

ФАРМАКОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-9-13-19

РОЛЬ ГЕПСИДИНА В РАЗВИТИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И МЕТОДЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ

Е. Э. Осилян^{1,*}, В. Н. Дроздов¹, С. Ю. Сереброва^{1,2},
Н. В. Шулятьева¹, Е. В. Ших¹

Одной из значимых проблем клинической практики является дифференциальная диагностика железодефицитных состояний для подбора адекватного способа их фармакологической коррекции. Аутоиммунные, онкологические, некоторые хронические инфекционные заболевания сопровождаются анемическим синдромом, этиология которого связана с нарушением эритропоэза в результате удерживания железа в клетках ретикуло-эндотелиальной системы, существенную роль в осуществлении которого играет гепсидин — универсальный регулятор гомеостаза железа. Актуальным является поиск новых лекарственных средств, мишениями которых являются основные патогенетические звенья анемии хронических заболеваний, в том числе обмен гепсидина. Большая часть таких перспективных препаратов находится на стадии разработки или доклинических исследований.

Ключевые слова: анемия; биомаркер; гепсидин; железодефицитное состояние; ингибитор гепсидина; хронические воспалительные заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) — клинический синдром, возникающий как следствие аутоиммунных, неопластических, хронических инфекционных и некоторых других патологических процессов. Этиология и патогенез АХЗ многогранны и до недавнего времени были недостаточно изучены. Однако результаты исследований, проведенных за последние десятилетия, позволили установить, что АХЗ связана с нарушением эритропоэза в результате удерживания железа в клетках ретикуло-эндотелиальной системы.

Экспериментальные данные указывают на существенную роль гепсидина в функциональном дефиците железа у пациентов с АХЗ [34].

Гепсидин — 25-аминокислотный пептид, синтезируемый в печени и определяемый в плазме крови и моче. Он образуется из C-терминальной части 84-аминокислотного предшественника — прогепсидина [34]. Первые публикации, посвященные гепсидину, описывали его антибактериальные свойства. Было доказано, что гепсидин, подобно другим антибактериальным

пептидам, за счет своей структуры — пространственного разделения гидрофильных и гидрофобных боковых цепей может разрывать бактериальную мембрану [22].

Однако, кроме участия гепсидина в антибактериальной защите, было установлено его влияние на метаболизм железа. Оказалось, что в митохондриях ген гепсидина экспрессируется не только под действием препаратов железа (избыток железа индуцирует синтез гепсидина гепатоцитами), но и под влиянием липополисахаридов (ЛПС) [37].

Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что инфекционно-воспалительные процессы сопровождаются гиперпродукцией гепсидина, что приводит к гипоферремии и АХЗ [29 – 32].

Увеличение в печени синтеза гепсидина под влиянием провоспалительных цитокинов при хронических заболеваниях приводит к снижению абсорбции железа в кишечнике и уменьшению высвобождения железа из макрофагов вследствие блокады гепсидином функции ферропортина [12, 13]. В этом случае развивается неистинный или абсолютный дефицит железа, как при железодефицитной анемии (ЖДА), характерной особенностью которого является сочетание пониженного содержания железа в плазме крови и повышенного его уровня в клетках ретикулоэндотелиальной системы [5].

Исследования, проведенные на трансгенных мышах с увеличенной продукцией гена USF2 — гена пропептида гепсидина, показали, что суперэкспрессия гепси-

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

² ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Минздрава России, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

* e-mail: lenaosipyan@gmail.com

дина ведет к дефициту железа [29, 30, 31, 45]. Такие мыши гибнут вскоре после рождения в результате острой анемии. Мыши с частичной блокадой гена USF2 выживают, хотя и страдают от дефицита железа, который не может быть полностью восполнен его парентеральным введением. По-видимому, гепсидин обладает блокирующими влиянием на транспорт железа в эпителии кишечника, макрофагах и в плаценте [20].

Исследовали уровни гепсицина и ряда цитокинов в сыворотке крови у добровольцев при воспалении, обусловленном применением ЛПС *Escherichia coli* O:113 LPS (согласно United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD). Выяснилось, что через 6 ч после введения вещества, вызывающего воспаление, возникает гиперпродукция гепсицина гепатоцитами и падение концентраций железа в сыворотке. Одновременно резко повысились уровни интерферона, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) и интерлейкина (ИЛ) ИЛ-1 бета. Однако эта динамика была непродолжительной и концентрации указанных веществ быстро возвращались к норме. Было показано, что при гнойных инфекциях уровень мРНК гепсицина может повышаться в крови в несколько тысяч раз, а в моче — в сотни раз [25]. В экспериментах с введением ЛПС, как индуктора воспаления, одновременно с повышенной экспрессией гепсицина увеличивался и уровень сывороточного ферритина, и ИЛ-6. Вероятно, бактерии и патоген-специфичные макромолекулы, такие как ЛПС, действуют на макрофаги, включая печеночные клетки Купфера, вызывая продукцию ИЛ-6. Этот цитокин, в свою очередь, вызывает синтез гепсицина гепатоцитами посредством индукции его мРНК: в промоторе гена прогепсицина есть участок связывания для ИЛ-6. Такое же явление может наблюдаться при наличии опухолей: отмечаются анемия, высокие уровни гепсицина, ферритина и ИЛ-6. Это послужило основанием для утверждения о способности гепсицина подавлять эритропоэз стимуляцией собственной продукции, ведущей к истощению запасов железа в печени.

Синтез гепсицина при истинном дефиците железа подавлен. Этот адаптивный механизм облегчает абсорбцию железа и его высвобождение из депонированных запасов.

Важным белком, участвующим в гомеостазе железа и используемым в диагностике типа анемии, является ферритин. Уровень ферритина прямо пропорционален количеству железа в макрофагах и гепатоцитах, если при этом нет инфекции или воспалительного процесса. В противном случае исследование сывороточного ферритина может быть диагностически незначимым, так как он является биомаркером воспаления, соответственно его уровень будет повышен не зависимо от концентрации железа. С другой стороны, снижение его уровня ниже референтных значений (менее 100 мкг/л) в сыворотке крови имеет 100 %-ную специфичность при выявлении железодефицитных состояний [1, 16].

Уровень ферритина может быть нормальным или даже повышенным у больных АХЗ. Причиной этого служат два обстоятельства: первое — повышенный уровень ферритина отражает запасы железа в ретикуло-эндотелиальной системе; второе — повышенная экспрессия ферритина может быть индуцирована воспалением, поскольку он относится к провоспалительным цитокинам [9]. Таким образом, уровень ферритина не является показателем запасов железа у пациентов с воспалительными процессами, как у лиц без воспаления.

Уровень сывороточного железа также не позволяет точно дифференцировать ЖДА и АХЗ. Ключевым фактором при диагностировании АХЗ является определение типа дефицита железа: абсолютный (истинный) или функциональный (перераспределительный). Абсолютный (истинный) дефицит железа наблюдается при хронических заболеваниях, приводящих к хронической кровопотере: чаще при неопластических процессах и болезнях желудочно-кишечного тракта. При назначении препаратов железа таким больным наблюдается быстрое его потребление эритроидными клетками с активацией эритропоэза и компенсацией анемии, а при функциональном дефиците такое лечение не дает результата, и явления дефицита железа сохраняются. Лабораторными признаками АХЗ с абсолютным (истинным) дефицитом железа являются высокий уровень растворимого рецептора трансферрина (РРТ), сниженное насыщение трансферрина железом, увеличение количества трансферрина, уменьшение количества железа и ферритина в сыворотке.

Еще одним способом дифференциальной диагностики между АХЗ и АХЗ с истинным железодефицитом является определение соотношения уровня рецептора трансферрина к логарифму уровня ферритина. Этот показатель может помочь установить потребность в железе для эритропоэза [11]. Дифференциальная диагностика этих состояний крайне важна для определения дальнейшей тактики лечения данных больных.

На рисунке приведен алгоритм дифференциальной диагностики ЖДА, АХЗ и АХЗ с истинным дефицитом железа.

В настоящее время в связи с широким применением метода иммуноферментного анализа и возможностью получения моноклональных антител к различным антигенам проведен ряд исследований по определению уровня гепсицина при различных заболеваниях.

Состояниями, которые часто сопровождаются повышением уровня гепсицина и развитием анемии без истинного дефицита железа, являются воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона при отсутствии кровотечений), ревматологические заболевания (ревматоидный артрит — РА), хроническая болезнь почек (ХБП), неопластические процессы (без кровотечений), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), другие ауто-

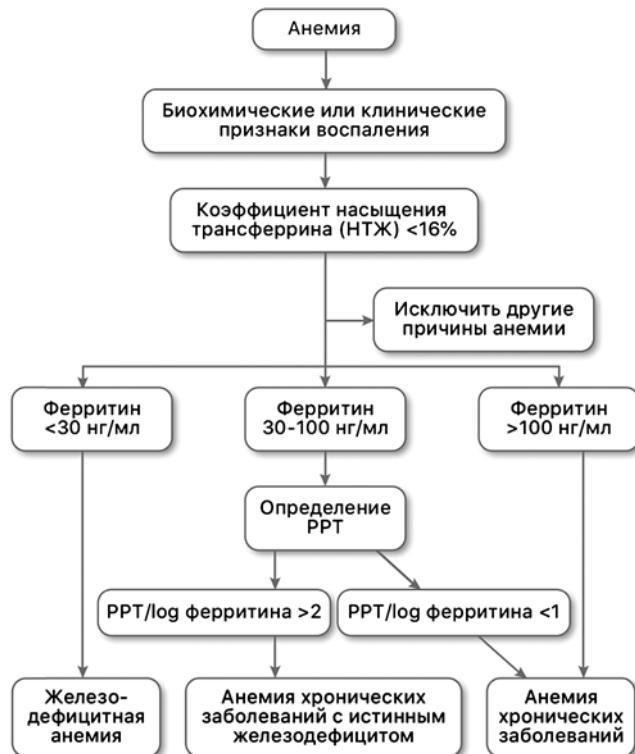
иммунные, инфекционно-воспалительные и онкологические процессы [17, 28].

Опубликованы результаты нескольких исследований, которые показали связь между уровнем гепсидина и тяжестью ХСН. В эти исследования включали пациентов с ХСН разных возрастных групп, различных функциональных классов ХСН по NYHA и с широким диапазоном уровней гемоглобина [3, 27, 43].

В крови пациентов с ХСН и анемией были выявлены повышенные концентрации гепсидина. Уровень гепсидина был обратно пропорциональным уровню гемоглобина. У больных более молодого возраста без анемии были выявлены нормальные уровни гепсидина, а при развитии анемии они повышались. По мере прогрессирования ХСН уровни гепсидина увеличивались [6].

Определяли уровни гепсидина у больных пожилого и старческого возраста с различными функциональными классами (ФК) ХСН с АХЗ и ЖДА. У больных ХСН с АХЗ при сравнении с больными ХСН с ЖДА, ХСН без анемии и с пациентами контрольной группы были обнаружены уровни гепсидина в крови ($23,81 \pm 3,62$) нг/мл; положительные связи средней силы между гепсидином и гемоглобином, концентраций гепсидина и СРБ, ферритином, что указывает на воспаление как причину повышения уровня гепсидина. У больных ХСН с ЖДА выявлены: низкий уровень гепсидина, отсутствие взаимосвязи уровня гепсидина с показателями СРБ, ферритина и гемоглобина, что указывает на отсутствие какой-либо роли гепсидина в развитии ЖДА. Таким образом, уровень гепсидина при ХСН прямо коррелирует с тяжестью ХСН и возрастом больного в связи с возможным наличием других сопутствующих хронических заболеваний, как причины повышения гепсидина [8].

Проведены также исследования, посвященные определению уровней гепсидина у пациентов с ХБП разных стадий до и после лечения эритропоэз-стимулирующими препаратами, в том числе находящихся на дialisном лечении. По данным, опубликованным несколькими исследовательскими группами, консолидированным в единый согласительный документ Kidney Disease Initiative Global Outcomes (KDIGO), в крови больных ХБП, в том числе получающих программный гемодиализ, достоверно повышаются концентрации гепсидина [14, 41, 44]. Было показано, что гепсидин фильтруется и реабсорбируется в проксимальных канальцах, поэтому при ХБП в связи с нарушением его экскреции с мочой повышается концентрация в крови, что обусловливает нарушение обмена железа с формированием относительного дефицита последнего [40]. Кроме того, повышение концентрации гепсидина обусловлено активацией воспалительного процесса у пациентов, находящихся на гемодиализе [35, 48]. Показано, что у больных с ХБП без гемодиализа и эритропоэз-стимулирующих препаратов более высокий уро-



HTЖ — насыщение трансферрина железом;
РРТ — растворимые рецепторы трансферрина;
PPT/log ферритина — растворимые рецепторы трансферрина/логарифм ферритина.

Алгоритм дифференциальной диагностики железодефицитной анемии, АХЗ и АХЗ с истинным дефицитом железа [46].

вень гепсидина ассоциирован с прогрессированием анемии даже при достаточных запасах железа [4, 33].

Представлены данные о том, что для пациентов, находящихся на программном гемодиализе, характерен функциональный дефицит железа. В связи с этим для диагностики типа анемии было признано целесообразным проводить исследование плазменных уровней гепсидина и РРТ. Количество РРТ пропорционально количеству трансферрина. Низкая концентрация РРТ (менее 1,9 нг/мл у женщин и 2,2 нг/мл у мужчин) свидетельствует о наличии недостаточного ответа на эритропоэз-стимулирующую терапию [4].

По результатам исследования, проведенного в ФГБНУ НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой Минздрава России, было установлено, что у больных РА вне зависимости от наличия анемии, значения концентраций гепсидина и ферритина были значительно более высокими, чем у здоровых доноров. У пациентов с РА на фоне АХЗ уровень гепсидина повышался до 120 пг/мл. В этой подгруппе больных отмечена высокая воспалительная активность РА — среднее значение DAS-28 > 6,6 баллов (DAS — 28 — индекс активности болезни — > 6,6 баллов — высокая активность заболевания, < 2,6 — ремиссия), характеризующаяся не только значительным повышением концентрации С-реактивного белка СОЭ, но и высокими уровнями

проводоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) и биомаркеров РА (ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), что также делает гепсидин перспективным маркером активности воспалительного процесса при РА [2, 7].

Стоит отметить и такое состояние, как генетически обусловленное увеличение количества гепсидина, к которому приводит мутация фермента матриптазы — 2 TMPRSS6 — негативного регулятора экспрессии гепсидина. У пациентов не происходит подавление продукции гепсидина при железодефицитных состояниях, и у них развивается железорезистентная железодефицитная анемия (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia, IRIDA). Это наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу.

Успешное лечение основного заболевания, обуславившего развитие анемии, как правило, позволяет нормализовать имеющиеся гематологические нарушения. В случаях, когда эффективное лечение основного заболевания невозможно, используют терапию, направленную на коррекцию анемии: 1) переливание эритроцитарной массы, однако его применяют только в случае тяжелой степени анемии; 2) эритропоэз-стимулирующие средства с препаратами железа для внутривенного введения или без них; 3) препараты железа.

Анемия хронических заболеваний не является однозначным показанием к назначению эритропоэз-стимулирующих препаратов, однако последние могут рассматриваться в качестве альтернативы многократным трансфузиям эритроцитов [23].

Мнения о целесообразности назначения препаратов железа больным АХЗ неоднозначны. Но одним из аргументов против служит тот факт, что размножающиеся микроорганизмы и опухолевые клетки могут использовать поступающее железо для собственной жизнедеятельности. Кроме того, терапия препаратами железа в условиях длительной иммунной активации способствует образованию высокотоксичных гидроксильных радикалов в крови, которые могут вызывать повреждение тканей и приводить к эндотелиальной дисфункции, повышая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что лекарственное снижение плазменных концентраций гепсидина способствует повышению эффективности терапии АХЗ. Однако в настоящее время ни один препарат, действующий на систему гепсидин-ферропортин, не одобрен для клинического применения при АХЗ, хотя предлагались функциональные антагонисты гепсидина, действующие через ингибицию экспрессии цитокинов. Это моноклональные антитела (mAbs), некоторые другие препараты (гепарин, тоцилизумаб), а также сконструированные связывающие вещества на основе белка и РНК.

Так, перспективы лечения АХЗ при РА связывают с применением тоцилизумаба — антител к рецепторам

ИЛ-6 и, следовательно, опосредованного антагониста гепсидина, который разрешен к применению для лечения РА и ювенильного идиопатического артрита. Препарат эффективно снижает продукцию гепсидина и повышает уровень гемоглобина у пациентов с болезнью Каслмана, характеризующейся высоким уровнем ИЛ-6. Воспаление индуцирует экспрессию гепсидина, главным образом, через путь ИЛ-6/STAT3, который может быть блокирован антителами к рецепторам ИЛ-6. Тоцилизумаб применяли также у пациентов с карциномой почек и множественной миеломой, что приводило к снижению уровня гепсидина и увеличению гемоглобина в крови [2].

Еще одним снижающим уровень гепсидина агентом является гепарин. Экспрессия гепсидина в печени в основном регулируется костными морфогенетическими белками (BMP — bone morphogenetic proteins), которые также являются связывающими белками гепарина. Фактически гепарины являются супрессорами экспрессии гепсидина. Они действуют за счет ингибирования фосфорилирования белков SMAD1/Hamp (Hepcidin antimicrobial peptide) [38]. Было доказано ингибирующее действие гепарина на продукцию гепсидина у мышей и у небольшого количества госпитализированных больных, у которых подкожные инъекции фондапаринукса натрия ингибировали экспрессию гепсидина в печени и увеличивали биодоступность железа. Проблемой являлся только выраженный антикоагулянтный эффект препарата. С целью его устранения гепарины были химически модифицированы для изменения степени связывания антитромбина. Это было сделано с технологическим применением процессов окисления и восстановления или увеличением степени сульфатирования, в результате которых получены соответственно гликоловые расщепленные и суперсульфатированные гепарины. Было обнаружено, что наиболее эффективными являются суперсульфатированные гепарины (лабораторный код SSLMWH-19) с молекулярной массой до 4 кДа. Применение модифицированных гепаринсульфатов вызывает снижение экспрессии гепсидина *in vitro* и *in vivo* [38]. В настоящее время исследования данной группы соединений находятся на доклиническом этапе.

Синтезированы также антитела, которые блокируют связывание ферропортина с гепсидином, не влияя на функциональную активность ферропортина [26]. Метод высокопроизводительного скрининга позволил обнаружить связывание тиол-реактивного соединения фурсултиамина с Cys326-HS ферропортина, что предотвращало взаимодействие комплекса ферропортин-гепсидин и блокировало интернализацию ферропорта [21].

Новая группа препаратов, прямо ингибирующих, в том числе гепсидин, включает биосинтетические комплексы на основе белка и L-РНК (Spiegelmer, шпигельмеры). Одним из таких препаратов является стереоизомер олигорибонуклеотида лексапептид (лабора-

торный код пегилированного лексапептида NOX-H94) [15]. Лексапептид обладает высокой устойчивостью к гидролизу нуклеазами за счет наличия в составе L-рибозы вместо D-рибозы. Однако он быстро выводится почками за счет низкой молекулярной массы — недостаток, устранимый пегилированием. Лексапептид — аптомер, связывающийся с гепсидином и тем самым блокирующий его биологические функции, что подтверждено в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* [39].

Проведена I фаза клинических исследований лексапептида, причем продемонстрирована его безопасность и способность вызывать описанный фармакодинамический эффект [18]. Это было рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование препарата в однократных и повторных дозах у 64 здоровых добровольцев (45 мужчин и 19 женщин). Наблюдаемые нежелательные явления были в основном незначительными, преходящими и разрешались спонтанно. Пиковые концентрации гепсидина увеличивались дозозависимо, но молярная концентрация гепсидина никогда не превышала таковую для лексапептида [15].

Аналогичные дозозависимые изменения концентраций гепсидина — постоянное увеличение до насыщения связывающей способности лексапептида и дозозависимая пиковая концентрация наблюдались у яванских макак (лат. *Macaca fascicularis*), которым вводили антигепсидиновые антитела Ab 12B9m [47]. Эти данные свидетельствуют о том, что введение лексапептида не индуцирует выработку гепсидина, а гепсидин эффективно захватывается лексапептидом, что дополнительно подтверждается динамикой показателей обмена железа. Концентрации сывороточного ферритина увеличивались дозозависимо после однократного введения лексапептида [15]. В проводимом позже исследовании с введением эндотоксина (*Escherichia coli* LPS) здоровым добровольцам оценивали концентрацию гепсидина, которая повышалась в 4 раза, по сравнению с нормой. Однократного внутривенного введения лексапептида в дозе 1,2 мг/кг было достаточно для подавления активности гепсидина, наблюдавшегося в течение 1 сут [42].

При проведении фазы IIb клинических исследований NOX-H94 у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе и слабо отвечающих на лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином, наблюдалось значительное повышение концентраций сывороточного железа и гемоглобина. Подобные эффекты наблюдались и во время проведения фазы IIa исследований у онкологических больных [24].

Другой наиболее изученной перспективной группой соединений, которые, вероятно, будут использованы для лечения или коррекции АХЗ, являются антикалины. Это искусственные производные низкомолекулярных внеклеточных белков липокалинов, которые естественным образом связывают различные биологи-

ческие лиганды. Они, вероятно, смогут использоватьсь вместо моноклональных антител. В отличие от последних, антикалины в 8 раз меньше размером, состоят примерно из 180 аминокислот, что позволяет им проникать в межклеточное пространство тканей и связываться с молекулами малых размеров. Кроме того, в отличие от моноклональных антител, они устойчивы при температурах до 70 °C, их могут синтезировать бактерии, такие как *E. coli*, в больших количествах [10].

PRS-080 является запатентованным вариантом антикалина, который связывает гепсидин. Первая фаза исследований была проведена в Германии в 2016 г. с участием 24 добровольцев. Дизайн исследования — рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование. У пациентов, получавших PRS-080, в течение 1 ч после введения соединения наблюдалось заметное снижение уровня гепсидина в плазме, после чего наблюдалось дозозависимое повышение концентрации железа в сыворотке и насыщение трансферрина. У всех пациентов, получавших PRS-080, наблюдали статистически значимое увеличение уровня железа в сыворотке, по сравнению с плацебо ($p = 0,005$) [19, 21].

В 2017 г. в Германии начаты клинические исследования (II фаза) эффективности и безопасности PRS-080 у пациентов с ХБП. По опубликованным предварительным результатам, PRS-080 хорошо переносится больными и не вызывает серьезных побочных эффектов [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних десятилетий позволили установить, что многие железодефицитные состояния у пациентов связаны с нарушением эритропоэза в результате задержки железа в клетках ретикуло-эндотелиальной системы. Причиной этого состояния является увеличение в печени синтеза гепсидина под влиянием провоспалительных цитокинов. В последние годы в связи с широким применением метода иммуноферментного анализа и возможностью получения моноклональных антител проведен ряд исследований по определению уровня гепсидина при различных заболеваниях. Ключевым фактором при диагностировании железодефицитного состояния является определение типа дефицита железа: абсолютный (истинный) или функциональный. При абсолютном дефиците железа его назначение приводит к быстрому потреблению эритроидными клетками-предшественницами и активации эритропоэза, компенсируя тем самым анемию. В то же время у пациентов с функциональным дефицитом железа такое назначение будет безрезультативным при явных признаках нехватки железа. В клинической практике, как на амбулаторном этапе, так и в стационарном звене, зачастую не проводится достаточная и комплексная дифференциальная диагностика железодефицитного состояния. Врачами общей практи-

тики, терапевтами, онкологами и т.д. при обнаружении в анализах гипохромной анемии назначаются внутрь стандартные (учитывая клинические рекомендации по лечению ЖДА или инструкции по применению лекарственных препаратов) препараты железа в стандартных дозах, нередко без первичного и динамического контроля уровня ферритина. Отсутствие ответа на лечение препаратами железа нередко приводит врача к необходимости увеличения их дозировок, кратности и продолжительности приема, что в случае с анемией, связанной с хроническим воспалением и гиперпродукцией гепсидина, ведет к сохранению железодефицитного состояния, а иногда и к углублению анемии и развитию вторичного гемохроматоза. Последующее изменение способа введения препарата с перорального на парентеральный также может не привести к коррекции анемии и потребует назначения препаратов эритропоэтина, а при глубокой анемии нередко и к переливанию крови.

Таким образом, определение уровня гепсидина у больных с железодефицитными состояниями (анемия хронических заболеваний, железодефицитная анемия) как на этапе выявления анемии, так и до начала лечения, является диагностически важным параметром для выбора первичного способа лечения и определения нечувствительности отдельного пациента к лечению пероральными препаратами железа. Тенденцией настоящего времени является поиск новых лекарственных средств, мишенью которых являются основные патогенетические звенья анемии хронических заболеваний, в том числе ингибирование образования гепсидина. Однако большая часть таких перспективных лекарственных препаратов находится на стадии разработки или доклинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Н. А. Андреичев, Н. А. Балеева, *Рос. мед. ж.*, № 2, 50 – 55 (2014).
- Е. А. Галушко, Д. А. Беленький, Е. Н. Александрова, Л. Н. Кашникова, *Научно-практ. ревматол.*, 52(3), 19 – 24 (2012).
- П. Г. Кравчун, Н. Г. Рындина, А. Ю. Титова, *Ж. научных публикаций аспирантов и докторантов*, № 1, 110 – 113 (2013).
- Е. С. Лапина, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Ростов-на-Дону (2016).
- А. А. Левина, Т. В. Казюкова, Н. В. Цветаева и др., *Педиатрия*, № 1, 67 – 74 (2008).
- Д. А. Напалков, А. С. Панферов, Е. Н. Головенко, *Кардиол. и сердечно-сосуд. хирургия*, № 6, 65 – 68 (2009).
- Е. Л. Насонов, Е. Ю. Панасюк, С. Г. Булдаков и др., *Научно-практ. ревматол.*, № 2, 21 – 30 (2010).
- Е. С. Находнова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Москва (2018).
- Е. Н. Охотникова, Е. В. Поночевная, *Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол.*, № 5/6, 22 – 24 (2012).
- Д. З. Панахова, *Вестник гематол.*, 13(1), 33 – 39 (2017).
- О. А. Рукавицын, *Клин. онкогематол.*, 5(4), 296 – 304 (2012).
- J. Arezes, E. Nemeth, *Int. J. Lab. Hematol.*, 37(Suppl. 1), 92 – 98 (2015); doi: 10.1111/ijlh.12358.
- A. E. Armitage, L.A. Eddowes, U. Gileadi, et al., *Blood*, 118(15), 4129 – 4139 (2011); doi: 10.1182/blood-2011-04-351957.
- D. R. Ashby, D. P. Gale, M. Busbridge, et al., *Kidney Int.*, 75(9), 976 – 981 (2009); doi: 10.1038/ki.2009.21.
- M. Boyce, S. Warrington, B. Cortezi, et al., *Br. J. Pharmacol.*, 173(10), 1580 – 1588 (2016); doi: 10.1111/bph.13433.
- L. A. Cohen, L. Gutierrez, A. Weiss, et al., *Blood*, 116(9), 1574 – 1584 (2010); doi: 10.1182/blood-2009-11-253815.
- H. Z. Grotto, *Med. Oncol.*, № 25, 12 – 21 (2008); doi: 10.1007/s12032-007-9000-8.
- First-in-human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NOX-H94 [Электронный ресурс], ClinicalTrials.gov — database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world, Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01372137> (обращение 18.03.2020).
- First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of PRS-080 [Электронный ресурс], ClinicalTrials.gov — database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world, Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02340572> (обращение 18.03.2020).
- R. E. Fleming, W. S. Sly, *J. Clin. Invest.*, 108(4), 521 – 522 (2001); doi: 10.1172/JCI13739.
- E. Fung, E. Nemeth, *Haematologica*, 98(11), 1667 – 1676 (2013); doi: 10.3324/haematol-2013 – 084624.
- H. N. Hunter, D. B. Fulton, T. Ganz, H. J. Vogel, *J. Biol. Chem.*, 277(40), 37597 – 37603 (2002); doi: 10.1074/jbc.M205305200.
- Y. Kato, C. Takagi, J. Tanaka, et al., *Int. Med.*, 33(4), 193 – 197 (1994).
- A. Katsarou, K. Pantopoulos, *Pharmaceuticals (Basel)*, № 11, 127 (2018); doi: 10.3390/ph11040127.
- E. Kemna, P. Pickkers, E. Nemeth, et al., *Blood*, 106(5), 1864 – 1866 (2005); doi: 10.1182/blood-2005-03-1159.
- D. D. M. Leung, P. Luan, J. V. Manetta, et al., US 8183346. Washington, DC: U. S. Patent and Trademark Office (2012).
- A. Martinez-Ruiz, J. Sanchez-Mas, P. L. Tornel-Osorio, J. Perez-Fornieles, *Clin. Biochem.*, 45(16 – 17), 1455 – 1458 (2012); doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.05.011.
- R. T. Means Jr., *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 13(2), 151 – 162 (2000); doi: 10.1053/beha.1999.0065.
- E. Nemeth, E. V. Valore, M. Territo, et al., *Blood*, 101(7), 2461 – 2463 (2003); doi: 10.1182/blood-2002-10-3235.
- E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabayan, et al., *J. Clin. Invest.*, 113(9), 1271 – 1276 (2004); doi: 10.1172/JCI20945.
- G. Nicolas, C. Chauvet, L. Viatte, et al., *J. Clin. Invest.*, 110(7), 1037 – 1044 (2002); doi: 10.1172/JCI15686.
- G. Nicolas, L. Viatte, D.-Q. Lou, et al., *Nature Genetics*, 34(1), 97 – 101 (2003); doi: 10.1038/ng1150.
- K. Niizata, N. Tomosugi, T. Uehata, et al., *Nephrol. Dial. Transplant.*, 27(12), 4378 – 4385 (2012); doi: 10.1093/ndt/gfs322.
- C. H. Park, E. V. Valore, A. J. Waring, T. Ganz, *J. Biol. Chem.*, 276(11), 7806 – 7810 (2001); doi: 10.1074/jbc.M008922200.
- H. P. E. Peters, C. M. Laarakkers, D. W. Swinkels, J. F. Wetzel, *Nephrol. Dial. Transplant.*, № 25, 848 – 853 (2010); doi: 10.1093/ndt/gfp546.
- Phase 2a Study to Evaluate PRS-080 in Anemic Chronic Kidney Disease Patients [Электронный ресурс], ClinicalTrials.gov — database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world, Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03325621> (обращение 18.03.2020).

37. C. Pigeon, G. Ilyn, B. Courselaud, et al., *J. Biol. Chem.*, **276**(11), 7811 – 7819 (2001); doi: 10.1074/jbc.M008923200.
38. M. Poli, M. Aspertti, P. A. Ruzzennenti, et al., *Molecules: J. Synthetic Chem. Nat. Prod. Chem.*, April 8, **22**(4), 598 (2017); doi: 10.3390/molecules22040598.
39. F. Schwoebel., L. T. van Eijk, D. Zboralski, et al., *Blood*, **121**(12), 2311 – 2315 (2013); doi: 10.1182/blood-2012-09-456756.
40. D. W. Swinkels, J. F. Wetzel, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **23**(8), 2450 – 2453 (2008); doi: 10.1093/ndt/gfn267.
41. N. Taheri, G. Rosenthal, M. Mojerloo, M. Hadad, et al., *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, **26**(1), 34 – 38 (2015); doi: 10.4103/1319-2442.148730.
42. L. T. van Eijk, A. S. John, F. Schwoebel, et al., *Blood*, **124**(17), 2643 – 2646 (2014); doi: 10.1182/blood-2014-03-559484.
43. K. van der Putten, K. E. Jie, D. van den Broek, et al., *Eur. J. Heart Failure*, **12**(9), 943 – 950 (2010); doi: 10.1093/eurjhf/hfq099.
44. N. C. van der Weerd, M. P. Grooteman, M. J. Nube, et al., *Netherlands J. Med.*, **73**(3), 108 – 118 (2015).
45. D. A. Weinstein., C. N. Roy, M. D. Fleming, et al., *Blood*, **100**(10), 3776 – 3781 (2002); doi: 10.1182/blood-2002-04-1260.
46. G. Weiss, L. T. Goodnough, *New Eng. J. Med.*, № 352, 1011 – 1023 (2005); doi: 10.1056/NEJMra041809.
47. J. J. Xiao, W. Krzyzanski, Y. M. Wang, et al., *AAPS J.*, **12**(4), 646 – 657 (2010); doi: 10.1208/s12248-010-9222-0.
48. Y. Xu, X. Q. Ding, J. Z. Zou, et al., *J. Int. Med. Res.*, **39**(5), 1961 – 1967 (2011); doi: 10.1177/147323001103900542.

Поступила 24.08.20

THE ROLE OF HEPCIDIN IN THE DEVELOPMENT OF IRON DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC DISEASES AND METHODS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ANEMIA

E. E. Osipyan^{1*}, V. N. Drozdov¹, S. Yu. Serebrova^{1,2}, N. V. Shulyat'eva¹, and E. V. Shikh¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Petrovsky bul. 8/2, Moscow, 127051 Russia

* e-mail: lenaosipyan@gmail.com

One of the most important issues in clinical practice is related to the differential diagnosis of iron deficiency, aimed at selecting an adequate method for its pharmacological correction. Autoimmune and oncological diseases, and some chronic infectious are accompanied by anemic syndrome, the etiology of which is associated with the violation of erythropoiesis as a result of iron retention in the cells of the reticuloendothelial system in which hepcidin plays a significant role as a universal regulator of iron homeostasis. A current trend is the search for new drugs targeting the main pathogenetic links of anemia in chronic diseases, including the inhibition of hepcidin formation. However, most drugs are now still in development or under preclinical investigation of potential drugs.

Keywords: anemia; biomarker; hepcidin; iron deficiency condition; hepcidin inhibitor; chronic inflammatory diseases.