$), чем у больных с ЖДА и ЖДЭ (см. рис. 1).

При сравнении уровня значений вариационного ряда выявлена тесная корреляционная связь между ИЛ-6 и ГП25 ($r = 0,67, p < 0,01$), NO_x ($r = 0,75, p < 0,01$) и, в меньшей степени, с ФР ($r = 0,53, p < 0,05$) и ПРОГП ($r = 0,59, p < 0,05$). Такую же закономерность прослеживали при корреляционной зависимости этих показателей от стадии заболевания. Установлена достоверная связь между уровнем ИЛ-6, ГП25, NO_x , ПРОГП и стадией опухоли ($r = 0,83, p < 0,001$) у больных КРР с АС.

Полученные результаты не противоречат данным литературы. Так, ряд авторов показали, что ФР, ГП25,

ИЛ-6 выявляются в более высоких концентрациях в сыворотке крови многих больных раком, и более высокие уровни коррелируют с агрессивным заболеванием и плохим клиническим исходом [13–17]. В частности, клинические исследования показали, что повышенные концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов связаны с продвинутыми стадиями опухоли при различных видах рака (например, КРР, почечно-клеточный рак, рак предстательной железы, молочной железы и яичников) и короткой выживаемостью пациентов. На фоне онкологических заболеваний обнаруживают более высокие уровни ФР в плазме крови многих больных. Такая же ситуация прослеживается, по данным литературы, с ГП25, самые высокие значения которого выявляются у больных с неблагоприятными прогностическими признаками [14, 17]. Мы продемонстрировали в нашем исследовании, что экспрессия ГП25 в плазме крови была положительно связана с увеличением Т-стадии КРР ($p < 0,001$).

Учитывая важную роль NO_x в развитии окислительного стресса и эндогенной интоксикации при опухолевой патологии, необходимо было рассмотреть возможность взаимоотношений в системе кровотока и активности NO_x . Как и по предыдущим параметрам, прослеживали такую же ситуацию по результатам исследования NO_x – самые высокие значения выявлены в группе пациентов с III–IV стадиями заболевания. При этом в литературе есть данные, свидетельствующие о том, что показатели NO_x не зависят от стадии злокачественного процесса [13]. Такое разночтение можно объяснить тем, что авторы не анализировали группы больных с АС.

Выявлены достоверные различия ($p < 0,012$) по количеству эритроцитов, уровню гемоглобина, которые были значительно ниже в группе больных с III–IV стадиями заболевания (рис. 2).

Другую закономерность прослеживали при анализе значений ФР, ПРОГП, ГП25, ИЛ-6 и NO_x – данные показатели значительно превышали таковые у больных с I–II стадиями заболевания (рис. 3). Следует подчеркнуть, что АС с ФДЖ в большинстве случаев выявляли у больных с распространенным опухолевым процессом (III–IV стадия). У больных с I–II стадиями заболевания чаще встречались ЖДА и ЖДЭ.

Заключение

Таким образом, у больных с распространенным опухолевым процессом чаще всего выявляют АС с ФДЖ. ФДЖ сопровождается гиперпродукцией ФР, ИЛ-6, ГП25, ПРОГП и NO_x . Отмечена тесная корреляционная связь между исследуемыми показателями и увеличением Т-стадии КРР, что может свидетельствовать о взаимосвязи этих белков с раз-

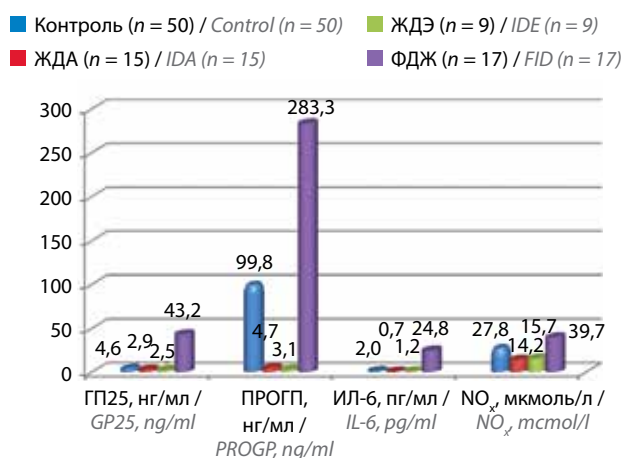


Рис. 1. Показатели гепсидина 25 (ГП25), прогепсидина (ПРОГП), интерлейкина 6 (ИЛ-6), оксида азота (NO_x) у больных колоректальным раком с разными типами анемического синдрома в сравнении с группой контроля без онкопатологии. ЖДА – железодефицитная анемия; ЖДЭ – железодефицитный эритропоэз; ФДЖ – функциональный дефицит железа

Fig. 1. Indicators of hepsidin 25 (GP25), prohepsidin (PROGP), interleukin 6 (IL-6), nitric oxide (NO_x) in patients with colorectal cancer and with different types of anemic syndrome compared with the control group without oncopathology. IDA – iron deficiency anemia; IDE – iron deficiency erythropoiesis; FID – functional iron deficiency

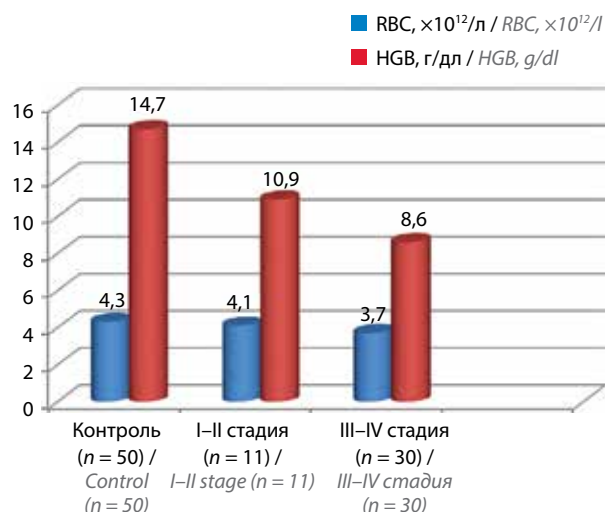


Рис. 2. Показатели количества эритроцитов (RBC) и уровня гемоглобина (HGB) в зависимости от стадии заболевания у больных колоректальным раком с анемическим синдромом

Fig. 2. Indicators of the number of erythrocytes (RBC) and hemoglobin (HGB) level depending on the stage of the disease in patients with colorectal cancer and anemic syndrome

витием цитокинуиндуцированной анемии онкологических больных. Полученные данные могут быть использованы для оценки состояния метаболических нарушений при анемиях, ассоциированных со злокачественными новообразованиями, для диффе-

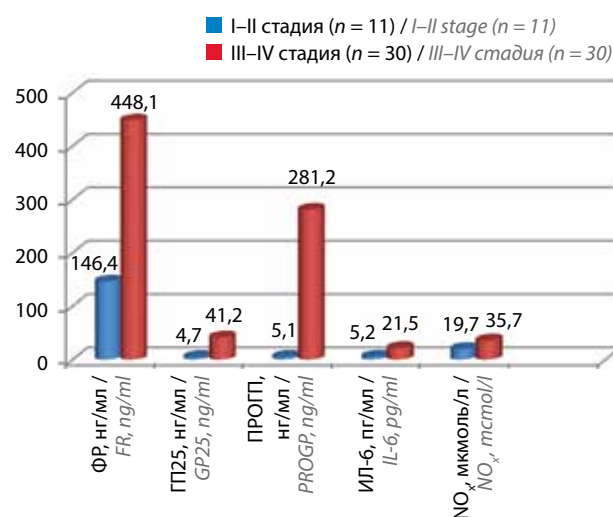


Рис. 3. Показатели ферритина (ФР), гепсидина 25 (ГП25), прогепсидина (ПРОГП), интерлейкина 6 (ИЛ-6), оксида азота (NO_x) в зависимости от стадии заболевания у больных колоректальным раком с анемическим синдромом

Fig. 3. Indicators of ferritin (FR), hepcidin 25 (GP25), prohepcidin (PROGP), interleukin-6 (IL-6), nitric oxide (NO_x) depending on the stage of the disease in patients with colorectal cancer and anemic syndrome

ренциальной диагностики вариантов АС и выбора адекватного лечения. Модуляция синтеза ГП25 и NO_x — возможная диагностическая и терапевтическая цель при КРР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C. et al. Management of anemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv96–iv110. DOI: 10.1093/annonc/mdy323
- Qianqian G., Liwen L., Shanshan H. et al. The role of iron in cancer progression. *Front Oncol* 2021;11:778492. DOI: 10.3389/fonc.2021.778492
- Nicolae C.D., Coman O.A., Ene C. et al. Hecpidin in neoplastic disease. *J Med Life* 2013;6(3):355–60.
- Brankovich B., Stanojevic G., Stoyanovich I. et al. Nitric oxide synthesis modulation – a possible diagnostic and therapeutic in patients with colorectal cancer. *J BUON* 2017;22(1):162–9.
- Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO_x) в сыворотке крови. *Биомедицинская химия* 2004;50(1):79–85. Golikov P.P., Nikolaeva N.Yu. Method for determination of nitrite/nitrate (NO_x) in blood serum. *Biomeditsinskaya khimiya* = *Biomedical Chemistry* 2004;50(1):79–85. (In Russ.).
- Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика* 2005;6:15–8. Metelskaya V.A., Gumanova N.G. Screening method for determining the level of nitric oxide metabolites in serum. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* = *Clinical Laboratory Diagnostics* 2005;6:15–8. (In Russ.).
- World Medical Association, Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191–4. DOI:10.1001/jama.2013.281053
- Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003;3(9):710–20. DOI: 10.1038/nri1180
- Nemeth E., Ganz T. Role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol* 2009;122(2–3):78–86. DOI: 10.1159/000243791
- Charostad J., Azaran A., Nakhaei M. et al. Upregulation of interleukin-6 in HPV-positive breast cancer patients. *Iran J Immunol* 2021;18(4):315–30. DOI: 10.22034/IJI.2021.89107.1930
- Блиндарь В.Н., Добровольская М.М., Хагажеева М.Н. и др. Роль интерлейкина-6 и гепсидина-25 в патогенезе анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными новообразованиями у онкологических больных раком молочной железы до неoadъювантной химиотерапии. *Клиническая лабораторная диагностика* 2021;66(3):147–53. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-3-147-153
- Блиндарь В.Н., Добровольская М.М., Хагажеева М.Н. et al. The role of interleukin-6 and hepcidin-25 in the pathogenesis of anemic syndrome associated with malignant neoplasms in cancer patients with breast cancer before neoadjuvant chemotherapy. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* = *Clinical Laboratory Diagnostics* 2021;66(3):147–53. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-3-147-153. (In Russ.).
- Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И. Дифференциальная диагностика анемического синдрома при истинном железодефицитном состоянии и функциональном дефиците железа у больных с хроническими заболеваниями (злокачественными новообразованиями). *Терапевтический архив* 2016;88(4):61–7. DOI: 10.17116/terarkh201688461-67

- Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Matveeva I.I. Differential diagnosis of anemia in true and functional iron deficiency in patients with chronic diseases (malignant tumors). *Terapevticheskii arkhiv* = Therapeutic Archive 2016;88(4):61–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201688461-67
13. Bayhan Z., Şimşek T., Ergül E. et al. Serum cytokines level in patients with colorectal cancer according on tumor stages and VEGF gene polymorphism. *Hepatogastroenterology* 2014;61(135):1889–94.
14. Lee S., Song A., Eo W. Serum ferritin as a prognostic biomarker for survival in relapsed or refractory metastatic colorectal cancer. *J Cancer* 2016;7(8):957–64. DOI: 10.7150/jca.14797
15. Zhai K., Yang Y., Gao Z.G., Ding J. Interleukin-6-174G>C gene promoter polymorphism and prognosis in patients with cancer. *Oncotarget* 2017;8(27):44490–7. DOI: 10.18632/oncotarget.17771
16. Xiang-Tao P. Expression of hepcidin and neogenin in colorectal cancer. *Open Med* 2017;12:184–8. DOI: 10.18632/oncotarget.17771
17. Guo Q., Li L., Hou S. et al. The role of iron in cancer progression. *Front Oncol* 2021;11:778492. DOI: 10.3389/fonc.2021.778492

Вклад авторов

В.Н. Блиндарь, М.М. Добровольская: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных и публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Г.Н. Зубрихина, Т.В. Давыдова: критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Author's contributions

V.N. Blindar, M.M. Dobrovolskaya: development of research design, analysis of the data obtained and publications on the topic of the article, article writing;

G.N. Zubrikhina, T.V. Davydova: critical revision of the article with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID авторов / ORCID of authors

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>

Г.Н. Зубрихина / G.N. Zubrikhina: <https://orcid.org/0000-0002-5854-9755>

Т.В. Давыдова / T.V. Davydova: <https://orcid.org/0000-0002-5769-3114>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 07.11.2022. Принята к публикации: 13.02.2023.

Article received: 07.11.2022. Accepted for publication: 13.02.2023.