

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Климанов И.А.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕОПЕРАЦИОННОГО АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115522, Москва, Россия

Проведено исследование основных показателей красной крови (RBC, HGB, MCV, MCH, RET-HE) и концентрации ферритина (ФР), гепсидина-25 (ГП-25), ИЛ-6, растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ), эритропоэтина (ЭПО) у 41 больного раком прямой кишки (РПК) до операции. Контрольная группа состояла из 50 человек без онкопатологии. Целью работы явилась ранняя и дифференциальная диагностика анемического синдрома (АС). АС выявили у 58,5% больных РПК. Диагностированы три варианта анемического синдрома АС: ЖДА, ЖДЭ и функциональный дефицит железа (ФДЖ). Для всех вариантов АС был характерен микроцитоз и гипохромия эритроцитов и ретикулоцитов, что свидетельствовало о железодефицитном эритропоэзе. Достоверное различие было выявлено в показателях ФР, ГП-25, ИЛ-6, HGB, MCV, MCH, RET-HE. У больных с ФДЖ значения ФР, ГП-25, ИЛ-6 были статистически значимо выше, а уровни HGB, MCV, MCH, RET-HE ниже, чем у больных с ЖДА и ЖДЭ ($p < 0,01$). ФДЖ встречался чаще у больных с III-IV стадией РПК. Дефицит ЭПО был выявлен во всех вариантах АС. Самая низкая продукция ЭПО отмечена у больных с III-IV стадией РПК и с ФДЖ. Полученные данные по исследованию ГП25 в комплексе с ИЛ-6 у больных с ФДЖ свидетельствуют о необходимости дальнейшего уточнения их роли в дифференциальной диагностике и оценке адекватности лечения больных раком прямой кишки с АС.

Ключевые слова: рак прямой кишки; анемия; функциональный дефицит железа; ферритин; гепсидин-25; интерлейкин-6; эритропоэтин

Для цитирования: Блиндарь В. Н., Зубрихина Г.Н., Климанов И.А. Дифференциальная диагностика преоперационного анемического синдрома у больных раком прямой кишки. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (2): 72-78. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-2-72-78>

Для корреспонденции: Блиндарь Валентина Николаевна, д-р биол. наук, науч. консультант; e-mail: bld51@list.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 06.11.2023
Принята к печати 04.01.2024
Опубликовано 15.02.2024

Blindar V.N., Zubrikhina G.N., Klimanov I.A.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PREOPERATIVE ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER

Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Oncology N.N. Blokhin" Ministry of Health of the Russian Federation, 115522, Moscow, Russian Federation

A study was conducted of the main indicators of red blood (RBC, HGB, MCV, MCH, RET-HE) and the concentration of ferritin (FR), hepcidin-25 (GP-25), IL-6, soluble transferrin receptors (sRTF), erythropoietin (EPO) in 41 patient with rectal cancer (RC) before surgery. The control group consisted of 50 people without cancer. The purpose of the work was early and differential diagnosis of anemic syndrome (AS). AS was detected in 58.5% of patients with RC. Three variants of anemic AS syndrome have been diagnosed: IDA, IDE and functional iron deficiency (FID). All variants of AS were characterized by microcytosis and hypochromia of erythrocytes and reticulocytes, which indicated iron deficiency erythropoiesis. A significant difference was found in the parameters of RF, GP-25, IL-6, HGB, MCV, MCH, RET-HE. In patients with FID, the values of FR, GP-25, IL-6 were significantly higher, and the levels of HGB, MCV, MCH, RET-HE were lower than in patients with IDA and IDE ($p < 0.01$). FID was more common in patients with stage III-IV RC. EPO deficiency was identified in all variants of AS. The lowest EPO production was observed in patients with stage III-IV RC and FID. The data obtained on the study of GP-25 in combination with IL-6 in patients with FID indicate the need for further clarification of their role in the differential diagnosis and assessment of the adequacy of treatment of patients with rectal cancer with AS.

Key words: rectal cancer; anemia; functional iron deficiency; ferritin; hepcidin 25; interleukin-6; erythropoietin

For citation: Blindar V. N., Zubrikhina G. N., Klimanov I.A. Differential diagnosis of preoperative anemic syndrome in patients with rectal cancer. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (2): 72-78 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-2-72-78>

For correspondence: Blindar Valentina Nikolaevna, Dr. biol. sciences, scientific consultant; e-mail: bld51@list.ru

Information about authors:

Blindar V.N., <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>;
Zubrikhina G.N., <https://orcid.org/0000-0002-5854-9755>;
Klimanov I.A., <https://orcid.org/0000-0001-8593-1098>.

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interest.*

Received 06.11.2023

Accepted 04.01.2024

Published 00.02.2024

Введение. Известно, что анемический синдром (АС) является частым осложнением у больных раком прямой кишки (РПК). Выявление и лечение АС признано важной составляющей онкологической терапии. АС наряду с размером опухоли и стадией заболевания рассматривают как независимый фактор прогноза, влияющий на выживаемость [1,2]. Доказано, что нормализация уровня гемоглобина приводит к увеличению как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования заболевания. Помимо того, предоперационная анемия при раке является установленным фактором риска инфицирования и нарушения физических функций онкологического больного в послеоперационном периоде [1-3].

Значительную роль АС играет в развитии гемической гипоксии органов и тканей. В результате гипоксии активизируются гены семейства HIF-1 (Hypoxia-inducible factors). Эти гены, в свою очередь, могут запустить серию молекулярных aberrаций, в частности, усилить продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF; Vascular endothelial growth factor) [4,5]. Индуцируемые ими изменения активности генома приводят к адаптации опухолевых клеток к этому состоянию, стимулируют ангиогенез, блокируют апоптоз и тем самым способствуют стимуляции опухолевого роста, инвазии и метастазированию. Выраженная гипоксия, обусловленная низкими показателями гемоглобина (HGB), способна оказывать мутагенное воздействие, усиливать нестабильность генома и, соответственно, вариабельность опухолевых клеток, что является основой для дальнейшей клональной селекции наиболее устойчивых линий. Низкое содержание кислорода в клетке является фактором химио- и радиорезистентности опухоли. Гипоксическое состояние способствует развитию агрессивного фенотипа и является универсальным фактором неблагоприятного прогноза. Таким образом, АС является независимым прогностическим фактором для целого ряда опухолей, что было подтверждено соответствующими исследованиями [5,6].

Патогенез АС онкологических больных чрезвычайно сложен. Он представлен большим разнообразием факторов, лежащих в его развитии и недостаточно изучен. В процессе развития опухоли АС образует различные модификации, связанные с дисбалансом провоспалительных цитокинов [7-9]. Считают, что в результате гиперпродукции гепсидина-25 (ГП-25), под воздействием интерлейкина-6 (ИЛ-6) блокируется основной клеточный транспортер железа ферропортин, развивается функциональный дефицит железа (ФДЖ), оно не поступает к эритроидным клеткам костного мозга. Следует отметить, что ряд отечественных ученых ошибочно обозначают функциональный дефицит

железа (Fe) у больных, которые получали для лечения АС рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) [4]. Необходимо подчеркнуть, что в этих случаях развивается абсолютный дефицит Fe на фоне активации эритропоэза и истощения запасов железа.

Терапевтическое воздействие на ГП-25 и ИЛ-6 - многообещающая перспектива для коррекции анемии онкологических больных [6,10]. Необходимость выбора вариантов АС делает актуальной проблему дифференциальной диагностики анемии. Ранняя и адекватная коррекция АС может предупредить ухудшение качества жизни онкологических больных, в том числе может рассматриваться как резерв для повышения эффективности лечения. При анемии доказано прямое влияние снижения уровня гемоглобина на утомляемость и остальные параметры качества жизни. Нормализация уровня гемоглобина сопровождается достоверным улучшением субъективного состояния больных [6,11].

Целью исследования является ранняя и дифференциальная диагностика АС у больных РПК до операции на основе гематологического анализа и современных методов оценки феррокинетики.

Материал и методы. Исследование проведено у 41 больного раком прямой кишки (РПК) до операции при случайной выборке с гистологически доказанным диагнозом. I стадия РПК выявлена у 2 больных, II стадия - у 9, III стадия - у 22, IV стадия - у 8 больных. В исследование включены 25 мужчин и 16 женщин в возрасте от 34 до 88 (61,5±1,7 лет). Контрольная группа состояла из 50 человек соответствующего возраста без онкопатологии, Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100-1 (Sysmex, Япония). Из показателей красной крови помимо числа эритроцитов (RBC) и содержания гемоглобина (HGB), оценивали расчетные показатели: средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) и в ретикулоците (RET-HE). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) на спектрофотометре «Multiskan Spectrum» (Финляндия) определяли в плазме содержание ферритина (ФР) наборами фирмы «Orgentec Diagnostika GmbH» (Германия), растворимых рецепторов трансферрина (рТФР) - наборами фирмы «BioVendor» (Чехия), уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) - наборами фирмы Bender MedSystem (Австрия), гепсидина-25 (ГП-25) - Peninsula Laboratories International, Inc. (США), эндогенного эритропоэтина (ЭПО) - наборами фирмы «Biomercia» (США).

Для исключения аутоиммунной гемолитической анемии выполнялась прямая проба Кумбса, на основе гелевых технологий (прямой антиглобулиновый тест). Определение свободного гемоглобина в плазме крови было проведено гемиглобинцианидным методом. Ре-

зультаты оценивались на аппарате «Multiskan Spectrum». **Подсчет лейкоцитарной формулы и детальный анализ морфологии эритроцитов** с помощью микроскопа фирмы LEICA (Германия). Статистическую обработку полученных данных (определение среднего значения, среднего квадратического отклонения, статистической значимости результатов) проводили с использованием программных пакетов MS Excel Biostat. Для оценки достоверности результатов использовали t-критерий Стьюдента, а при непараметрическом распределении – критерий Вилкоксона-Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Исследования выполняли в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации [12].

Результаты и обсуждение. Концентрация HGB в контрольной группе составила в среднем $146 \pm 12,9$ г/л; среднее содержание HGB в эритроците $MCH=31,1 \pm 2,1$ пг; в ретикулоците $RET-HE=29,7 \pm 2,1$ pg; показатель $RBC=4,7 \pm 0,5 \times 10^{12}/л$; $MCV=84,9 \pm 2,7$ fl; $ФР=67,3 \pm 6,9$ нг/мл; $rФР=0,9 \pm 0,03$ мкг/мл; $ЭПО=15,2 \pm 2,7$ мЕ/мл. Концентрация ИЛ-6 не превышала 4,6 пг/мл, в среднем составив $2,1 \pm 0,4$ пг/мл. Уровни свободного гемоглобина находились в пределах (0,1-0,4 г/л). Прямая проба Кумбса была отрицательной. **В настоящее время разработан и апробирован сывороточный иммуноферментный анализ (ИФА) ГП-25 в сыворотке или в плазме крови. Этот метод дает точные и воспроизводимые результаты [6,11].** Исследование содержания ГП-25 проведено нами у 50 человек без онкопатологии. Показатели колебались в пределах (0,8-7,5 нг/мл) и в среднем по группе составили $4,5 \pm 0,06$ нг/мл как у мужчин, так и у женщин, что соответствовало литературным данным [11].

На основании показателей периферической крови больные РПК были разделены на две группы. 1-я группа без АС ($n=17$), 2-я - с АС ($n=24$). В 1-й группе больных без АС, концентрация большинства анализируемых показателей была в пределах референсных значений, за

исключением показателей ФР и ГП-25. По литературным данным, абсолютный дефицит Fe констатируется при уровне ФР менее 30 нг/мл [8]. Относительно невысокие показатели ФР (<30 нг/мл) в 1-й группе отмечались у 5 человек (29,4 %), что свидетельствовало об истощении запасов железа и о латентной стадии ЖДА (латентный дефицит железа - ЛДЖ). Об этом свидетельствовали и низкие показатели гепсидина ($<0,2$ нг/мл). Следует отметить, что у большей части пациенток 1-й группы ($n=7$, 41,2%) выявили высокую концентрацию ГП-25. Среднее значение концентрации гепсидина статистически значимо было выше ($32,1 \pm 14,4$ нг/мл) у больных без АС, чем в группе контроля ($4,3 \pm 0,7$ нг/мл). Уровень ИЛ-6 у больных существенно не отличался от показателей в группе контроля. В этом случае причиной гиперпродукции ГП-25 могли быть другие источники. в частности, злокачественные клетки могут сами синтезировать ГП-25 [6]. Уровень ЭПО у больных РПК без АС находился в пределах нормы ($4,3-32,9$ мЕ/мл), среднее значение составило $8,6 \pm 1,5$ мЕ/мл.

Показатели HGB у больных 2-й группы с АС колебались от 79 до 113 г/л и в среднем по группе составили $101 \pm 4,1$ г/л. Следует подчеркнуть, что критерием лабораторной диагностики АС, согласно ВОЗ-классификации степени тяжести анемии, были значения $HGB < 120$ г/л у женщин и $HGB < 130$ г/л у мужчин. У пациентов РПК преобладала анемия I и II степени тяжести с микроцитозом ($MCV < 80$ fl) и гипохромией ($MCH < 28$ pg) эритроцитов и ретикулоцитов ($RET-HE < 28$ pg), с относительно сохранным количеством RBC и сниженным уровнем HGB. У 7 (29,1%) больных диагностирована классическая ЖДА: отмечались микроцитоз и гипохромия эритроцитов; значительное снижение RET-HE; концентрации ФР, ГП-25 и ИЛ-6 (рис.1, 2). Напротив, показатели rPTФ ($4,2 \pm 0,9$ мкг/мл) статистически значимо превышали норму ($0,9 \pm 0,02$ мкг/мл, $p < 0,01$), что также свидетельствовало о дефиците железа. Следует отметить, что концентрация rPTФ была повышена при всех вариантах АС.

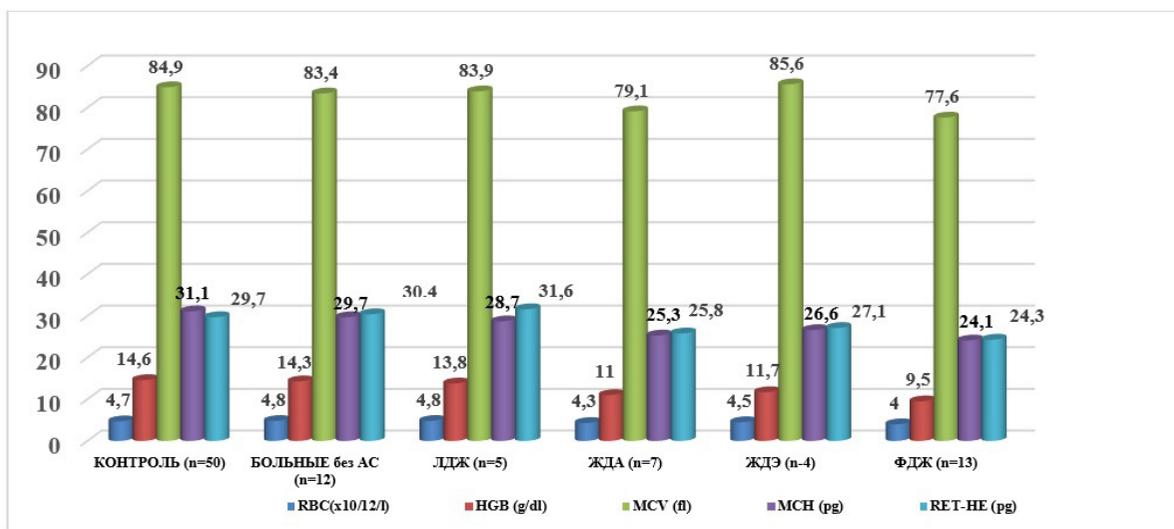


Рис. 1. Основные показатели красной крови больных раком прямой кишки.

В настоящее время считается, что современные маркеры дефицита железа, такие как ФР и рРТФ, не всегда информативны. Так, ФР, являясь острофазным белком, может необъективно отражать запасы железа, завышая их у онкологических больных. Концентрация рРТФ, напротив, может быть значительно снижена при воспалении. В то же время считают, что ГП-25 может иметь клиническое значение в отношении ранней оценки

железодефицитного состояния, поскольку он является более быстрым биомаркером изменений потребности в железе, чем другие маркеры [13].

При анализе результатов исследования АС при РПК выделены 4 больных (16,6%) с железодефицитным эритропоэзом (ЖДЭ). В отличие от ЖДА, у них выявлена значительная концентрация ФР (рис.2). Это может свидетельствовать о переходе ЖДА в хроническую фазу АС.

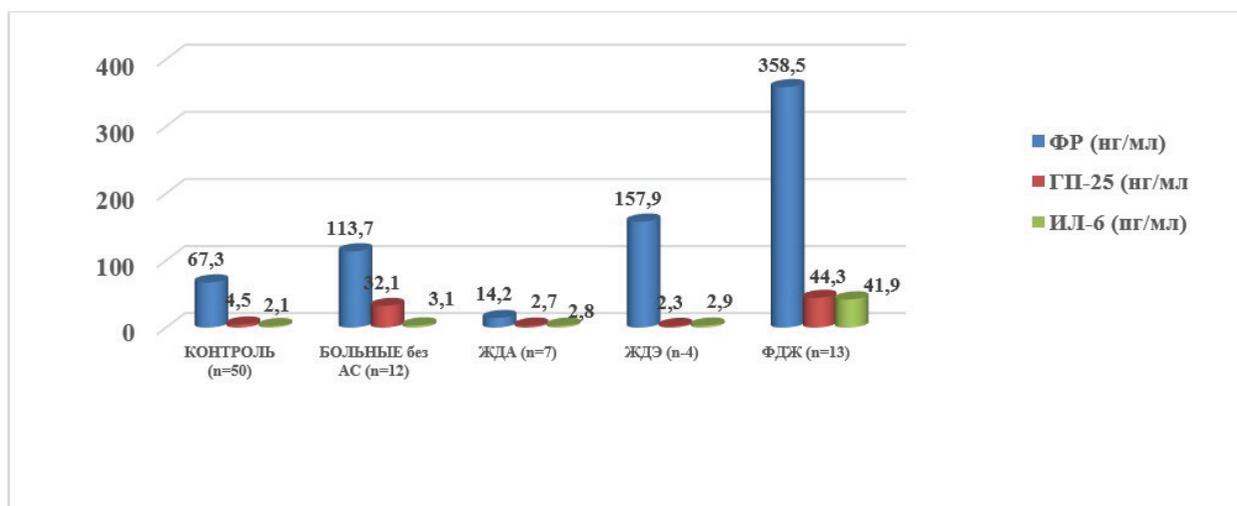


Рис. 2. Средние показатели ферритина, гепсидина-25 и интерлейкина-6 у больных раком прямой кишки с разными вариантами анемического синдрома.

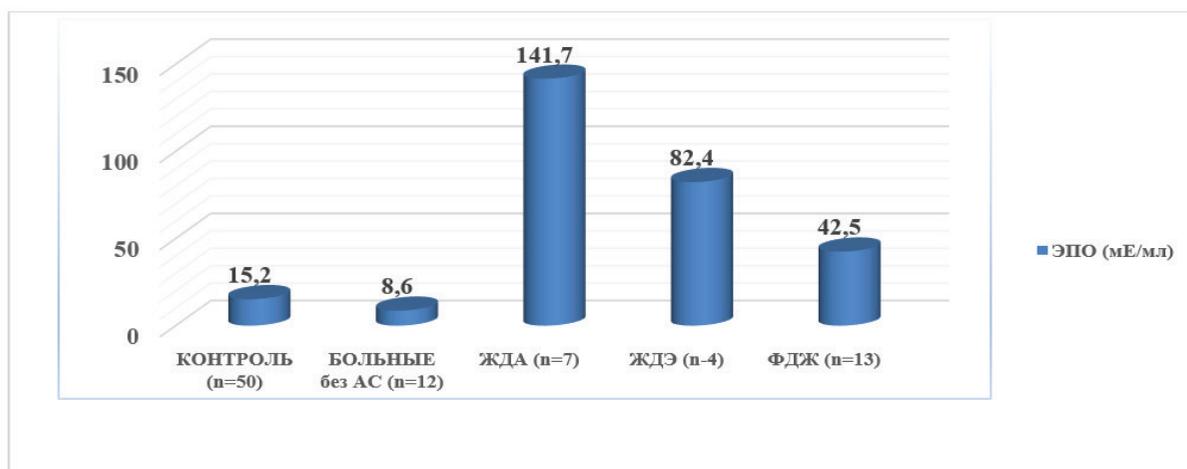


Рис. 3. Уровень эритропоэтина у больных раком прямой кишки с разными вариантами анемического синдрома.

Более чем у половины больных с АС ($n=13$, 54,1 %) диагностировали ФДЖ, который, в отличие от ЖДА и ЖДЭ, характеризовался высокой концентрацией ФР, ГП-25, ИЛ-6 и более низкими значениями HGB, MCV, MCH, RET-HE ($p < 0,001$), чем у больных с ЖДА и ЖДЭ (см. рис 1, 2).

Для оценки адекватности продукции ЭПО при различной степени тяжести АС у больных РПК определяли концентрацию эндогенного ЭПО. Анализ выявил

адекватный его уровень у 3-х больных (42,8%) с ЖДА, у 25% ($n=1$) с ЖДЭ и только у 7,7% (у одного из 13 больных) с ФДЖ. Отмечено достоверное различие средних значений ЭПО (см. рис. 3) по всем вариантам АС, самые низкие показатели выявлены у больных с ФДЖ по сравнению с контролем и больными без АС, с ЖДА и ЖДЭ ($p < 0,01$).

При гипоксии тканей на фоне АС увеличивается концентрация HIF-1 α (гипоксией индуцированно-

го фактора), который контролирует экспрессию гена ЭПО, тем самым включаясь в метаболизм Fe. Параллельно происходит увеличение уровня ЭПО, иногда в десятки раз и, соответственно, эритропоэтической активности костного мозга. Это, в свою очередь, ведет к быстрой мобилизации Fe из ретикулоэндотелиальных клеток и использованию Fe для синтеза HGB [14]. Такая ситуация прослеживается у больных с ЖДА без онкопатологии. Наше исследование показало, что у части больных РПК с АС был отмечен недостаток ЭПО, причем не только у пациентов с ФДЖ, но и с ЖДЭ, а также у отдельных больных РПК с ЖДА.

Прямая проба Кумбса была отрицательной у всех больных, как с анемическим синдромом, так и без него. Анализ показателей свободного гемоглобина во всех группах не выявил значительных отклонений от контрольной группы (0,09–0,4 г/л). При этом они были статистически значимо ($p < 0,010$) ниже во 2-й группе с АС (0,15±0,01 г/л), чем у больных без АС (0,27±0,02 г/л), преобладали показатели ближе к нижней границе нормы.

Анализ клинических данных показал, что пациенты с АС предъявляли жалобы на повышенную утомляемость, значительную слабость, головокружение, одышку и боли в икроножных мышцах. Следует отметить, что более выраженные симптомы отмечались у больных РПК со II и III степенью тяжести АС.

Анализ показателей гемограммы у больных в зависимости от стадии заболевания выявил статистически значимые различия уровня HGB, MCV, MCH и RET-HE ($p < 0,02$) (рис. 4). Показатели были ниже у больных с распространенным опухолевым процессом (при III-IV стадии заболевания). Концентрация ГП-25, ИЛ-6 в этой группе оказалась статистически значимо выше, чем у больных с I-II стадией ($p < 0,02$) (рис. 4, 5). Показано (см. таблицу), что у больных РПК с III-IV стадией заболевания закономерно чаще развивается АС, его вариант ФДЖ и значительно реже встречаются больные без гематологических признаков АС. Уровень ЭПО у больных с I-II стадией РПК был выше, чем у больных с III-IV стадией (см. рис. 5).

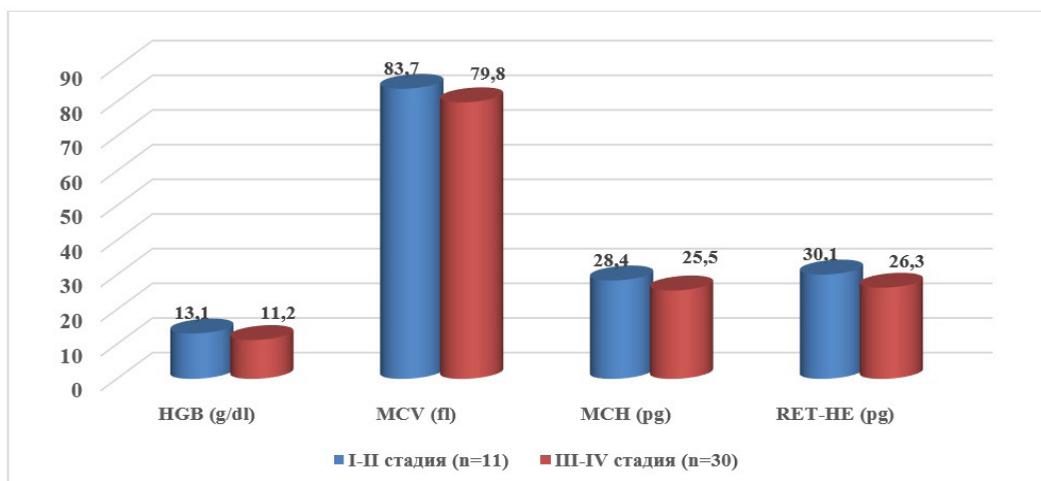


Рис. 4. Показатели гемограммы у больных РПК в зависимости от стадии заболевания.

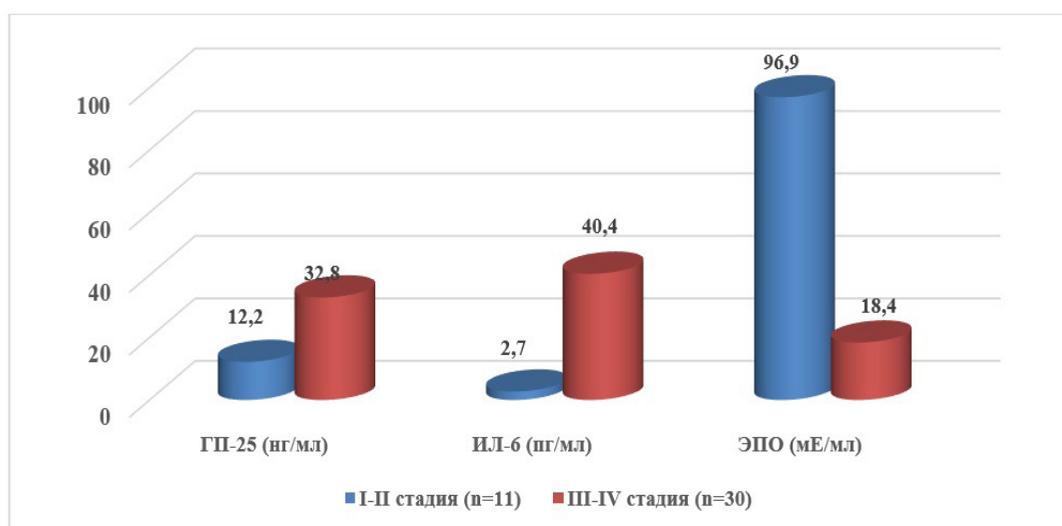


Рис. 5. Уровень гепсидина-25, интерлейкина-6 и эритропоэтина у больных РПК в зависимости от стадии заболевания.

Частота встречаемости АС различных типов у больных РПК в зависимости от стадии заболевания

Группы больных	Без АС	ЛДЖ	АС	ЖДА	ЖДЭ	ФДЖ
I-II стадия (n = 11)	8 (72,7%)	3 (27,3 %)	3 (27,3 %)	2(18,2%)	1(9,1 %)	0
III-IV стадия (n = 30)	9 (30 %)	2 (6,6 %)	21 (70 %)	5(16,7%)	3 (10%)	13 (43,3 %)

Выявлена тесная корреляционная связь между ИЛ-6 и ГП-25 ($r=0,67, p<0,01$) и, в меньшей степени, между ИЛ-6 и ФР ($r=0,37, p>0,05$). Установлена достоверная корреляционная связь между уровнем ГП-25, ИЛ-6 и стадией заболевания ($r=0,83, p<0,001$) у больных РПК.

Лечение анемического синдрома у онкологических больных представляет сложную задачу вследствие комплексного патогенеза заболевания и способности злокачественной опухоли осуществлять многофакторную патологическую модуляцию процесса эритропоэза. Достижения в понимании патофизиологии АС позволили определить основные подходы к его терапии: лечение основного заболевания, использование агентов, усиливающих эритропоэз (рекомбинантные эритропоэтины) и обеспечение доступности железа. **Следует подчеркнуть, что нельзя начинать лечение анемии без предварительной оценки метаболизма железа и гематологического исследования, которое объективно отражает состояние эритропоэза.**

Стратегию будущего лечения АС с ФДЖ, обусловленного гиперэкспрессией ГП-25, связывают с применением антагонистов этого белка с целью преодоления задержки железа в ретикулоэндотелиальной системе, провоспалительных цитокинов, способных эффективно стимулировать эритропоэз при воспалении. При ФДЖ, часто устойчивой к терапии ЭПО, снижение концентрации ГП-25 может привести к выходу депонированного в макрофагах Fe и, соответственно, нормализации уровня HGB [15,16]. В настоящее время проводится изучение новых лекарственных средств, мишенью которых являются основные патогенетические звенья АС, в частности, цитокины и ветвь ИЛ-6 – гепсидин - ферропортин. Эти же авторы в эксперименте показали действие рекомбинантного гепсидина на кроветворение, а также то, что антитела к рецептору интерлейкина-6 способствовали снижению выработки ГП-25 и нормализации кроветворения [17, 18].

Заключение. Более чем у половины (58,5%) больных РПК до операции был выявлен анемический синдром в вариантах ЖДА, ЖДЭ и ФДЖ. Для всех вариантов АС были характерны микроцитоз и гипохромия эритроцитов и ретикулоцитов, что свидетельствовало о железодефицитном эритропоэзе. У пациентов с различными вариантами АС выявлялись достоверные различия показателей ФР, ГП-25, ИЛ-6, HGB, MCV, MCH, RET-HE. У больных с ФДЖ концентрация ФР, ГП-25, ИЛ-6 была статистически значимо выше, а уровни HGB, MCV, MCH, RET-HE ниже, чем у больных с ЖДА и ЖДЭ ($p<0,01$). Следует отметить, что повышенный уровень ГП-25 был выявлен не только у больных с ФДЖ, но и у отдельных больных без гематологических признаков анемии, что не исключало латентной стадии АС. Установлена достоверная корреляционная связь между уровнем ГП-25, ИЛ-6 и стадией заболевания. ФДЖ встречался чаще у больных с III-IV стадией РПК.

Дефицит ЭПО был выявлен во всех вариантах АС, однако наиболее низкий его уровень отмечен у больных с III-IV стадией РПК и с функциональным дефицитом железа. Полученные данные по ГП-25 в комплексе с ИЛ-6 у больных РПК при формировании функционального дефицита железа свидетельствуют о необходимости дальнейшего уточнения их роли в дифференциальной диагностике и оценке адекватности лечения различных вариантов АС.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1 - 3, 7-17 см. R E F E R E N C E S)

- Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Онкогематология*. 2018; 13(1): 45–53.
- Смирнов С.Ю., Гутковская Е.А., Ходасевич В.М., Чекун О.В., Субоч Е.И., Портыанко А.С. и др. Молекулярно-генетические маркеры чувствительности к терапии при колоректальном раке. *Молекулярная и прикладная генетика*. 2020; 29: 86–96.
- Хагазеева М.Н., Снеговой А.В., Блиндарь В.Н., Рябчиков Д.А., Добровольская М.М., Кононенко И.Б. 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.
- Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Давыдова Т.В., Добровольская М.М. Особенности регуляции гепсидина и ферропортина у онкологических больных (литературный обзор). *Российский биотерапевтический журнал*. 2023; 22(3): 10-8. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-3-10-18/.

REFERENCES

- Natalucci V., Virgili E., Calcagnoli F., Valli G., Agostini D., Zeppa S.D. et al. Cancer related anemia: an integrated multitarget approach and lifestyle interventions. *Nutrients*. 2021; 13(2): 482. DOI: 10.3390/nu13020482.
- Deng Yu, Wen M., Zhang J. Preoperative anemia and long-term survival in patients undergoing colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study. *World J. Surg. Onc.* 2023; 21: 122. DOI: 10.1186/s12957-023-03005-w.
- Warner M.A., Shore-Lesserson L., Shander A., Patel S.I., Perelman S.I., Gwynn N.R. Perioperative anemia: prevention, diagnosis and management across the spectrum of perioperative care. *Anesthesiology*. 2020; 130:1364–72.
- Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. Kazakov S.P., Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases: Features of pathogenesis and possibilities of therapeutic correction (review of the literature and the results of our research). *Онкогематология*. 2018; 13(1): 45–53. (in Russian)
- Smirnov S.Yu., Gutkovskaya E.A., Xodasevich V.M., Chekun O.V., Suboch E.I., Portyanko A.S. et al. Molecular genetic markers of sensitivity to therapy in colorectal cancer. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2020; 29: 86–96 (in Russian)
- Xagazheeva M.N., Snegovoy A.V., Blindar' V.N., Ryabchikov D.A.,

- Dobrovol'skaya M.M., Kononenko I.B. et al. The role of hepcidin 25 in the development of anemic syndrome associated with malignant diseases. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2020; 19(4): 29–34. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-4-29-34. (in Russian)
7. Wang J., Liu W., Lee J.K., Mingy Li, Benyi Li, Runzhi Zhu et al. Hepcidin downregulation correlates with disease aggressiveness and immune infiltration in liver cancer. *Frontal. oncology*. 2021; 11: 714756. DOI: 10.3389/fonc.2021.714756.
 8. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C., Dicato M., Gascón P., Glaspy J. et al. Management of anemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018; 29(4):96-110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758.
 9. Bruns E.R.D.M.N., Borstlap V.A., van Duyvendijk P., van der Zaag-Lunen H.J., Burkens Ch.J., Munster B.C. et al. The association of preoperative anemia and the postoperative course and oncological outcome in patients undergoing rectal cancer surgery: a multicenter snapshot study. *Colorectal. Dis*. 2019; 62 (7):823-31. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001360.
 10. Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L., Pleva S., Ellison A.R., Sheng J. et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood*. 2010; 115: 3616-24.
 11. Nemeth E., Ganz T. Hepcidin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22:6493. DOI: 10.3390/ijms22126493.
 12. World Medical Association, Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013; 310(20): 2191-4. PMID 24141714. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.
 13. Andersen A. B., Bonn T.K., Bader J., Jung G., Ganz T., Nemeth E. et al. Effect of altitude and recombinant human erythropoietin on iron metabolism: a randomized controlled trial. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2021; 321(2): R152-R161. DOI: 10.1152/ajp-regu.00070.2021. Epub 2021 June 23.
 14. Bohlius J., Bohlke K., Castelli R., Dzhulbegovic B., Lustberg M.B., Martino M. et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv*. 2019; 3: 1197–1210.
 15. Ashby D.R., Gale D.P., Busbridge M., Murphy K. G., Duncan N. D., Cairns T.D. et al. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin. *Haematologica*. 2010; 95(3): 505-8.
 16. Sasaki U., Noguchi-Sasaki M., Yasuno H., Yorozu K., Shimonaka Y. Stimulation with erythropoietin reduces the expression of hepcidin due to the hematopoietic activity of bone marrow cells in mice. *Int. J. Hematol*. 2012; 96(6): 692-700.
 17. Vyoral D., Petrak J. Therapeutic potential of hepcidin - the master regulator of iron metabolism. *Pharmacological research*. 2017; 115:242–54. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.11.010.
 18. Blindar' V.N., Zubrikhina G.N., Davy'dova T.V., Dobrovol'skaya M.M. Features of the regulation of hepcidin and ferroportin in cancer patients (literature review). *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2023; 22(3):10-8. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-3-10-18. (in Russian)